



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

T/NCY/2005/YAVO
(double)

DOUBLE

182080

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I
2005

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N° 37

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Madame BLAKA épouse YAVO Mariam

Le 25 Mai 2005

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS CHEZ LES PERSONNES AGÉES EN MÉDECINE DE VILLE. ENQUÊTE SUR LE SUIVI DES RECOMMANDATIONS EN CÔTE D'OR ET EN LORRAINE

Examineurs de la thèse :

M. Professeur François PAILLE
M. Professeur Alain GERARD
M. Professeur Pierre GILLET
M. Docteur Jean-Marc BOIVIN
Mme Docteur Bernadette HANESSE

Président
Juge
Juge
Juge
Juge





THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Madame BLAKA épouse YAVO Mariam

Le 25 Mai 2005

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS CHEZ LES PERSONNES AGÉES EN MÉDECINE DE VILLE. ENQUÊTE SUR LE SUIVI DES RECOMMANDATIONS EN CÔTE D'OR ET EN LORRAINE

Examineurs de la thèse :

M. Professeur François PAILLE
M. Professeur Alain GERARD
M. Professeur Pierre GILLET
M. Docteur Jean-Marc BOIVIN
Mme Docteur Bernadette HANESSE

Président
Juge
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
RÉÉDUCATION**

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Docteur Jean PAYSANT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

05^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF
Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET –
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

Cette thèse est la conclusion de dix années passées pleines de surprises et de bonheur. Je tiens à rendre hommage à des grands hommes du combat sur les discriminations raciales pour que le droit à la différence existe, avec un devoir de ressemblance :

"I have a dream that one day this nation will rise up
and the out the true meaning of its creed. We hold
these truths to be self-evident that all men are created
equal"

by **Martin Luther King, Jr.** I have a dream.

Delivered on the steps at the Lincoln Memorial Washington D.C. on August 28,1963.

A notre Maître et Président de thèse :

Monsieur Le Professeur François PAILLE
Professeur de Thérapeutique (option clinique)

Vous nous avez fait un très grand honneur de présider notre jury de thèse.

Nous vous sommes reconnaissants de vos éminentes qualités pédagogiques que vous nous avez accordées lors de notre résidanat.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge :

Monsieur Le Professeur Alain GÉRARD
Professeur de Réanimation Médicale

Nous vous remercions de nous avoir redonné confiance et motivation lors d'un premier stage d'externe plein de doutes et d'interrogations où nous avons pu apprécier votre haute compétence et bénéficier de la qualité de votre enseignement.

Nous exprimons notre profonde reconnaissance d'avoir accepté de juger notre travail.

A notre Maître et Juge :

Monsieur Le Professeur Pierre GILLET
Professeur de Pharmacologie Fondamentale et de Pharmacologie Clinique

Nous vous remercions pour votre disponibilité et pour l'honneur de votre attention ce travail, dont vous avez accepté d'être juge.

A notre Juge :

Monsieur Le Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur en Médecine Générale

Nous vous sommes extrêmement reconnaissant d'avoir encadré notre travail .

Vos conseils nous ont été précieux .

Nous vous remercions pour le temps que vous nous avez accordé.

A notre Juge :

Madame Le Docteur Bernadette Hanesse
Praticien Hospitalier en Gériatrie

Nous vous sommes tout particulièrement reconnaissants pour votre disponibilité, votre soutien moral et vos encouragements mêlés d'une extrême gentillesse.

Nous vous prions d'accepter nos remerciements et assurons de notre respectueuse reconnaissance.

Maintenant en dix années de cursus universitaire, j'ai eu des professeurs formateurs et qui ont su me marquer par leurs connaissances et par leur humilité. Je ne peut malheureusement pas toutes les citer mais je leur dis un grand merci.

REMERCIEMENTS

A mes parents,

Mes parents, Danielle Petitdant et Méhoué Blaka, m'ont toujours encouragé à poursuivre des études. Ils m'ont toujours soutenu dans ces dix longues années et je tiens à les remercier pour leur amour et leur précieux soutien à mes côtés tout au long de mon cursus et de ma thèse.

A mon époux,

A mon amour, mari et complice dans la vie, Eugène pour les moments de bonheur passés ensemble, pour son aide précieuse et irremplaçable dans ce travail de recherche. Je ne peux oublier ma fille Léa qui m'apporte joie et plaisir.

A mes frères et sœur, amis et belle-famille,

Pour tous les moments de joie à leurs côtés, leurs encouragements et les moments parfois difficiles.

A monsieur Renaud Fay Statisticien

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez manifesté pour le test statistique de ce travail.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou de la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

I.	INTRODUCTION	19
II.	LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON-STEROIDIENS ET LEURS EFFETS DELETERES	21
A.	PHARMACODYNAMIE : CLASSIFICATIONS MODE D'ACTION DES AINS	21
1.	<u>Classifications</u>	21
2.	<u>Mécanismes et sites d'action</u>	27
3.	<u>Les prostaglandines : un site d'action commun</u>	28
a)	Structure chimique	28
b)	Activités pharmacologiques " in vivo "	28
(1)	Tube digestif	29
(2)	Muscle lisse vasculaire et bronchique	29
(3)	Agrégation plaquettaire	30
(4)	Circulation rénale et équilibre hydroélectrolytique	30
(5)	Pression artérielle	30
(6)	Effet sur l'utérus gravide	31
B.	LES EFFETS INDESIRABLES DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON-STEROIDIENS (AINS)	31
1.	<u>Effets secondaires digestifs</u>	31
a)	Gastro-duodénaux	31
(1)	Mécanismes de la toxicité gastrique	31
(2)	Effets gastro-duodénaux	33
b)	Intestinaux	37
(1)	Mécanismes de la toxicité intestinale	37
(2)	Effets indésirables sur l'intestin grêle	38
(3)	Effets indésirables sur le colon	39
2.	<u>Effets secondaires hépatiques</u>	41
a)	Mécanismes de l'hépatotoxicité	41
b)	Effets indésirables sur le foie	41
3.	<u>Effets secondaires rénaux</u>	42
a)	Mécanismes de la néphrotoxicité	42
b)	Effets indésirables rénaux	43
4.	<u>Effets secondaires cutanés</u>	46
5.	<u>Effets secondaires neuropsychiques et sensoriels</u>	46
6.	<u>Effets secondaires sur la pression artérielle</u>	47
a)	Mécanismes de l'élévation de la pression artérielle	48
b)	Epidémiologie des données chez les sujets âgés	48

C. CAS PARTICULIER : LES INHIBITEURS COX-2 SELECTIFS(COXIBS)	50
1. <u>Approche pharmacologique</u>	50
a) Les isoformes des cyclo-oxygénases	50
b) Classification des AINS selon la sélectivité d'inhibition des COX	51
2. <u>Effets indésirables des COXIBS chez les sujets âgés</u>	52
a) Effets secondaires digestifs	53
(1) Toxicité gastro-duodénale	54
(2) Toxicité intestinale	55
(3) Cicatrisation des ulcères gastro-duodénaux	55
(4) Toxicité hépatique	55
b) Effets indésirables rénaux	56
(1) Localisation intra-rénale de la cyclo-oxygénase	56
(2) Effets indésirables rénaux	56
c) Effets indésirables cardiovasculaires	57
d) Agrégation plaquettaire et thrombose	58
 D. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	 59
1. <u>Interactions pharmacodynamiques</u>	59
2. <u>Interactions pharmacocinétiques</u>	62
a) Action d'autres médicaments sur les AINS	62
b) Action des AINS sur d'autres médicaments	63
 III. LES PERSONNES AGEES : POLYMEDICATION ET IATROGENIE	 65
 A. DEFINITION DE LA PERSONNE AGEE	 65
ET DONNEES DEMOGRAPHIQUES	
1. <u>Généralités</u>	65
2. <u>Données démographiques et consommations médicamenteuses des personnes âgées</u>	66
3. <u>Polymédication chez les personnes âgées</u>	67
4. <u>Automédication des personnes âgées</u>	68

B. PHARMACOLOGIE DU MEDICAMENT CHEZ LA PERSONNE AGE	69
1. <u>Susceptibilité du sujet âgé aux effets indésirables– risque de iatrogénie</u>	69
2. <u>Modifications physiopathologiques</u>	69
3. <u>Modifications pharmacocinétiques</u>	71
a) L'absorption est inchangée avec l'âge	72
b) Distribution	72
c) Métabolisme et élimination hépatique	73
d) Elimination rénale	73
4. <u>Modifications pharmacodynamiques</u>	74
a) Diminution du nombre des récepteurs chez le sujet âgé	74
b) Réponse cellulaire au niveau du système nerveux central et du système cardio-vasculaire	75
c) Régulation homéostatique	75
C. CONSEQUENCES PARTICULIERES DE LA PRESCRIPTION DES AINS CHEZ LE SUJET AGE	76
D. RECOMMANDATIONS DE PRESCRIPTIONS CHEZ LA PERSONNE AGE	77
1. <u>RMO parue au J.O. le 14/11/1998 :</u> Prescriptions des anti-inflammatoires non stéroïdiens (Annexe 2)	77
2. <u>ANDEM 1996 : Recommandations et Références –</u> Anti-inflammatoires non stéroïdiens (Annexe 3)	77
3. <u>ANAES - ANDEM 1996 : Recommandations et Références</u> Prescriptions pluri-médicamenteuses chez la personne âgée de plus de 70 ans (Annexe 4)	78
IV. MATERIEL ET METHODE	80
A. PRESENTATION DE L'ETUDE GLOBALE	80
1. <u>Objectif de l'étude globale</u>	80
2. <u>Déroulement de l'étude globale</u>	80
B. OBJECTIF DE L'ETUDE	81
1. <u>Objectif principal</u>	81
2. <u>Objectifs secondaires</u>	81
C. CRITERES D'INCLUSION ET CRITERES DE NON-INCLUSION	81
D. ANALYSE DE DONNEES	82

V. RESULTATS	83
A. RÉSULTATS DE L'ENSEMBLE DU FICHIER PHARMACIE COTE D'OR ET PHARMACIE LORRAINE	83
1. <u>Nombres de pharmacies participantes- Nombres d'ordonnances remplissant les critères d'inclusions (Annexe 5 et Annexe 6)</u>	83
2. <u>Le malade</u>	84
3. <u>La prescription</u>	86
a) Spécialité du prescripteur	86
b) Nombre de médicaments par ordonnances	87
c) Durée de la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens	88
(1) Renouvellement des ordonnances	88
(2) Durée de prescription	89
d) Nature de l'anti-inflammatoire non stéroïdien	90
(1) Nature de l'anti-inflammatoire non stéroïdien	90
(2) Famille chimique de l'anti-inflammatoire non stéroïdien	93
(3) Demi-vie de l'anti-inflammatoire non stéroïdien	94
(4) Posologie de l'anti-inflammatoire non stéroïdien (par rapport aux doses recommandées chez l'adulte)	95
(5) Posologie AINS (1/2 dose chez les patients de plus de 70 ans par rapport aux doses recommandées chez l'adulte)	96
e) Prescriptions respectant les recommandations officielles	96
(1) Ordonnances contenant des AINS de demi-vie courte et de durée de traitement inférieure à 10 jours	97
(2) Ordonnances contenant des AINS de demi-vie courte et des AINS à demi-dose (recommandée chez les personnes âgées ≥ 70 ans)	98
(3) Ordonnances contenant des AINS à demi-dose (recommandée chez les personnes âgées ≥ 70 ans) et de durée inférieure à 10 jours	99
f) Prescriptions associées	100
(1) Co-prescriptions avec protecteurs gastriques	100
(2) Co-prescriptions à effets délétères	101

B. RESULTATS GLOBAUX PHARMACIES LORRAINE ET DE CÔTE D'OR	102
1. <u>Conformité aux recommandations officielles en matière de durée</u>	102
2. <u>Conformité aux recommandations officielles en matière de demi-vie</u>	104
3. <u>Conformité en matière de demi-dose chez le sujet âgé de plus de 70 ans (ne faisant pas partie des recommandations officielles)</u>	106
4. <u>Conformité aux recommandations officielles en matière de prescriptions associées</u>	108
a) Co-prescriptions avec protecteurs gastriques	108
b) Co-prescriptions à effets délétères	108
VI. DISCUSSION	110
A. DUREE DE PRESCRIPTION DES AINS	109
B. NATURE DES AINS UTILISE (DEMI-VIE)	110
C. PREVENTION DES RISQUES IATROGENES	111
D. DIFFERENCES ENTRE LES RESULTATS EN CÔTE D'OR ET EN LORRAINE	113
VII. CONCLUSION	115
VIII. BIBLIOGRAPHIE	116
IX. ABREVIATIONS	132
X. ANNEXES	133





I. INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comptent parmi les médicaments les plus couramment prescrits en France et dans le monde. Plus de 318 millions de personnes dans le monde souffrent de douleurs chroniques des pathologies ostéo-articulaires dégénératives. En 1938, d'après les données de Florent C. et Desaint B. [52] il y a eu **24 millions de prescriptions**, plus de **60 millions de boîtes d'AINS vendues** et plus de **50 % des prescriptions d'AINS étaient faites chez des malades de plus de 65 ans**. Chaque année, le nombre de prescriptions contenant des AINS est estimé à 70 millions aux U.S.A, 20 millions en G.B. et plus de 10 – 11 millions au Canada et en Australie. En 2001 d'après les données du National Survey of Medical Prescriptions, Clinard F. [153 ; 154] estime que **30 millions d'individus en France utilisaient des AINS** contre la douleur, les accidents musculaires et osseux, les dysménorrhées, l'ostéoarthrite et les inflammations d'origine rhumatoïde. Cela représentait **8 % de toutes les prescriptions des médecins français**. Les médecins généralistes étaient alors responsables de 90 % de ces prescriptions. Ils sont donc les plus concernés et au premier plan dans la prise en charge des personnes âgées de plus de 60 ans sous AINS.

Dans le même temps, le nombre de prescriptions des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (COX-2 sélectifs ou COXIBS) a été en France de l'ordre de 6 millions [23]. La méconnaissance des risques est d'autant plus préoccupante que plusieurs AINS tels l'ibuprofène et le kétoprofène peuvent être délivrés en pharmacie sans ordonnance et que la prise d'aspirine est banalisée. De ce fait, le nombre de sujets exposés aux effets indésirables est considérable et cela explique que les **AINS soient au premier rang de la pathologie iatrogène médicamenteuse**. Le traitement AINS chez le patient âgé est un sujet d'actualité du fait de la proportion croissante de la population des personnes de plus de 65 ans, du fait de la plus grande fréquence des maladies rhumatismales à partir de cet âge (ostéoporose, arthrose), et du fait du risque digestif important (ulcères gastriques, perforations digestives ou hémorragies) risquant de mettre en jeu le pronostic vital à partir de cet âge.

En 1999, dans une enquête de Moore N. et al. [175] concernant les motifs de consultations et la consommation médicamenteuse chez 4643 patients, les coûts en excès estimés associés à la prise des AINS étaient, rapportées sur l'année pour toute la France, de **5 à 8 millions d'Euros pour les consultations de spécialistes ou de généralistes en rapport avec des effets indésirables**, et de plus de **100 millions d'Euros pour les médicaments co-prescrits** majorant les risques d'effets secondaires. 33 pour cent des utilisateurs d'AINS prenaient des adjuvants pour prévenir la survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux.

Grâce à une enquête de cohorte au New Jersey sur plus de 40 000 patients de plus de 65 ans, Solomon D.H. et al. [174], ont pu conclure que le coût important des effets indésirables dus aux AINS est modeste chez des patients à faible risque, mais beaucoup plus important chez des patients ayant des risques spécifiques (il considère cinq risques d'hémorragies digestives : âge > 75 ans, des antécédents d'hémorragies digestives, des antécédents d'insuffisance cardiaque, prise de warfarine associée, et de corticostéroïdes associés).

Selon des études réalisés en G.B. avec Blower A.L. et al. [142], en France avec Pouyanne P. et al. [139 ; 140 ; 141] et aux USA avec Lazarou J. et al. [143], un grand nombre d'hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments sont imputables aux AINS. En G.B. sur 65 000 urgences gastro-intestinales par an, 12 000 sont attribuées à l'utilisation des AINS (dont 2230 décès) [142]. En 1997, dans l'enquête Française des centres de pharmacovigilance, **11 % des effets indésirables responsables d'hospitalisations en hôpitaux publics français** (dans les services de médecine, chirurgie et long séjour publics) **étaient dues à des AINS** [139].

La Conférence Nationale de Santé a, ainsi depuis 1997, dans ses 10 priorités retenue la réduction de l'incidence des accidents iatrogènes évitables, médicamenteux ou non médicamenteux. L'URCAM de Bourgogne a ainsi été l'une des pionnières en 2001 à étudier la pratique des prescriptions d'AINS chez la personne âgée de plus de 70 ans [151 ; 152] et de la comparer à un référentiel associant recommandations et références médicales de l'ANDEM. Elle a surtout évalué des actions de suite [152] comme par exemple la diffusion de la liste des AINS de demi-vie courte, un disque de la formule de Cockcroft afin de sensibiliser les médecins prescripteurs d'AINS.

Afin d'évaluer si les recommandations en matière de prescriptions des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont bien suivies, une enquête prospective d'observation sur la prescription des AINS a été réalisée en 1999 en Côte d'Or et en Lorraine auprès de pharmaciens de ville et de médecins de ville pendant une période donnée. Cette enquête a pour objectif principal de **vérifier si les recommandations inhérentes à la prescription d' AINS chez la personne âgée de plus de 65 ans** [définies par l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM, aujourd'hui ANAES)] **sont observées en médecine de ville**, au regard de l'utilité de la prescription et des précautions à prendre en compte pour éviter à la fois le risque iatrogène [12], la 'iatropolypathologie' et leurs conséquences en terme de coûts d'hospitalisations.

II. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS

A. PHARMACODYNAMIE : CLASSIFICATION – MODE D’ACTION DES AINS

1. Classification

Les AINS constituent une classe thérapeutique chimiquement hétérogène, correspondant en réalité à un vaste groupe de molécules qui possèdent des propriétés complexes mais fondamentales : **antipyrétiques, anti-inflammatoires et analgésiques**. Plusieurs classifications ont été proposées, basées soit sur la structure des AINS, soit sur leur puissance, soit encore sur leurs modalités d’action, et depuis l’arrivée sur le marché en France en 1999 et 2000 des COXIBS : sur leur sélectivité anti-COX.

La classification par famille chimique des AINS est retrouvée dans le dictionnaire VIDAL [2], dans les publications de Bannwarth [7] et de Pawlotsky [5]. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des acides faibles liposolubles qui étaient répartis alors en 8 groupes selon leur noyau chimique de base : les *salicylés* (acide acétylsalicylique...), les *propioniques* (ibuprofène, kétoprofène, naproxène, flurbiprofène...) et les *arylacétates* (parfois réunis sous le terme d’arylcarboxyliques ou phénylacétiques) (diclofénac..), les *fénamates* ou anthraliniques (acide nifluminique...), les *indoliques* (indométacine ...), les *oxicams* (ténoxicam, piroxicam...), les *pyrazolés* (phénylbutazone) et les *sulfonanilides* (autres AINS) (nimésulide) (Tableau 1).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COXIBS) sont apparus depuis le début des années 1990. En France, deux molécules ont été commercialisées jusqu’en septembre 2004, le célécoxib et le rofécoxib, dévolues au traitement symptomatique de l’arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde. Le rofécoxib a été retiré du marché mondial le 30 septembre 2004 [177](confère chapitre II) C)).



TABLEAU 1 : AINS - principales formes orales, rectales et intramusculaires .
Posologies chez l'adulte jeune.

Famille chimique	Dénomination Commune internationale	Dénomination commerciale	Présentation dosage	Posologie Quotidienne Recommandée Chez l'adulte jeune	Demi-vie D'élimination	Liste
SALICYLE	Ac. Acétylsalicylique Acétylsalicylate de lysine	Aspégic Bayer Aspégic Upsa Aspégic	Cp 500 mg Cp eff. 1g Sach. 0,5-1g	3 à 6 g	20 minutes (dose dépendante)	Hors liste
	Carbasalate calcique + métoclopramide	Cephalgan/Solupsan	Sach. (900mg ,10mg)	1à 2 sachets		II
	Diflunisal	Dolobis	Cp 250 mg	0,5 - 1 g	8 - 12 heures	II
PROPIONIQUE	Ibuprofène	Brufen Advil ou Nureflex Antarène	Cp 400 mg/suppo 500 mg Cp 200 – 400 mg Cp 100 – 200 – 400 mg	1200(<i>moy</i>)-2400mg(<i>max</i>) 1200mg	2 heures	II Hors liste
	Fénoprophène	Nalgésic	Cp 300 mg	900 - 1500mg	2 heures	II
	Flurbiprofène	Antadys ou Cébutid Cébutid LP	Cp 50-100 mg Gél. 200 mg LP	100 - 300mg 200mg	4 heures	II
	Kétoprofène	Profénid ou Kétum	Cp 100 mg-Gél 50 mg	150 - 300mg	1.5 - 2 heures	II
		Topfena	Gel 50mg	150 - 300mg	1.5 - 2 heures	
		Topfena LP	Gel 100 mg LP- 200 mg LP	200 mg		
		Bi-profénid	Cp 150 mg	150 - 300 mg	3,6 heures	II
		Profénid LP ou KétumLP	Cp ou Gél 200 mg LP	200 mg	1,5 - 2 heures	II
	Naproxène	Nureflex LP Toprec	IM 100 mg/ IV 100 mg Cp 300 mg LP Cp 25 mg	1200 mg 25 - 75 mg	1,5 - 2 heures 1,5 - 2 heures	II II
	Naproxène sodique	Naprosyne	Cp 250-500-750 –1000 mg Suppo 500 mg	500 - 1000 mg	15 heures	II
		Alève Apranax	Cp 220 mg Cp 275-550-750 mg Suppo 500 mg	220 – 440 mg 550 - 1100 mg	13 heures 13 heures	II II
	Ac. Tiaprofénique Alminofène	Surgam	Cp 100 – 200 mg	300 - 600 mg	1,5 – 2,5 heures	II
		Minalfène	Cp 300 mg	600 - 900 mg	3 heures	II
FENAMATE	Ac. Niflumique	Nifluril	Gél. 250 mg Suppo 700 - 400mg(Enf)	500 - 1500 mg	4 – 6 heures	II
	Ac. Méfénamique	Ponstyl	Gél 250 mg	500 - 1500mg	2 – 4 heures	II

TABLEAU 1 : AINS - principales formes orales, rectales et intramusculaires .

Posologies chez l'adulte jeune.

Famille chimique	Dénomination Commune internationale	Dénomination commerciale	Présentation dosage	Posologie Quotidienne Recommandée Chez l'adulte jeune	Demi-vie D'élimination	Liste
ARYLACETATE	Diclofénac	Voldal ou Voltarène Voltarène LP	Cp 25-50-100 mg Cp 75-100 mg LP Suppo 100 – 25 (Enf)mg IM 75 mg Granulés 50 mg	75 - 150 mg 75 - 150 mg – 100mg(LP)	1 – 2 heures	II
		Flector		50 - 150 mg	1 – 2 heures	II
	Nabumétone Diclofénac+ misoprolol	Nabucox Artotec	Cp 1000 mg Cp 75mg / 0,2mg 50mg/ 0,2mg	1000 - 2000mg 75 - 150mg	20 - 24 heures 1 – 2 heures	I I
INDOLIQUE	Indométacine	Indocid	Gél 25mg Suppo 50-100 mg	50 - 200 mg	2 – 12 heures	I
		Chrono-indocid	Gél 75 mg	75-150 mg		I I
	Sulindac Etodolac	Arthrocline Lodine Lodine LP	Cp 100 – 200 mg Cp 200-300mg Cp 400 mg LP	200 - 400mg 400 - 600mg 400 mg (LP)	8 – 16 heures 7 heures	I I
OXICAM	Piroxicam β-cyclodextrine Piroxicam	Brexin ou Cycladol Inflacel ou Olcam Feldène ** Flexirox	Cp 20 mg Gél 10-20 mg Suppo 20 mg IM 20 mg Lyoph 20 mg	20 - 40 mg 20 - 40 mg	50 heures 50 heures	I I
		Proxalyoc		20 - 40 mg	50 heures	I
	Ténoxiam	Tilcotil	Cp 20 mg Suppo 20 mg IM 20 mg	10 - 20 mg	70 heures	I
	Méloxicam	Mobic	Cp 7,5-15 mg Suppo 7,5-15 mg IM 15 mg (retiré)	7,5 - 15 mg	20 heures	I
PYRAZOLE	Phénylbutazone	Butazolidine	Cp 100 mg Suppo 250 mg	200 - 600mg	75 heures	I
SULFONANILIDE	Nimésulide	Nexen	Cp 100 mg	200 mg	2 - 5 heures	I
COX-2	Célécoxib	Célébrex	Gél. 100mg - 200 mg	200 – 400 mg	11 heures	I
	Rolcecoxib	Vioxx (Retiré du marché 30/09/2004)	Cp 12,5 mg – 25 mg	12,5 – 25 mg	17 heures	I

Cp=comprimés ; Gél=gélules ; Sach.=sachet poudre ; Cp eff = comprimés effervescents.

Liste I, ceux dont les risques sont les plus importants, souvent avec une demi-vie longue, dont les indications sont donc les plus limitées (situations où les autres échouent parfois).

Liste II, ceux dont les risques sont acceptables lorsqu'on a besoin d'un anti-inflammatoire dans une indication comme la

douleur des dysménorrhées en prise discontinue itérative, par exemple.

Les dérivés aryl-carboxyliques et la plupart des fénamates.

Hors liste (HL): des spécialités de certains AINS qui, à certaines doses au moins, semblent présenter un risque suffisamment limité et contrôlable pour pouvoir être utilisés sans prescription médicale. Les doses d'AINS quand ils sont utilisés comme antalgiques sont inférieures de moitié (environ) aux doses anti- inflammatoires.

Les salicylés parce que tout le monde « sait » les utiliser.

L'ibuprofène et le kétoprofène , à doses antalgiques.

Cette classification a pour avantages :

- de regrouper les anti-inflammatoires non stéroïdiens d'une même famille et d'éviter la prescription d'une molécule de la même famille en cas d'allergie ou d'intolérance vraie. Chez la personne âgée victime de 'polypathologies' et soumise à des associations médicamenteuses qui accroissent les risques iatrogènes, la prescription d'AINS doit être personnalisée en tenant compte de l'âge physiologique du patient, des médications associées, des caractères pharmacocinétiques du produit utilisé, de la durée d'administration et de la voie d'administration [8].

- d'individualiser la phénylbutazone, dont l'une des principales précautions d'emploi est le risque d'accidents hémorragiques graves, voire mortels, tels que l'agranulocytose, un effet de potentialisation des anti-vitamines K (AVK), un risque de rétention hydrosodée ainsi que le risque de toxicité rénale, hépatique, cutanée et digestive.

Mais en fait cette classification chimique a peu d'intérêt pour la détermination du choix de l'AINS car elle ne préjuge ni de leur efficacité, ni de leur toxicité. De plus, aucunes données à l'heure actuelle ne permettent de dire s'il existe des différences d'efficacité mais surtout une réduction des risques digestifs des AINS selon la voie d'administration. Les recommandations en 1996 de l'ANAES [1] insistent sur la nécessité de rester vigilant sur la quantité et la durée de prescriptions surtout chez les sujets de plus de 70 ans ou à risque de complications rénales.

Depuis 1988 environ, des éléments nouveaux modifient cette classification. On sait maintenant qu'il existe deux iso-enzymes de la cyclo-oxygénase et que les AINS actuels peuvent agir inégalement sur chacune d'entre elles. Jouzeau [28] décrit l'arrivée de cette nouvelle génération d'anti-inflammatoires non stéroïdiens qui allait bouleverser nos concepts : COX-1 apparaît comme une iso-enzyme constitutionnelle et ubiquitaire ayant un rôle physiologique (gastroprotection, régulation de l'hémostase et de l'hémodynamique rénale....) alors que COX-2 se présente comme une iso-enzyme inductible d'adaptation à des agressions diverses qui mène à des prostaglandines pathogènes [9 ; 27]. Elle est exprimée à l'état basal que dans de rares tissus comme la prostate et le cerveau, par contre elle est exprimée de façon quasi-ubiquitaire en situation inflammatoire.

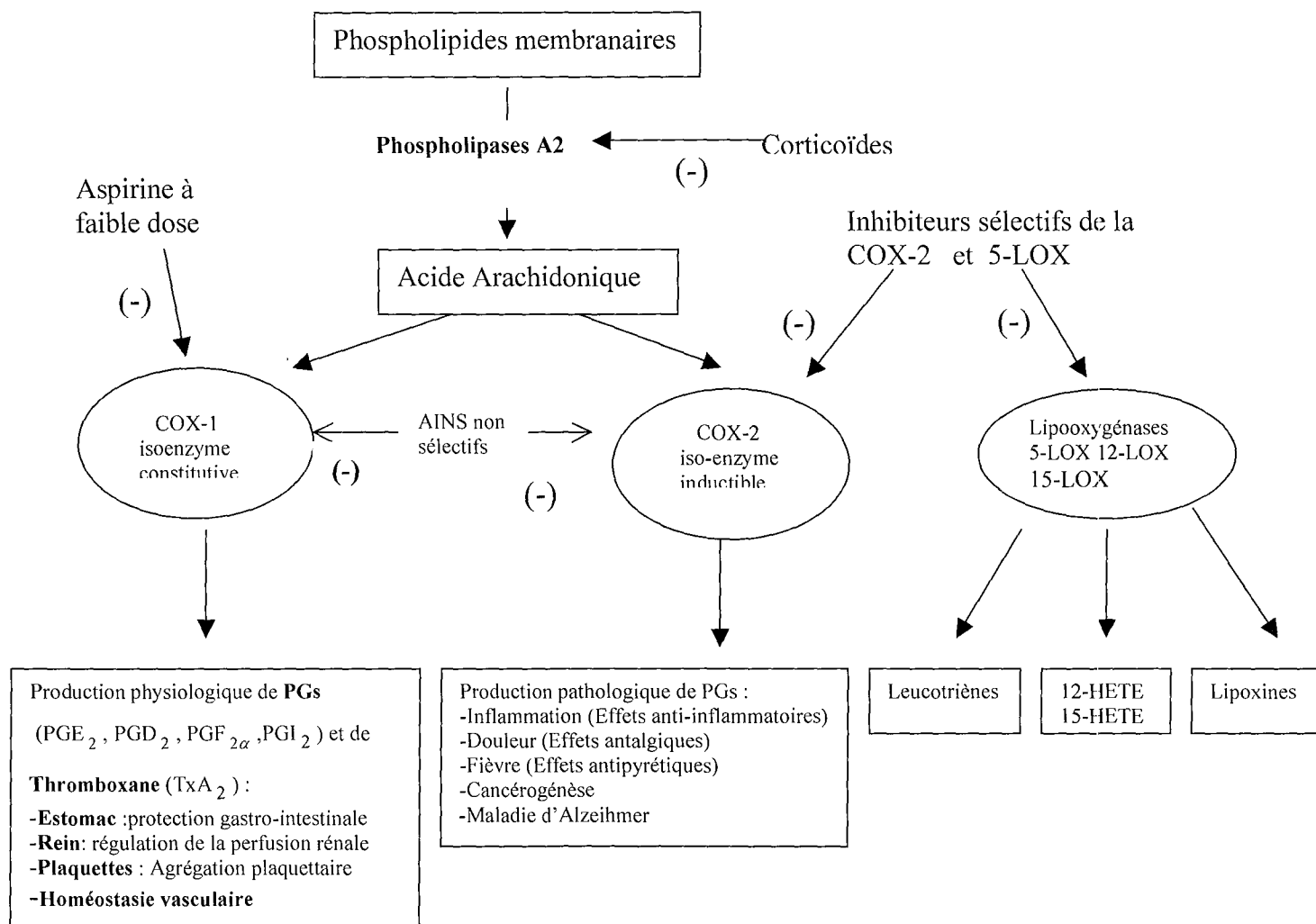
Le gène de COX-2 est alors activé par des facteurs de croissance et des cytokines pro-inflammatoires, des liposaccharides bactériens [19 ; 25 ; 26 ; 27 ; 28]. COX-2 est impliqué dans les différentes réponses physiologiques sous contrôle hormonal (ovulation, nidation, travail utérin, métabolisme osseux, métabolisme hydrosodée), mais aussi dans l'inflammation, la douleur, la fièvre et même la carcinogénèse de la maladie d'Alzheimer [117].

Ainsi, on comprend que COX-2 est majoritairement responsable de la production exagérée de prostaglandines en situation inflammatoire. Par conséquent, l'essentiel des propriétés thérapeutiques des AINS, à l'exception de l'effet anti-thrombotique, semble lié à l'inhibition de COX-2, et certains de leurs effets indésirables (digestifs notamment) sont dus à l'inhibition de COX-1. Mais on verra dans le chapitre des effets indésirables des AINS qu'aujourd'hui **l'inhibition sélective des iso-enzymes ne permet pas d'aboutir à une dissociation complète des effets bénéfiques et des effets indésirables** (Figure 1, théorie des COX).

Ainsi l'industrie pharmaceutique a développé des molécules inhibant sélectivement COX-2 dans le but d'obtenir des anti-inflammatoires puissants, mais respectant la synthèse via COX-1 des prostanoïdes physiologiques, c'est à dire avec une tolérance digestive et rénale accrue et n'étant pas douées de propriété anti-agrégante plaquettaire. Cette ' théorie des COX ' a permis à un groupe international d'étude de COX-2 de classer les AINS selon leur sélectivité en 4 catégories [31] :

- les inhibiteurs sélectifs de COX-1 correspondant à l'aspirine à faible dose.
- les inhibiteurs non sélectifs des COX correspondant à la majorité des AINS classiques et à l'aspirine à forte dose, qui lorsqu'elle est prescrite à visée anti-thrombotique, se comporte comme un inhibiteur sélectif de COX-1 selon la posologie.
- les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 correspondent en France au célécoxib et au rofécoxib (retiré du marché international le 30 septembre 2004). Ce sont des molécules qui inhibent l'activité COX-2 mais n'ont pas d'effet sur l'activité COX-1 aux doses thérapeutiques utilisées.
- les inhibiteurs préférentiels de la COX-2 correspondent au méloxicam et au nimésulide. Leur tolérance digestive est améliorée par rapport aux AINS classiques mais le risque digestif grave (ulcère perforant ou hémorragies digestives) pas nul.

Figure 1- Métabolisme de l'acide arachidonique et sites d'actions des différents types d'inhibiteurs de cyclooxygénase.



AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens ; COX : cyclooxygénase. LOX : Lipooxygénases

PGs : prostaglandines : PGE_2 : prostaglandines E_2 , $PGF_{2\alpha}$: prostaglandines $F_{2\alpha}$, PGI_2 : prostacycline I_2 ,

PGD_2 : prostaglandines D_2

12-HETE : 12-hydroxyeicosatétraénoïque

2. Mécanismes et sites d'action

Suite aux travaux de Vane en 1971 [21], on sait que les **AINS diminuent la biosynthèse des prostaglandines en inhibant une enzyme, la cyclo-oxygénase (COX)**, capable de bio-transformer un acide gras issu des phospholipides membranaires : l'acide arachidonique. Les AINS bloquent la cyclo-oxygénase, enzyme responsable de la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines (ils n'agissent pas sur la voie de la lipooxygénase et augmente donc la synthèse des leucotriènes). Alors que les corticoïdes (ou anti-inflammatoires stéroïdiens), agissent en bloquant la phospholipase A2, (ils inhibent donc les 2 voies métaboliques de l'acide arachidonique).

En inhibant la cyclooxygénase, les AINS s'opposent à la synthèse des prostaglandines, prostacyclines et du thromboxane A2. Cet effet anti-prostaglandine explique leur action anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique et anti- agrégante aux doses usuelles, ainsi que leurs effets indésirables, moins constants aux doses thérapeutiques [10].

L'**action analgésique** des AINS s'exerce à la fois au niveau périphérique et central mais les effets périphériques dominant [11]. Très différents des morphiniques, leur action analgésique est habituellement associé à leur effet anti-inflammatoire et repose essentiellement, mais non exclusivement sur l'inhibition de la cyclo-oxygénase dans les tissus étant le siège d'une réaction inflammatoire. L'action essentielle des AINS est d'annuler l'hyperalgésie provoquée par une réaction inflammatoire, ce qui contraste avec les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS ou glucocorticoïdes) qui agissent indirectement et moins rapidement, en diminuant l'œdème inflammatoire local.

Effet anti-inflammatoire. Le rôle des prostaglandines, classe de médiateurs la plus étroitement impliquée dans les propriétés pharmacologiques des AINS, est de produire une vasodilatation et d'augmenter la perméabilité vasculaire lors d'une réaction inflammatoire. Cependant l'effet anti-inflammatoire des AINS reste modéré, soulageant parfois la douleur mais pas le cours de la maladie.

Effet anti-pyrétique. En cas de fièvre, il se produit la libération de **l'interleukine-1** (pyrogène endogène) par les leucocytes, celui-ci agit directement sur le centre thermorégulateur dans l'hypothalamus pour augmenter la température corporelle. Cet effet est associé à une augmentation du taux des prostaglandines cérébrales (qui sont pyrogènes) .

Mais l'effet analgésique ne doit pas être réduit au seul effet anti-inflammatoire. Il est probable que d'autres mécanismes d'action interviennent, indépendants des COX, aux niveaux spinal et supra-spinal. Cela expliquerait les effets différents de certains AINS. Un effet anti-analgésique propre impliquant le NO (monoxyde d'azote, puissant vasodilatateur, pouvant exercer un effet protecteur sur la muqueuse gastro-intestinale) ainsi que les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) est discuté [29].

3. Les prostaglandines (PG) : un site d'action commun

a) Structure chimique

Les prostaglandines appartiennent à la **famille des Eïcosanoides**. Sont classés sous le terme de eïcosanoides : les *prostaglandines*, la *prostacycline*, les *leucotriènes* et les *thromboxanes* et les *lipoxines*. Il s'agit d'une famille complexe et nombreuse de molécules à 20 atomes de C (eikosi signifie 20 en grec) dérivés d'acides gras insaturés. Les précurseurs essentiels de la synthèse des prostaglandines sont l'*acide linoléique*, dont la désaturation hépatique permet la synthèse des acides gras polyéthyléniques et, à un degré moindre, les *acides linoléique* et *eicosapentaénoïque*.

Les prostaglandines sont divisées en trois classes selon l'acide gras d'origine :

- classes 1-2 : dérivées de l'acide dihomolinoléique et l'acide arachidonique.
- classe 3 : dérivées de l'acide alphalinoléique et l'acide eicosapentaénoïque.

Après cyclisation, on aboutit aux hydro- et endoperoxydes G et H, puis aux divers types de prostaglandines : PGD, PGE, PGF et PGI₂ (prostacycline), ainsi que thromboxane (TXA₂). L'**acide arachidonique** est le précurseur principal des prostaglandines, étant le plus abondant des acides gras polyinsaturés, ce sont donc les prostaglandines des classes 1 et 2 qui prédominent.

Ces molécules se comportent à la fois comme des médiateurs inter-cellulaires et des hormones locales et elles jouent de nombreux rôles physiologiques et physiopathologiques (notamment dans les processus douloureux et inflammatoires).

b) Activités pharmacologiques " in vivo " : (Tableau 2)

Les prostaglandines sont impliquées dans la régulation d'un grand nombre d'activités physiologiques, l'inhibition de leur synthèse par les AINS donne lieu à un certain nombre d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses [17] .

Tableau 2 : Effets pharmacologiques des prostaglandines

R= relaxation C= contraction I=inhibition VD=vasodilatation

Type PG	PGE1	PGE2	PGF2 α	PGI2
Muscle lisse vasculaire	R++	R++	R+/-	R+++
Muscle lisse bronchique	R+	R+	C+++	R+
Circulation rénale	+	+++	-	+++ (VD)
'Ductus artériosus'	R++	R+	C+	R++
Agrégation plaquettaire	I+++	I+/-		I+++
'Cytoprotection'	I++	I+++		I+ (VD)
Motricité digestive	C+	C++	C++	0
Muscle lisse utérin (corps)	C+	C+++	C+++	R+

(1) Tube digestif

Effet antisécrétoire et "cytoprotecteur" :

Les prostacyclines ont une fonction cytoprotectrice de la muqueuse gastrique, et l'inhibition de leur synthèse diminue sa résistance à l'acide, ce qui explique partiellement la toxicité des AINS sur le tube digestif [12 ; 13 ; 14].

Muscle lisse digestif :

Les prostaglandines (PGE1, PGE2, PGF2 α) ont un effet moteur très important sur la musculature longitudinale intestinale, et relaxant sur les muscles circulaires. Leur administration provoque donc une accélération du transit (diarrhées), des douleurs abdominales, éventuellement des nausées et des vomissements.

(2) Muscle lisse vasculaire et bronchique

Relaxation bronchique et vasculaire :

Les prostaglandines (PGE2, PGI2) induisent une relaxation musculaire lisse bronchique et vasculaire (rénale en particulier) : de la même manière chez le fœtus ou nouveau-né, ces produits empêchent la fermeture du canal artériel.

Contraction :

PGF2 α est, au contraire, un bronchoconstricteur et vasoconstricteur pulmonaire.

(3) Agrégation plaquettaire

Le thromboxane A2 (TxA2) et la prostacycline PGI2 jouent un rôle dans l'agrégation plaquettaire, le premier comme pro-agrégant puissant, la seconde comme anti-agrégant. Comme la synthèse de la prostaglandine PGI2 - qui est sous la dépendance de COX-2 - constitue un mécanisme de défense contre l'ischémie, on conçoit que, dans une telle situation, l'emploi d'un AINS inhibant spécifiquement la COX-2 puisse déséquilibrer la balance des prostaglandines en faveur du thromboxane A2, agent vasoconstricteur et pro-agrégant de la COX-1. Les COXIBS possédant l'avantage de ne pas bloquer la COX-1, il y a ainsi un maintien de sécrétion de thromboxane A2 avec les nouveaux inhibiteurs COX-2 [50].(Cf chapitre II)C))

(4) Circulation rénale et équilibre hydroélectrolytique

Les prostaglandines régulent un grand nombre d'activités rénales [17 ; 51 ; 114 ; 115]. Elles interviennent dans la régulation du flux sanguin rénal, la **filtration glomérulaire**, les **échanges d'eau** et d'électrolytes. Elles **augmentent le débit sanguin rénal**, et **diminuent la réabsorption de sodium et d'eau** [104]. Alors que leur rôle semble peu important lorsque la fonction rénale est normale, il devient essentiel lorsque celle-ci est perturbée, et la vasodilatation qu'elles induisent permet de lutter contre la diminution du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. Ainsi, si les AINS ne produisent que peu de changements lorsque la fonction rénale est conservée, ils provoquent une chute de la filtration glomérulaire et du flux sanguin rénal lorsqu'elle est altérée, conduisant à une diminution de l'excrétion du sodium, de l'eau libre, du potassium, et à une rétention du médicaments dont l'excrétion rénale est prépondérante.

(5) Pression artérielle

Les prostaglandines interviennent également dans la régulation de la pression artérielle, d'une part par leur action rénale, et d'autre part par la **diminution de la résistance vasculaire** qu'elles provoquent [17 ; 125]. **PGE2** est la principale prostaglandine de la médulla rénale, elle inhibe la réabsorption tubulaire de sodium et de chlore, ainsi que la vasopressine (hormone antidiurétique) favorisant alors l'excrétion d'eau. **PGI2** la majeure prostaglandine

du cortex rénal, joue un rôle important dans la filtration glomérulaire rénale. Ainsi, **les AINS, en inhibant la cyclo-oxygénase permettant la synthèse des prostaglandines** (surtout PGE2) entraînent **une rétention de sodium et des oedèmes, et une augmentation des effets de l'ADH** hormone anti-diurétique).

(6) Effet sur l'utérus gravide

Toutes les prostaglandines (sauf PGI2) ont un effet stimulant sur le muscle lisse utérin. PGF2 α a une action constamment efficace alors que PGI2 ne provoque des contractions utérines qu'au cours de la gestation : l'efficacité ocytotique des prostaglandines est d'autant plus grande que le terme est proche. Cette action de contraction du corps utérin s'accompagne de relaxation du col, favorisant ainsi l'expulsion fœtale. Les prostaglandines intervenant à de multiples niveaux dans l'ovulation, le transport de l'ovule, l'implantation, on comprend alors que les conséquences de leur inhibition sur la fertilité sont potentiellement nombreuses [15].

B. LES EFFETS INDESIRABLES DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS (AINS)

Les AINS bien que d'utilisation courante présentent un grand nombre d'effets secondaires que nous allons détailler :

1. Effets secondaires digestifs

a) Gastro-duodénaux

(1) Mécanismes de la toxicité gastrique

Des lésions de la muqueuse du tractus gastro-duodéal semblent être principalement une conséquence de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines plus qu'un effet direct de l'action érosive des médicaments. La Corte et al. [51] ainsi que Wolfe et al. [54] en développant les explications de Schoen & Vender [55], soulignent que la pathogénie des lésions gastro-intestinales causées par les AINS sont le fait de deux mécanismes indépendants : le premier, **un effet local dû au caractère acide de AINS** ; le deuxième, **un effet systémique qui est le fait de l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX)** et donc de la synthèse des prostaglandines. L'effet topique et l'effet systémique favorisent alors le développement d'une réaction tissulaire qui aboutit à une inflammation gastro-intestinale et au développement d'ulcères.

Chauvelot-Moachon [56] explique que les mécanismes distincts des effets gastro-toxiques des AINS sont dûs à:

- **Un effet toxique direct**, en partie imputable au caractère acide des AINS, qui favorise l'accumulation des anti-inflammatoires dans les cellules muqueuses épithéliales [64 ; 65]. L'action locale irritante provoquée par certaines molécules d'AINS dissoutes dans le fluide digestif n'étant alors que la conséquence des propriétés acides que leur confèrent la présence des fonctions carboxyliques ou énoliques de leur structure chimique. De plus, les AINS sont des médicaments liposolubles qui pénètrent dans les cellules de l'épithélium et se dissocient rapidement sous forme d'anions facilement piégés dans les cellules. Les AINS induisent alors une altération de la perméabilité de la muqueuse protectrice, la rétrodiffusion des protons et leur séquestration dans les cellules pariétales.

- **Un déficit local en PG cytoprotectrices** : Les principales prostaglandines identifiées dans la muqueuse gastrique, PGE2 et PGI2 (ou prostacyclines) exercent des fonctions cytoprotectrices à ce niveau en augmentant la sécrétion de mucus et de bicarbonates et en maintenant le débit sanguin muqueux du fait de leurs propriétés vasodilatatrices locales.

En inhibant la formation des prostaglandines par inhibition des cyclo-oxygénases (COX), les AINS suppriment la synthèse des PG cytoprotectrices, induisent alors une réduction du flux sanguin local au niveau de l'estomac. L'ischémie focale qui en résulte favorise la rétrodiffusion des ions H^+ et de pepsine, créant l'érosion épithéliale initiale; ensuite, les hémorragies focales et les ulcérations au niveau des zones ischémisées initialement [73].

Ainsi, en inhibant la formation des prostaglandines, les AINS peuvent induire une ulcération en produisant une ischémie des muqueuses et en altérant la barrière de mucus de protection, exposant ainsi la muqueuse à l'action nuisible de l'acide. Cette ischémie joue un rôle majeur dans la pathogénie des lésions gastriques.

- **Une déviation du métabolisme vers la voie des lipo-oxygénases (LIPOX)** :

L'inhibition de la COX par les AINS a pour conséquence d'orienter la voie métabolique de l'acide arachidonique vers la voie des LIPOX, permettant la formation accrue des leucotriènes B4 (facteur chimioattractant des polynucléaires neutrophiles), CD4 et D4 (vasoconstricteurs), et des radicaux libres, qui sont responsables de divers processus d'altérations tissulaires au niveau de l'estomac.

- Au rôle des polynucléaires neutrophiles (PN) : les propriétés pharmacodynamiques des AINS concourent aussi à l'altération des fonctions protectrices assurées par les neutrophiles. Les AINS font augmenter l'adhésion des PN à l'endothélium vasculaire mésentérique et l'infiltration dans la muqueuse précède l'apparition de la nécrose. Cette adhésion des PN à l'endothélium induite par les AINS résulte de l'activation de molécule d'adhésion, en particulier ICAM-1 exprimé par l'endothélium, qui se lie à sa contre-partie CD11/CD18, exprimée par les PN : l'injection d'un anti-corps anti-ICAM-1, prévient l'adhésion des PN et protège contre la toxicité gastrique [60].

Ainsi, les lésions gastriques dues aux AINS seraient de nature inflammatoires et un des effecteurs de la réaction serait le polynucléaire neutrophile.

- Une modification des phénomènes d'adaptation et de réparation de la muqueuse : l'adaptation gastrique permettant à la muqueuse de mieux tolérer les agressions itératives. Elle se caractérise par une stimulation de la prolifération épithéliale, une normalisation du débit sanguin muqueux et pourrait être en relation avec la stimulation des facteurs de croissance tels que l'EGF par l'AINS [61].

(2) Effets gastro-duodénaux :

Les effets indésirables gastro-duodénaux des AINS peuvent être regroupés en 3 catégories : les troubles dyspeptiques, les lésions endoscopiques (érosions, ulcères) et les complications digestives graves (hémorragies, les perforations et les sténoses). On pourra y regrouper les ulcères gastro-duodénaux symptomatiques (et pour certains auteurs, les gastrites érosives sévères), formant alors l'U-H-P. Le risque de lésions gastriques liés aux AINS est majeur au cours des trois premiers mois.

Dans le contexte de pathologie sous jacente, l'hémorragie digestive est souvent mal tolérée chez le malade âgé, la mortalité atteint ainsi 20 %. La présence de diverticules sigmoïdiens symptomatiques doit rendre vigilant, au risque de voir se développer une ulcération voire une rupture d'un diverticule.

Les **troubles dyspeptiques ou manifestations digestives mineures** (gastralgies, nausées, vomissements, anorexie, dyspepsie) sont particulièrement fréquents au cours des traitement AINS. Cette fréquence est probablement beaucoup plus rapportée dans un contexte d'essai clinique que dans les conditions de suivi habituel. Elle varie environ de 20 à 30 % des malades sous AINS au long cours [54 ; 63 ; 64 ; 65].

Dans un essai thérapeutique avec la ranitidine [66], **43 % des patients avaient une dyspepsie après quatre semaines de traitement**, aucune information sur la prise de pansements gastriques n'était disponible. Dans un essai thérapeutique avec la nizatidine [67], environ **20 % des sujets prenaient des pansements gastriques pour dyspepsie**. Dans un essai de 1995 [68] avec le misoprostol chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, **21,5% prenaient des pansements gastriques**.

Il faut souligner l'absence de corrélation entre la symptomatologie des manifestations digestives mineures et l'existence de lésions endoscopiques [65] ou la survenue de complications ulcéreuses [54]. En effet les troubles dyspeptiques peuvent rester asymptomatiques jusqu'à être parfois révélés par une anémie par déperdition, une hémorragie ou une perforation digestive. Cependant les personnes âgées sont plus susceptibles de développer des ulcères et des complications digestives graves sans symptômes d'alerte de dyspepsie ou de troubles digestifs [69]. Ces effets indésirables altèrent la qualité de vie du malade, sont une source de mauvaise observance médicamenteuse et conduisent finalement à l'arrêt du traitement chez 1 malade sur 10 [63 ; 70 ; 71].

Les **lésions endoscopiques** sont les lésions superficielles (**hémorragies digestives, érosions** et les **ulcères** [perte de substance creusant mesurant au moins 5 millimètres de diamètre]). Leur siège se trouve dans l'estomac, plus souvent que dans le duodénum. Lors de traitement AINS non salicylés au long cours, **leur fréquence varie de 20 à 80 %** selon les populations étudiées et les molécules [54 ; 63 ; 70 ; 71]. Cependant la signification d'ulcères endoscopiques est controversée. La plupart d'entre eux sont asymptomatiques et guérissent spontanément. Seul un petit nombre évolue vers les complications graves.

Les **complications gastro-duodénales graves** chez les malades sous AINS, d'après la méta-analyse de S.E. Gabriel [74 ;75 ; 81], sont globalement de 0,1 à 2 % par an [74] ; de fait elle varie de 0,039% par an chez le sujet de moins de 65 ans et de 0,32% par an chez le sujet de plus de 65 ans.

De nombreuses études épidémiologiques cas-témoin de bonne qualité; et plusieurs méta-analyses [74 ; 76 ; 77 ; 78 ;79 ; 80 ; 82] ont démontré que la consommation d'AINS augmente le risque relatif de développer des troubles digestifs sévères (hémorragies digestives, perforations digestives, hémorragies par ulcère gastro-duodénal) et ce risque varie selon la molécule considérée.

Globalement le risque relatif d'ulcères duodénaux varie de 4,4 [IC à 95 % : 3,4-5,6] à 4,9 [IC à 95 % : 3,2-7,2] ; celui d'ulcères gastriques varie de 5,4 [IC à 95 % : 4,1-7,0] à 5,9 [IC à 95 % : 3,8-9,3], et les perforations gastro-duodénales de 5,2 [IC à 95 % : 2,6-10,3] à 7,9 [IC à 95 % : 5,7-10,9]. Les principales études cliniques des effets indésirables digestifs des AINS sont illustrés dans le tableau 3 :

Tableau 3: Principales études cliniques des effets indésirables digestifs des AINS.
Risques relatifs de complications gastro-duodénales sévères chez des malades traités par divers AINS non sélectifs à différentes doses par rapport à des sujets témoins ne prenant pas d'AINS.

Auteurs	CSM 1986 [82]	Gabriel 1991 [74]	Savage 1993 [80]	Garcia- Rodriguez 1994 [76]	Langman 1994 [77]	Henry et al. 1996 [78]	Hernandez Diaz et al. 2000 [79]
Type d'étude	Cas-témoins	Méta-analyse	Cas-témoins	Cas-témoins	Cas-témoins	Méta-analyse	Méta-analyse
Critère de jugement	HD ou PD	U-H-P	HD ou PD	HD ou PD	HUG	HUG	HUG
Ibuprofène	6,6 [1]	2,3(1,8-2,8) [1]	1,9 (0,5-6,5) [1]	2,9 (1,7-5,0) [1]	2,0 (1,4-2,8) [1]	1,0 * [1]	1,9 (1,6-2,2) [1]
Diclofénac	20,9 [2]		3,3 (1,6-6,9) [3]	3,9 (2,3-6,5) [3]	4,2 (2,6-6,8) [2]	1,8 (1,4-2,3) [2]	3,3 (2,8-4,7) [2]
Naproxène	32,8 [3]	2,8(1,7-4,8) [2]	5,1 (2,4-11,1)[4]	3,1 (1,7-5,9) [2]	9,1 (5,5-15,1) [3]	2,2 (1,7-2,9) [3]	4,0 (3,5-4,6) [3]
Kétoprofène	33,2 [4]		2,4 (1,0-5,9) [2]	5,4 (2,6-11,3) [4]	23,7 (7,6-74,2) [6]	4,2 (2,7-6,4) [6]	4,6 (3,3-6,4) [4]
Indométacine	ND	4,7(3,0-7,4) [3]	13,5 (3,3-57,8) [6]	6,3 (3,3-12,2) [5]	11,3 (6,3-20,3) [4]	2,4 (1,9-3,1) [4]	4,6 (3,8-5,5) [5]
Piroxicam	58,7 [5]	11,0(6,0-20,0)[4]	6,4 (2,8-15,0) [5]	18,0 (8,2-39,6) [6]	13,7 (7,1-26,3) [5]	3,8 (2,7-5,2) [5]	6,3 (5,5-7,2) [6]

Risques relatifs d'hémorragies digestives(HD), de perforations digestives(PD), d'ulcères digestifs(UD), d'hémorragies par ulcère gastro-duodéal(HUG).

U-H-P : ulcères, hémorragies ou perforations digestives.

(IC 95%)

[] : rang de classement.

ND : non déterminé.

* : la catégorie référente pour calculer le risque relatif.

D'après la méta-analyse [74] de S.E. Gabriel, la prise d'AINS multiplierait globalement le risque moyen d'U-H-P (ulcères, hémorragies ou perforations digestives) par 2,7 [IC à 95 % : 2,3-3,0]. Ce risque est multiplié par 4,8 [IC à 95 % : 4,1-5,6] chez les personnes ayant des antécédents de complications gastro-duodénales sévères. **Chez les sujets de plus de 65 ans, la prise d'AINS multiplie le risque d'U-H-P par 5,5 [IC à 95 % : 4,6-6,6],** alors que chez les sujets de moins de 65 ans, le risque est multiplié par 1,7 [IC à 95 % : 1,1-2,5].

Cette augmentation du risque d'U-H-P chez les sujets âgés a été confirmé par les autres études [83]. En 1991, l'étude de Griffin et al. [75] du Medicaid Tennessee Program concernait 1415 sujets de 65 ans et plus, qui avaient été hospitalisés pour des hémorragies gastro-intestinales de 1984 à 1986. Dans cette étude, le risque relatif de développer un ulcère gastro-duodéal parmi ces sujets de 65 ans et plus consommatrices d'AINS, comparer à des non-utilisateurs d'AINS était de 4,1 [IC à 95 % ; 3,5-4,7] . **Pour les utilisateurs fréquents, le risque augmente consécutivement à l'augmentation du dosage de l'AINS,** allant d'un risque relatif de 2,8 [IC à 95 % ; 1,8-4,3] pour les faibles doses, à un risque relatif de 8 [IC à 95 % ; 4,4-14,8] pour les doses élevées. **Le risque était majoré dans les premiers mois de l'utilisation du produit [RR= 7,1 ; IC à 95 % ; 4,9-10,5].**

De plus **le risque d'U-H-P est multiplié par 1,8 [IC à 95 % ; 1,2-2,8] s'il y a prise concomitante de corticoïdes par rapport à la prise d'AINS seuls.**

D'après la méta-analyse de S.E Gabriel [74] le risque relatif des patients dont la durée de traitement est inférieure à un mois était de 8 [IC à 95 % : 6,4-10,1], il était de 3,3 [IC à 95 % : 1,2-3,1] pour les traitements allant de un à trois mois et de 1,9 [IC à 95 % : 1,2-3,1] pour les traitements supérieurs à trois mois.

Ces études ont confirmées le rôle aggravant de l'âge du patient, des antécédents ulcéreux, des posologies élevées d'AINS (et donc du caractère dose-dépendant), l'association à un corticoïde ou à un autre AINS. Elles ont également confirmées la prépondérance du risque précoce du traitement (dans le premier mois). D'autres facteurs sont discordants. Il s'agit du sexe, certaines études trouvant un risque plus élevé chez la femme [83], d'autres non [74], du tabagisme et de la consommation éthylique.

De plus, on peut remarquer que l'ibuprofène semble être parmi les mieux tolérés alors que le piroxicam et l'indométacine seraient les moins bien tolérés. Plusieurs études [74 ; 75 ; 76 ; 77 ; 83] ont rapporté des éléments sur la toxicité digestive individuelle de chaque AINS. Dans la mesure où la toxicité de chaque molécule est dose-dépendante, il faudrait en théorie comparer les divers AINS à des doses thérapeutiques équivalentes en terme d'activité anti-

inflammatoires. Ainsi, la bonne tolérance de l'ibuprofène dans la plupart des études cas-témoins s'explique par le fait qu'il est habituellement prescrit à doses antalgiques sans effet anti-inflammatoire. A doses plus élevées, son profil de tolérance rejoint celui des autres AINS.

En définitive, d'après les recommandations et références médicales de 1996 [1], il serait impossible de comparer les effets indésirables des AINS à faibles posologies, qui sont considérés comme des antalgiques, à ceux des AINS à posologies classiques. Les AINS à faible posologie doivent être comparés à des antalgiques sur le plan tant de l'efficacité que des effets secondaires. **Le problème de fond est d'utiliser la dose minimale efficace quelle que soit la molécule choisie.**

b) Intestinaux

La toxicité digestive des AINS n'est pas limitée au tractus digestif haut mais s'exerce également en aval, au niveau de l'intestin grêle, du colon et du rectum. Par ailleurs, la sensibilité de la muqueuse intestinale colique et les troubles entériques induits par les AINS sont maintenant admis.

(1) Mécanismes de la toxicité intestinale

La pathogénie des lésions intestinales induites par les AINS a été revue de façon exhaustive par Gargot D. et Chaussade S. [84 ; 85]. **Les mécanismes de la toxicité intestinale sont complexes et ont été jusqu'à présent moins bien explorés qu'au niveau gastrique.** En fait, là aussi initialement se produit une perte de l'intégrité de la muqueuse digestive. Ceci contribue à l'augmentation de la perméabilité de l'intestin grêle et du colon, étape probablement nécessaire à la constitution des lésions. L'intestin devient alors plus sensible aux agents agressifs locaux et plus particulièrement à la bile, aux bactéries et à leurs produits de dégradations. L'augmentation de la perméabilité intestinale induite par les AINS dépendrait de l'inhibition de la synthèse des PG endogènes et inversement les PG endogènes en administration aiguë sont également capables de diminuer l'inflammation intestinale induite par les AINS [87]. Le rôle additionnel joué par de fortes concentrations locales d'AINS ne peut cependant pas être écarté. Au contraire, la voie d'administration ainsi que la forme galénique (cp gastroprotégés) influenceraient peu les résultats [60 ; 61].

(2) Effets indésirables sur l'intestin grêle

La réaction inflammatoire intestinale induite par les AINS, secondaire aux changements de perméabilité intestinale serait responsable d'une *entéropathie infra-clinique* chez la majorité des malades traités par AINS [90] et chez un petit nombre d'entre eux, de *complications potentiellement graves*, notamment hémorragiques.

L'*entéropathie infraclinique* intestinale avec *accélération du transit intestinal (diarrhées)* et *inhibition de l'absorption d'eau et d'électrolytes au niveau de l'intestin grêle*. Bjarnason et al [86 ; 90] dans une étude sur la pathogénie de la polyarthrite rhumatoïde (PR), ont montré qu'il existait une modification de la perméabilité intestinale dans le sous-groupe des malades ayant une PR et prenant des AINS. De plus, ils ont démontrés que l'augmentation de la perméabilité intestinale était corrélée à une augmentation de l'inflammation intestinale. Parfois, cette inflammation intestinale est responsable de saignement chronique digestif modéré et continu, d'une exsudation protéique, saignement chronique, témoin de l'existence d'ulcérations dans l'intestin grêle et/ou le colon, expliquant l'anémie ferriprive fréquente chez ces malades souvent inexplicée par les explorations endoscopiques conventionnelles, *d'où la vigilance très grande à adopter chez les sujets âgés* [84 ; 85].

L'*entéropathie compliquée* se traduisant par des ulcérations et sténoses, perforations ou hémorragies, sont rares. Les ulcérations peuvent également avoir une évolution cicatricielle vers la formation de sténose en diaphragme (ou maladie de Bjarnason) à l'origine d'épisodes occlusifs [91]. Il existe une *hypoalbuminémie profonde* et *une carence en fer*. Le diagnostic pré ou per-opératoire est difficile.

Ces effets indésirables des AINS non sélectifs sur l'intestin grêle sont illustrés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Effets indésirables des AINS non sélectifs sur l'intestin (mise en évidence par Bjarnason et al) [86 ; 90°]

Entéropathie infraclinique
<ul style="list-style-type: none"> • Malabsorption des sels biliaires, du D-xylose et des graisses. • Modification de la motricité intestinale. • Augmentation de la perméabilité intestinale (Variant en fonction de l'AINS utilisé) • Inflammation intestinale .
Entéropathie compliquée
<ul style="list-style-type: none"> • Entéropathie excudative : hypoalbuminémie profonde (Sujets âgés+++) . • Ulcération du grêle : <ul style="list-style-type: none"> - Hémorragies distillantes : anémie chronique ferriprive (Sujets âgés+++). - Complications aiguës : perforations, hémorragies. - Complications cicatricielles : sténose en diaphragme (maladie de Bjarnason) sténose en défilé.

(3) Effets indésirables sur le colon

La toxicité colique des AINS est favorisée par les formes galéniques à libération prolongée qui ajoutent à la toxicité systémique par contact direct avec la muqueuse colique. Les complications iatrogènes surviennent soit sur un colon sain, soit sur une affection préexistante parfois méconnue (Tableau 5).

Tableau 5 : Effets indésirables des AINS non sélectifs sur le colon

Atteinte recto-colique de novo
<ul style="list-style-type: none"> • Colite non spécifique • Ulcères coliques • Sténoses coliques en diaphragme • Colite segmentaire ischémique (Sujets âgés+++) • Colite collagène (controversé)
Complications d'une affection recto-colique pré-existante
<ul style="list-style-type: none"> • Diverticulose colique : perforation, hémorragie • Poussée de maladie de Crohn • Poussée de recto-colite hémorragique

Au niveau colique, les AINS favorisent parmi les *atteintes rectocoliques de novo*, les colites non spécifiques [92] se manifestant par une diarrhée sanglante et une perte de poids. Le délai d'apparition après le début du traitement AINS varie de quelques jours à quelques mois, voire quelques années.

Des *complications aiguës*, hémorragiques ou perforations sont possibles, parfois inaugurales. En endoscopie, les lésions peuvent être distales et diffuses évoquant une rectocolique hémorragique ou bien s'agir d'une colite segmentaire prédominant au niveau du sigmoïde et du colon gauche évoquant une maladie de Crohn. Histologiquement, les lésions ne sont pas spécifiques. La différence entre une colite inflammatoire chronique révélée par les AINS et une colite iatrogène repose principalement sur l'évolution après arrêt du traitement [63].

Ainsi la fréquence des colites de novo est probablement sous estimée.

En l'absence de complications chirurgicales, l'évolution des colites de novo est le plus souvent favorable. Dans un petit nombre, l'évolution cicatricielle se fait vers la formation de diaphragmes coliques [93] ressemblant étroitement aux diaphragmes décrits par Bjarnason et al.[91] au niveau de l'intestin grêle, et touchent le colon droit et la partie droite du colon transverse. Cliniquement, il peut exister des douleurs abdominales, une perte pondérale atteignant 10 kg et une diarrhée. La carence en fer est constante. Le diagnostic est endoscopique. Une dilatation peut être efficace mais, en cas de syndrome occlusif, la chirurgie est nécessaire. L'évolution spontanée de cette pathologie est inconnue.

Des observations de rectite après administration locale d'AINS sous forme de suppositoires ont été décrites [94] .

Le rôle des AINS a été évoqué dans la survenue de colite ischémique non gangréneuse [95]. Elles sont habituellement révélées par la survenue brutale de douleurs abdominales associées à une diarrhée sanglante. A l'endoscopie, les lésions sont segmentaires, localisées souvent dans le sigmoïde et le colon gauche. L'évolution est habituellement rapidement favorable après l'arrêt des AINS.

Les AINS peuvent également compliquer l'évolution d'une affection recto-colique pré-existante. Des études épidémiologiques ont montré que chez des malades ayant une diverticulose colique (qui est une pathologie fréquente chez le sujet âgé), les AINS aggravent significativement le risque de perforation diverticulaire et d'hémorragie [96]. Quelques observations isolées de perforations non diverticulaires ont été signalées chez des personnes

âgées, la constipation étant retenue comme facteur favorisant. Enfin, chez les malades atteints de maladies inflammatoires chroniques, il a été rapporté que la prise d'AINS pouvaient induire une poussée ou révéler une maladie jusque là méconnue [97].

2. Effets secondaires hépatiques

Les AINS peuvent être à l'origine d'hépatites médicamenteuses [98].

Tous les AINS, quelle que soit leur structure chimique, sont hépatotoxiques, avec une fréquence plus importante chez le sujet âgé (en raison du vieillissement hépatique) et une gravité variable [99]. L'utilisation des pyrazolés est contre-indiquée après 60 ans, en raison de ce risque.

a) Mécanismes de l'hépatotoxicité

Deux mécanismes d'hépatotoxicité sont distingués [101] :

- L'un direct par **hépatotoxicité intrinsèque** dose-dépendante responsable d'une nécrose hépatocytaire et cytolysse hépatique (élévation des transaminases).

Elle est majorée par l'association avec le paracétamol ou le dextropropoxyphène, et plus fréquemment en cas d'insuffisance rénale associée.

- L'autre indirect, **d'origine immuno-allergique**, induit par un métabolite réactif toxique intermédiaire (produit après oxydation par le **cytochrome P450**) se comportant comme un antigène – est plus rare. Il y a alors un contexte de fièvre, de signes cutanés et parfois de signes rénaux et avec un infiltrat de polynucléaires éosinophiles dans les espaces portes à la biopsie hépatique.

b) Effets indésirables sur le foie

Toutes les formes cliniques cytolytiques, cholestatiques des hépatites se rencontrent [101 ; 102]. Les formes cliniques « mixtes » d'étiologie à la fois toxiques et immuno-allergiques, sont les plus nombreuses. Rarement, l'hépatite est fulminante voire mortelle, comme cela a été constaté avec les pyrazolés, ou d'autres anti-inflammatoires lorsque l'agent toxique a été poursuivi, voire réintroduit à tort.

Sans être électivement frappée, la population âgée est plus exposée aux risques hépatique en raison des facteurs qui accroissent la concentration plasmatique du produit. L'atteinte hépatique survient le plus souvent dans les premiers mois du traitement. Quelquefois, c'est la surveillance biologique mensuelle qui dépiste les premières anomalies biologiques hépatiques à type de cytolysse ou de cholestase, totalement réversibles dans la quasi-totalité des cas dès l'arrêt du traitement. Chez tout sujet âgé traité par AINS, la surveillance biologique des fonctions hépatiques s'impose, on évoquera les effets hépatotoxiques en cas d'apparition d'asthénie intense, de douleurs abdominales, de vomissements ou si les test cytolytiques sont majorés à 3 fois leur valeur normale, ce qui conduit à interrompre le traitement. On redoublera de surveillance en cas d'insuffisance rénale associée, et on évitera formellement de prescrire à nouveau le médicament en cause optant dès lors prudemment pour un AINS d'un autre groupe [1].

3. Effets secondaires rénaux

Les effets rénaux sont souvent négligés et probablement les plus préoccupants : une insuffisance rénale aiguë, avec ou sans oligoanurie, parfois avec hyperkaliémie, est susceptible de se produire dans toutes les situations d'hypoperfusion rénale où le maintien de la filtration glomérulaire se fait grâce à une sécrétion accrue des prostaglandines.

Les sujets âgés sont à haut risque de néphrotoxicité des AINS du fait des modifications physio-pathologiques rénales liées au vieillissement de la fonction rénale [17 ; 103; 104] (réduction de la filtration glomérulaire, du flux sanguin rénal), du fait des **co-morbidités** fréquentes en particulier : **l'insuffisance cardiaque**, **l'hypertension artérielle**, le **diabète sucré**, **l'insuffisance rénale chronique**, la **glomérulonéphrite chronique**, la **cirrhose** avec ascite, le **lupus**...; enfin du fait des **traitements associés** (**diurétiques**, **anti-hypertenseurs**, **β-bloquants**). Par ailleurs l'efficacité des **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** peut-être diminuée par l'introduction d'un AINS [2].

a) Mécanismes de la néphrotoxicité

On peut retenir deux mécanismes physio-pathogéniques différents [105] :

- **L'accident précoce** survient dans les premiers jours de traitement, moins d'un mois après sa prescription. C'est une oligoanurie aiguë isolée avec hyperkaliémie. Le mécanisme en est connu, il est la conséquence directe de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales vasodilatatrices .

En effet les prostaglandines participent au maintien de la perfusion rénale et au contrôle de la pression artérielle intra-glomérulaire essentiellement par leurs effets vasodilatateurs sur les artéioles pré-glomérulaires. Par ailleurs les prostaglandines PGF2 , PGI2 et PGE2 participent à la régulation de l'excrétion urinaire du potassium et du sodium agissant sur la filtration glomérulaire mais aussi sur la sécrétion tubulaire. Dans toute situation **d'hypoperfusion rénale** – insuffisance rénale, hypovolémie vraie (régimes désodés, déshydratation, traitements diurétiques) ou **d'hypovolémie efficace**, insuffisance cardiaque, cirrhose décompensée, syndrome néphrotique) - la contraction volémique est compensée par la synthèse accrue des prostaglandines dont les effets vasodilatateurs ont pour but de maintenir une perfusion rénale normale. L'inhibition thérapeutique annule la compensation physiologique et provoque la baisse du flux sanguin rénal et la réduction de la filtration glomérulaire [3 ; 104]. Une insuffisance rénale chronique, un traitement antibiotique néphrotoxique ou la prescription d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion favorisent sa survenue. Cela aboutit à une diminution de la filtration glomérulaire et à une rétention hydrosodée responsables d'oedèmes, d'hypertension artérielle et de décompensation cardiaque chez les patients ayant à la base des anomalies de perfusion rénale, comme par exemple les sujets âgés [104]. L'évolution est en règle favorable dès l'arrêt de l'anti-inflammatoire.

- Le **second type d'accident rénal est plus tardif** au delà du premier mois. Il s'agit d'une oligoanurie avec syndrome néphrotique sévère, sa régression est lente et nécessite plusieurs mois. La coexistence de signes extra-rénaux à type de fièvre, d'un rash cutané, d'une éosinophilie sanguine s'inscrit en faveur d'un mécanisme immuno-allergique, de même que la présence d'un infiltrat cellulaire à lymphocytes T à la biopsie rénale. Il s'agit d'une néphrite tubulo-interstitielle, mais le mécanisme reste encore mal élucidé.

b) Effets indésirables rénaux

Il existe 2 types d'effets indésirables rénaux :

- Une **insuffisance rénale** qui peut avoir 4 aspects distincts :

- **Insuffisance rénale aiguë oligurique**, dite *fonctionnelle* [3], car conséquence directe de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices. Chez le sujet sain, les prostaglandines jouent peu de rôle dans la régulation du flux sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire. Chez les patients à risque, les prostaglandines permettent, en dilatant

l'artériole afférente, un maintien de la pression hydrostatique intra-capillaire et du débit de filtration glomérulaire [106].

Elle se manifeste par une oligurie avec éventuellement une prise de poids et des oedèmes, apparaissant précocement, après quelques semaines de traitement. Elle se corrige en règle générale dès l'arrêt de l'AINS. Cette complication dose-dépendante a pour circonstance favorisante une hypoperfusion rénale préalable (insuffisance cardiaque, hypovolémie efficace par déshydratation, prise de diurétiques, syndrome néphrotique, cirrhose décompensée..), les prostaglandines intervenant alors dans le maintien de la filtration glomérulaire [17 ; 104].

La plupart des études épidémiologiques portant sur la toxicité rénale des AINS se sont intéressées à l'insuffisance rénale aiguë, mais le faible nombre d'incidents signalés n'a pas permis, d'apporter beaucoup de précisions sur le profil des patients concernés. Murray et al [107] ont évalué les effets des AINS sur la filtration glomérulaire chez les sujets âgés. Le taux de filtration glomérulaire diminue surtout avec des AINS de longue durée d'action (piroxicam and sulindac) mais pas avec un anti-inflammatoire à demi-vie courte tel que l'ibuprofène. Dans une étude allemande reprise et commentée par Chagnon A. [108 ; 109], la majoration de la prévalence de l'insuffisance rénale paraît liée significativement à trois facteurs : l'utilisation de produits de demi-vie longue ou intermédiaire, c'est à dire plus de quatre heures ; la co-prescription de diurétiques ou d'IEC, enfin le caractère régulier et quotidien de cette utilisation.

Des études d'intervention ont évalué la contribution des AINS sur la toxicité rénale chez les sujets âgés [104 ; 110 ; 111 ; 112]. Griffin M.A [110] a étudié une population âgée de plus de 65 ans et plus, de plus de 7000 personnes du Tennessee Medicaid . Après le contrôle des facteurs démographiques et des co-morbidités, l'utilisation des AINS augmente le risque de toxicité rénale de 58 %. L'ibuprofène représentant 35 % de l'utilisation des AINS dans cette population est associé à une augmentation de 63% du risque de toxicité rénale, avec un risque relatif d'autant plus grand que les doses sont élevées.

Pour le naproxène les résultats sont contradictoires. Certaines études ont rapporté des diminutions du taux de filtration glomérulaire et du flux sanguin rénal sous naproxène [113], d'autres en déduisent qu'il n'est pas associé à la toxicité rénale [110].

- **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. La ponction biopsie rénale retrouve un infiltrat interstitiel inflammatoire essentiellement composé de lymphocytes T cytotoxiques. Il s'agit de lésions glomérulaires minimales. Cette anomalie peut être observée avec tous les AINS mais elle a été plus fréquemment rapportée avec le fénoprophène.

- **Nécrose papillaire**, complication rare, 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. Le mécanisme de nécrose papillaire n'est pas clair.

Des troubles hydro-électrolytiques en relation avec l'inhibition des prostaglandines rénale PGE2 diminuant la réabsorption du sodium par la partie large de l'anse de Henlé, surviennent surtout chez des patients qui ont des facteurs de risque :

- **La rétention hydrosodée** est l'effet secondaire le plus fréquemment rencontré avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Elle provoque une hémodilution, parfois des oedèmes chez 1 à 5 % des patients sous anti-inflammatoires non stéroïdiens et peut être à l'origine d'une hypertension artérielle ou d'une décompensation cardiaque chez des sujets prédisposés .

Cette rétention peut être responsable d'une diminution de l'effet de certains anti-hypertenseurs en particulier les diurétiques de l'anse et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion [121 ;130]. L'interaction entre AINS et diurétiques peut être pharmacocinétique (confère chapitre III). L'augmentation de la pression artérielle est en général modérée (inférieure à 5 mm de mercure) mais ses conséquences cardio-vasculaires à long terme sont potentiellement importantes. Cet effet est dose dépendant et il est observé de façon plus fréquente avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens d'action courte.

• **Un syndrome d' hyporéninisme hypoaldostéronisme** qui se manifeste par une acidose rénale tubulaire de type IV et une hyperkaliémie. Il est lié à la diminution de la synthèse de PGI₂, qui elle même stimule la synthèse de rénine et donc d'aldostérone.

4. Effets secondaires cutanés

Les manifestations dermatologiques à cet âge sont soit mineures faite d'éruptions érythémateuses, morbiliforme ou urticarienne d'origine allergique; soit majeures fait d'éruptions bulleuse voire de survenue exceptionnelle exposant au risque gravissime de syndrome de Lyell ou de Stevens Johnson. On voit semble t-il plus souvent des intolérances cutanées induites par des médicaments à demi-vie longue, mais le fait est inconstant puisque le piroxicam et la naproxène à demi-vie longue ont un risque cutané faible.

Des réactions d'hypersensibilité à type d'urticaire ou de simple prurit disparaissent rapidement après l'arrêt de l'anti-inflammatoire non stéroïdien. Il peut s'agir de manifestations majeures associant malaise général, œdème de Quincke, bronchospasme... ou d'accidents immunoallergiques vrais. L'inhibition de la voie de la cyclo-oxygénase provoque une augmentation de la formation des leucotriènes bronchoconstricteurs. Cet asthme non allergique déclenché par l'aspirine mais aussi par d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'ibuprofène et l'indométacine est fréquemment associé à une polypose nasale (Syndrome de Widal). L'emploi d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est contre-indiqué chez ces patients.

5. Effets secondaires neuropsychiques et sensorielles

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 d'état confusionnel chez le sujet âgé [116]. Certaines pathologies pourraient constituer un facteur de risque, comme par

exemple la maladie d'Alzheimer [117 ; 118]. Des céphalées, des vertiges, des acouphènes peuvent être induits par les salicylés et tout particulièrement l'indométacine, mais on connaît moins bien de nombreux accidents dont l'origine sauf perspicacité du médecin, risque d'être mal interprété. Il est fréquent en effet de mettre sur le compte de l'âge et non des AINS des troubles de la mémoire, la perte de capacité de concentration, l'insomnie, la dépression, l'instabilité, voire l'état de confusion mentale qui ont été rapportés à la prise de naproxène ou d'ibuprofène [119].

6. Effets secondaires sur la pression artérielle

Ce sujet a fait l'objet de nombreuses controverses [104 ; 120].

Les AINS entraînent une élévation de la pression artérielle que ce soit chez les sujets connus comme hypertendus ou non. En effet, une méta-analyse de Johnson et al. a montré une élévation significative de la pression artérielle moyenne de 5 mmHg chez tous les sujets (771 patients d'âge moyen 47,6 ans), mais plus importante chez les sujets hypertendus [121]. Les conséquences sont notables puisque de ce fait, les AINS peuvent conduire à l'initiation d'un traitement anti-hypertenseur chez les sujets âgés [122].

D'autre part, il existe des interactions médicamenteuses entre les AINS et les traitements anti-hypertenseurs se traduisant par une diminution de l'efficacité du traitement de l'hypertension artérielle. Ces interactions sont variables en fonction de la molécule d'AINS et de la classe de l'hypertenseur [121 ; 122].

La méta-analyse de Johnson et al [121] a montré que les AINS réduisaient globalement l'efficacité des anti-hypertenseurs, et en particulier les diurétiques, les bêta-bloquants (sous AINS, il y avait une augmentation de la pression artérielle moyenne de 6,2 mmHg chez les patients traités par bêtabloquants [IC à 95 % : 1,0-11,4 mmHg]), et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. En revanche, ce type d'interaction n'existe pas avec les inhibiteurs calciques ou les anti-hypertenseurs d'action centrale [122]. Selon le fascicule 'interactions médicamenteuses' du dictionnaire VIDAL 2004, un AINS peut diminuer l'effet antihypertenseur des bêtabloquants [3]. Le British National Formulary retient lui plus généralement les interactions médicamenteuses des AINS avec l'ensemble des classes des antihypertenseurs [4].

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des traitements anti-hypertenseurs augmentent avec l'âge de 26 % à plus de 50 %, particulièrement chez les sujets âgés [123].

De plus, 12 à 15 % des sujets âgés prennent au moins un AINS en association avec un médicament anti-hypertenseur [120]. Chez les sujets âgés traités par des AINS, presque un tiers de l'incidence des hypertension artérielles peut être attribué à l'utilisation de ces drogues [123].

Une analyse de Collins et al [124 ;125] a révélé qu'une augmentation de la pression artérielle diastolique de 5 à 6 mmHg à l'âge de 60 ans, maintenue élevée pendant quelques jours, peut être associée à une augmentation de 67 % des accidents vasculaires cérébraux et de 15 % des cardiopathies ischémiques.

a) Mécanismes de l'élévation de la pression artérielle

Les AINS pourraient élever la pression artérielle en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines, à la fois chez les patients prenant des anti-hypertenseurs associés aux AINS et ceux n'en prenant pas [130]. Ainsi, chez les sujets prenant un traitement anti-hypertenseur, la synthèse des prostaglandines vasodilatrices serait plus importante et donc l'élévation de la pression artérielle due aux AINS serait plus marquée [122]. Cette hypothèse a été montrée dans la méta-analyse de Johnson et al [120].

Houston [126] a montré que les sujets âgés ayant une réduction de l'activité rénine plasmatique sont plus à risque d'avoir une élévation de la pression artérielle avec des AINS associés, comparés à des sujets jeunes. A long terme, les AINS réduisent l'activité rénine plasmatique et supprime le SRA qui joue le rôle de régulateur permettant de lutter contre les effets de l'élévation de la pression artérielle.

b) Epidémiologie des données chez les sujets âgés

Trois études épidémiologiques, publiées en 1993 et 1994, ont recherché une corrélation entre la prise d'un AINS et celle d'un traitement antihypertenseur [123 ;127 ;128]. Johnson A.G. [121] résume les différentes études des AINS sur la pression artérielle et leur importance clinique chez les sujets âgés.

La première étude de Gurwitz et al [128] évaluait le risque de se voir prescrire pour la première fois un traitement antihypertenseur chez des patients de plus de 65 ans sous AINS. Cette étude cas-témoins réalisée à partir des données d'une caisse d'assurance maladie américaine entre 1981 et 1990 a comparé à un groupe témoin de 9629 qui n'avaient pas reçu de prescription d'antihypertenseurs, 9411 patients âgés de 65 ans ou plus qui venaient de se voir prescrire pour la première fois un traitement antihypertenseur.

Le risque de mise en route d'un traitement antihypertenseur a paru augmenter d'environ 60 % en cas de prise récente d'un AINS : le risque relatif a été estimé à 1,66, avec un intervalle de confiance [IC 95 % : 1,54 – 1,80]. Le risque relatif augmente avec des posologies élevées d'AINS. Pour les utilisateurs de doses élevées d'AINS, le risque relatif est de 1,8. 29 % des hypertensions de cette étude étaient attribuées au traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Chrischilles and Wallace [129] ont analysé les relations entre l'utilisation des AINS et la pression artérielle en interrogeant une population de sujets âgés de plus de 65 ans, en Iowa, US. Dans cette cohorte ayant inclus 3117 participants âgés de plus de 65 ans, ne vivant pas en institution, et interrogés sur leurs prises médicamenteuses dans les deux semaines précédentes, la prise d'un anti-hypertenseur était plus fréquente chez ceux qui prenaient un AINS que chez ceux qui n'en prenaient pas ($p < 0,001$).

Une équipe australienne de Johnson et al [123] a réalisé une enquête auprès de 3860 habitants de plus de 60 ans résidants d'une même ville et ne séjournant pas en institution, et interrogés sur leurs prises médicamenteuses dans les deux semaines précédentes. 26 % des plus de 60 ans (28% de femmes et 23 % d'hommes) déclaraient utiliser au moins un AINS. Dans cette cohorte australienne, 52 % des sujets âgés de plus de 60 ans étaient diagnostiqués comme hypertendus (tension artérielle systolique > 160 mmHg et/ou tension artérielle diastolique > 95 mmHg). La prise d'un anti-inflammatoire non stéroïdien et d'un traitement anti-hypertenseur augmentait avec l'âge parmi les sujets âgés, en tout, 12 à 15 % prenaient au moins un AINS et un antihypertenseur. La prise d'un antihypertenseur était plus fréquente chez ceux qui prenaient un AINS que chez ceux qui n'en prenaient pas ($p < 0,001$).

C. CAS PARTICULIER : LES INHIBITEURS SELECTIFS DE COX-2

Depuis 1988, de nombreuses études ont permis de démontrer qu'il n'existe pas une, mais bien deux iso-enzymes distinctes de COX, codées par des gènes différents et dénommées COX-1 et COX-2. Emery P. [22] se pose la question de cette découverte, est elle une avancée thérapeutique? Surtout chez les sujets âgés les plus exposés aux risques d'ulcères gastro-duodénaux sous AINS, chez qui la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens est de plus en plus importante parallèlement à l'augmentation de la fréquence des maladies rhumatismales. Les pratiques récentes et les premiers résultats mettent en évidence une diminution de la fréquence des ulcères gastro-duodénaux d'environ 50 % avec une persistance de la dyspepsie [40 ; 41], mais au niveau rénal les COX-2 semblent avoir les mêmes effets indésirables que les AINS classiques [24]. De plus, l'essai clinique ayant permis l'AMM du rofécoxib a été critiqué (cf chapitre I)2)a)). Les effets à long terme n'ayant pas été étudiés par des études préliminaires, l'observation d'effets secondaires cardio-vasculaires sont apparues dans le temps avec leur utilisation. Le 30 septembre 2004, le rofecoxib est retiré du marché mondial [177].

1. Approche pharmacologique

a) Les isoformes des cyclo-oxygénases

La **COX-1** est l'iso-enzyme **constitutive**, c'est-à-dire que sa concentration est relativement stable dans les tissus et que son activation conduit à la synthèse des prostaglandines nécessaires au maintien des fonctions physiologiques (par exemple : la protection gastro-intestinale en stimulant la production de prostaglandine PGI₂ [PGI₂ ayant un effet anti-thrombotique quand elle est libérée par l'endothélium et un effet cytoprotecteur quand elle est libéré par le mucus gastrique], la régulation de l'hémodynamique rénale, l'aggrégation plaquettaire, l'homéostasie vasculaire etc.)[25 ; 26 ; 27 ; 28 ; 63].

La **COX-2** est l'iso-enzyme essentiellement **inductible**, c'est-à-dire que dans la plupart des tissus de l'organisme son expression est indétectable à l'état physiologique. Elle n'est exprimée à l'état basal que dans de rares tissus comme la prostate et le cerveau, le rein (macula densa). Elle a un rôle dans la mitogénèse, l'inflammation, la douleur, la fièvre et la reproduction, mais aussi dans la carcinogenèse de la maladie d'Alzeihmer [117 ; 118].

En effet, négligeable dans les conditions basales, la quantité de COX-2 augmente considérablement dans les cellules exposées à des cytokines pro-inflammatoires, à certains

facteurs de croissance, aux liposaccharides bactériens [19 ; 25 ; 26 ; 27 ; 28] mais aussi par l'hélicobacter pylori ou bien des hormones locales telle l'hormone parathyroïde dans les ostéoblastes. Ainsi, les agents pro-inflammatoires telle l'interleukine-1 stimule la production de COX-2 et, par conséquent, celle des PG qui contribuent à la réaction inflammatoire (figure 1, métabolisme de l'acide arachidonique).

En résumé, *COX-1 apparaît comme une iso-enzyme constitutionnelle de régulation* alors que *COX-2 se présente comme une iso-enzyme inductible d'adaptation à des agressions diverses, qui mène à des PG pathogènes*. Ces données ont laissé entrevoir au début de l'apparition des COX-2 la possibilité de molécules idéales pour résoudre les problèmes de tolérance des AINS non sélectifs, c'est-à-dire des AINS moins ulcérogènes et moins néphrotoxiques pour autant qu'ils inhibent COX-2 et respectent COX-1.

Mais, le schéma simpliste qui distribue le « bon » et le « mauvais » rôle respectivement à la COX-1 et à la COX-2 n'est pas conforme à la réalité biologique [19 ; 63]. Une controverse sur l'intérêt de l'utilisation des inhibiteurs hautement sélectifs de la COX-2 commence à s'installer depuis la publication d'une série de travaux concernant le rôle des prostaglandines dans le processus d'ulcération et la contribution de COX-1 dans l'inflammation. Les études biologiques sont en cours et les résultats sont attendus. Mais déjà des arguments expérimentaux suggèrent que COX-1 joue un rôle dans la persistance de l'état d'inflammation [30]. Inversement, COX-2 interviendrait dans les processus physiologiques comme la reproduction et le développement, ainsi que la régulation de la perfusion rénale et la production de prostacyclines par l'endothélium [19]. Il apparaît aujourd'hui que l'inhibition sélective des iso-enzymes ne permet pas d'aboutir à une dissociation complète des effets bénéfiques et des effets indésirables.

b) Classification des AINS selon la sélectivité d'inhibition des COX

Les 2-isoenzymes COX-1 et COX-2 ont une homologie de 60%. Une nouvelle classification des AINS a été proposée, faisant appel à la notion de sélectivité pour l'une ou l'autre COX, s'appuyant sur des critères enzymatiques, pharmacologiques et cliniques.

Sur les bases des critères de sélectivité, on distingue actuellement quatre catégories, définies selon un groupe international [31] :

- Les inhibiteurs sélectifs de la COX-1 : l'aspirine à faible dose utilisée à visée anti-agrégante en est le représentant.
- Les inhibiteurs non sélectifs : ces molécules inhibent à la fois COX-1 et COX-2 sans sélectivité significative aux doses thérapeutiques. Ce sont les AINS classiques et l'aspirine à forte dose, qui donnés au long cours chez des sujets atteints de maladie rhumatismale chronique entraînent l'apparition d'ulcère dans 20 % des cas, d'hémorragies digestives dans 1 à 4 % des cas par an.
- Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 : on désigne sous ce terme les molécules qui inhibent l'activité COX-2 mais n'ont pas d'effet sur l'activité COX-1 à toutes les doses thérapeutiques utilisées. Cette classe est représentée en France par le célécoxib Celebrex® et le rofécoxib Vioxx®.
- Les inhibiteurs préférentiels de la COX-2, dont la sélectivité d'inhibition sur COX-2 n'apparaît qu'aux posologies minimales recommandées et sont sans effet sur l'activité COX-1. Le nimesulide Nexen® et le meloxicam Mobic® et peut-être l'étodolac Lodine® sont les principaux représentants de cette classe.

2. Effets indésirables des COXIBS chez les sujets âgés

Les inhibiteurs sélectifs de COX-2 ont été développés pour obtenir des AINS mieux supportés. Il s'agissait, à l'origine d'une hypothèse scientifique confortée par des arguments expérimentaux, mais qui demandait une démonstration clinique, sans brûler les étapes ni dans le cadre du développement des produits ni dans les mentalités des prescripteurs.

Bouvenot G. [33] explique l'histoire des COXIBS et surtout la précarité des certitudes. Des questions nouvelles sont apparues et finalement les rapports bénéfices-risques en l'absence de recul nécessaire et le coût en matière d'efficacité dont dépend les indications seraient encore mal évalués. L'image de ces produits étant encore floue, tant dans le domaine de la tolérance digestive que celui de la tolérance cardio-vasculaire [35], *il convient à l'heure actuelle de conserver à l'esprit que se sont avant tout des anti-inflammatoires et que les règles de bon usage des COXIBS sont celles de tous traitements anti-inflammatoires non stéroïdiens.*

a) Effets secondaires digestifs

Les études endoscopiques ont été une première approche dans l'évaluation du potentiel ulcérogène des COXIBS. Les études endoscopiques chez les volontaires sains puis chez les malades montreraient que le célécoxib [38], le rofécoxib [39] entraîneraient moins d'ulcères gastroduodénaux et moins d'effets indésirables digestifs que les AINS non sélectifs (ibuprofène, diclofénac).

Laine L. et al. [39] dans un essai comparatif de la gastrototoxicité du rofécoxib (25 mg ou 50 mg/jour : soit 2 fois la dose maximale conseillée) et de l'ibuprofène (800 mg trois fois / jour) dans une population arthrosique de 742 patients, aurait montré que ***l'incidence des ulcères gastro-duodénaux de plus de 3 mm aurait été significativement moins importante dans le bras rofécoxib que dans le bras ibuprofène ($p<0,001$)*** et équivalente à celle du placebo, ***à 12 semaines (3 mois de traitement)***(placebo : 9,9%, rofécoxib 25 mg : 4,1% ; rofécoxib 50 mg : 7,3% ; ibuprofène 2,4g : 27,7%). ***A 24 semaines, l'incidence cumulée d'ulcères aurait été de 9,6% dans le bras rofécoxib 25 mg ; 14,7% dans le bras rofécoxib 50 mg ; 45,8% dans le bras ibuprofène 2,4g ($p<0,001$).***

Emery P. et al. [38] dans un essai comparatif a étudié la gastrototoxicité du célécoxib (200 mg deux fois/jour) versus diclofénac (75 mg deux fois / jour) dans une population atteinte de polyarthrite rhumatoïde de 655 patients pendant 24 semaines, dont 430 ont eu une fibroscopie digestive. 33 ulcères auraient été trouvés dans le bras diclofénac (33%) et 8 dans le bras célécoxib(4%)($p<0,001$). Les résultats montreraient que le célécoxib entraînerait moins d'ulcères gastro-duodénaux et moins d'effets indésirables digestifs pendant une période d'étude donnée de 24 semaines.

Cependant dans ces deux essais, ***les patients à risque d'ulcère sous AINS, c'est à dire les patients âgés de plus de 65 ans ou ayant des antécédents d'ulcère ou d'hémorragie digestive, n'ont pas été exclus.*** Les deux populations étaient très différentes tant en terme de pathologie (arthrose versus polyarthrite), de traitements AINS (indométhacine versus diclofénac), mais également pour les facteurs de risques car l'incidence des ulcères de plus de 3 mm était très variable dans les 2 essais. ***De plus ces études ne concernaient que les ulcères endoscopiques et non pas les ulcères symptomatiques dont le risque de complications digestives graves (hémorragies digestives, perforations, décès) sont plus graves.***

Plus récemment deux études randomisées ont évalué spécifiquement le risque de complications gastro-duodénales : *l'étude CLASS pour le célécoxib* [41] et *l'étude VIGOR pour le rofécoxib* [40]. L'étude CLASS (Celecoxib Long-Term Arthritis Study) compara le célébrex (800mg/j) au diclofénac (150 mg/j) et à l'ibuprofène (2,4g/j) dans la polyarthrite rhumatoïde (27,4%) et dans l'arthrose (73,6%) [41] chez 8059 patients pour une durée médiane de 6 mois. Les facteurs de risque se partageaient équitablement entre les deux groupes : environ 38% de sujets de plus de 65 ans, 10% avec des antécédents d'ulcère ou d'hémorragie gastro-duodénale et pourcentages analogues d'aspirine ≤ 325 mg (20,6%), de corticoïdes (30%), ou d'anticoagulants (1,1%). L'incidence des complications ulcéreuses était moins importante dans le groupe célécoxib que dans le groupe ibuprofène ou diclofénac. Cependant *les résultats publiés ne concernent que les 6 premiers mois de l'étude (43% arrêtent avant ce délai). Ainsi les résultats à long terme lors de la publication ne montreraient pas de différence significative entre célécoxib et AINS classiques.* Les résultats de l'étude CLASS sont publiés dans l'article de Bannwarth [43] et sur le site de la US Food and Drug Administration [36].

L'étude VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) compara le rofécoxib (50 mg/j) au naproxène (1 g/j) dans la polyarthrite rhumatoïde [40] chez 8076 patients, âgés de 58 ans en moyenne pour une durée médiane de 9 mois. Près de 8 % avaient des antécédents digestifs dans chaque groupe et 56% avaient des corticoïdes. La prise d'aspirine à visée anti-thrombotique était un critère de non -inclusion. L'incidence des complications ulcéreuses serait moins importante dans le groupe rofécoxib 50 mg/jour (0,6/100 malades/années) que dans le groupe naproxène 1 g/jour (1,4/100 malades/années). Les résultats de l'essai VIGOR sont publiés dans l'article de Bannwarth [43] et sur le site de la US Food and Drug Administration [36].

(1) Toxicité gastro-duodénale

Avec les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, **les troubles fonctionnels digestifs** (dyspepsie, nausées, modification du transit.....) sont moins fréquents que les AINS classiques [23 ; 43; 63]. Mais l'avantage des COXIBS est en fait modeste et le problème de la dyspepsie n'a pas été résolu avec l'avènement des COXIBS.

Bretagne [34] en mai 2004 lance un message d'alarme en spécifiant que dans l'étude CLASS les douleurs abdominales et les nausées étaient moins fréquentes chez les malades traités par le célécoxib que chez ceux traités par l'ibuprofène ou le diclofénac, mais ce sont

des résultats à 6 mois. La différence n'est plus significative à 12 mois (analyse sur le site de la F.D.A [36]).

Concernant les *ulcères gastro-duodénaux*, les études CLASS et VIGOR montreraient que l'incidence des ulcères symptomatiques (à différencier des ulcères découverts à l'endoscopie) est d'environ deux fois plus faible avec les COXIBS, soit une réduction du risque d'environ 1 à 1,5 pour 100 patients-années [40 ; 41].

Mamdani M et al. [44] en 2002, sur une étude de cohorte portant sur plus de 5000 patients âgés de plus de 65 ans, ont montré une incidence moins élevée d'hémorragies gastro-duodénales chez les patients sous rofécoxib (risque relatif de 1,9 [IC à 95 % : 1,3-2,8]) ou célécoxib (risque relatif de 1,0 [IC à 95 % : 0,7-1,6]) comparée au diclofénac plus misoprolol (risque relatif de 3,0 [IC à 95 % : 1,7-5,6]). Jusqu'à présent très peu d'études ont été publiées chez le sujet âgé.

(2) Toxicité intestinale

Les données expérimentales et cliniques actuellement disponibles ne montreraient pas de toxicité des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 sur la muqueuse intestinale saine. La COX-2 inductible pourrait jouer un rôle bénéfique dans les pathologies inflammatoires intestinales, rectocolite hémorragique et maladie de Crohn notamment [63]. Pour autant, il n'est pas possible d'affirmer actuellement que les COXIBS auraient un avantage par rapport aux AINS non sélectifs chez les malades atteints de maladies inflammatoires intestinales (MICI). A l'heure actuelle, d'après leur libellé de l'AMM, les COXIBS sont contre-indiqués au cours des entérocolopathies inflammatoires [34].

(3) Cicatrisation des ulcères gastro-duodénaux

Les études expérimentales chez l'animal ont montré que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ralentissent la cicatrisation d'ulcères gastro-duodénaux. Cependant il n'existe pas de données cliniques concernant la cicatrisation des UGD chez les malades traités par COXIBS. De ce fait, il convient d'éviter un traitement par COXIBS en cas de poussée d'UGD.

(4) Toxicité hépatique

Dans l'étude CLASS, l'incidence des hépatites biologiques était moins fréquente sous COXIB (0,8%) que sous AINS classiques (1,9%), le diclofénac étant le plus souvent en cause [41]. Grieco A. et al [37] ont décrit des hépatites cholestatiques sous célécoxib. Mais

actuellement trop peu d'études cliniques ont été publiées. Dans le VIDAL 2004 [2], il est à noter que les COXIBS peuvent entraîner une élévation des ALAT et des ASAT, ainsi qu'une anomalie des fonctions hépatiques.

b) Effets indésirables rénaux

(1) Localisation intra-rénale de la cyclo-oxygénase

Au niveau rénal, les deux isoformes sont distribuées différemment [48] avec 60 % d'homologie. La COX-1 est principalement retrouvée au niveau des cellules endothéliales et musculaires lisses des artérioles ainsi qu'au niveau des cellules du tube collecteur rénal. La COX-2, quand à elle, se retrouve principalement au niveau des artériolaires glomérulaires, de la macula densa, des cellules de la partie ascendante de l'anse de Henlé et des cellules du tube collecteur de la médullaire interne. Elle a un rôle important dans l'hémodynamique glomérulaire. COX-2 est stimulée dans les situations d'hypovolémie et aussi lors du développement embryonnaire ou lors de néphrectomie partielle.

(2) Effets indésirables rénaux

Plusieurs études ont montré que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 inhibent la synthèse des prostaglandines de façon similaire aux AINS classiques. Whelton [48] a démontré que le **célécoxib aurait des effets similaires sur la synthèse des prostaglandines à ceux observés avec un AINS conventionnel**. Chez le sujet sain et chez le sujet âgé sain, le célécoxib en dose unique ou en dose répétée réduit de façon très significative la synthèse de PGE₂ et d'un dérivé de PGF α (65 et 80%). Ces effets étaient similaires à ceux observés avec le naproxène. De plus, chez des patients insuffisants rénaux chroniques stables (DFG entre 40 et 60 ml/min) le célécoxib et le naproxène (1 prise) réduisaient de façon similaire la fraction d'excrétion du sodium sans altérer la fonction rénale [48].

Plusieurs études faites avec le rofécoxib chez le sujet jeune et âgé [24], qu'il soit soumis ou non à un régime pauvre en sel, ont montré que ce **COX-2 modifie l'hémodynamique rénale, la kaliurèse et la natriurèse de façon similaire à un AINS classique**. Par exemple l'étude randomisée de Swan S.K. et al. [45] en 2000, sur une petite population de 75 patients âgés de 60 à 80 ans en bonne santé, ne prenant pas de traitement pouvant altérer la fonction rénale. Ils étaient soumis à un régime pauvre en sel et ont reçu du rofécoxib 12,5 mg ; rofécoxib 25 mg, indométhacine 50 mg trois fois/jour et le bras placebo. **Les résultats montraient que les effets rénaux du rofécoxib semblent ne pas être différents des AINS classiques chez les sujets âgés**, car comparé au placebo la filtration glomérulaire était

diminuée respectivement de 0,14 ml/s ($p=0,019$) ; 0,13 ml/s ($p=0,029$) ; 0,10 ml/s ($p=0,086$) dans les bras rofécoxib 12,5 mg ; rofécoxib 25 mg, indométhacine 50 mg trois fois/jour.

De même l'étude CLASS [40] et l'étude VIGOR [41] rapportent des effets rénaux du célécoxib et du rofécoxib identiques aux AINS classiques. Aussi, les COXIBS ont le même potentiel néphrotoxique que les AINS classiques, justifiant les mêmes précautions d'emploi. Pour un patient donné, le risque néphrotoxique est dose dépendant : il n'est donc pas avéré qu'un COXIB soit moins néphrotoxique qu'un autre [24].

c) Effets indésirables cardiovasculaires

Au niveau de la tolérance cardiovasculaire les COXIBS semblent ne pas être différents des AINS classiques. Ils exposent aussi au risque d'augmenter la pression artérielle ou d'aggraver une insuffisance cardiaque et diminuent l'efficacité des médicaments antihypertenseurs. La découverte d'une augmentation de la fréquence des infarctus du myocarde sous rofécoxib dans l'essai VIGOR [40] a permis d'accuser les COXIBS d'une tolérance cardio-vasculaire médiocre [49 ; 50].

En effet, dans l'essai CLASS [41], la fréquence des hypertensions artérielles a été respectivement de 2% dans le bras de patients sous célécoxib 800mg par jour (2 fois la dose maximale du RCP), de 5,2% dans le bras de patients sous ibuprofène 2400 mg par jour (dose maximale du RCP) et de 2% dans le bras de patients sous diclofénac 150 mg (dose maximale du RCP). La fréquence des oedèmes périphériques de 3,7%, 5,2%, et 3,5% et la fréquence des infarctus du myocarde de 0,4%; 0,8% et 0,2%.

Dans l'essai VIGOR [40], il a été observé un risque de 0,4% dans le groupe de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde prenant 2 fois la dose maximale du RCP soit 50 mg de rofécoxib, contre 0,1% dans le groupe naproxène (1000mg/jour) ($p<0,05$). Deux hypothèses à l'heure actuelle sont avancées : l'une de dire que les COXIBS par leur inhibition exclusive de COX-2 provoquent un déséquilibre de synthèse entre prostaglandines vasodilatatrices (issues de la COX-1)(confère chapitre I3)) à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle, de l'aggravation d'une insuffisance cardiaque par vasoconstriction coronaire. L'autre hypothèse serait la diminution du risque sous naproxène par effet anti-agrégant 'aspirine-like'. Des études concernant leur tolérance cardiovasculaires sont en cours [50]. En attendant les recommandations de AFSSAPS [14] rappellent que lors de la prescription d'un COXIB chez un patient ayant des facteurs de risque de thrombose artérielle, l'aspirine à visée anti-agrégante doit être maintenue, soit introduite si nécessaire (au risque d'une augmentation du risque gastrique, y compris avec un COXIB).

Le **30 septembre 2004**, le laboratoire du rofécoxib (VIOXX®) annonçait le retrait mondial de sa commercialisation après avoir interrompu un essai clinique APPROVe [177] dont les premiers résultats après 18 mois de l'étude avaient mis en évidence une augmentation du risque relatif des événements cardiovasculaires tels les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux chez les patients recevant du rofécoxib par rapport aux patients sous placebo. La mauvaise tolérance cardio-vasculaire des COXIBS déjà observée par beaucoup de spécialistes, est apparue dans l'essai clinique APPROVe [177] (essai sur le rofécoxib en vue de l'obtention de l'AMM sur la prévention des récides du cancer colique).

d) Agrégation plaquettaire et thrombose

Contrairement à l'aspirine à faible dose, les AINS n'ont pas d'effet anti-thrombotique avéré, n'ayant pas démontré leur efficacité dans la prévention primaire ou secondaire de l'infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux. L'effet anti-agrégant dépend de l'inhibition de COX-1 au niveau des plaquettes (diminution irréversible de synthèse plaquettaires de thromboxane A2 pro-agrégant (cf. chapitre sur les prostaglandines I)3)) et du blocage réversible par de nouvelles synthèses cellulaires (cellules nucléées) avec réduction transitoire de PGI2 anti-agrégante. L'absence de blocage COX-1 s'accompagne du maintien de sécrétion de thromboxane A2 avec les COXIBS. L'association d'aspirine à faible dose est donc indispensable quand le terrain vasculaire du malade l'exige lors de l'utilisation des COXIBS -dans les situations de prévention primaire ou secondaire cardio-vasculaire [32 ; 35].

D. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les AINS donnent lieu à de nombreuses interactions médicamenteuses : là encore, la vigilance doit être particulière chez les sujets âgés. L'association d'un anti-inflammatoire non stéroïdien à un autre médicament peut conduire à deux types d'interactions médicamenteuses :

1. Interactions pharmacodynamiques (tableau 6) :

Des interactions pharmacodynamiques peuvent être la conséquence de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau des plaquettes sanguines, du rein, des vaisseaux ou encore de la muqueuse gastrique [131]. Il y a alors modification par l'anti-inflammatoire non stéroïdien de l'activité du médicament auquel il est associé (tableau 6).

Tableau 6 : Interactions pharmacodynamiques des Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Médicaments	AINS impliqués	Effets
Anticoagulants oraux Héparine	Tous	Inhibition PG plaquettaires, potentialisation du risque d'hémorragies. Risque de déplacement de liaison aux protéines plasmatiques
Antihypertenseurs (α et β -bloquants, diurétiques, IEC)	Tous (sf sulindac?)	Diminution de l'effet anti-hypertenseur
Ciclosporine Triamterène	Tous	Néphrotoxicité augmentée
Corticoïdes Alcool	Tous	Risque d'hémorragies digestives augmenté
Hypoglycémiant oraux	Salicylés	Risque de déplacement de liaison aux protéines plasmatiques

C'est le cas pour :

- Les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires [132 ; 133 ; 134] :

Tous les anticoagulants (héparines et anti-vitamines K), tous les antiagrégants plaquettaires, surtout la ticlopidine, et tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont concernés par le phénomène de synergie. L'interaction s'exerce au niveau des récepteurs. **Les AINS peuvent déplacer de leurs sites les anti-vitamines K, augmenter leur activité anticoagulante, et les risques cumulés de l'irritation de la muqueuse gastrique et de l'effet antiagrégant expliquant les hémorragies digestives du sujet polymédicamenté.** L'anti-inflammatoire non stéroïdien ajoute son activité anti-agrégante plaquettaire à celle anticoagulante ou anti-agrégante du médicament auquel il est associé.

Seules les antivitamines K dérivées de la coumadine et seuls certains anti-inflammatoires non stéroïdiens, principalement les pyrazolés et l'aspirine paraissent pouvoir être concernés par le phénomène de potentialisation, où l'interaction est de type pharmacocinétique (voir 2). De ce fait l'augmentation du risque d'hémorragie digestive par ulcère gastro-duodéal liée à la prise d'aspirine à doses antalgiques et/ou anti-inflammatoires est connue et contre-indique une associations aux AINS. Il faut éviter d'associer dans la mesure du possible un AINS à un anticoagulant ou à un antiagrégant plaquettaire.

Si l'association d'un antivitamine K et d'un AINS s'imposent, il sera préférable de choisir, d'une part un dérivé de la phénindione, d'autre part, un propionique. La coagulation devra être étroitement contrôlée afin d'adapter rigoureusement la posologie de l'anticoagulant [1].

Les sujets âgés sont plus à risque d'hémorragie digestive sous anticoagulants [133] pour plusieurs raisons : ils sont plus susceptibles de prendre plus de un médicament, et de plus les pathologies chroniques, très fréquentes chez le sujet âgé accroissent le risque de saignement pendant la période de l'anticoagulation. Concernant les anti-vitamines K, Fihn S.D. et al [134 ;135] ont démontré que le risque hémorragique sous warfarine est augmenté chez les sujets âgés. Les patients âgés de plus de 80 ans avaient un risque relatif de 4,5 [IC à 95 % : 1,3-15,6] comparés aux patients de moins de 50 ans. Au contraire, Gurwitz et al. [136] ont montré qu'il n'y a pas d'association entre l'âge et le risque d'hémorragie digestive chez des patients recevant des anticoagulants. Les données sont contradictoires et elles sont incomplètes pour influencer sur la décision thérapeutique pour 2 raisons : il y a très peu de données concernant les patients de plus de 75 ans et au-delà. Le risque associé (c'est à dire la

différence entre les taux d'hémorragies digestives dans les différents groupes), est plus pertinent pour la prise en compte d'une décision thérapeutique que le risque relatif [136].

- Les antihypertenseurs (voir chapitre sur les effets indésirables des AINS sur la pression artérielle II)B)6) :

L'effet de nombreux antihypertenseurs est atténué par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales et vasculaires, du fait du rôle important des prostaglandines dans la régulation de la pression artérielle [17 ; 126]. Cette interaction a été particulièrement bien étudiée avec l'indométacine qui diminue l'effet des diurétiques, des α - et β -bloquants, et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [106]. Seuls les inhibiteurs calciques et les α -agonistes centraux semblent échapper à cette interaction. L'amplitude de l'effet est variable, mais la tension s'élève en moyenne de 10 mm Hg lors de l'administration d'un AINS, puis elle redescend généralement après un certain temps, probablement consécutivement à la mise en place d'autres mécanismes de régulation. L'implication clinique de cette interaction n'est pas bien connue, mais elle paraît être assez modeste.

Aussi, l'association des traitements conjoints IEC- diurétiques aux AINS est particulièrement dangereuse et contre-indiquée de façon générale, et plus formellement encore chez le sujet âgé [1].

Les effets néphrotoxiques de la ciclosporine, du furosémide et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont potentialisés par les AINS, qui inhibent l'effet protecteur des prostaglandines. On observe un effet additif sur la diminution de la filtration glomérulaire et du flux sanguin rénal, et ces associations sont à proscrire.

- L'inhibition des prostaglandines du tube digestif est responsable de l'interaction des AINS avec les corticoïdes et l'alcool, et de la potentialisation du risque d'hémorragies digestives que l'on observe lorsque l'on les associe, surtout chez des patients alcooliques ou ayant des antécédents d'ulcères gastro-duodénal. Ce risque semble plus important lorsque la corticothérapie associée aux AINS est supérieure ou égale à 10 mg par jour en équivalent de prednisone selon les données de l'étude cas-témoins de Messer [138].

- Les sulfamides hypoglycémiantes :

L'aspirine à fortes doses (environ 3 g) stimule la production d'insuline. Son association à un antidiabétique oral peut se traduire par une addition d'activité (synergie pharmacodynamique).

2. Interactions pharmacocinétiques (tableau 7) [18 ;131]

a) Action d'autres médicaments sur les AINS

L'administration concomitante d'*anti-acides* dans le but d'éviter la dyspepsie induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens peut retarder l'absorption de ces derniers, mais cet effet est variable d'un produit à l'autre, imprévisible et généralement sans grandes conséquences. Il est toutefois conseillé de séparer la prise des deux médicaments. De plus de fortes doses d'anti-acides augmentent le pH urinaire et favorisent l'excrétion des salicylés dont les taux plasmatiques peuvent diminuer de 25%.

Tableau 7 : Interactions pharmacocinétiques des Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Médicaments	AINS impliqués	Effets
<i>Action d'autres médicaments sur les AINS</i>		
Antiacides (sels d'alumine)	Tous	Effet variable et imprévisible, mais absorption généralement retardée
Colestyramine	Tous Oxicams	Diminution de l'absorption Rupture du cycle entero-hépatique, élimination augmentée
Barbituriques Corticoïdes Contraceptifs oraux Probenécide	AINS oxydés AINS conjugués AINS conjugués	Induction du métabolisme Induction du métabolisme Induction du métabolisme Inhibition de la glucuroconjugaison et de la sécrétion tubulaire rénale
<i>Action d'autres médicaments sur les AINS</i>		
Substrats P450 : anticoagulants oraux, hypoglycémiant oraux, phénytoïne	Pyrazolés Autres	Inhibition du métabolisme hépatique Effet variable d'un AINS et d'un Individu à l'autre
Acide valproïque Lithium Digoxine Méthotrexate Aminoglycosides	Salicylés Tous (sf sulindac ?)	Inhibition du métabolisme hépatique Diminution de l'excrétion rénale

- La **colestyramine** lie les anions et peut diminuer l'absorption des AINS. Ce problème peut être évité en donnant les deux produits à plus de 2 heures d'intervalle, bien qu'il ait été démontré que cela n'est pas toujours suffisant lorsque la résine est administrée de manière continue. La colestyramine a en effet la capacité de bloquer le cycle entérohépatique et d'augmenter ainsi l'élimination de certains AINS comme les oxicams.
- Le métabolisme hépatique peut être augmenté par les **barbituriques**, les **corticoïdes** et les **contraceptifs oraux**. Les corticoïdes semblent induire le cytochrome P450, et donc le métabolisme oxydés par celui-ci (ibuprofène, diclofénac, ténoxicaam, piroxicam, acide méfénamique), alors que les contraceptifs oraux induisent la glucuronyltransférase, et donc le métabolisme des AINS conjugués.
- Le **probenécide** inhibe compétitivement la formation tubulaire des glucuroconjugués, diminuant ainsi l'élimination des molécules fortement conjuguées.

b) Action des AINS sur d'autres médicaments

Le déplacement d'un médicament fortement lié à l'albumine par un AINS n'est pas à l'origine d'interactions cliniquement significatives. En effet, il ne provoque qu'une augmentation transitoire de sa concentration libre, qui est suivie d'une augmentation de sa clairance, et de l'établissement d'un nouvel équilibre où la concentration totale est abaissée, mais la concentration libre, efficace, est inchangée [131].

Par exemple, l'interaction entre les AINS et les **anticoagulants oraux** a souvent été expliqué par un déplacement de liaison aux protéines : défixation de sa liaison avec l'albumine, ralentissement de son métabolisme et diminution de son excrétion rénale. Les AINS ont un important potentiel de déplacement des protéines, et l'on observe une augmentation de la fraction libre et un abaissement du taux plasmatique total de l'anticoagulant, sans autre modification de sa concentration libre [132].

Le métabolisme hépatique des **anticoagulants oraux**, des **hypoglycémiants**, de la **phénytoïne**, assuré par le cytochrome P450, est inhibé par les AINS, principalement les pyrazolés (phénylbutazone, oxyphenbutazone, azapropazone), induisant une augmentation de leur taux plasmatique et l'apparition de toxicité [144].

- L'élimination de l'*acide valproïque* est inhibée par les salicylés en raison de la compétition pour la Co-A synthétase, enzyme indispensable à la formation d'acide salicylurique dans la première étape de la β -oxydation de l'antiépileptique.

- Le *lithium* :

Plusieurs anti-inflammatoires non stéroïdiens, mais non l'aspirine peuvent potentialiser l'effet du lithium en diminuant son élimination rénale, par inhibition des prostaglandines [145].

- Le *méthotrexate* :

Plusieurs anti-inflammatoires paraissent susceptibles de potentialiser l'action du méthotrexate en le libérant de sa fixation à l'albumine et en diminuant son élimination rénale. Les mécanismes d'interactions ne sont pas encore totalement élucidés mais probablement en rapport avec une réduction de la clairance rénale du méthotrexate par les AINS. Plusieurs cas mortels ont été rapporté et avec du méthotrexate à fortes doses, à des doses bien supérieures à celles utilisées pour la polyarthrite rhumatoïde.

Etant donné la faible marge thérapeutique et la forte toxicité de ces médicaments, leur association avec les AINS doivent être évitée dans la mesure du possible [1].

III. LES PERSONNES ÂGÉES : POLYMÉDICATION ET IATROGÉNIE

Les polyopathologies et polymorbidités fréquentes chez les personnes âgées entraînent bien souvent la prescription conjointe par plusieurs acteurs de soins de plusieurs médicaments. Les principales étapes du devenir du médicament sont modifiées lors du vieillissement. Des affections comme l'insuffisance rénale ou hépatique modifient les paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés, de plus le vieillissement influence la pharmacodynamie, augmentant le risque d'interactions médicamenteuses [167] .

Aussi, des recommandations de prescriptions médicamenteuses chez le sujet âgé ont été élaborées en 1995 par l'ANDEM [1]. La mise à jour de la base de données des médicaments doit être régulière, explicite, pour tenir compte des nouveaux médicaments et des interactions et surtout au moindre doute se référer au fascicule 'interactions médicamenteuses' du dictionnaire VIDAL [3]. La prescription médicamenteuse d'un sujet âgé doit s'appuyer sur une démarche rigoureuse nécessitant l'adaptation de son utilisation à chaque situation particulière, en sachant se poser les bonnes questions [158 ;159].

A. DEFINITIONS DE LA PERSONNE AGÉE ET DONNEES DEMOGRAPHIQUES

1. Généralités

Bien que la définition soit arbitraire, il est généralement admis que les *personnes de plus de 65 ans* composent la population dite 'gériatrique', groupe socialement homogène. L'OMS [166] retient un critère d'âge de 65 ans et plus. Pour définir cette catégorie la plupart des études retiennent le seuil de 65 ans, alors que les gériatres évoquent plutôt un seuil physiologique situé autour de 75-80 ans, variable selon les individus, en fonction de l'apparition des signes de fragilité voire de dépendance. En effet, l'âge moyen constaté dans les institutions gériatriques est d'environ 85 ans. Au fil du temps d'autres termes sont apparus basés sur le critère d'âge avec le concept de 'grand âge', 'vieillard', 'vieux', 'vieux vieux', ' 3 ème âge' et ' 4 ème âge'. Pour définir cette population on trouve aussi les termes de seniors ou d'aînés. Selon Bannwarth et Netter [167] le concept simpliste qui définit la personne âgée tous sujets de plus de 60 ans doit être abandonné au profit d'une évaluation attentive des facteurs de risque qui constituent les parenchymes défaillants et les associations médicamenteuses.

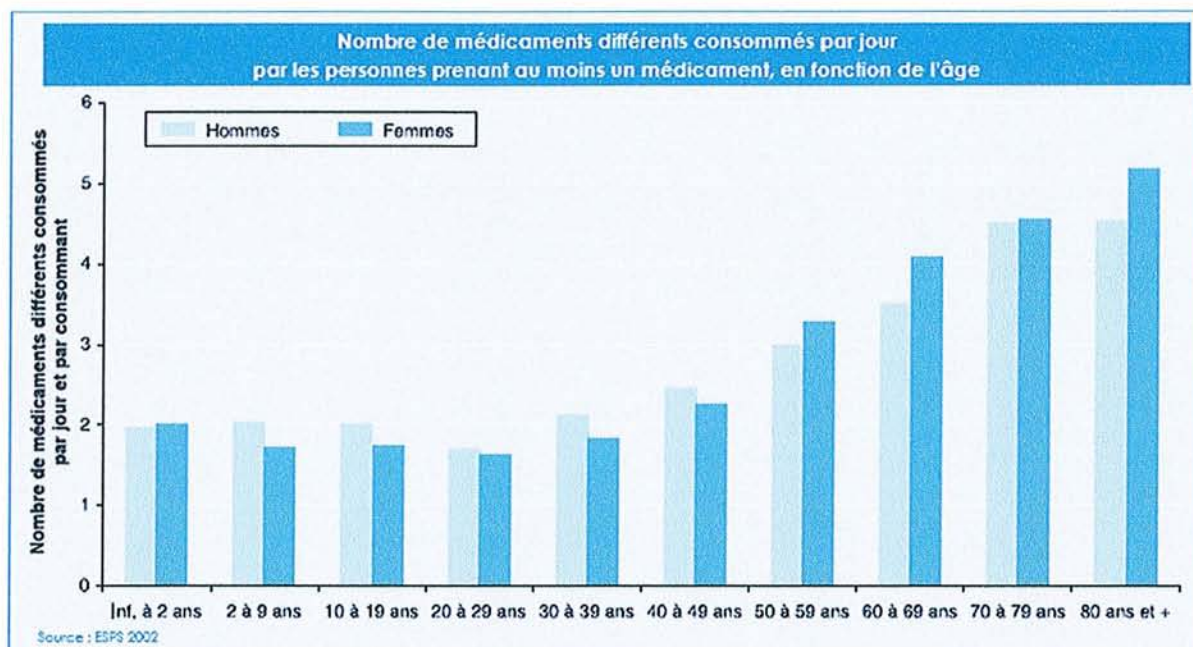
2. Données démographiques et consommations médicamenteuses des personnes âgées

La proportion des plus de 65 ans s'est rapidement accrue depuis ces dix dernières décennies dans les pays industrialisés. Il est la conséquence directe de la baisse de la fécondité, de la baisse de la natalité et de l'allongement de l'espérance de vie à la naissance. En 1995, on dénombrait 8,7 millions de personnes âgées de plus de 65 ans et plus en France, soit 14,9% de la population française. En **2010**, elles seront **10,4 millions** et représenteront alors **16,8% de la population française**. Selon l'INSEE, **en 2020 il y aurait 150 000 centenaires**. L'espérance de vie à la naissance en 2002 était de **83,11 ans pour les femmes et de 79,28 ans pour les hommes avec un écart type femmes/hommes de 7,5 ans**.

Ces prévisions sont le fruit de modèles tenant compte de l'effet combiné de la natalité, de la morbidité et de la structure de la pyramide des âges. Alors **que les personnes de plus de 65 ans ne représentent environ que 15% de la population globale**, il a été estimé qu'elles contribuaient à raison de **25% à 39% aux coûts liés aux prescriptions médicales** et qu'elles étaient **les premiers consommateurs de médicaments délivrés sans ordonnance dans les pays anglo-saxons**.

Les résultats d'une enquête dans la région Nord-Est en janvier 1999 [165] estimaient qu'après 65 ans, 60% des ordonnances comprennent plus de 3 médicaments, 50 % plus de 5 médicaments et 10% plus de 10 médicaments. Outre le fait que la répartition entre les deux sexes est de 2 femmes pour un homme après 65 ans, et bien supérieure encore après 80 ans, l'enquête a permis de conclure que les femmes sont plus consommatrices que les hommes. En 2002, le CREDES [169] estime que **les personnes de 80 ans et plus prennent plus de 5 médicaments par jour** (Tableau 8).

Tableau 8 : Nombre de médicaments différents consommés par jour par les personnes prenant au moins un médicament, en fonction de l'âge [169].



Plusieurs anti-inflammatoires non stéroïdiens, mais non l'aspirine peuvent potentialiser l'effet du lithium en diminuant son élimination rénale, par inhibition des prostaglandines [145].

3. Polymédication chez les personnes âgées

Les personnes âgées sont particulièrement exposées aux risques de pathologies iatrogéniques médicamenteuses favorisées par la polymédication -c'est-à-dire la prescription pluri-médicamenteuse - et les posologies excessives. Elles sont également à l'origine d'un coût économique élevé résultant d'une augmentation des dépenses pharmaceutiques (*le montant moyen de remboursement d'une ordonnance du sujet âgé était en 1999 de 32.28 euros chez les hommes et de 27.13 euros chez les femmes* [165]) et des coûts générés par ses conséquences. Ainsi, elles sont responsables de *5 à 10 % des motifs d'hospitalisations après 65 ans* ce qui correspond à *1,2 millions de journées d'hospitalisations liées à un médicament et à un coût de 320 millions d'Euros* [174 ; 175].

La polymédication est favorisée par la polypathologie et la polymorbidité qui caractérisent le sujet âgé, le nomadisme médical de certains patients, la prescription de médicaments de mêmes classes pharmaceutiques, la demande insistante de la personne âgée de psychotropes, de laxatifs ou autres médications utilisées parfois sur des ordonnances renouvelables pour une période prolongée. Doucet J. [159] souligne qu'il faut savoir prescrire et déprescrire pour mieux represcrire et avoir 'le réflexe iatrogénique'. Par exemple, en cas de chutes les psychotropes sont souvent en cause; les malaises sont bien souvent dus aux médicaments cardio-vasculaires et les troubles digestifs aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou aux antibiotiques. Il s'agit d'un enjeu de santé publique ayant pour but de réviser régulièrement l'ordonnance de la personne âgée en faisant appel à l'ensemble des intervenants sur les soins (infirmières, pharmacien), de supprimer les médicaments redondants source d'accidents iatrogéniques, et de supprimer les produits inutiles.

4. Automédication des personnes âgées

En gériatrie, l'automédication - c'est-à-dire la prise d'un médicament sans ordonnance médicale - est fréquente [98 ; 158] et concernerait un tiers des patients. Dans la population générale, l'automédication est nettement plus fréquente chez les femmes, puisque 7,5 % d'entre elles y ont recours contre 4 % des hommes [168]. L'automédication dépasse **50% après 65 ans** et les médicaments les plus souvent impliqués sont les antalgiques avec l'*aspirine*, les *anti-inflammatoires non stéroïdiens* et les *laxatifs*. Viennent ensuite les médicaments antitussifs et à visée ORL, à visée digestives (laxatifs et pansements gastriques), les fortifiants (vitamines, calcium, oligo-éléments...), les pommades (dermocorticoïdes...) plus rarement l'automédication concerne les antibiotiques, les anti-dépresseurs et les anti-hypertenseurs: aucun médicament n'est épargné.

Les troubles à l'origine de l'automédication reflètent les médicaments précités : les céphalées et les algies dentaires ou ostéo-articulaires (arthrose) viennent en tête (50%), suivies des infections ou symptômes mineurs (états grippaux, rhume et toux, fièvre : 25%) ; les troubles digestifs, les manifestations cutanées et les troubles psychologiques ensuite.

B. PHARMACOLOGIE DU MÉDICAMENT CHEZ LA PERSONNE AGÉE

1. Susceptibilité du sujet âgé aux effets indésirables – risque de iatrogénie

On sait depuis longtemps que l'âge avancé expose au risque d'effets indésirables des médicaments. Mais, de nombreux autres facteurs tels les *modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques* associées au vieillissement et à la sensibilité accrue de la réaction au traitement s'ajoutent aux changements pathologiques induits par les déficiences cognitivo-sensorielles, à la mauvaise compréhension du traitement, dont souffrent les personnes âgées. La 'relation ambiguë entre le vieillissement et les effets indésirables' décrite par Gurwitz et Avorn [163] est bien trop souvent extrapolée à la personne âgée dans les études cliniques, concernant des malades hospitalisés ou institutionnalisés et ne s'intéressant qu'à certaines classes médicamenteuses [103]. Ainsi dans le rapport annuel de la sécurité sociale de septembre 2003, la Cour des Comptes [162] s'est engagée à inciter les laboratoires pharmaceutiques à inclure des patients représentatifs de la population qui consommera plus tard le médicament, méritant ou non alors 'le label gériatrique'.

2. Modifications physiopathologiques

Le vieillissement physiologique, se traduisant par la diminution des capacités maximales liés à la réduction des réserves fonctionnelles [171], est bien souvent responsable d'un état de fragilité chez le sujet âgé, alors que certains conservent des capacités optimales. De ce fait, et en l'absence de pathologies surajoutées, il se produit une altération du fonctionnement de certains organes dont principalement les fonctions cardiaques, rénales et nerveuses responsable de décompensation fonctionnelle. Par exemple, la capacité à répondre à un stress, qu'il soit physiologique, pharmacologique ou environnemental, est fortement diminué chez le sujet âgé. Elle peut favoriser une infection broncho-pulmonaire favorisant une insuffisance cardiaque, qui elle-même entraîne une insuffisance rénale, responsable d'un syndrome confusionnel, de chutes voire d'accidents vasculaires cérébraux... Les principales modifications physiopathologiques sont résumées dans le tableau 9 [Lamy 1991[164], Cusack 1996] .

Tableau 9 : Modifications physio-pathologiques susceptibles de modifier la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments chez les sujets âgés.			
Organes	Modifications physiologiques	Conditions pathologiques	Conséquences possibles
Composition corporelle	↓ teneur en eau ↑ masse grasse ↓ Albumine ↑ α1-glycoprotéine	Déshydratation Malnutrition	Modifications pharmacodynamiques pharmacocinétiques
Système cardio-vasculaire	↓ Activité parasympathique ↑ Taux de noradrénaline ↓ Réponse du myocarde aux catécholamines	Insuffisance cardiaque	↓ Débit cardiaque ↑ Réserve cardiaque HTA systolique Modifications pharmacodynamiques pharmacocinétiques
Système nerveux central (SNC)	Transmission cholinergique Flux cérébral Modification de la perméabilité de la BHE	Athérosclérose	Troubles neurologiques et mnésiques Modifications pharmacodynamiques
Système rénal	Flux sanguin rénal Filtration glomérulaire Capacité de concentration et de dilution tubulaire Faculté de préservation du sodium	IRC Déshydratation glomérulopathies	Troubles hydro-électriques Modifications pharmacodynamiques pharmacocinétiques
Système hépatique	Masse hépatique Flux sanguin hépatique Altération de la synthèse des protéines	Insuffisance hépatique Cirrhose Hépatite	Modifications pharmacodynamiques pharmacocinétiques

Les AINS interviennent à tous les niveaux (déshydratation, insuffisance rénale aiguë, cirrhose.....).

3. Modifications pharmacocinétiques

Les modifications pharmacocinétiques chez le sujet âgé traduisant les effets du vieillissement résultent surtout de l'augmentation de la masse relative des lipides, de la diminution ou de l'augmentation du taux de liaison aux protéines plasmatiques, de l'effet du premier passage hépatique et de la diminution de la capacité d'excrétion (Tableau 10) .

Tableau 10 : Modifications pharmacocinétiques liées à l'âge	
Absorption	Conséquences (Quelques exemples)
Diminution de la vidange gastrique Diminution de la motilité gastro-intestinale Augmentation du pH gastrique Diminution du débit sanguin splanchnique Diminution de l'efficacité de systèmes de transport actifs	↑ absorption de la L dopa ↓ absorption de la prazosine ↓ absorption du clorazépate ↓ efficacité du premier passage hépatique ↓ absorption du Fer, du calcium, de la thiamine
Distribution et transport	Conséquences
Diminution du compartiment hydrique Augmentation de la masse grasse Diminution de la masse maigre ou musculaire Diminution de l'Albuminémie	↑ Vd médicaments liposolubles (Benzodiazépines, phénothiazines, barbituriques, propanolol..) ↓ Vd médicaments hydrosolubles (Digoxine, théphylline, vérapamil, ..) ↑ Fraction libre active du médicament (AVK, AINS)
Métabolisme Hépatique	Conséquences
Diminution du métabolisme hépatique des médicaments à forte extraction hépatique Diminution de la masse hépatique Diminution du débit sanguin hépatique	↓ Métabolisme d'oxydation (phase I - cytochrome P450) – conjugaison (phase II) : * Analgésiques et AINS (piroxicam..) * Psychotropes (diazépam, bromazépam..) * Cardio-vasculaires (propanolol, diltiazem..) * Autres (wafarine, oméprazole..)
Excrétion Rénale	Conséquences
Diminution du flux sanguin rénal Diminution de la filtration glomérulaire Diminution de la sécrétion tubulaire Diminution de la résorption tubulaire	↓ Clairance plasmatique des médicaments à élimination rénale (morphine..)

a) L'absorption est inchangée avec l'âge.

Chez le sujet âgé, il existe une *hypochlorydrie gastrique*, une *diminution de la motilité gastro-intestinale*, un *ralentissement de la vidange gastrique* et une *diminution du flux sanguin splanchnique*. Cependant ces modifications de la physiologie digestive n'ont guère de conséquence sur la vitesse d'absorption et la quantité totale absorbée de médicament. Par exemple, lors d'une résection intestinale on s'aperçoit que celle-ci entraîne une malabsorption alimentaire, source de carences, mais les médicaments continuent d'être absorbés complètement par diffusion active. Par contre, ce sont les interactions médicamenteuses avec surtout la polymédication du sujet âgé, qui entraînent une modification des propriétés physico-chimiques d'un médicament par un autre dont l'absorption sera diminuée ou augmentée [Cusack 1996]. Par exemple les biphosphonates à absorber seuls, ou encore les cyclines avec le calcium ou le fer.

b) Distribution

Au cours du vieillissement, se produit une *augmentation de la masse grasse* (de 30 à 50%) et une diminution de la masse maigre, une diminution de l'eau intra-cellulaire et de la masse musculaire. Il en résulte une *augmentation du volume de distribution (Vd)* (concept fondamental en pharmacologie, qui est le reflet de la capacité du médicament à se distribuer au niveau des tissus), et de la demi-vie d'élimination plasmatique des médicaments liposolubles. Par exemple, *les benzodiazépines, liposolubles, voient leur demi-vie s'allonger de 20 à 30 heures chez le sujet jeune à 85 heures chez le sujet âgé pour le flunitrazépam, de 40 heures chez le sujet jeune à 4 à 5 jours chez le sujet âgé pour le clonazépam.*

D'autre part *la fréquente dénutrition entraîne une hypoalbuminémie qui diminue la fixation des médicaments fortement liés à l'albumine, augmente leur fraction libre avec un risque de toxicité au pic.* Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont fixés à plus de 90 % aux protéines plasmatiques. *Par exemple, l'augmentation du Vd du naproxène et du salicylate chez le sujet âgé est attribué à sa moindre fixation aux protéines sériques et/ou à la modification des compartiments de l'organisme (augmentation de la masse grasse au dépend de la masse protoplasmique active).* Le vieillissement n'affecte pas en revanche la distribution des autres AINS pour peu que l'on rapproche leur Vd au poids corporel.

c) Métabolisme et élimination hépatique

Au cours du vieillissement, on observe une diminution de la masse hépatique de 20-30%, une diminution du débit sanguin hépatique de 30-40%, une diminution du nombre d'hépatocytes. A l'image du rein, on parle de clairance hépatique. Elle est dépendante du nombre d'hépatocytes fonctionnels, de l'activité des enzymes microsomiques et du flux sanguin du foie. La métabolisation hépatique des médicaments est un domaine où règne une variabilité interindividuelle considérable du fait de l'influence de facteurs environnementaux (nourriture, tabac), génétiques (polymorphisme), pathologiques (insuffisance cardiaque ou hépatique) et médicamenteux (interaction par induction ou inhibition enzymatique).

Ces biotransformations hépatiques des médicaments font intervenir des réactions de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse) et des réactions de phase II (glucuroconjugaison et sulfoconjugaison), les réductions et les hydrolyses se produisant à l'intérieur des microsomes hépatiques. Ces réactions d'oxydation sont catalysées généralement par le système enzymatique du **cytochrome P450**, ce qui produit des métabolites encore actifs. La réaction de type I d'oxydo-réduction diminue avec l'âge, et donc le nombre d'enzymes responsables de l'oxydation hépatique des médicaments. Intervient aussi le polymorphisme génétique qui déterminerait la présence du cytochrome P450. D'autres facteurs tels que l'immobilisation complète, la dénutrition exogène (carence d'apport), la dénutrition endogène (inflammation), l'environnement influence le métabolisme enzymatique hépatique entraînant une diminution du métabolisme du TNF et de IL6 qui sont des inhibiteurs enzymatiques. La réaction de type II, phéno-conjugaison, méthylation n'est pas modifiée avec l'âge. De nombreuses interactions s'expliquent par ces théories. Par exemple, il faut éviter de donner un inhibiteur du cytochrome P450 (fluoxétine) avec un substrat de cet enzyme (métoprolol) ou avec un médicament qui diminue le débit sanguin (bétabloquant).

d) Élimination rénale

La fonction rénale diminue avec l'âge et certaines co-morbidités fréquemment rencontrées chez les personnes âgées, comme l'hypertension artérielle, le diabète et l'athérosclérose contribuent à amplifier le degré de l'insuffisance rénale. La filtration glomérulaire diminue de 10 % environ par décennie à partir de l'âge de 40 ans, du seul fait du vieillissement rénal [171 ; 172 ; 173] Chez le sujet âgé, cette fonction rénale est appréciée par le calcul de la **clairance de la créatinine** à partir de la **formule de Cockcroft et Gault (FCG)**, préjugant de la capacité des reins à excréter un médicament et étant un excellent reflet de la filtration glomérulaire. Aujourd'hui **l'abaque de Kampman (Annexe 1) est plus indicatif du reflet de la fonction rénale ou la clairance de la créatinine calculée.**

Formule de Cockcroft et Gault (limites chez les personnes âgées, chez les obèses et les très maigres). C'est un reflet médiocre du fonctionnement rénal chez le sujet âgé du fait bien souvent de la dénutrition avec diminution de la masse musculaire chez les personnes âgées.

$$\text{Clairance de la créatinine (ml/s)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{49 \times \text{créatinine sérique (mmol/l)}}$$

Pour les femmes, le résultat est multiplié par 0,85.

Quant aux modifications de sécrétion tubulaire, elles n'ont pas de conséquence clinique importante.

4. Modifications pharmacodynamiques

L'interprétation de l'effet des médicaments est beaucoup moins comprise que la pharmacocinétique chez la personne âgée. En effet elle est rendue complexe du fait de la polymorbidité, des coprescriptions, des automédications et des performances psychomotrices. L'effet d'un médicament dépend de sa liaison à son récepteur, de son effet cellulaire au niveau du système nerveux central, système cardio-vasculaire entraînant une réponse tissulaire et des mécanismes de contrôle homéostatique .

a) Diminution du nombre des récepteurs chez le sujet âgé

On observe, chez les sujets âgés, une diminution du nombre des récepteurs béta-adrénergiques fonctionnels, ce qui entraîne une *diminution de la réponse aux agonistes adrénergiques (stimulants) et une augmentation de la réponse aux antagonistes (bloquants)*. Par exemple, l'action alpha bloquante des phénothiazines, des antihistaminiques et des antidépresseurs tricycliques est majorée avec une hypotension artérielle. Dans certains cas ce n'est pas uniquement dû à la diminution du nombre de récepteurs mais à une erreur dans la transmission du signal généré par la liaison de la molécule au récepteur. La diminution de sensibilité aux agonistes adrénergiques avec l'âge est responsable d'une modification de la fréquence cardiaque et de la contractilité du myocarde. Par exemple, l'administration de médicaments adrénergiques induit un effet chronotrope et inotrope plus faible chez le sujet âgé par rapport à un sujet jeune. La réponse aux bronchodilatateurs (agoniste béta-adrénergiques) est diminuée.

b) Réponse cellulaire au niveau du système nerveux central et du système cardio-vasculaire

Chez le sujet âgé, on observe une *diminution du flux sanguin cérébral* et probablement une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-méningée augmentant la durée d'exposition du tissu cérébral aux substances agissant sur le système nerveux central. Par exemple, la sensibilité des sujets âgés aux psychotropes et aux benzodiazépines est connue depuis longtemps, mais aucune étude n'a montré à ce jour une augmentation de l'affinité des récepteurs pour les benzodiazépines lors du vieillissement.

Le vieillissement modifie la compliance des vaisseaux, ce qui entraîne probablement une augmentation de la pression artérielle et des modifications des barorécepteurs. Les changements électriques, mécaniques et biochimiques du cœur font qu'il répond moins bien à l'action des catécholamines. Par exemple la sensibilité des personnes âgées à la digoxine est bien connue. Outre les facteurs cinétiques (augmentation des taux sériques, augmentation de la demi-vie d'élimination), d'autres facteurs rendent la digoxine plus toxique. Cependant, on les connaît peu et seuls quelques travaux expérimentaux montrent que la dose létale diminue avec l'âge.

c) Régulation homéostatique

Les altérations de la régulation homéostatique chez la personne âgée induisent une susceptibilité plus importante aux effets secondaires des médicaments, et conduit à la détérioration de la capacité fonctionnelle de réserve. Par exemple, la réponse des barorécepteurs régulant l'homéostasie de la pression artérielle prédispose les sujets âgés à la survenue d'hypotension orthostatique lors de l'administration de médicaments altérant la fonction cardiovasculaire comme les dérivés nitrés, certains antagonistes calciques ou les phénothiazines, à la perte du contrôle vésical et au ralentissement de la vidange gastrique. *Avec le vieillissement, on note aussi des déficits du contrôle de la thermorégulation, de la soif, de la stabilité posturale, de la régulation volémique, des réserves des fonctions cognitives et de la vigilance.* Par exemple, au niveau de la balance hydrosodée, il existe une plus grande susceptibilité à l'hyponatrémie surtout en cas de traitement diurétique ou d'anti-hypertenseur associé.

C. CONSEQUENCES PARTICULIERES DE LA PRESCRIPTION DES AINS CHEZ LE SUJET AGE

Du fait de la fragilité du terrain et de la polypathologie, les sujets âgés sont particulièrement sensibles aux effets indésirables des AINS.

Tous les effets secondaires précités sont augmentés chez la personne âgée, en raison du risque d'accumulation des médicaments consécutif à des modifications pharmacologiques et pharmacodynamiques (par exemple : l'augmentation de l'absorption du médicament par diminution de son élimination rénale; l'augmentation du volume de distribution du médicament par diminution du taux de fixation du médicament aux protéines sériques en raison bien souvent d'une dénutrition (hypoalbuminémie)..).

La prescription des AINS chez le sujet âgé peut augmenter la toxicité digestive gastro-duodénale et intestinale, la toxicité rénale, la toxicité cardio-vasculaire avec des fluctuations de la pression artérielle et la survenue d'évènements cardio-vasculaires (tels les infarctus ou les accidents vasculaires cérébraux) .

Les effets indésirables digestifs surviennent chez le quart ou même le tiers des patients, consistant pour moitié en des troubles digestifs banaux. Les complications graves sont relativement rares et volontiers favorisées par un terrain prédisposant ou certaines associations médicamenteuses qui constituent dès lors l'essentiel des contre-indications et précautions d'emploi des AINS. ***Les sujets âgés de plus de 65 ans sont classés dans les groupes à risque de développer un ulcère gastro-duodéal induit par les AINS, surtout en cas d'association – à un autre AINS - à l'aspirine au-delà de la dose anti-agrégante ou aux glucocorticoïdes.*** Les lésions gastriques sont asymptomatiques chez près de la moitié des sujets âgés, ce qui explique au moins en partie la fréquence importante des complications de type hémorragies voire des perforations [62]. Les troubles dyspeptiques ou manifestations digestives mineures ont une fréquence probablement beaucoup plus rapportée dans un contexte d'essai clinique que dans les conditions de suivi habituel. Dans les essais cliniques, elle varie environ de 20 à 30 % des malades sous AINS au long cours [54 ; 63 ; 64 ; 65].

Les sujets âgés sont à haut risque de néphrotoxicité des AINS du fait des modifications physiopathologiques rénales liées au vieillissement de la fonction rénale [17 ; 103; 104] (réduction de la filtration glomérulaire, du flux sanguin rénal), du fait des co-morbidités fréquentes en particulier : ***l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, le diabète sucré, l'insuffisance rénale chronique, la glomérulonéphrite chronique, la cirrhose*** avec ascite, le lupus....; enfin du fait des traitements associés (***diurétiques, anti-hypertenseurs, β -bloquants***).

La prescription d'AINS doit donc se faire avec grande prudence chez la personne âgée [103 ; 159]. Des recommandations sur les pratiques de prescriptions des AINS chez le sujet âgé ont été ainsi élaborées (Chapitre III)D)).

D. RECOMMANDATIONS DE PRESCRIPTIONS CHEZ LA PERSONNE AGÉE

Le référentiel utilisé, associe les R.M.O de 1998 (thème I) et les recommandations de l'A.N.D.E.M.(AINS thème 1996, prescriptions pluri-médicamenteuses chez la personne âgée de plus de 70 ans-thème 1995).

1. R.M.O 1998 : Prescriptions des anti-inflammatoires non stéroïdiens (Annexe 2)

- en matière de co-prescriptions : « *Il n'y a pas lieu, particulièrement chez le sujet âgé, [...] de prescrire un AINS chez un patient recevant un traitement par IEC, diurétique ou ARA II, sans les précautions nécessaires. Il n'y a pas lieu, d'associer un traitement AINS à la corticothérapie, sauf dans certaines maladies inflammatoires systémiques [...]. Il n'y a pas lieu, d'associer deux AINS par voie générale [...]. Il n'y a pas lieu, de prescrire un AINS chez un patient sous anti-vitamine K ou sous héparine ou sous ticlopidine. »*

Commentaires : * Que veut dire les précautions nécessaires ?

2. ANDEM 1996 : Recommandations et Références – Anti-inflammatoires non stéroïdiens (Annexe 3)

- en matière d'indication thérapeutique : « ...Lors de 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 les 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 le traitement 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 AINS au long cours dans les pathologies dégénératives en dehors des poussées douloureuses.* » ;

- en matière de prévention de la iatrogénie digestive et rénale : « *chez les sujets âgés 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 : *réduire les doses en fonction du poids, éviter les molécules à demi-vie longue, éviter les indoliques* qui augmentent le risque de chutes, s'assurer impérativement que la clairance de la créatinine (obtenue facilement à partir de la créatinémie par la formule de Cockcroft ou l'abaque de Kampman) est supérieure à 30 ml/min avant de commencer le traitement, *prescrire un protecteur gastro-duodénal efficace*, surveiller la tension artérielle ainsi que la prise de poids et la survenue d'œdèmes des membres inférieurs [...] *les AINS doivent être évités chez les sujets à risque d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle* (âge > 75 ans, traitement 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*. »

Commentaires : * La réévaluation clinique est à faire au bout de combien de temps ?

* Que signifie 'le long cours', en jours – en mois – en années ?

* Réduire les doses en fonction du poids, mais de combien ? (après 70 ans, la prudence serait d'utiliser des ½ doses) .

* La clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft un reflet médiocre du fonctionnement rénal chez le sujet âgé

* Le protecteur gastrique : est le PGE2 qui est efficace ou les IPP ?

3. ANAES - ANDEM 1995 : Recommandations et Références - Prescriptions pluri-médicamenteuses chez la personne âgée de plus de 70 ans. (Annexe 4)

- en matière de prescription chez le sujet âgé de plus de 70 ans: « Avant de prescrire, il faut connaître les antécédents thérapeutiques et les traitements en cours [...]. Pour prescrire, il est nécessaire 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 pas d'interactions médicamenteuses à incidence clinique [...] . »

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

- * **D'éviter les AINS** – et de se référer aux indications, si la prescription est nécessaire.

- * **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 proposée devant être la plus faible possible (**demi-dose de la dose donnée à un adulte jeune, pour les sujet âgés de plus de 70 ans**)) (Etant donnée les recommandations, la prudence serait l'utilisation de demi-dose chez les personnes âgées de plus de 70 ans).

- * **D'éviter les Co-prescriptions à effets délétères : autres AINS, corticoïdes, anticoagulants, diurétiques, IEC, ARAII...**)

- * **D'utiliser un protecteur gastrique**, chez les sujets âgés de plus de 65 ans, même en dehors d'antécédent gastro-duodénal.

IV. MATERIEL ET METHODE

A. PRESENTATION DE L'ETUDE GLOBALE

1. Objectif de l'étude globale

Une étude prospective sur la prescription des AINS a été réalisée en médecine de ville en Côte d'Or et en Lorraine. Cette enquête a pour objectif principal de *vérifier si les recommandations inhérentes à la prescription d'AINS chez la personne âgée de plus de 65 ans* étaient observées en pratique de ville.

2. Déroulement de l'étude globale

L'étude princeps en Côte d'Or et en Lorraine comportait 2 volets.

D'une part, *le « volet médecins »* qui était une étude prospective pour lequel on demandait aux médecins d'inclure les dix premiers patients à qui ils prescrivaient un AINS. Cette étude était suivie d'un recueil d'efficacité et d'effets indésirables effectué par le médecin d'une part et auprès des patients d'autre part.

Le « *deuxième volet concernait une étude transversale réalisée par les pharmaciens* » volontaires de Lorraine (plus de 2 310 000 habitants) et de Côte d'Or (autour de 500 000 habitants). Les pharmacies participantes, devaient fournir une photocopie de toutes leurs prescriptions contenant au moins un AINS chez des patients des deux sexes, de plus de 18 ans sans limite d'âge supérieur, prescrites par un médecin exerçant dans la même zone administrative. Toutes les prescriptions photocopiées apportées par le pharmacien étaient anonymes en ce qui concerne les noms de chaque patient et de chaque médecin. Une petite feuille indiquant le sexe et l'âge du patient (où sa date de naissance), la région d'exercice du médecin, et la spécialité du médecin (généraliste, ophtalmologue etc...) était accrochée à chaque ordonnance. Les informations sur les produits médicamenteux étaient pour les AINS, comme pour les médicaments associés (spécialement pour les médicaments gastroprotecteurs) aux AINS : leur nom, leur voie d'administration, leur posologie et leur durée de traitement (en jours).

La *base de données des ordonnances de pharmaciens à été remplie pendant une période de sept jours dans le mois de mai 1999* dans la même zone administrative pour la Côte d'Or. Dans les *mois de janvier et février 1999*, des informations générales sur le déroulement de l'enquête étaient données aux professionnels de santé lors de séances de formations post-universitaires consacrées à d'autres thèmes.

Nous nous sommes *intéressés uniquement au « volet pharmaciens » et nous avons extrait toutes les ordonnances de patients âgés de 65 ans ou plus. La participation de tous les pharmaciens (au nombre de 181) dans la région Côte d'Or* était sollicitée par l'envoi d'une enveloppe contenant les informations générales et les objectifs sur l'enquête.

De même, en Lorraine la participation de tous les pharmaciens (au nombre de 707 dans la base de sondage pharmaciens) a été sollicitée grâce à la même campagne postale durant la *période d'octobre à Novembre 1999.*

B. PRESENTATION DE NOTRE TRAVAIL PERSONNEL

Nous avons *extrait les données du « volet pharmaciens »* afin de définir les objectifs suivants :

1. Objectif principal

Le but de cette étude était de vérifier si les recommandations inhérentes à la prescription d'AINS (confère chapitre III)D) chez la personne âgée étaient observées en pratique de ville, à partir d'ordonnances recueillies chez des patients de plus de 65 ans provenant d'une base de données de pharmacies de Côte d'Or et de Lorraine pendant une période donnée.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude étaient :

- d'évaluer le nombre de médicaments prescrits avec l'AINS.
- d'analyser la nature du protecteur gastrique éventuellement utilisé.

C. CRITERES D'INCLUSION ET CRITERES DE NON INCLUSION (TABLEAU 11)

Dans la base de données des pharmaciens, toutes les prescriptions contenant au moins un AINS appartenant à la Classification European Pharmaceutical Market Research Association (EPHRA) M01A1 : « Antirhumatismaux non stéroïdiens non associés » ont été sélectionnés.

Seules les ordonnances provenant de **médecins prescripteurs de ville**, contenant **au moins un AINS sous forme générale (per os)** sont prises en compte chez des **patients de plus de 65 ans**, provenant de la **région de Côte d'Or** et de la **région Lorraine**. Les prescriptions isolées d'acide salicylique n'étaient pas pris en compte. Attention la spécialité

du prescripteur ne présageait en rien de l'origine 'hospitalière' ou 'de ville' de l'ordonnance, ainsi une ordonnance dont la spécialité du prescripteur était 'hôpital' sera prise en compte. Les médecins prescripteurs en ville participant à l'enquête étaient des prescripteurs d'AINS quelle que soit leur pratique médicale (acupuncteur, homéopathe, ophtalmologue, pédiatre etc..).

N'étaient pas incluses pour l'enquête, les ordonnances où l'âge n'était pas précisé (ni l'âge, ni la date de naissance), les ordonnances contenant des patients de moins de 65 ans, les ordonnances ne contenant aucun AINS et enfin les ordonnances contenant des AINS sous une autre forme d'administration que la forme orale : [rectale (suppositoires), transdermique (gel ou collyre) sous forme injectable], sauf s'ils sont associés à au moins un AINS par voie générale. Si l'ordonnance contenait au moins un AINS par voie générale, et un ou plusieurs autres AINS sous d'autres formes d'administration, l'AINS 'principal' (celui sous forme générale) était toujours classé en début de l'ordonnance (dans la colonne ' AINS1' de notre tableau de données).

Etaient incluses les ordonnances provenant d'un département hors de la Côte d'Or ou hors département de la Lorraine. De même des ordonnances sans code postal du département d'origine. Les ordonnances dont le sexe du patient n'étaient pas précisé étaient prises en compte car seule l'âge de 65 ans ou plus importait.

**Tableau 11 : Critères d'inclusion et critères de non inclusion
des ordonnances de la base de données pharmaciens Côte
d'Or et Lorraine**
Période d'étude : Entre Avril et Juin 1999 (Côte d'Or)
Période d'étude : Entre Octobre- Novembre 1999 (Lorraine)

Critères d'inclusion	Critères de non inclusion
<ul style="list-style-type: none"> • Patients de 65 ans ou plus • Ordonnances contenant au moins un AINS sous forme générale (per os) • Prescriptions de médecins de ville dont les prescriptions de délivrances hospitalières • Hors département de la Côte d'Or et de la Lorraine ou sans code postal • Manques d'informations (sexe non précisé) 	<ul style="list-style-type: none"> • Patients de moins de 65 ans • Ordonnances ne contenant aucun AINS ou AINS sous une autre forme d'administration ou d'acide salicylique • Manques d'informations (âge non précisé, date de naissance non précisée)

D. ANALYSE DES DONNEES

A l'aide du logiciel d'outils d'extractions informatiques et de triages EXEL (Version 6.0).

V. RESULTATS

A. RÉSULTATS DE L'ENSEMBLE DU FICHIER PHARMACIE CÔTE D'OR ET PHARMACIE LORRAINE

1. Nombres de pharmacies participantes- Nombres d'ordonnances remplissant les critères d'inclusions (Annexe 5 et Annexe 6)

Quatre vingt dix neuf pharmacies ont répondu à l'enquête en Côte d'Or sur 181 pharmaciens de la base de données des pharmacies de la Côte d'or. En Lorraine, 192 pharmacies ont répondues à l'enquête.

La participation effective de 72 pharmacies en Côte d'or sur 181 (40%) a permis de recueillir 1503 ordonnances totales. En Lorraine, la participation effective de 130 pharmacies sur 707 (18%) a permis de recueillir 2828 ordonnances d'AINS.

Sur les 2828 ordonnances de la base de données des différentes pharmacies de la Lorraine, *657 ordonnances contenaient des AINS chez des patients de plus de 65 ans (soit 23%) provenant de 120 pharmacies (17% de participation)*. Sur les 1503 ordonnances totales, *325 ordonnances contenaient des AINS chez des patients de plus de 65 ans en Côte d'or (soit 22%) provenant de 66 pharmacies (36% de participation)*.

En Côte d'or, parmi les 325 ordonnances contenant au moins une prescription d'AINS chez les patients de plus de 65 ans, *279 ordonnances remplissaient les critères d'inclusions* et 1224 ordonnances n'ont pas été prises en compte dans l'enquête pour des raisons variables :

- 1153 ordonnances contenaient des patients de moins de 65 ans,
- 25 ordonnances ne contenaient ni l'âge du patient ni la date de naissance,
- 5 ordonnances ne contenaient aucune prescription d'AINS (dans les colonnes 'AINS1' 'AINS2' 'AINS3'),
- 41 ordonnances ne contenaient que des AINS sous une autre forme d'administration que la voie orale.

N.B. Une ordonnance ne contenait aucun code postal, 7 ordonnances avaient été prescrites hors département de la Côte d'Or (codes postaux 71640, 70140, 75008, 71400, 39100, 89390, 71100), une ordonnance est de délivrance hospitalière. Elles seront prises en compte dans notre étude dont l'objectif principal n'est pas d'analyser la disparité des prescriptions d' AINS entre les régions.

En Lorraine, parmi les 657 ordonnances contenant au moins une prescription d'AINS chez les patients de plus de 65 ans, **599 ordonnances remplissaient les critères d'inclusions** et 2229 ordonnances n'ont été prises en compte dans l'enquête pour des raisons variables [2171 ordonnances contenaient des patients de moins de 65 ans et 58 ordonnances ne contenaient que des AINS sous une autre forme d'administration que la voie orale].

2. Le malade

En Côte d'or, plus de la moitié des malades avait plus de 70 ans (52,4%) et 20% des malades avaient plus de 80 ans (20,4%). **La tranche d'âge 70-74 ans était la plus représentée en effectif de malades avec 85 patients, représentant 30,5 % de l'effectif des malades** (tableau 12).

L' âge moyen des patients est de 74 ans. 203 patients sont âgés de 70 ans ou plus (soit 72 %)

En Lorraine, plus de la moitié des malades avait de plus de 70 ans (51,8%) et près de 15% des malades avaient plus de 80 ans (14,6%). **La tranche d'âge 65-69 ans était la plus représentée en effectif de malades avec 201 patients, représentant 33,6 % de l'effectif des malades.** (tableau 12)

L' âge moyen des patients est de 73 ans. 398 patients sont âgés de plus ou égale à 70 ans (soit 66,4 %).

Tableau 12 : Répartition des ordonnances par tranches d'âges

Tranches d'âge	Côte d'or		Lorraine	
	Effectif	Pourcentage(%)	Effectif	Pourcentage (%)
65-69 ans	76	27,2	201	33,6
70-74 ans	85	30,5	180	30,1
75-79 ans	61	21,9	130	21,7
80-84 ans	27	9,7	50	8,3
85 ans et plus	30	10,7	38	6,3
Total	279	100	599	100

Figure 2 : Répartition des ordonnances par tranches d'âges

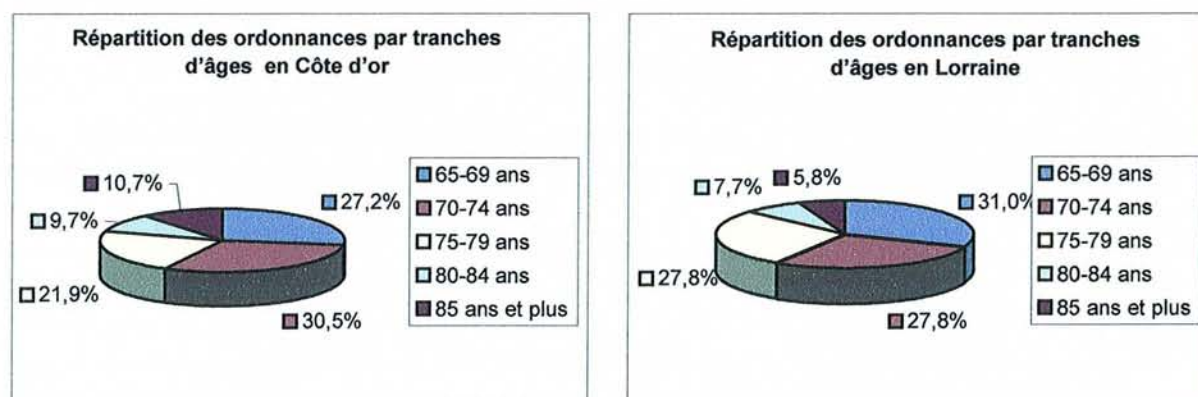


Tableau 13 : Répartition des ordonnances délivrées par sexes

Sexe	Côte d'or		Lorraine	
	Effectif	Pourcentage(%)	Effectif	Pourcentage (%)
Hommes	93	33,3	188	31,4
Femmes	184	65,9	411	68,6
Non précisé	2	0,7		
Total	279	100	599	100

En Côte d'or, les femmes représentaient 65,9 % de l'effectif des malades (tableau 13).Elles sont au nombre total de 184 et au nombre de 54 dans la tranche d'âge des 70-74 ans (soit 29,3 %) (tableau 13). Deux ordonnances contiennent des patients ayant les âges sont 71 et 73 ans dont le sexe est 'non précisé'.

En Lorraine, les femmes représentaient 68,6 % de l'effectif des malades. Elles sont au nombre total de 411 et au nombre de 136 dans la tranche d'âge des 65-69 ans (soit 33,1 %)

Tableau 14 : Répartition des ordonnances par sexes en fonction des tranches d'âges

Tranches d'âge	Côte d'or					Lorraine				
	Hommes	%	Femmes	%	Total par tranche d'âge	Hommes	%	Femmes	%	Total par tranche d'âge
65-69 ans	29	31%	47	26%	76	65	34%	136	33%	201
70-74 ans	29	31%	54	29%	83	71	38%	109	27%	180
75-79 ans	22	24%	39	21%	61	35	19%	95	23%	130
80-84 ans	5	5%	22	12%	27	11	6%	39	9%	50
85 ans et plus	8	9%	22	12%	30	6	3%	32	8%	38
Total	93	100%	184	100%	277	188	100%	411	100%	599

Test du Chi-2 $p = 0,36$: *Entre hommes et femmes, il n'existe pas de différence significative en ce qui concerne l'âge en Côte d'or.*

Test du Chi-2 : $p = 0,011$. *Entre hommes et femmes, il existe une différence significative en ce qui concerne l'âge en Lorraine.* Comme attendu la fraction de femmes est plus âgée que celle des hommes.

3. La prescription

a) Spécialité du prescripteur

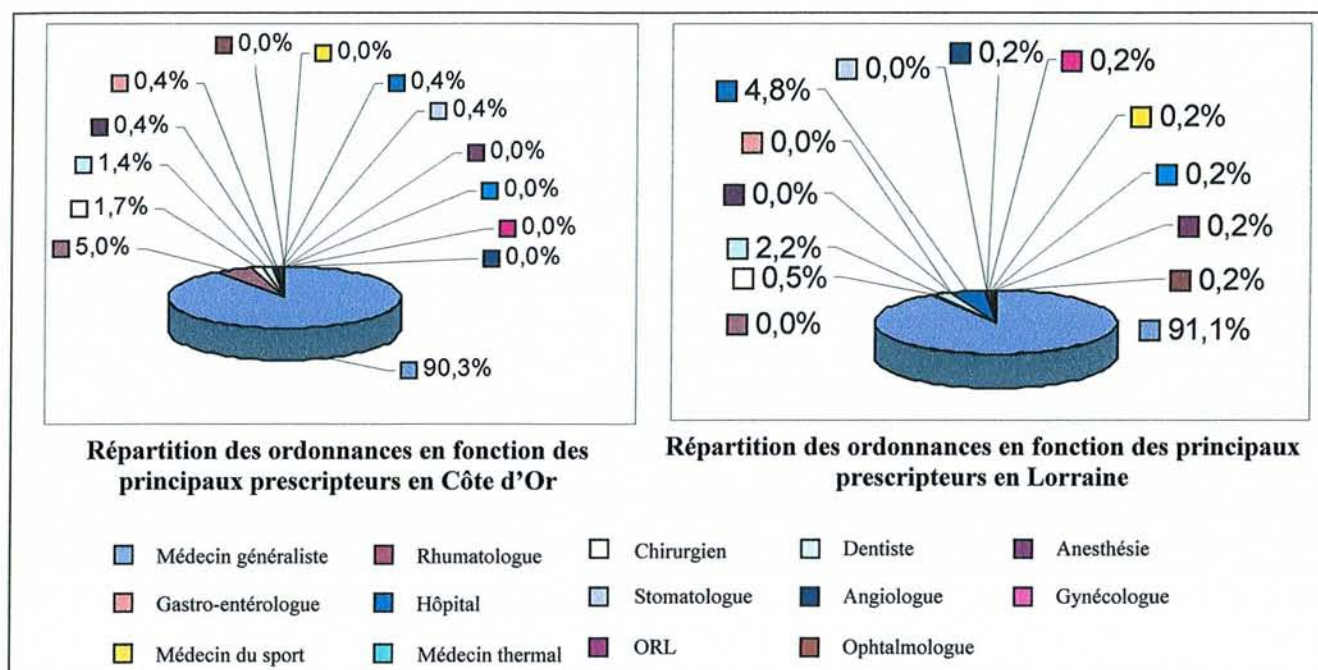
En Côte d'or, *La prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens émanait dans 90,3% des cas d'un médecin généraliste* (tableau 15).

En Lorraine, *la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens émanait dans 85,3 % des cas d'un médecin généraliste*

Tableau 15 : Répartition des ordonnances en fonction des principaux prescripteurs

Principaux prescripteurs	Côte d'or		Lorraine	
	Effectif	Pourcentage(%)	Effectif	Pourcentage (%)
Médecin généraliste	252	90,3	511	85,3
Rhumatologue	14	5,0	38	6,3
Chirurgien	5	1,7	3	0,5
Dentiste	4	1,4	13	2,1
Anesthésiste	1	0,4		
Gastro-entérologue	1	0,4		
Hôpital	1	0,4	27	4,5
Stomatologue	1	0,4		
Angiologue			1	0,2
Gynécologue			1	0,2
Médecin du sport			1	0,2
Médecin thermal			1	0,2
Neurologue			1	0,2
ORL			1	0,2
Ophtalmologue			1	0,2
Total	279	100	599	100

Figure 3 : Répartition des ordonnances en fonction des principaux prescripteurs



b) Nombre de médicaments par ordonnances

En Côte d'or, 1344 au total dans les 279 prescriptions d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, soit une moyenne de 4,8 médicaments par ordonnances (*5 médicaments sur une ordonnance chez des patients âgés de 65 ans ou plus*).

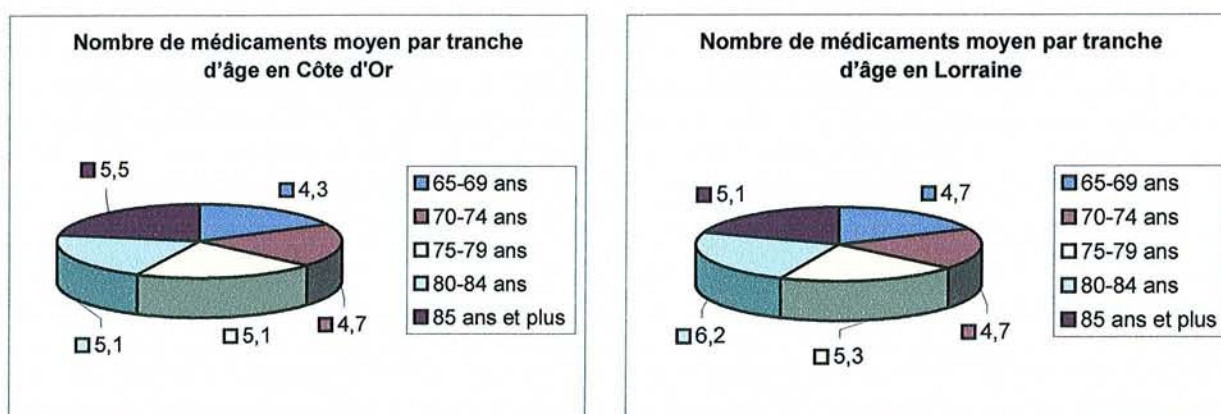
En Lorraine, 2971 médicaments au total dans les 599 prescriptions d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, soit une moyenne de 4,9 médicaments par ordonnances (*5 médicaments sur une ordonnance chez des patients âgés de 65 ans ou plus*).

Commentaire : *le nombre de médicaments sur une ordonnance augmente avec l'âge du patient.*

Tableau 16 : Répartition du nombre de médicaments en fonction des tranches d'âges

Tranches d'âges	Côte d'or		Lorraine	
	Nombre de médicaments	Nombre de médicaments moyen par tranche d'âge	Nombre de médicaments	Nombre de médicaments moyen par tranche d'âge
65-69 ans	328	4,3	939	4,7
70-74 ans	399	4,7	844	4,7
75-79 ans	313	5,1	686	5,3
80-84 ans	138	5,1	309	6,2
85 ans et plus	166	5,5	193	5,1
Total	1344	4,8	2971	4,9

Figure 4 : Répartition du nombre de médicaments en fonction des tranches d'âges



c) Durée de la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens

(1) Renouvellement des ordonnances

En Côte d'or, dans 246 ordonnances d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, il s'agissait de l'instauration d'un traitement sans continuité avec une situation antérieure (ordonnances 'non renouvelées'); nous l'avons qualifié de première prescription. Cette proportion d'*ordonnances d'anti-inflammatoires non stéroïdiens de première prescription représentait 88,2 % des cas* (tableau 17).

En Lorraine, dans 539 ordonnances d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, il s'agissait de l'instauration d'un traitement sans continuité avec une situation antérieure (ordonnances 'non renouvelées'); nous l'avons qualifié de première prescription. Cette proportion d'*ordonnances d'anti-inflammatoires non stéroïdiens de première prescription représentait 90% des cas*.

Tableau 17 : Répartition des ordonnances par renouvellement de l'AINS

	Côte d'or		Lorraine	
Renouvellement du traitement AINS	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
Non renouvellement d'AINS	246	88,2	539	90
Renouvellement	33	11,8	60	10
Total	279	100	599	100

En Côte d'or, 31,3% des ordonnances non renouvelées d'anti-inflammatoires non stéroïdiens sont dans la tranche d'âge des 70-74 ans. **24,2 % des ordonnances renouvelées d'anti-inflammatoires sont dans la tranche d'âge des 65-69 ans, 70-74 ans et 80-84 ans.** Soit au total : **30,5 % des ordonnances d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (non renouvelées et renouvelées) sont dans la tranche d'âge des 70-74 ans** (tableau 18).

Tableau 18 : Répartition des ordonnances par renouvellement de l'AINS en fonction des tranches d'âge

Tranches d'âges	Côte d'or				Lorraine			
	Non renouvellement d'AINS	Renouvellement du traitement AINS	Total		Non renouvellement d'AINS	Renouvellement du traitement AINS	Total	
65-69 ans	68(27,6%)	8(24,2%)	76	27,2%	186(34,5%)	15(25%)	201	33,6%
70-74 ans	77(31,3%)	8(24,2%)	85	30,5%	166(30,8%)	14(23,3%)	180	30,0%
75-79 ans	55(22,4%)	6(8,2%)	61	21,9%	113(21,0%)	17(28,3%)	130	21,7%
80-84 ans	19(7,7%)	8(24,2%)	27	9,7%	40(7,4%)	10(16,7%)	50	8,4%
85 ans et plus	27(11%)	3(9,2%)	30	10,7%	34(6,3%)	4(6,7%)	38	6,3%
Total	246(100%)	33(100%)	279	100%	539(100%)	60(100%)	599	100%

En Lorraine, 34,5% des ordonnances non renouvelées d'anti-inflammatoires non stéroïdiens sont dans la tranche d'âge des 65-69 ans. **28,3% des ordonnances renouvelées d'anti-inflammatoires sont dans la tranche d'âge des 75-79 ans.** Soit au total : 30,0 % des ordonnances d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (non renouvelées et renouvelées) sont dans la tranche d'âge des 70-74 ans

(2) Durée de prescription

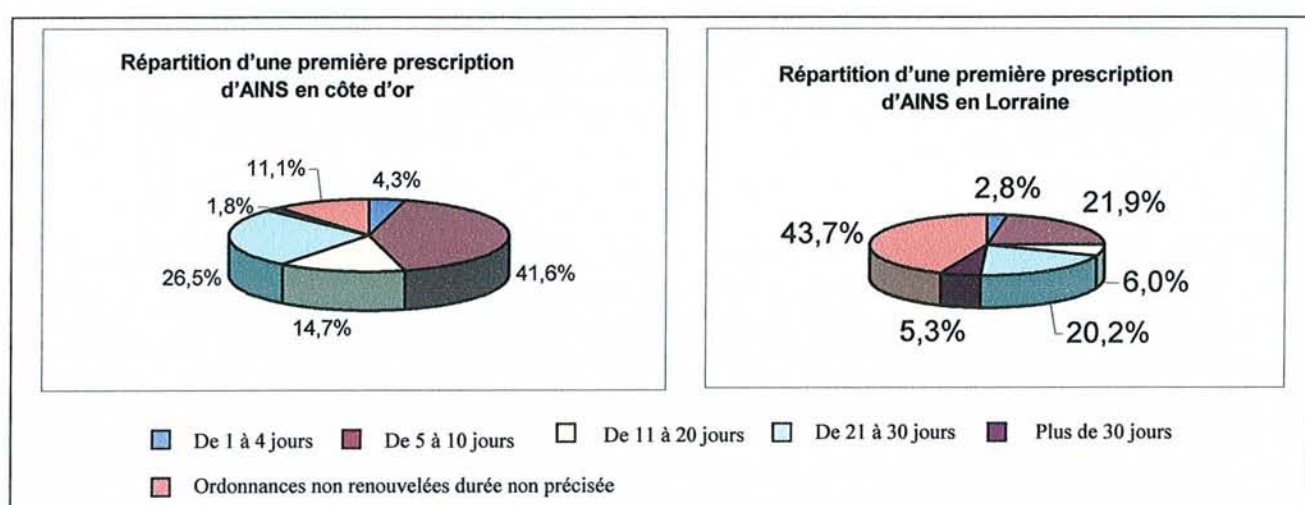
En Côte d'or, la *durée d'un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens en première prescription était courte : inférieure ou égale à 10 jours dans 45,9 % des cas.* 31 ordonnances n'ont pas de durée de traitement de précisée et sont non renouvelées.

En Lorraine, la *durée d'un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens en première prescription était courte : inférieure ou égale à 10 jours dans 24,7 % des cas.* 262 ordonnances n'ont pas de durée de traitement de précisée et sont non renouvelées.

Tableau 19 : Durée d'une première prescription d'AINS

Durée du traitement AINS	Côte d'or		Lorraine	
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
De 1 à 4 jours	12	4,3	17	2,8
De 5 à 10 jours	116	41,6	131	21,9
De 11 à 20 jours	41	14,7	36	6,0
De 21 à 30 jours	74	26,5	121	20,2
Plus de 30 jours	5	1,8	32	5,3
Ord non renouvelées durée non précisée	31	11,1	262	43,7
Total	279	100	599	100

Figure 5 : Répartition d'une première prescription d'AINS



d) Nature de l'anti-inflammatoire non stéroïdien

(1) Nature de l'anti-inflammatoire non stéroïdien

En Côte d'or, l'anti-inflammatoire non stéroïdien de type diclofénac (VOLTARENE®) de la classe des Arylacétates est le plus prescrit (15,8 % des cas), le piroxicam (FELDENE®) de la classe des Oxicams à 9,7 % puis l'ibuprofène (NUREFLEX®) de la classe des Propioniques à 6,1 %.

Tableau 20 : Prescriptions des AINS, âge et sexe confondus en côte d'or

Familles chimiques	Nature de l'AINS	Demie – vie d'élimination chez l'adulte jeune	Nbre Ord.	Pourcentage(%)
PROPIONIQUES	NUREFLEX	courte (2 heures)	17	6,1
	APRANAX	moyenne(13 heures)	14	5,0
	ADVIL	courte (2 heures)	12	4,3
	BI PROFENID	courte (3- 4 heures)	10	3,6
	PROFENID	courte (1,5-2 heures)	9	3,2
	TOPREC	courte (1,5-2 heures)	9	3,2
	CEBUTID	courte (1,5-2 heures)	8	2,9
	NALGESIC	courte (3- 4 heures)	8	2,9
	MINALFENE	courte (3 heures)	4	1,4
	NAPROSYNE	moyenne (15 heures)	3	1,1
	BRUFEN	courte (2 heures)	2	0,7
	TOPFENA	courte (1,5-2 heures)	2	0,7
	SURGAM	courte(1,5- 2,5 heures)	2	0,7
	KETUM	courte (1,5-2 heures)	1	0,4
	ANTARENE	courte(1,5-2 heures)	1	0,4
	ALGIFENE	courte (2 heures)	1	0,4
	NUROFEN	courte (2 heures)	1	0,4
	IBUPROFENE	courte (2 heures)	1	0,4
OXICAMS	FELDENE	longue (50 heures)	27	9,7
	MOBIC	longue (20 heures)	16	5,7
	TILCOTIL	longue (70 heures)	16	5,7
	BREXIN	longue (50 heures)	14	5,0
	FLEXIROX	longue (50 heures)	7	2,5
	CYCLADOL	longue (50 heures)	5	1,8
	PIROXICAM	longue (50 heures)	5	1,8
	INFLACED	longue (50 heures)	2	0,7
	OLCAM	longue (50 heures)	1	0,4
ARYLACETATES				
	VOLTARENE	courte (1 -2 heures)	44	15,8
	ARTOTEC	courte (1 -2 heures)	14	5,0
	DICLOFENAC	courte (1 -2 heures)	2	0,7
	VOLDAL	courte (1 -2 heures)	1	0,4
	XENID	courte (1 -2 heures)	1	0,4
INDOLIQUES				
	LODINE	moyenne (7heures)	6	2,1
	INDOCID	moyenne(2-12 heures)	2	0,7
	Chro.INDOCID	moyenne(2-12 heures)	3	1,1
	ARTHROCINE	moyenne (8-16heures)	3	1,1
FENAMATES				
	NIFLURIL	courte (4-6 heures)	4	1,4
SULFONANILIDE				
	NEXEN	courte (3-6 heures)	1	0,4
TOTAL	38		279	100

Tableau 21 : Prescriptions des AINS, âge et sexe confondus en Lorraine

Familles chimiques	Nature de l'AINS	Demie – vie d'élimination	Nbre	%
PROPIONIQUES	NUREFLEX	courte (2 heures)	42	7,0
	APRANAX	moyenne (13 heures)	34	5,7
	PROFENID	courte (1,5-2 heures)	28	4,7
	ADVIL	courte (2 heures)	25	4,2
	CEBUTID	courte (1,5-2 heures)	22	3,7
	BI PROFENID	courte (3- 4 heures)	21	3,5
	NALGESIC	courte (3- 4 heures)	18	3,0
	KETUM	courte (1,5-2 heures)	13	2,2
	TOPREC	courte (1,5-2 heures)	14	2,3
	SURGAM	courte(1,5- 2,5 heures)	12	2,0
	NAPROSYNE	moyenne (15 heures)	12	2,0
	BRUFEN	courte (2 heures)	4	0,7
	ALEVE	moyenne (13 heures)	4	0,7
	TOPFENA	courte (1,5-2 heures)	3	0,5
	MINALFENE	courte (3 heures)	3	0,5
	IBUPROFENE	courte (2 heures)	3	0,5
	ANTARENE	courte(1,5-2 heures)	2	0,3
OXICAMS				
	FELDENE	longue (50 heures)	41	6,8
	BREXIN	longue (50 heures)	24	4,0
	MOBIC	longue (20 heures)	23	3,8
	TILCOTIL	longue (70 heures)	23	3,8
	CYCLADOL	longue (50 heures)	18	3,0
	PIROXICAM	longue (50 heures)	10	1,7
	PROXALYOC	longue (50 heures)	7	1,2
	INFLACED	longue (50 heures)	4	0,7
	OLCAM	longue (50 heures)	2	0,3
ARYLACETATES				
	VOLTARENE	courte (1 -2 heures)	86	14,3
	ARTOTEC	courte (1 -2 heures)	41	6,8
	NABUCOX	longue (20-24 heures)	20	3,3
	VOLDAL	courte (1 -2 heures)	6	1,0
	XENID	courte (1 -2 heures)	5	0,8
	DICLOFENAC	courte (1 -2 heures)	1	0,2
INDOLIQUES				
	INDOCID	moyenne(2-12 heures)	7	1,2
	LODINE	moyenne (7heures)	6	1,0
	Chro.INDOCID	moyenne(2-12 heures)	2	0,3
FENAMATES				
	NIFLURIL	courte (4-6 heures)	4	0,7
	PONSTYL	courte (2-4 heures)	1	0,2
PYRAZOLES				
	BUTAZOLIDINE	longue (75 heures)	1	0,2
SULFONANILIDE				
	NEXEN	courte (3-6 heures)	7	1,2
TOTAL	39		599	100

En Lorraine, l'*anti-inflammatoire non stéroïdien de type diclofénac (VOLTARENE®)* de la classe des Arylacétates est le plus prescrit dans 14,3 % des cas, puis le piroxicam (FELDENE®) de la classe des Oxicams à 6,8 % et l'ibuprofène (NUREFLEX®) de la classe des Propioniques à 7,0 % (tableau 21)

(2) Famille chimique de l'anti-inflammatoire non stéroïdien

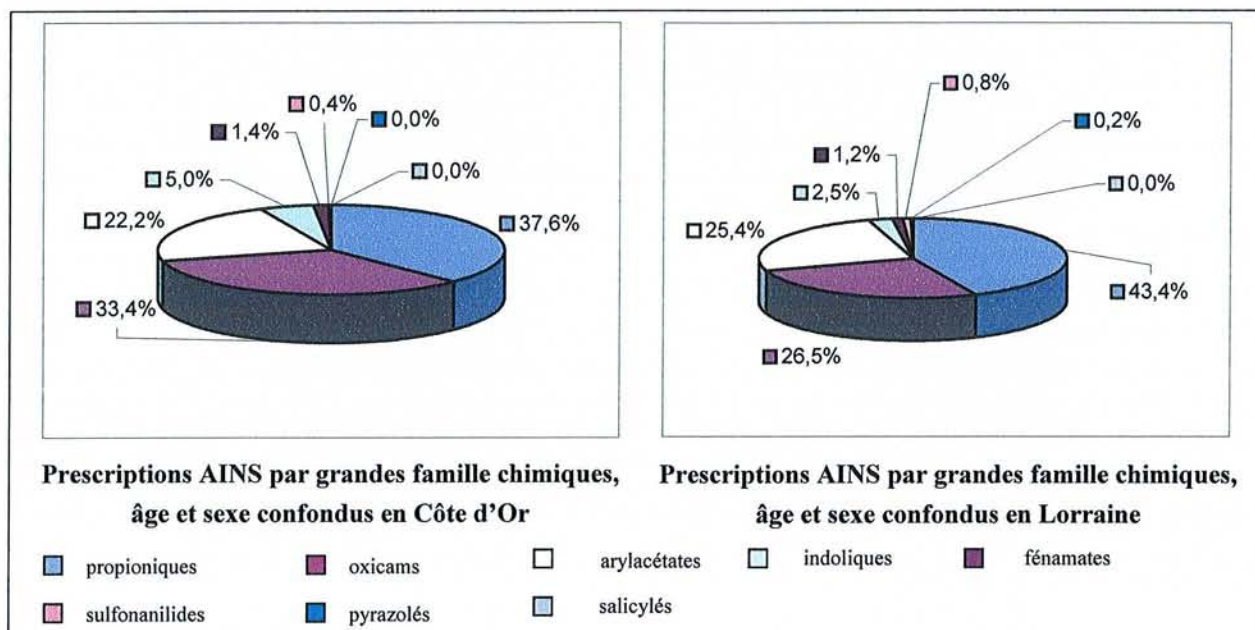
En Côte d'or, dans 37,6 % des cas l'*anti-inflammatoire non stéroïdien de première prescription appartient à la famille des propioniques ; dans 33,4 % des cas l'anti-inflammatoire non stéroïdien de première prescription appartient à la famille des oxicams.* Quatorze ordonnances contiennent un indolique (soit 5 % des cas) (tableau 22)

En Lorraine, dans 43,4 % des cas l'*anti-inflammatoire non stéroïdien de première prescription appartient à la famille des propioniques ; dans 25,4 % des cas l'anti-inflammatoire non stéroïdien de première prescription appartient à la famille des oxicams.* Quinze ordonnances contiennent un indolique (soit 2,5 % des cas) (tableau 22)

Tableau 22: Prescriptions des AINS par grandes famille chimiques, âge et sexe confondus

Familles chimiques	Côte d'or		Lorraine	
	Effectif	Pourcentage (%)	Effectif	Pourcentage (%)
PROPIONIQUES(P)	105	37,6	260	43,4
OXICAMS(O)	93	33,4	159	26,5
ARYLACETATES(AA)	62	22,2	152	25,4
INDOLIQUES(I)	14	5,0	15	2,5
FENAMATES(F)	4	1,4	7	1,2
SULFONANILIDE(S)	1	0,4	5	0,8
PYRAZOLES(P)	0	0	1	0,2
SALICYLES(S)	0	0	0	0
Total	279	100	599	100

Figure 6 : Prescriptions des AINS par grandes famille chimiques, âge et sexe confondus



(3) Demi-vie de l'anti-inflammatoire non stéroïdien

En Côte d'or, dans **55,5 % des cas**, un **AINS demi-vie courte** (c'est à dire inférieure à 6 heures) était prescrit, n'appartenant pas à la classe des indoliques. Parmi les AINS de demi-vie courte, **la famille des propioniques est la plus souvent prescrite dans 57,1 % des cas**.

Soixante dix sept ordonnances concernaient un anti-inflammatoire non stéroïdien de demi-vie longue (soit 27,6 %) et 14 ordonnances concernaient un anti-inflammatoire non stéroïdien de la classe chimique des indoliques (soit 29,8%) (tableau 23)

Tableau 23: Prescriptions des AINS par grandes famille chimique en fonction de leur demi-vie en côte d'or (1 : demi vie courte < 6h, 2 : demi-vie intermédiaire 6-12h, 3 : demi-vie longue > 24 heures)

Demi vie AINS	Familles chimiques												Nb.	%
	P		AA		O		I		S		F			
1	88	57,1%	62	39,6%					1	0,6%	4	2,6%	155	55,5%
2	17	36,2%			16	34,0%	14	29,8%					47	16,9%
3					77	100%							77	27,6%
													279	100%

En Lorraine, dans 60,3 % des cas, un AINS demi-vie courte (c'est à dire inférieure à 6 heures) était prescrit, n'appartenant pas à la classe des indoliques. Parmi les AINS de demi-vie courte, la famille des propioniques est la plus souvent prescrite dans 58,2 % des cas.

Tableau 24 : Prescriptions des AINS par grandes famille chimique en fonction de leur demi-vie en Lorraine (1 : demi vie courte < 6h, 2 : demi-vie intermédiaire 6-12h, 3 : demi-vie longue > 24 heures)

½ vie	Familles chimiques													Nb.	%	
	P		AA		O		I		S		F		PZ			
1	210	58,2%	139	38,5%					7	1,9%	5	1,4 %		361	60,3%	
2	50	46,3%	20	18,5%	23	21,3%	15	13,9%					1	0,8%	108	18,0%
3					129	92,8%								130	21,7%	
														599	100%	

130 ordonnances en Lorraine concernaient un anti-inflammatoire non stéroïdien de demi-vie longue (soit 21,7 %) et 15 ordonnances concernaient un anti-inflammatoire non stéroïdien de la classe chimique des indoliques (soit 13,9%) (tableau 24).

(4) Posologie de l'anti-inflammatoire non stéroïdien (par rapport aux doses recommandées chez l'adulte jeune)

En Côte d'or, dans 99,3 % des cas, la posologie de l'anti-inflammatoire non stéroïdien était conforme aux doses recommandées chez l'adulte (tableau 25). Deux ordonnances sont non conformes : l'une contient du NUREFLEX® 400 mg, 6 fois par jour (soit 2400 mg) pour un patient de 70 ans (alors que la demi-dose recommandée est de 600 à 1200 mg); l'autre contient du TOPREC® 25 mg, 4 fois par jour (soit 100 mg) pour un patient de 70 ans (alors que la demi-dose recommandée est de 25mg).

En Lorraine, dans 98 % des cas, la posologie de l'anti-inflammatoire non stéroïdien était conforme aux doses recommandées chez l'adulte (tableau 25).

Tableau 25: Posologie AINS (par rapport aux doses recommandées chez l'adulte jeune)

	Côte d'or		Lorraine	
Posologie AINS	Effectif	Pourcentage(%)	Effectif	Pourcentage (%)
Conforme aux doses recommandées chez l'adulte	277	99,3	587	98,0
Supérieures aux doses recommandées chez l'adulte	2	0,7	12	2,0
Total	279	100	599	100

(5) Posologie AINS (1/2 dose chez les patients de plus de 70 ans par rapport aux doses recommandées chez l'adulte)

En Côte d'or, **73% ordonnances de prescriptions d'anti-inflammatoires non stéroïdiens contenaient des AINS où les posologies étaient supérieures aux 1/2 doses recommandées chez les patients de plus de 70 ans (203 patients)** (la posologie recommandée chez la personne âgée de plus de 70 ans est de demi-dose à celle recommandée chez l'adulte jeune du VIDAL 2004 : par exemple pour l'APRANAX® entre 550 et 1100 mg/ 24 heures chez l'adulte jeune, soit entre 275 et 550 mg/24 heures chez le sujet âgé de plus de 70 ans).

En Lorraine, **61% ordonnances de prescriptions d'anti-inflammatoires non stéroïdiens étaient non conformes aux posologies recommandées chez les patients de plus de 70 ans (398 patients)** (la posologie recommandée chez la personne âgée de plus de 70 ans est de demi-dose à celle recommandée chez l'adulte jeune dans le VIDAL 2004 : par exemple pour l'APRANAX® entre 550 et 1100 mg/24 heures chez l'adulte jeune, soit entre 275 et 550 mg/24 heures chez le sujet âgé de plus de 70 ans)(tableau 25).

Tableau 25 bis: Posologie AINS (1/2 dose chez les patients de plus de 70 ans [203 en Côte d'or / 398 patients en Lorraine] par rapport aux doses recommandées chez l'adulte).

Posologie AINS	Côte d'or				Lorraine			
	Recommandée (1/2 dose)	%	Non Recommandée	%	Recommandée (1/2 dose)	%	Non Recommandée	%
Ord. des patients de plus de 70 ans (203 / 398 patients en côte d'or / en Lorraine)	87	73	116	73	159	70	145	61
Ordonnances des patients de moins de 70 ans (201 en Lorraine/ 76 en Côte d'or)	33	27	43	27	107	30	94	39
Total	120	100	159	100	360	100	239	100

e) Prescriptions respectant les recommandations officielles

Nous pouvons faire un tableau regroupant les résultats de l'enquête de Côte d'or et de l'enquête en Lorraine qui suivent les recommandations officielles :

(1) Ordonnances contenant des AINS de demi-vie courte et de durée de traitement inférieure à 10 jours

Tableau 26 : Ordonnances contenant des AINS de demi-vie courte et de durée de traitement inférieure à 10 jours en côte d'or (1 : demi vie courte < 6h, 2 : demi-vie intermédiaire 6-12h, 3 : demi-vie longue > 24 heures)

		Demi- vie courte recommandée		TOTAL
		Demi-vie courte < 6h	2 et 3	
Durée ≤ 10 jours recommandée	≤ 10 j	72 (46%)	56 (45%)	128
	11-30j	58 (37%)	58 (47%)	116
Non renouvelée		25 (16%)	11 (9%)	36
Durée non précisée				
TOTAL		155	125	280

En Côte d'or, sur les 279 ordonnances recueillies en Côte d'or : **46,4 % (72/155) des ordonnances contenaient des prescriptions d'AINS de demi-vie courte et de durée de prescription inférieure ou égale à 10 jours.**

Test du Chi-2 = 0,12 ; *la demi-vie de l'AINS n'influence pas la durée de prescription en Côte d'Or.*

Tableau 27 : Ordonnances en lorraine contenant des AINS de durée de vie courte et de durée de traitement inférieure à 10 jours

		Demie - vie courte recommandée		TOTAL
		demi vie courte < 6h	2 et 3	
Durée ≤ 10 jours recommandée	≤ 10 j	80 (22%)	68 (29%)	148
	11-30j	124 (34%)	65 (27%)	189
Non renouvelée		157 (43%)	105 (44%)	262
Durée non précisée				
TOTAL		361	238	599

En Lorraine, sur les 599 ordonnances recueillies en Lorraine : **22,2 % (80/361) des ordonnances contenaient des prescriptions d'AINS de demi-vie courte et de durée de prescription inférieure ou égale à 10 jours.**

Test du Chi-2 : p = 0,10 ; *la demi-vie de l'AINS n'influence pas la durée de prescription en Lorraine.*

(2) Ordonnances contenant des AINS de demi-vie courte et des AINS à demi-dose (recommandée chez les personnes âgées ≥ 70 ans)

Tableau 28 : Ordonnances en Côte d'Or contenant des AINS de demi-vie courte et des AINS en demi-dose en côte d'or (recommandée chez les personnes âgées ≥ 70 ans)

		Demi - vie Courte recommandée		TOTAL
		demi vie courte < 6h	2 et 3	
Demi-dose recommandée chez les personnes âgées ≥ 70 ans	1/2 dose recommandée	68 (44%)	19 (15%)	87
	> 1/2 dose recommandée	49 (32%)	67 (54%)	116
Personnes âgées < 70 ans		38 (25%)	38 (31%)	76
TOTAL		155	124	279

En Côte d'or, sur les 279 ordonnances recueillis en Côte d'or : **43,9 %** (68/155) *des ordonnances contenaient des prescriptions d'AINS de demi-vie courte et d'AINS prescrit à la demi- dose recommandée chez les personnes âgées de plus ou de 70 ans.*

Test du Chi -2 : $p < 0,0001$: *la recommandation de prescription est davantage respectée pour les AINS à demi-vie courte que pour les AINS à demi-vie longue en Côte d'Or chez les sujets âgés de plus de 70 ans.*

Tableau 29 : Ordonnances en Lorraine contenant des AINS de durée de vie courte et des AINS en demi-dose (recommandée chez les personnes âgées ≥ 70 ans)

		Demi- vie Courte recommandée		TOTAL
		demi - vie courte < 6h	2 et 3	
Demi-dose recommandée chez les personnes âgées ≥ 70 ans	1/2 dose recommandée	131 (36%)	122 (51%)	253
	> 1/2 dose recommandée	104 (29%)	41 (17%)	145
Personnes âgées < 70 ans		126 (35%)	75 (32%)	201
TOTAL		361	238	599

En Lorraine, sur les 599 ordonnances recueillies en Lorraine : **36,3 %** (131/361) *des ordonnances contenaient des prescriptions d'AINS de demi-vie courte et d'AINS prescrit à la demi- dose recommandée chez les personnes âgées de plus ou de 70 ans.*

Test du Chi-2 : $p < 0.0001$: il y a davantage *respect des recommandations lorsque des AINS de demi-vie longue sont prescrits par rapport à la prescription d'AINS à demi-vie courte en Lorraine chez les sujets âgés de plus de 70 ans. Il n'existe pas de différence significative chez les patients de moins de 70 ans.*

(3) Ordonnances contenant des AINS à demi-dose (recommandée chez les personnes âgées ≥ 70 ans) et de durée inférieure à 10 jours

Tableau 30: Ordonnances contenant des AINS en demi-dose (recommandée chez les personnes âgées ≥ 70 ans, 203 patients) et de durée de traitement inférieure à 10 jours

		Demi – dose recommandée chez les personnes âgées ≥ 70 ans		TOTAL
		1/2 dose recommandée	>1/2 dose recommandée	
Durée ≤ 10 jours recommandée	durée ≤ 10 jours	45 (37%)	71 (57%)	116
	10-30 j	58 (47%)	41 (33%)	99
Non renouvelée Durée non précisée		20 (16%)	12 (10%)	32
TOTAL		123	124	247

En Côte d'or, sur les 203 ordonnances prescrites aux personnes âgées de plus ou égale à 70 ans recueillies en Côte d'or : **36,6 % (45/123) des ordonnances contenaient des prescriptions d'AINS ayant une demi-dose recommandée chez les personnes âgées de plus ou de 70 ans et de durée de prescription inférieure ou égale à 10 jours.**

Test du Chi-2 $p = 0,005$: *la recommandation est moins suivie pour les prescriptions brèves (durée inférieure à 10 jours) que pour les prescriptions de longues durées.*

Tableau 31 : Ordonnances contenant des AINS à demi-dose (recommandée chez les personnes âgées ≥ 70 ans) et de durée de traitement inférieure à 10 jours en Lorraine

		Demi – dose recommandée chez les personnes âgées ≥ 70 ans		TOTAL
		½ dose recommandée	>1/2 dose recommandée	
Durée ≤ 10 jours recommandée	durée ≤ 10 jours	44 (17%)	52 (36%)	96
	10-30 j	81 (32%)	48 (33%)	129
Non renouvelée Durée non précisée		128 (51%)	45 (31%)	173
TOTAL		253	145	398

Sur les 398 ordonnances prescrites aux personnes âgées de plus ou égale à 70 ans recueillies en Lorraine : **17,4 % (44/253) des ordonnances contenaient des prescriptions d'AINS ayant une demi-dose recommandée chez les personnes âgées de plus ou de 70 ans et de durée de prescription inférieure ou égale à 10 jours et de durée de prescription inférieure ou égale à 10 jours.**

Test du Chi-2 : $p < 0.0001$, **il y a un non respect des recommandations lorsque la durée est inférieure à 10 jours** . Lorsque la durée de prescription est longue, il n'existe pas de différence significative. Davantage de respect des recommandations lorsque la prescription n'est pas renouvelée. **On ne peut pas conclure car on ne sait pas ce qu'il y a dans les 51 % (ordonnances de durées non précisées). Est-ce des ordonnances recommandées ou pas ?**

f) Les prescriptions associées

(1) Co-prescriptions avec protecteurs gastriques

Nous nous sommes intéressé aux prescriptions des classes thérapeutiques dont l'association avec un AINS avait un intérêt particulier du fait de l'effet protecteur gastrique vis-à-vis du risque digestif. Ont ainsi été étudiées les associations AINS - inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), pansements digestifs, les anti-acides, et le misoprostol (Cytotec®) (tableau 32)

13,6 % des ordonnances de Côte d'or **contenant au moins un anti-inflammatoire non stéroïdien étaient associé avec un inhibiteur de la pompe à protons (IPP)**. 4,6% des ordonnances contenant un anti-inflammatoire non stéroïdien étaient associées avec un antiacide. 2,1 % des ordonnances contenant un anti-inflammatoire non stéroïdien associé avec le misoprostol (Cytotec®).

Tableau 32: Répartition des ordonnances contenant des protecteurs gastriques

Associations médicamenteuses gastro-protectives	Côte d'or		Lorraine	
	Effectif	Pourcentage(%)	Effectif	Pourcentage(%)
Inhibiteurs de la pompe à protons	38	13,6	114	19,0
Antiacides (+alginates)	13	4,6	13	2,2
Misoprostol (Cytotec)	6	2,1	5	0,8
Pansements digestifs	5	1,8	6	1,0
AntiH2	3	1,1	6	1,0
Sucralfate (Ulcars, Kéal)	2	0,7	0	0

En Lorraine, **19 % des ordonnances contenant au moins un anti-inflammatoire non stéroïdien étaient associées avec un inhibiteur de la pompe à protons (IPP)**. Environ 2 % des ordonnances contenant un anti-inflammatoire non stéroïdien étaient associées avec un antiacide. 1 % des ordonnances contenant un anti-inflammatoire non stéroïdien étaient associées avec le misoprostol (Cytotec®) ou un pansement digestif ou un anti H2.

(2) Co-prescriptions à effets délétères

Nous nous sommes intéressés aux prescriptions des classes thérapeutiques dont l'association avec un AINS avait un intérêt particulier vis-à-vis du risque iatrogène (hémorragique, rénal). Ont ainsi été étudiées les associations d'AINS - diurétiques, IEC, diurétique et IEC vis-à-vis du risque d'altération de la fonction rénale; les associations AINS-anticoagulants, anti-agrégants plaquettaires, corticoïdes, un autre AINS de forme orale. Les autres associations médicamenteuses, sont bien sûr, beaucoup plus nombreuses que celles analysées (tableau 33).

En Côte d'or, **15,8 % des ordonnances contenant un anti-inflammatoire non stéroïdien étaient associées au moins avec un diurétique**. 7,9 % des ordonnances contenant un anti-inflammatoire non stéroïdien étaient associées avec un IEC. 2,1 % des ordonnances contenaient un autre anti-inflammatoire non stéroïdien associé à l'AINS.

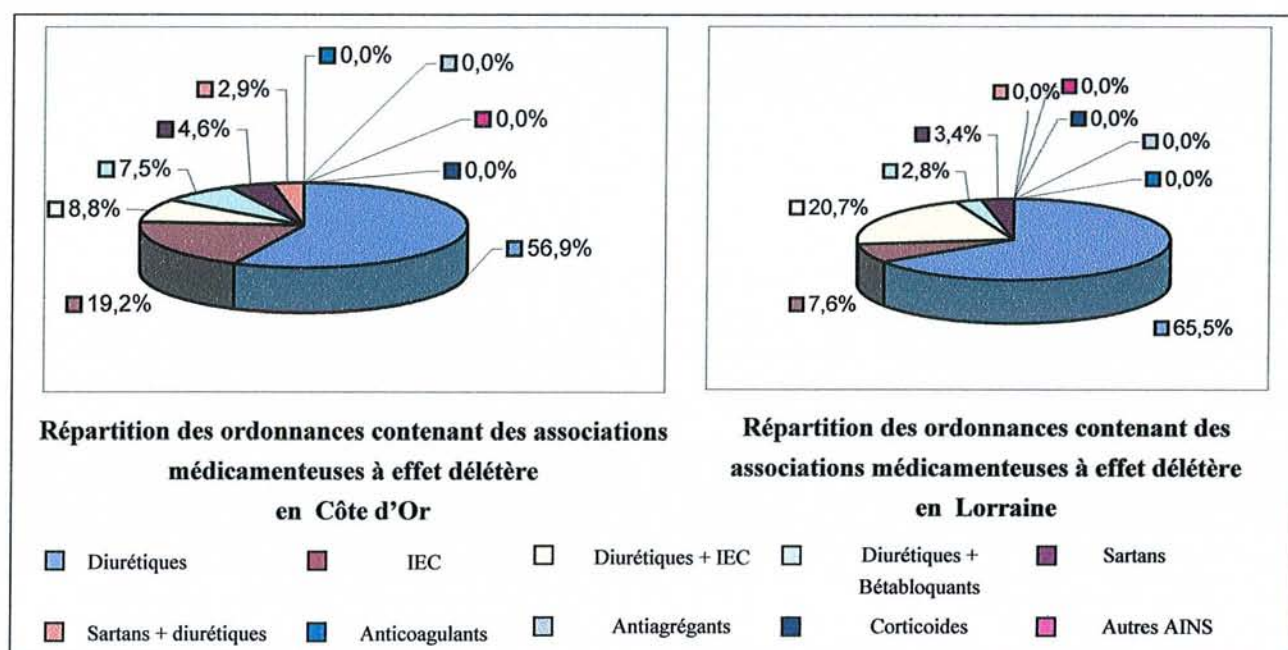
Tableau 33 : Répartition des ordonnances contenant des associations médicamenteuses à effet délétère

Associations médicamenteuses à effet délétère	Côte d'or		Lorraine	
	Effectif	Pourcentage(%)	Effectif	Pourcentage(%)
Diurétiques	44	15,8	80	13,3
IEC	22	7,9	37	6,2
Diurétiques+IEC	10	3,6	39	6,5
Diurétiques+Bétabloquants	0	0	2	0,3
Sartans	10	3,6	30	5,0
Sartans+diurétiques	8	2,9	14	2,3
Anticoagulants	2	0,7	2	0,3
Antiagrégants	11	3,9	60	10,0
Corticoïdes	4	1,4	10	1,7
Autres AINS (per os)	6	2,1	76	12,7

En Lorraine, 24,2 % des ordonnances combinent un AINS et un protecteur gastro-duodénal.

Dans 13,3 % des ordonnances en Lorraine il y avait la prescription d'au moins un anti-inflammatoire non stéroïdien associée avec au moins un diurétique. 6,2 % des ordonnances contenant un anti-inflammatoire non stéroïdien étaient associées avec un IEC. 12,7 % des ordonnances contenaient un autre anti-inflammatoire non stéroïdien associé à l'AINS.

Figure 7 : Répartition des ordonnances contenant des associations médicamenteuses à effet délétère



C. RESULTATS GLOBAUX PHARMACIES LORRAINE ET COTE D'OR

1. Conformité aux recommandations officielles en matière de durée

Dans 31,4% des cas, la durée d'un traitement AINS en première prescription était conforme aux recommandations officielles de l'ANDEM de 1996 et la durée de traitement AINS était excessive dans 35,2% des cas. Avec par contre un manque de précisions en ce qui concerne les données fournies (par manque de connotation de la durée sur l'ordonnance) de plus de 33%.

Test du Chi-2 : $p = 0,065$ (après exclusion de la classe "Pas de réponse" car 43,7% en Lorraine et 11,1% en Côte d'Or d'ordonnances de durée 'non précisé'). L'étude montre *qu'il n'existe pas de différence significative entre Côte d'or et la Lorraine, une fois éliminé les classes 'pas de réponses'.*

Tableau 34 : Répartition des ordonnances en fonction de la durée d'une première prescription d'AINS1

	Côte d'Or		Lorraine		Total	
Durée conforme (moins de 10 jours)	128	45,9 %	148	24,7 %	276	31,4 %
Durée non conforme	120	43,0 %	189	31,6 %	309	35,2 %
Pas de réponse	31	11,1 %	262	43,7 %	293	33,4 %
Total	279	100 %	599	100 %	878	100 %

Tableau 35 : Répartition des ordonnances respectant les recommandations parmi les celles de durée conforme au fichier pharmacie global ' côte d'or et lorraine'

Parmi les 31,4% d'ordonnances contenant des AINS de durée conforme, c'est à dire moins de 10 jours, *3,2 % contiennent des AINS de demi-vie inférieure à 10 jours et des AINS à demi-dose chez les plus de 70 ans et sans aucunes co-prescriptions délétères.*

	Côte d'Or		Lorraine		Total	
Durée conforme < 10 jours	128	45,9%	148	24,7%	276	31,4 %
Durée conforme(moins de 10 jours) + 1/2vie courte	72	25,8%	80	13,4%	152	17,3%
Durée conforme(moins de 10 jours)et 1/2vie courte et 1/2dose PA>70 ans	19	6,8%	16	2,7%	35	4,0%
Durée conforme(moins de 10jours)et 1/2vie courte et 1/2dose PA>70 ans et aucunes associations délétères	15	5,4%	13	2,2%	28	3,2%

Tests du Chi-2 :

Durée conforme < 10 jours : $p < 0,0001$,davantage d'ordonnances de durée conforme en Côte d'Or qu'en lorraine

Durée conforme < 10 jours + 1/2 vie courte : $p < 0,0001$, davantage d'ordonnances respectant deux recommandations (durée conforme < 10 jours + 1/2 vie courte) en Côte d'Or qu'en lorraine

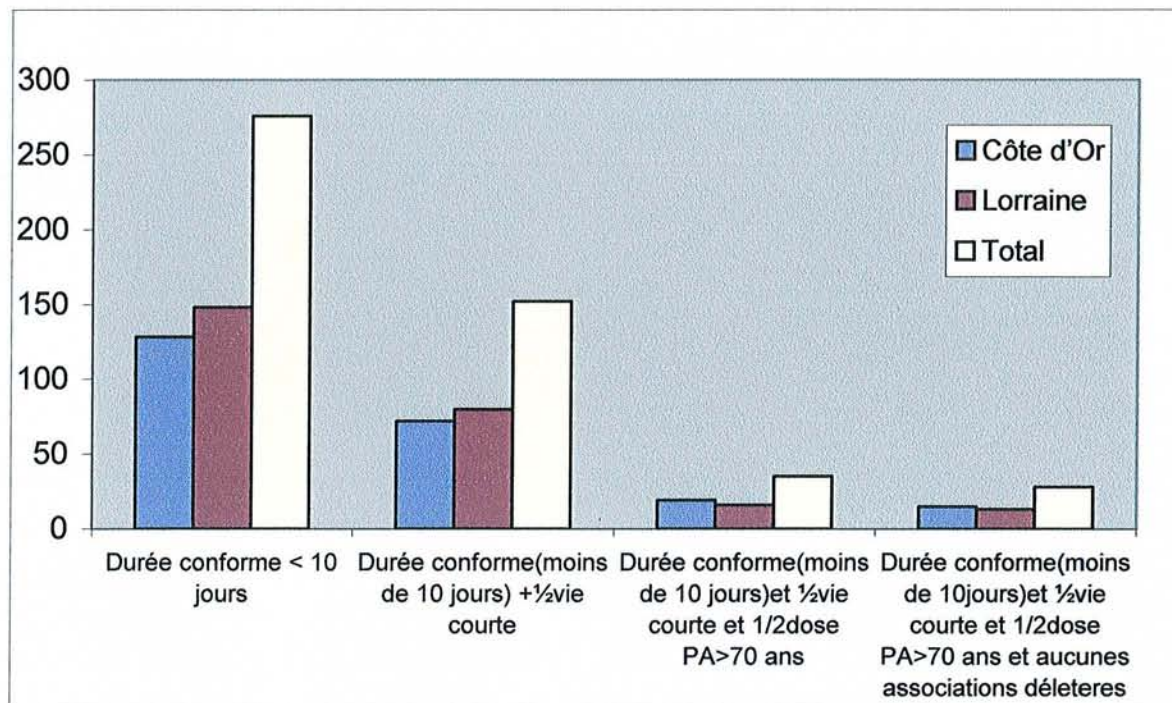
Durée conforme < 10 jours + 1/2 vie courte + 1/2 dose conforme : $p = 0,004$, davantage d'ordonnances respectant trois recommandations (durée conforme < 10 jours + 1/2 vie courte + 1/2 dose conforme) en Côte d'Or qu'en lorraine

Durée conforme < 10 jours + 1/2 vie courte + 1/2 dose conforme + pas d'association délétère : $p = 0,012$,davantage d'ordonnances respectant trois recommandations (durée

conforme < 10 jours + 1/2 vie courte + 1/2 dose conforme) en Côte d'Or qu'en lorraine

Le respect des recommandations est plus marquée en Côte d'Or qu'en Lorraine.

Figure 8 : Répartition en bâtonnets des ordonnances respectant les recommandations parmi les ordonnances de durée conforme du fichier pharmacie global côte d'or et lorraine



2. Conformité aux recommandations officielles en matière de demi-vie

Dans 58,8% des cas, un AINS de demi-vie courte conformément aux recommandations officielles de l'ANDEM 1996 est utilisé.

Test du Chi-2 : $p = 0,16$ Il n'existe pas de différence significative entre Côte d'Or et Lorraine en ce qui concerne la demi-vie courte de l'AINS .

Tableau 36 : Répartitions des ordonnances en fonction de la demi-vie d'une première prescription d'AINS1 (1 : demi vie courte < 6h, 2 : demi-vie intermédiaire 6-12h, 3 : demi-vie longue > 24 heures)

	Côte d'Or		Lorraine		Total	
Demi-vie courte <6 heures(1)	155	55,5 %	361	60,3 %	516	58,8 %
Demi-vie moyenne (2)	47	16,9 %	108	18,0 %	155	17,6 %
Demi-vie longue (3)	77	27,6 %	130	21,7 %	207	23,6 %
Total	279	100 %	599	100 %	878	100 %

Tableau 37 : Répartition des ordonnances respectant les recommandations parmi les ordonnances de demi-vie courte du fichier pharmacie global côte d'or et lorraine

Parmi les 58,8% d'ordonnances contenant des AINS de demi-vie conforme, c'est à dire moins de 6 heures, **3,9 % contiennent des AINS de durée inférieure à 10 jours et des AINS à demi-dose chez les plus de 70 ans et sans aucunes co-prescriptions délétères.**

	Côte d'Or		Lorraine		Total	
½ vie courte < 6 heures (1)	155	55,5%	361	60,3%	516	58,8 %
½vie courte+Durée conforme(moins de 10 jours)	72	25,8%	80	13,4%	152	17,3%
½vie courte+Durée conforme(moins de 10 jours)et 1/2dose PA>70 ans	27	9,7%	16	2,7%	43	4,9%
½vie courte+Durée conforme(moins de 10jours)et et 1/2dose PA>70 ans et aucunes associations délétères	21	7,5%	13	2,2%	34	3,9%

Tests du Chi-2 :

1/2 vie courte : $p = 0,19$. Il n'existe pas de différence significative.

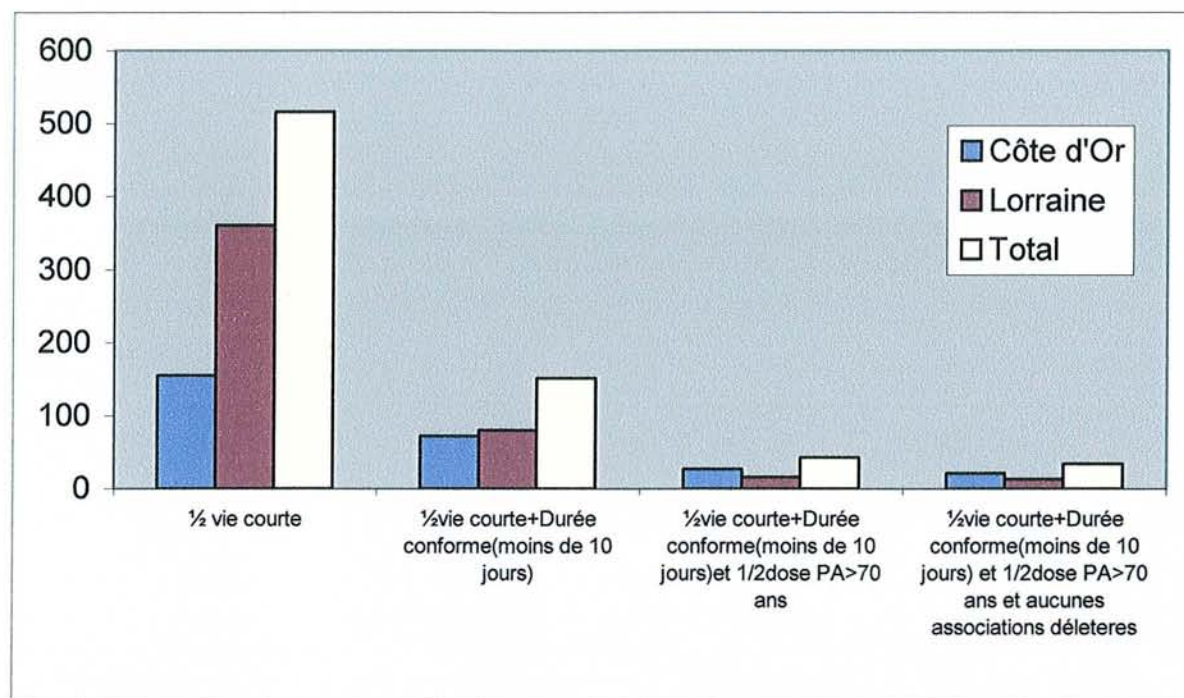
1/2 vie courte + durée conforme : $p < 0,0001$, davantage d'ordonnances respectant deux des recommandations (1/2 vie courte et de durée conforme) en Côte d'Or qu'en lorraine.

1/2 vie courte + durée conforme + 1/2 dose conforme : $p < 0,0001$, davantage d'ordonnances respectant trois des recommandations (1/2 vie courte ayant des durées conformes et à demi-dose) en Côte d'Or qu'en lorraine

1/2 vie courte + durée conforme + 1/2 dose conforme + pas d'association délétère :
 $p = 0,0001$ davantage d'ordonnances respectant les 4 recommandations(1/2 vie courte et de durée conforme 1/2 vie courte et à demi-dose sans aucunes prescriptions iatrogènes) en Côte d'Or qu'en lorraine

Le respect des recommandations est plus marquée en Côte d'Or qu'en Lorraine.

Figure 9 : Répartition en bâtonnets des ordonnances respectant les recommandations parmi les ordonnances de demi vie courte du fichier pharmacie global



3. Conformité en matière de demi-dose chez le sujet âgé de plus de 70 ans (ne faisant pas partie des recommandations officielles)

Dans 38,7 % des cas, un AINS à la demi-dose (recommandée par rapport à la posologie de l'adulte jeune) chez le sujet âgé de plus de 70 ans est utilisé.

Tableau 38 : Répartitions des ordonnances en fonction de la demi-vie d'une première prescription d'AINS1 (1 : demi vie courte < 6h, 2 : demi-vie intermédiaire 6-12h, 3 : demi-vie longue > 24 heures)

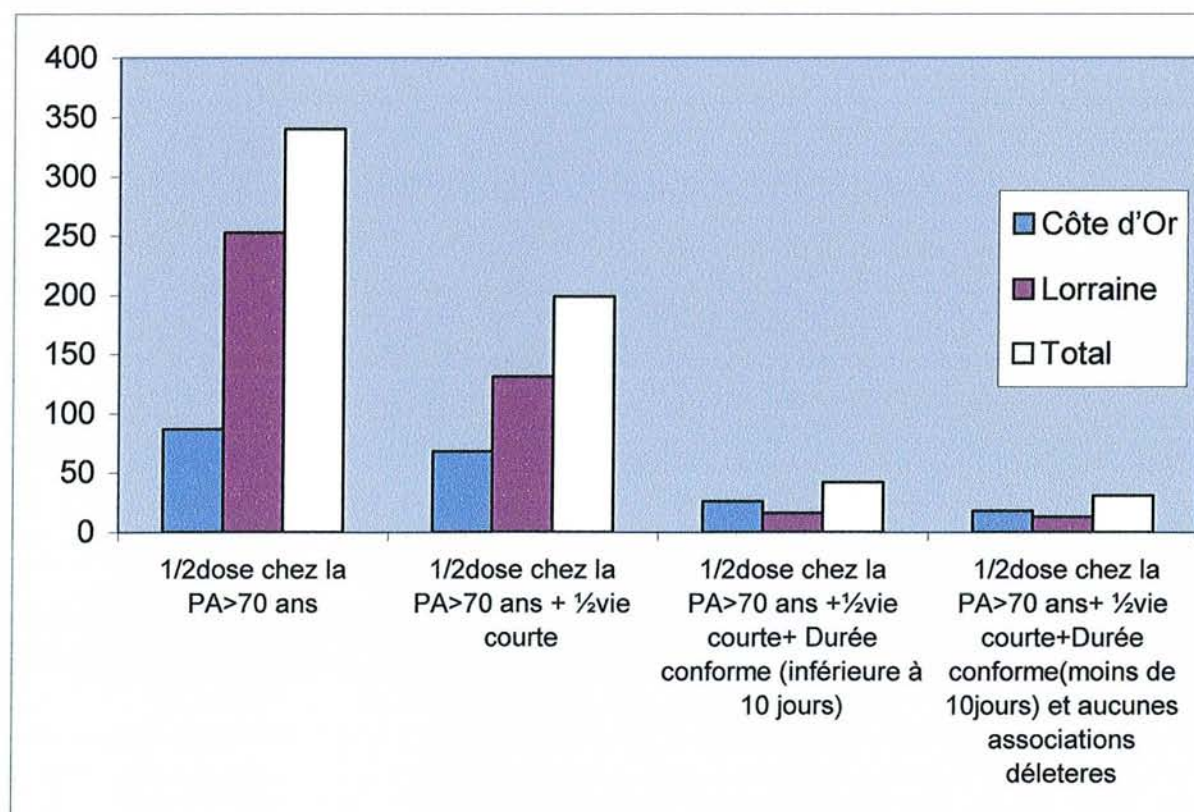
	Côte d'Or		Lorraine		Total	
Demi-dose AINS chez PA >70ans	87	28,7 %	253	42,2 %	340	38,7 %
Supérieures à des 1/2 doses AINS chez PA >70ans	116	44,1 %	145	24,2 %	261	24,6 %
Ord. Contenant patients moins 70ans	76	27,2%	201	33,5%	277	31,5 %
Total	279	100 %	599	100 %	878	100 %

Tableau 39 : Répartition des ordonnances respectant les recommandations parmi les ordonnances contenant des prescriptions à la demi-dose utilisée pour la personne âgées de plus de 70 ans dans le fichier global côte d'or et lorraine

Parmi les 38,7% d'ordonnances contenant des AINS à la posologie de demi-dose de celle recommandée chez l'adulte jeune – chez les PA de plus de 70 ans, **3,5 % contiennent des AINS de demi-vie inférieure à 6 heures et de durée inférieure à 10 jours et sans aucunes co-prescriptions délétères.**

	Côte d'Or		Lorraine		Total	
1/2dose chez la PA>70 ans	87	31,2 %	253	42,2 %	340	38,7 %
1/2dose chez la PA>70 ans + ½vie courte	68	24,4 %	131	21,7 %	199	22,7 %
1/2dose chez la PA>70 ans + ½vie courte+ Durée conforme (inférieure à 10 jours)	26	9,3 %	16	2,7 %	42	4,8 %
1/2dose chez la PA>70 ans+ ½vie courte+Durée conforme(moins de 10jours) et aucunes associations délétères	18	6,4 %	13	2,2 %	31	3,5 %

Figure 10 : Répartition en bâtonnets des ordonnances respectant les recommandations parmi les ordonnances de demi-dose chez le sujet âgé de plus de 70 ans du fichier pharmacie global côte d'or et lorraine



4. Conformité aux recommandations officielles en matière de prescriptions associées

a) Co-prescriptions avec protecteurs gastriques

24% des ordonnances combinent un AINS et un protecteur gastro-duodéal.

17,3% des ordonnances totales des 2 pharmacies (Côte d'or et Lorraine) contenant un anti-inflammatoire non stéroïdien étaient associées avec un inhibiteur de la pompe à protons (IPP).

Tableau 40: Répartition des ordonnances contenant des associations médicamenteuses à effet bénéfique

	Côte d'Or		Lorraine		Total	
Inhibiteurs de la pompe à protons	38	13,6 %	114	19,0 %	152	17,3 %
Antiacides (+alginates)	13	4,6 %	13	2,2 %	29	3,3 %
Misoprostol (Cytotec®)	6	2,1 %	5	0,8 %	11	1,2 %
Pansements digestifs	5	1,8 %	6	1,0 %	11	1,2 %
AntiH2 sécrétoires	3	1,1 %	6	1,0 %	9	1,0 %
Sucralfate (Ulcars®,Kéal®)	2	0,7 %	0	0%	2	0,2 %

Tests du Chi-2 :

Inhibiteurs de la pompe à protons(IPP) : $p = 0,049$

Antiacides (+alginates) : $p = 0,043$

Autres : non testés .

Il existe *d'avantage de prescriptions d'IPP en Lorraine et d'avantage de prescriptions d'antiacides en Côte d'Or*

b) Co-prescriptions à effets délétères

Nous avons compté tous les diurétiques associés (diurétiques de l'anse, diurétiques thiazidiques, anti-aldostérone, et les associations diurétiques thiazidiques et antialdostérone comme ALDACTAZINE ou diurétique de l'anse et antialdostérone comme ALDALIX). Nous avons compté les AINS associés uniquement sous forme per os, dans le tableau cela était dans la case AINS2 avec la voie 2 précisée. Si l'AINS2 était per os et l'AINS1 (non d'une forme per os) nous les avons permuter afin d'avoir toujours l'AINS en forme per os.

Par exemple AINS1 PROFENID injectable et AINS2 BIPROFENID Cp 150 mg, alors l'AINS1 devient le BIPROFENID Cp et l'AINS2 le PROFENID injectable.

Tableau 41 : Répartition des ordonnances contenant des associations médicamenteuses à effet délétère

	Côte d'Or		Lorraine		Total	
Diurétiques	44	15,8 %	80	13,3 %	124	14,1%
IEC	22	7,9 %	37	6,2 %	59	6,7 %
Diurétiques+IEC	10	3,6 %	39	6,5 %	49	5,6 %
Diurétiques+Bétabloquants	0	0 %	2	0,3 %	2	0,2 %
Sartans	10	3,6 %	30	5,0 %	40	4,6%
Sartans+diurétiques	8	2,9 %	14	2,3 %	22	2,5 %
Anticoagulants	2	0,7 %	2	0,3 %	4	0,4 %
Antiagrégants	11	3,9 %	60	10,0 %	71	8,1 %
Corticoïdes	4	1,4 %	8	1,3 %	12	1,4 %
Autres AINS (per os)	6	2,1 %	14	2,3 %	20	2,3 %

Tests du Chi-2

Diurétiques seuls : $p = 0,34$. Il n'existe pas de différence significative entre les deux régions pour les diurétiques.

IEC seuls : $p = 0,35$. Il n'existe pas de différence significative entre les deux régions pour les IEC.

Sartans seuls : $p = 0,35$. Il n'existe pas de différence significative entre les deux régions pour les sartans.

Associations incluant un diurétique : $p = 0,17$. *Il n'existe pas de différence significative entre les deux régions pour les associations incluant un diurétique.*

Antiagrégants : $p = 0,002$. *sauf pour les antiagrégants (beaucoup plus associés aux AINS en Lorraine qu'en Côte d'or).*

VI. DISCUSSION

Dans le but de savoir si les prescriptions d'AINS en région Côte d'Or et en Lorraine respectaient les recommandations l'ANDEM (1995 et 1996) et références médicales (R.M.O. 1998), nous avons recueilli des ordonnances de pharmaciens issues de la prescription de médecins de ville.

L'observation des pratiques de prescription des AINS en région Lorraine et en région Côte d'Or a montré **un écart important par rapport au référentiel, que ce soit en ce qui concerne la durée du traitement, l'utilisation de demi-dose à partir de l'âge de 70 ans et les précautions à prendre pour la prévention des risques iatrogènes.** Cependant les recommandations en matière d'utilisation d'AINS de demi-vie courte sont respectées.

Cependant, cette enquête concernant des ordonnances d'une base de données de pharmaciens présente des limites. En effet, il s'agit d'une prescription à un instant donné pour une personne donnée, mais il est possible que le patient soit par exemple sous protecteur gastrique au long cours sur une autre ordonnance non rentrée dans l'étude. De plus, elles ne nous fournissent que des informations limitées sur le patient (pas de données telles : les antécédents d'ulcère gastro-duodéal, d'hypertension, d'insuffisance cardiaque, la clairance de la créatinine) ni sur les indications du traitement et de l'ancienneté du traitement, et peu d'informations sur le prescripteur (pas de données sur son ancienneté d'exercice, mode d'exercice, ses formations post-doctorales, son âge). De plus, malgré la campagne d'information postale, téléphonique et contact direct de tous les médecins du département sur 2 mois, **seulement un quart des potentiels prescripteurs d'AINS se sont portés volontaires pour participer à l'enquête.** Cela en fait un biais de sélection du fait que les médecins volontaires acceptant l'enquête se sont certainement plus impliqués et donc ont été de ce fait plus vigilants. A l'inverse, le taux de non-participants amène à penser que le sujet de l'enquête est inintéressant pour trois quarts des médecins, où la peur de se voir juger est grande.

A. DUREE DE PRESCRIPTION DES AINS

Dans une thèse en médecine générale de 1992 [20] sur 550 patients de plus de 65 ans dont 105 avaient une prescription d'AINS, 55% des patients avaient une durée de prescription d'AINS au long cours (supérieure à 1 mois) et 45 % à court terme.

En 1995, sur une enquête de prescriptions des AINS en médecine générale [176] chez 1072 médecins généralistes français les durées moyennes de prescriptions étaient plus élevées que celles habituellement recommandées (< 8 jours) pour la traumatologie, les rhumatismes abarticulaires où plus de 50% des prescriptions dépassaient plus de 8 jours.

En 2004, dans une enquête en Bourgogne sur la prescription des AINS chez la personne âgée de plus de 70 ans [152], la durée de traitement AINS était excessive dans 42 % des cas. Dans cette population, c'est dans l'indication de l'arthrose et des pathologies rhumatismales inflammatoires que l'écart avec les recommandations était le plus important en matière de durée de traitement (76 % des prescriptions) [152].

Dans notre enquête, **la durée de traitement était excessive dans 35,2%** des cas. Avec cependant une durée de traitement qui n'était pas précisée sur des ordonnances non renouvelées dans plus de 33,4% des cas. Ce biais est lié soit à des traitements au long cours sur plusieurs années dans les pathologies chroniques arthrosiques, voire à une grande négligence de la part du prescripteur qui ne spécifierait pas les durées de traitement.

Parmi les 31,4% d'ordonnances contenant des AINS de durée conforme, c'est à dire moins de 10 jours, **3,2 % contiennent des AINS respectant les recommandations officielles de l'ANDEM 1996 (AINS de demi-vie courte, et sans aucunes co-prescriptions délétères et à demi-dose chez le sujet âgé de plus de 70 ans).**

B. NATURE DES AINS UTILISES (DEMI-VIE, DEMI-DOSE CHEZ PERSONNES AGEES DE PLUS DE 70 ANS)

Très peu d'études ont porté sur l'analyse de la nature des AINS utilisés.

En 1995 [176], sur un résultat de l'enquête auprès de 1072 médecins généralistes concluait à des connaissances imparfaites en ce qui concernaient la pharmacologie des AINS, ces derniers sous-estimant la durée d'efficacité du médicament. En effet, **le délai d'apparition de l'effet pour une forme LI était considéré comme inférieur à 3 heures (réponse jugée correcte) dans 96 % des cas, et entre 6 et 24 heures pour 72 % des praticiens dans les formes LP.** La durée de l'effet d'une prise était jugée entre 3 et 6 heures dans 69 % des cas, et entre 6 et 24 heures (réponse jugée correcte) pour 72 % des praticiens dans les formes LP.

En 2004, dans une enquête en Bourgogne sur la prescription des AINS chez la personne âgée de plus de 70 ans [152], 68 % des prescriptions contenaient un AINS de demi-vie courte,

n'appartenant pas à la famille des indoliques. Cependant 262 prescriptions sur les 929 recueillies contenaient un AINS de demi-vie longue et 31 un AINS de la famille des indoliques.

Dans notre enquête, **les prescriptions suivent les recommandations dans 58,8 % des cas avec un AINS de demi-vie courte utilisé. La classe des propioniques reste la plus utilisé** (étant donné aussi qu'elle contient le plus grand nombre de molécules), avec le VOLTARENE (diclofénac) en chef de liste. Il est à noter que cette molécule est sur le marché depuis 1976. Cependant, c'est **un oxicam, le FELDENE qui est le deuxième AINS utilisé**, avec tout les risque encouru de cet AINS à la demi-vie de plus de 50 heures. 208 ordonnances contiennent un AINS de demi-vie longue et 29 un AINS de la famille chimique des indoliques. Trop d'indoliques et d'oxicams sont encore prescrits actuellement chez le sujet âgé (29 % en Côte d'or et 18 % en Lorraine pour les indoliques ; 33% en Côte d'or et 25% en Lorraine pour les oxicams).

Parmi les 58,8% d'ordonnances contenant des AINS de demi-vie conforme, c'est à dire moins de 6 heures, **3,9 % contiennent des AINS respectant les recommandations officielles de l'ANDEM 1996 (AINS de durée inférieure à 10 jours et à demi-dose chez les plus de 70 ans et sans aucunes co-prescriptions délétères).**

C. PREVENTION DES RISQUES IATROGENES

En 2004 [152], l'écart entre les pratiques et le référentiel dans la prévention des risques iatrogènes était encore plus important. Dans cette enquête de prescriptions des AINS, la population âgée de plus de 75 ans (68% des cas) atteint d'une insuffisance cardiaque (8% des cas) avait une co-prescription d'un traitement diurétique (30%), d'un traitement IEC (17%), une association IEC et diurétique (10%).

Dans notre enquête contenant des patients âgés de plus de 65 ans avec une moyenne d'âge de 73 ans (52% des cas), **une association du traitement AINS avec un diurétique est faite dans 14,1% des cas, à un traitement IEC dans 6,7% des cas**, voire à **une association IEC et diurétique** dont le risque est maximal **dans 5,6%**. Le risque d'insuffisance rénale est sous estimée manifestement lier bien souvent à l'absence de la mesure de la clairance de la créatinine (94% des cas [152]). Une majoration du risque d'autant plus grande que l'on trouvait 20 ordonnances au total contenant au moins deux AINS (soit 2,3%). Le manque de précautions en matière de prévention des risques hémorragiques ou la minimisation du risque hémorragique est telle que dans cette population d'autant plus à risque, les AINS sont

prescrits associés avec un anticoagulant ou un anti-agrégant plaquettaire dans 8,5% (soit 75 ordonnances).

Une limite doit cependant tempérer ce constat car nous ne savons pas si le médecin à spécifier oralement à son patient d'arrêter les antiagrégants pendant la cure d'AINS.

En ce qui concerne **la co-prescription d'un protecteur gastro-duodéal**, les prescriptions et les molécules ont changé mais **bien trop souvent encore elles ne sont pas souvent associées à la prescription d'AINS**.

En 1995 [176] dans l'enquête de prescription des AINS en médecine générale, les protecteurs gastriques étaient associés dans 50% pour les affections traumatiques à 84% pour les affections rhumatismales inflammatoires chroniques, mais le plus souvent sans référence aux facteurs de risque présentés par le sujet (antécédent gastroduodéal, antécédent d'intolérance gastrique aux AINS), ni à la hiérarchie d'efficacité des protecteurs gastriques (les prostaglandines étaient moins prescrites que les anti-H2).

En 2001, dans l'étude GEREPT en Côte d'or [154] la co-prescription de protecteurs gastriques (oméprazole dans 58%, misoprostol dans 29%) était de 29,5%. L'âge reste un facteur de risque majeur dans la détermination d'une co-prescription d'un protecteur gastrique, cependant a été observé que plus de 50% des patients de plus de 65 ans ne bénéficiant pas de protecteur gastro-duodéal. De même seulement 60% des patients ayant un risque d'intolérance recevaient des protecteurs gastriques. Inversement près de 12 % sans aucun risque avaient reçu des protecteurs gastriques. Bien que la majorité des ordonnances de médecine de ville (78,3%) suivait les recommandations en matière de co-prescriptions digestives, les prescriptions restaient relativement inadéquates par rapport aux caractéristiques du patient âgé.

En 2004, dans l'enquête de prescription en bourgogne [152], 63% des ordonnances chez des personnes âgées de plus de 70 ans ne contenaient pas de protecteur gastro-duodéal. Une limite fait tempérer ce constat, car la recherche de l'association AINS et protecteur duodéal portait sur la même ordonnance. On ne peut affirmer qu'une autre ordonnance séparée ne contenait pas un protecteur.

Dans notre enquête, 24% des prescriptions contenaient un AINS et un protecteur gastrique. Il s'agissait principalement dans 17,3% des ordonnances d'un IPP. Le misoprostol dans 1,2% des cas.

D. DIFFERENCES ENTRE LES RESULTATS EN COTE D'OR ET EN LORRAINE

Le nombre de prescriptions contenant au moins un AINS et remplissant les critères d'inclusion est deux fois moins important en Côte d'or qu'en Lorraine. L'âge moyen des deux populations est sensiblement le même. Des écarts existent entre les durées de prescriptions probablement dues au grand nombre d'ordonnances où la durée du traitement n'est pas précisée.

En ce qui concerne la conformité aux recommandations en matière de demi-vie, il existe un suivi des recommandations dans les deux régions avec l'utilisation d'AINS de demi-vie courte. Le FELDENE®, AINS de demi-vie longue reste cependant encore bien trop souvent utilisé chez la personne âgée. Puis suivent le BREXIN®, le MOBIC® et le TILCOTIL®, alors que nous savons que leur demi-vie est de plus de 50 voire 70 heures. Cela s'explique probablement par la méconnaissance de la pharmacologie du produit ou d'une connaissance médicale non remise à jour par le fait bien souvent d'être juger sur sa propre pratique.

Environ 25% des ordonnances dans les deux régions ont un AINS associé à un protecteur gastro-duodéal. Dans les deux régions, c'est les IPP qui sont les plus souvent associés à l'AINS. Peu de différences en terme de prescriptions en ce qui concerne les antiacides, sucralfate, antagonistes-H2, prostaglandines.



VII. CONCLUSION

Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens sont sources de morbidités et de mortalités chez la personne âgée, dont l'ampleur et le coût sont considérables dans les pays développés.

L'introduction d'un traitement adapté chez le sujet âgé réside dans la connaissance de la pharmacodynamie des AINS, de leurs effets indésirables notamment rénaux et digestifs, et de ses facteurs de risques liés aux co-prescriptions, en s'appuyant sur les recommandations de prescriptions de l'AFSSAPS.

Cette étude de la prescription alléguée des AINS en médecine de ville en France chez le sujet âgé a révélé une large majorité de prescriptions qui n'étaient pas en accord avec les recommandations officielles. L'utilisation des protecteurs gastriques est encore trop restreinte chez les sujets âgés, la co-prescription de diurétiques ou d'IEC encore trop souvent constatée.

Mais aussi, cette étude de la prescription montre les difficultés de la validité de l'information en médecine de ville, du fait du volontariat des pharmaciens participants à l'enquête. Nous ne pouvons alors exclure les biais liés à la sélection des pharmaciens, et à celle des ordonnances .

Ces pratiques témoignent d'une gestion inadéquate du risque toxique des AINS. Des règles de prescriptions précises et détaillées des AINS (par exemple, remise à jour des références médicales opposables), et leur diffusion large auprès des professionnels de santé (diffusion sur internet, plaquettes d'information), voire des avertissements aux prescripteurs (déremboursement des ordonnances renouvelées de plus de 10 jours de traitement) apparaît hautement souhaitable.

Nous espérons de ce fait par l'action de tous (professionnels de santé et des caisses d'assurance maladie) voir réduire l'écart entre la pratique et les recommandations, pour le bénéfice de la population des plus de 65 ans.

[1] Agence nationale pour le développement et l'évaluation médicale (ANDEM) aujourd'hui Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Recommandations pour la pratique clinique et références médicales. Concours Méd. 1996 ; 118 (suppl. 42) : 41-56.

<http://www.anaes.fr/ANAES/>



[2] VIDAL. Le Dictionnaire des médicaments. 2004. <http://www.vidal.fr>

[3] Fascicule 'Interactions médicamenteuses' OVP Editions du Vidal, Paris 2004 : 63-66.

[4] 'British National formulary' British Medical Association – Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London September 2001(42) : 636. <http://www.bnf.org>

[5] Pawlotsky P. Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Rev Prat 1995 Apr ; 45 : 1019-1027.

[6] Berenbaum F. Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Rev Prat (Paris) 2003 ; 53 : 502-506.

[7] Bannwarth B., Netter P. Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Principes et règles d'utilisation. Rev Prat (Paris) 1992 ; 42 : 1165-1170.

[8] Deshayes P. Le traitement anti-inflammatoires non stéroïdien chez le sujet âgé. Lettre du Pharmacol 1991 ; 5 (2) : 81-85.

[9] Terlain B., Jouzeau .Y., Gillet P., Lecomte T., Netter P. Cyclo-oxygenase inducible. Du nouveau sur les relations entre anti-inflammatoires non stéroïdiens et inhibition de la synthèse des prostaglandines. La Presse Médicale 1995 ; 24 : 491-6.

[10] Manciaux M.A. Thérapeutiques médicamenteuses en gériatrie. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et antalgiques. Ed Masson 1993 : 115-118.

[11] Neal M. Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Pharmacologie médicale. Seconde édition Française. Ed De Boeck 2001 : 70-71.

[12] Philipps A.C., Polisson R.P., Simon L.S. NSAIDS and the elderly. Toxicity and economic implications. Drugs and Aging 1997 Feb ; 10(2) : 119-130.

[13] Knodel L.C. NSAID adverse effects and interactions: who is at risk? Am Pharm 1992 ; 32 (Suppl.) : 39-42.

- [14] Solomon D.H., Gurwitz J.H. Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the elderly: is advanced age a risk factor ? *Am J Med* 1997 ; 102 : 208-15.
- [15] Stone S., Khamashta M.A., Nelson-Piercy C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? *Drug Saf.* 2002 ; 25(8): 545-51.
- [16] AFSSAPS Communiqués de presse - <http://agmed.sante.gouv.fr>.
- [17] Escousse A. Les prostaglandines et leurs applications thérapeutiques. *Lettre du Pharmacol.* 1996 ; 10 : 29-35.
- [18] Bonnabry P. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et interactions médicamenteuses : vers une prescription plus sûre. *Med & Hyg* 1994 ; 52 : 888-93.
- [19] Zerrouk N., Tomas A., Hammou D., Chaumeil J.C. Nouvelles approches de la thérapeutique par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Thérapeutique* 2000 ; 5(5) : 384-92.
- [20] Peuchet V. Prescription des AINS aux personnes âgées de 65 ans et plus en médecine générale : le risque digestif. Thèse 1992.
- [21] Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 1971 ; 231 : 232-5.
- [22] Emery P. Cyclooxygenase – 2 : a major therapeutic advance? *Am J Med* 2001 Jan ; 110 (1A) : 42S-45S.
- [23] Faggionato D., Pigeon M., Naudin F., Sermet C., Fagnani F., Le Jeune P. La diffusion des anti-COX2 dans la prescription des médecins. CREDES. Questions d'économie de la santé 2002 ; n° 60.
- [24] Perazella M.A., Tray K. Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors : a pattern of nephrotoxicity similar to traditional non steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2001 Jul ; 111 : 64-67.
- [25] Jouzeau J.Y., Terlain B., Abib A., Nedelec E., Netter P. Cyclo-oxygenase isoenzymes. How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs* 1997 Apr ; 53(4) : 563-582.

- [26] Terlain B., Jouzeau J.Y., Abib A., Nedelec E., Netter P. Isoenzymes de la cyclo-oxygénase et anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Lettre du Pharmacol* 1996 ; 10 (7) : 136-43.
- [27] Blain H., Jouzeau J.Y., Netter P., Jeandel C. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénases 2. Intérêt et perspectives. *Rev Méd Interne* 2000 ; 21 : 978-88.
- [28] Jouzeau J.Y., Terlain B. Une nouvelle génération d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Thérapeutique* 2000 Oct ; 6(8) : 669-674.
- [29] Bannwarth B., Berenbaum F. Nouveaux anti-inflammatoires non stéroïdiens : donneurs de NO et inhibiteurs sélectifs de COX-2. *Rev Méd Interne* 1999 ; 20 suppl 3 : 341-5.
- [30] Wallace J.L., Back A., McKnight W., Asfaha S., Sharkey K.A., MacNaughton W.K. Cyclooxygenase-1 contributes to inflammatory responses in rats and mice : implications for gastrointestinal toxicity. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 776-83.
- [31] Lipsky P.E., Abramson S.B., Crofford L., et al. The classification of cyclooxygenase inhibitors. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 2298-2303.
- [32] Bannwarth B. Tolérance comparée des anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques et des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2. *La Presse Médicale* 2002 ; 31 : 4S7-4S9.
- [33] Bouvenot G. Histoire des coxibs, précarités des certitudes. *La Presse Médicale* 2002 ; 31 : 1444-5.
- [34] Bretagne J.F. Questions au professeur Jean-Francois Bretagne sur les inhibiteurs sélectifs de la COX-2. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : 518-521.
- [35] Prescrire Rédaction 'Effets indésirables cardiovasculaires des COXIBS ' *Revue Prescrire* 2002 ; 22 (231) : 596-597.
- [36] Site de la FDA (US Food and Drug Administration) <http://www.fda.gov>.
- [37] Grieco A., Miele L., Giodi A., Civello I.M., Gasbarrini G. Acute cholestatic hepatitis associated with celecoxib. *Ann Pharmacother* 2002 Dec ; 36(12) : 1887-9.

- [38] Emery P., Zeidler H., Kvien T.K., Guslandi M., Naudin R., Stead H., verburg K.M., Isakson P.C., Hubbard R.C., Geis S.G. Celecoxib vs diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999 ; 354: 2106-11.
- [39] Laine L., Harper S., Simon T., Bath R, Johanson J., Schwartz H., Stern S., Quan H., Bolognese J. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclo-oxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 776-83.
- [40] Bombardier C., Laine L., Reicin A., Shapiro D., Burgos-Vargas R., Davis B., Day R.D., Ferraz M.B., Hawkey C.J., Hochberg M.C., Kvien T.K., Schnitzer T. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. The VIGOR study group. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1520-8.
- [41] Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L., Simon L.S., Pincus T., Whelton A., et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal ant-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000 ; 284 : 1247-55.
- [42] Lüllmann H., Mohr K. Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Atlas de poche de pharmacologie. 171 planches de Jürgen Wirth -3e éd. Française. P 204-205.
- [43] Bannwarth B. Anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2 et lésions gastroduodénales. *La Presse Médicale* 2002 ; 31:1469-75.
- [44] Mamdani M., Rochon P.A., Juurlink D.N., Kopp A., Anderson G.M., Naglie G., Austin P.C., Laupacis A. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase -2 inhibitors or conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002 ; 325: 624-7.
- [45] Swan S.K., Rudy D.W., Lasseter K.C., Ryan C.F., Buedel K.L., Lambrecht L.J., Pinto M.B., Dilzer S.C., Obrda O., Sundblad K.J., Gumbs C.P., Ebel D.L., Quan H., Larson P.J., Schwartz J.I., Musliner T.A., Gertz B.J., Brater D.G., Yao S-L. Effect of cyclooxygenase - 2 inhibition on renal fonction in elderly persons receiving a low-salt diet : a randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 1-9.
- [46] Deray G. Tolérance rénale des inhibiteurs spécifiques de la cyclooxygénase de type 2. *La Presse Médicale* 2001 ; 30 : 1507-1512.

- [47] Dubois B., Rorive G. Effets des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 sur la fonction rénale et l'équilibre hydro-électrique. *Med & Hyg* 2001 ; 2357 : 1615-1618.
- [48] Whelton A., Schulman G., Wallemark C., Drower E.J., Isakson P., Verbrugh K.M., Geis G.S. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med* 2000; 160 : 1465-1470.
- [49] Ray W.A., Stein C.M., Daugherty J.R., Hall K., Griffin M.R. Cox-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risks of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002 ; 359 : 118-123.
- [50] Mukherjee D., Nissen S., Topol E. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001 ; 286 : 954-959.
- [51] La Corte R., Caselli M., Castellino G., Bajocchi G. and Trotta F. Prophylaxis and treatment of NSAID-induced gastroduodenal disorders. *Drug Safety* 1999 jun ; 20(6) : 527-543.
- [52] Florent C., Desaint B. Fréquence et gravité des lésions gastriques et duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'aspirine. *Gastroenterol Clin Biol* 1989 ; 13 : 235-238.
- [53] Leblanc B., Peuchet V., Mignon M., Lombrail P. Prescription des AINS aux personnes âgées. Le risque digestif. *Concours Méd.* 1994 ; 116 (42) : 3573-76.
- [54] Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *The New England Journal of Medicine* 1999 June 17 ; 340(24): 1888-1899.
- [55] Schoen R.T., Vender R.J. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced damage. *Am J Med* 1979 ; 86:449-58.
- [56] Chauvelot-Moachon L. Mécanismes des effets secondaires des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur le tube digestif. *Semaine des hôpitaux* 1996 ; 72 : n° 17-18 : 517-521.
- [57] Levi S., Shaw-Smith C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs : how they damage the gut ? *Br J Rheumatol* 1994 ; 33 : 605- 612.

- [58] Scarpignato C. Non steroidal anti-inflammatory drugs : how do they damage gastroduodenal mucosa. *Dig Dis* 1995 ; 13 (suppl 1) : 9-39.
- [59] Eberhart C.E., Dubois R.N. Eicosanoids and the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1995 ; 109 : 285-301.
- [60] Andrews F.J., Malcontenti-wilson C., O'Brien P.E. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on LFA-1 and expression in gastric mucosa. *Am J Physiol* 1994 ; 266 : G657-G664.
- [61] Brzozowski T., Konturek P.C. , Konturek S.J., Ernst H., Stachura J., Hahn E.G. Gastric adaptation to injury by repeated doses of aspirin strengthens defence against subsequent exposure to various strong irritants in rats. *Gut* 1995 ; 27 : 749-757.
- [62] Capet C, Geffroy CE, Iasci C, Doucet J. Effets secondaires des médicaments sur le tractus digestif chez le sujet âgé. 168-179, In : L'Année Gériatologique. Pathologies digestives du sujet âgé. DELVAUX M. 2000 Ed Serdi, Paris.
- [63] Thiéfin G. Complications gastro-intestinales des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l'aspirine à faible dose. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : 498-510.
- [64] Larkai E.N., Lacey Smith J.L., Lidsky M.D., Sessoms S.L., Graham D.Y. Dyspepsia in NSAID users : the size of the problem. *J Clin gastroenterol* 1989 ; 11 : 158-162.
- [65] 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.
- [66] French P.C., Darekar B.S., Mills J.G., Wood J.R. Ranitidine in the prevention of non-steroidal drug-associated gastric and duodenal ulceration in arthritic patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994 ; 6 : 1141-1147.
- [67] Levine L.R., Cloud M.L., Enas N.H. Nizatidine prevents peptic ulceration in high-risk patients taking non steroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med* 1993 ; 153 : 2449-2454.
- [68] Silverstein F.E and al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving non steroidal anti-inflammatory drugs. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995 ; 123 : 241-249.

- [69] Clinch D., Banerjee A.K., Ostick G. Absence of abdominal pain in elderly patients with peptic ulcer. *Age Ageing* 1984; 13 : 120-3.
- [70] Gierrcksky K.E., Hubsby G., Rugstad H.E. Epidemiology of NSAID –related gastrointestinal side effects. *Scan J Gastroenterol* 1989 ; 24 (suppl 163) : 3-8.
- [71] Talley N.J., Evans J.M., Fleming K.C., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Melton L.J. III. Non steroidal anti-inflammatory drugs and dyspepsia in the elderly. *Dig Dis Sci* 1995 ; 40 : 1345-1350.
- [72] Singh G., Ramey D.R., Morfeld D., Shi H., Hatoum H., Fries J.F. Gastrointestinal tract complications of non-steroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis – A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996 ; 156 : 1530-6.
- [73] Singh G., Triadafilopoulus G. Epidemiology of NSAID-induced GI complications. *J Rheumatol* 1999 ; suppl 26 : 18-24.
- [74] Gabriel S.E., Jaakkimen 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.
- [75] 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.
- [76] 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.
- [77] 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.
- [78] 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 : 1563-1566.

- [79] Hernandez-Diaz S., Garcia-Rodriguez L.A. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. An overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 2093-9.
- [80] Savage R.L., Molle P.W., Ballantyne C.L., Wells J.E. Variation in the risk of peptic ulcer complications with nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 84-90.
- [81] Schoenfeld P , Kimmey M.B., Scheiman J., Bjorkman D., Laine L. Review article : nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastro-intestinal complications-guidelines for prevention and treatment. *Alim Pharmacol Therap* 1999 ; 13 : 1273-1285.
- [82] CSM (Committee for safety of Medicines) Update . NSAID and serious gastrointestinal adverse reactions. *Br Med J* 1986 ; 292 : 614.
- [83] Henry D., Dobson A., Turner C. Variability in the risk of major complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993 ; 105 : 1078-1088.
- [84] 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.
- [85] 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: 553-559.
- [86] Bjarnason I., Maspherson A.J.S. Intestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacol Ther* 1994 ; 62 : 145-157 .
- [87] Johanson C., Kollberg B., Nodemar R., Samuelson K., Bergström S. Protective effect of prostaglandine E2 in the gastrointestinal tract during indomethacin treatment of rheumatic disease. *Gastroenterology* 1980 ; 78 : 479-483.
- [88] Aabakken L., Bjornbeth B.A., Hofstadd B., Olaussen B., Larsen S., Osnes M. Comparison of the gastrointestinal side effects of naproxen formulated as plain tablets, enteric-coated granules in capsules. *Scan J Gastroenterol* 1989 ; 24 (suppl 163) : 63-73.
- [89] Bjarnason I., Zanelli G., Smith T., Prouse P., Williams P., Smethurst P. NSAID drug-induced intestinal inflammation in humans. *Lancet* 1984 ; 2 : 1171-1174.

- [90] 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.
- [91] 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.
- [92] Gibson G.R., Whitare E.B., Ricotti C.A. Colitis induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Report of four cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 1992 ; 152 : 625-632.
- [93] Halter F., Weber B., Huber T., Eigenam F., Frey M.P., Rutchi C. Diaphragm disease of the ascending colon. Association with sustained-released diclofenac. *J Clin Gastroenterol* 1993 ; 16 : 74-80.
- [94] De Parades V., Sultan S., Bauer P. Complications ano-rectales et coliques de suppositoires et des lavements. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : 446-52.
- [95] Colin R., Hochain P., Czernichow P., Petit A., Manchon N.D., Berkelmans I. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and segmental non-gangrenous colitis : a case control study. *Eur J gastroenterol Hepatol* 1993 ; 5 : 715-9.
- [96] Campell K., Steele R.J.C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs complicated diverticular disease : a case-control study. *Br J Surg* 1991 ; 78 : 190-1.
- [97] 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.
- [98] 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.
- [99] Castot A., Netter P., Larrey D., Carlier P., Gaire M., Bannwarth B. Hépatites aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Thérapie* 1988 ; 43 : 229-33.
- [100] Hannequin J.R., Doffod M., Schmutz G. Les hépatites secondaires aux anti-inflammatoires non stéroïdiens récents. *Rev Du Rhum Mal Ostéoart* 1998 ; 55 (12) : 983-8.

- [101] Biour M., Poupon R., Calmus Y., Grange J.D., Jablonka J., Levy V.G., Darnis F., Cheymol C. Fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables. *Gastroenterol Clin Biol* 1987 ; 11 : 56-67.
- [102] Biour M. Hépatotoxicité des médicaments (13ème mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables). *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ; 24 : 1052-91.
- [103] Capet C., Bentot C. , Druesne L., Chassagne P.H., Doucet J. Les effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez le sujet âgé. *Rev Gériatr* 2001 ; 26 : 379-384.
- [104] Ailabouni W., Eknayan G. Non steroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in the elderly. A risk benefit assessment. *Drugs and Aging* 1996 ; 9 : 341-51.
- [105] Collet Ph., Beaune J., Llorca G. Néphrotoxicité des anti-inflammatoires non stéroïdiens. A propos de six observations et d'une revue de la littérature . *Thérapie* 1987 ; 42 : 379-85.
- [106] Clive D.M., Stoff J.F. Renal syndromes associated with non steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984 ; 310 : 563-72.
- [107] Murray M.D., Black P.K., Kuzmik D.D, et al. Acute and chronic effects of non steroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. *Am J Med Sci* 1995 ; 310 : 188-7.
- [108] 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.
- [109] Chagnon A. Toxicité rénale des AINS. *Concours Méd* 2002 : 124 (8) : 495-496.
- [110] Griffin M.A., Yared A., Ray W.A. Non steroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* 2000 ; 151 (5) : 488-496.
- [111] Perez Gutthann S., Garcia Rodriguez L.A., Raiford D.S., Duque Oliart A., Ris Romeu J. Non steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalisation for acute renal failure. *Arch Int Med* 1996 ; 156(21) : 2433-2439.

- [112] Beard K., Lawson D.H., Macfarlane M.B. Non steroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure disease:a case control study. *Pharmacoepidemiology and Drug safety* 1992; 1(1) : 3-9.
- [113] Eriksson L.O., Sturfelt G., Thysell H., et al. Effects of sulindac and naproxen on prostaglandin excretion in patients with impaired renal function and rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1990 ; 89 : 313-21.
- [114] Whelton A., Hamilton C.W. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991 ; 31 : 588-598.
- [115] Dunn M.J., Simonson M., Davidson E.W., Scharschmidt L.A., Sedor J.R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and renal function. *J Clin Pharmacol* 1988 ; 28 : 524-9.
- [116] Moore A.R., O’Keeffe S.T. Drug – Induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs and Aging* 1999 Jul; 15(1) : 15-28.
- [117] 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’Alzeihmer. *JAMA* 2000 ; 29 (5) : 267-73.
- [118] Etminan M., Gill S., Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer’s disease : systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2003; July 327 : 128-131.
- [119] Goodwin J.S., Regan M. Cognitive dysfunction associated with naproxen and ibuprofen in the elderly. *Arthritis Rheum* 1982 ; 25 : 1013-15.
- [120] Johnson A.G. NSAIDS and blood pressure. Clinical importance for older patients. *Drugs and Aging* 1998 Jan ; 12(1) : 17-27.
- [121] Johnson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Int Med* 1994 ; 121 : 289-300.
- [122] Polonia J. Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs. *Cardiology* 1997 ; 88, suppl 3 : 47-51.

- [123] Johnson A.G., Simons L.A., Simons J., et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs and hypertension in the elderly : a community-based cross-sectional study. *Br Clin Pharmacol* 1993 ; 35 : 455-9.
- [124] MacMahon S., Peto R., Cuttler J., Collins R., Sorlie P., Neaton J., Abbott R., Godwin J., Dyer A., Stamler J. Epidemiology. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure : prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990 ; 335 : 765-74.
- [125] Collins R., Peto R., MacMahon S., Hebert P., Fiebach N.H., Eberlein K.A., Godwin J., Qizilbash N., Taylor J.O., Hennekens C.H. Epidemiology. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short –term reductions in blood pressure : overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990 ; 335 : 827-38.
- [126] Houston M.C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. *Am Med* 1991; 90 (Suppl 5A) : 5A-42S.
- [127] Prescrire Rédaction ‘Prendre en compte l’effet hypertenseur des AINS ‘ *Revue Prescrire* 2001 ; 21 (223) : 835-836.
- [128] Gurwitz J.H., Avorn J., Bohn R.L., Glynn R.J., Monane M., Mogun H. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA* 1994 ; 272(10) : 781-6.
- [129] Chrischilles E.A., Wallace R.B. Nonsteroidal anti-inflammatory drug and blood pressure in an elderly population. *J gerontol* 1993 ; 48(3) : M91-96.
- [130] De Leeuw P.W. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. The risks in perspective. *Drugs* 1996 Feb ; 52(2) : 179-187.
- [131] Tonkin A.L., wing L.M.H. Interactions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Baillière’s Clin Rheumatol* 1988 ; 2 : 455-83.
- [132] Pullar T., Capell H.A. Interaction between oral anticoagulant drugs and non-steroidal agents : a review. *Scott Med* 1983 ; 28 : 42-7.
- [133] Landefeld C.S., Beth R.J. Anticoagulant-related bleeding : clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993 ; 95 : 315-328.

- [134] 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.
- [135] Fihn S.D., Callahan C.M., Martin D.C., et al. The risk and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 970-9.
- [136] Fihn S.D., McDonnell M., Martin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulant: a multicenter study. *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 511-20.
- [137] Gurwitz J.H, Goldberg R.J., Holden A., et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulant: a multicenter study. *Ann Intern Med* 1988 ; 148:1733-6.
- [138] Messer J., Reitman D., sacks H.S., Smith H., Chalmers T.C. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1983 ; 309 : 21-24.
- [139] Imbs L., Pouyanne P, Haramburu F., Welsch M., Decker N., Blayac J.P., Bégaud B. et le réseau des Centres régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Iatrogénie médicamenteuse : estimation de sa prévalence dans les hôpitaux publics français. *Thérapie* 1999 ; 54 : 21-27.
- [140] Pouyanne P., Haramburu F., Imbs L., Bégaud B. for the French Pharmacovigilance Centres (CRPV). Admissions to hospital caused by adverse drug reactions:cross sectional incidence study. *BMJ* 2000 ; April 15 : 1036.
- [141] Bégaud B., Martin K., Haramburu F., Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA* 2002 Oct ; 288(13) : 1588.
- [142] Blower A.L., Brooks A., Fenn G.C., Hills A., Pearce M.Y., Morant S., Bardhan K.D. Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID use. *Aliment Pharmacol Ther* 1997 ; 11 : 283-291.
- [143] Lazarou J., Pomeran B.H., Corey P.N. Incidence on adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998 April ; 279(15) : 1200-1205.
- [144] Doucet J., Capet C., Jégo A., Trivalle D., Noël D., Chassagne P., Bercoff E. Les effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé : épidémiologie et prévention. *La Presse Médicale* 1999 ; 28(32) : 1789-93.
- [145] Atkin P.A., Veitch P.C., Veitch E. M., Ogle S.J. The epidemiology of serious adverse drug reactions among the elderly. *Drugs and Aging* 1999 Feb ; 14(2) : 141-152.

- [146] Johnson A.G., Seideman P., Day R.O. Adverse drug interactions with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs(NSAIDs). Recognition, Management and Avoidance. Drug Safety 1993 ; 8(2) : 99-127.
- [147] Langman M., Kahler K. H., Kong S.X.,Zhang Q., Finch E., Bentkover J.D., Stewart E. J. Drug switching patterns among patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs: a retrospective cohort study of a general practitioners database in the United Kingdom. Pharmacoepidemiology & Drug safety 2001 ; 10: 517-524.
- [148] Page J., Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients. An underrecognized public health problems. Arch Intern Med 2000; 160 : 777-784.
- [149] Ray W.A., Stein C.M., Hall K.,Daugherty J.R., Griffin M.R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risks of serious coronary heart disease : a observational cohort study. Lancet 2002 ; 359 : 118-123.
- [150] Krzesinski J.M., Piront P. Décompensation cardiaque, fonction rénale et anti-inflammatoires non stéroïdiens. Revue médicale de Liège 2002 ; 57 (9) : 582-586.
- [151] <http://www.servicesante-urcam.com/ains/index.php> Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Prescriptions chez les sujets âgés de plus de 70 ans. Coprescriptions dangereuses.
- [152] Menu D., Brun P., Descmidt P., Zanni J.L., Malbrant A.S., Tilmont C., Boquet T., Grisouard R., Bollotte D., Morin C., Binson Y. Prescription des AINS en Bourgogne chez la personne âgée de plus de 70 ans. Rev Prat (Paris) 2004 ; 18(642) : 248-252.
- [153] Clinard F., Sgro C., Bardou M., Dumas M., Hillon P. and 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. Pharmacoepidemiology & Drug safety 2001 ; 10 : 329-338.
- [154] Clinard F., Bardou M., Sgro C., Lafevre N., Raphael F., Paille F., Dumas M., Hillon P., Bonithon-Kopp C. Non-steroidal anti-inflammatory and cytoprotective co-prescription in general practice. Eur J Clin Pharmacol 2001 ; 57 : 737-743.
- [155] Arcand-Hebert. Précis pratique de gériatrie. Maloine 1997. Pharmacologie des médicaments chez le sujet âgé.

[156] Corpus de gériatrie. Polypathologie et médicaments, iatropathologie. Edition et Communication ; janvier 2000 : 121-130.

http://www.corpusgeriatrie.org/textes_corpus/11geron.pdf

[157] Blain H., Durant R., Blain A., Jeandel C. Polymédication du sujet âgé : défaut d'observance et iatrogénie. Rev Prat (Paris) 2001 ; 15(536) : 924-927.

[158] Kergoat M.J., Champoux N. Polymédication et médication inadéquate chez la personne âgée. Rev Gériatr 1998 ; 23 : 681-688.

[159] Doucet J., Druesne L. Ordonnance du sujet âgé : les questions à se poser. Rev Prat (Paris) 2003 ; 17(624) : 1135-1138.

[160] ANDEM-Prescription pluri-médicamenteuse chez le sujet âgé de plus de 70 ans. Polyprescription : risques et règles qui en découlent. In : Recommandations et références médicales 1995 ; tome 2 : 125-148. http://www.nephrohus.org/uz/article.php3?id_article=18

[161] Prescrire et dispenser un médicament à une personne âgée. Guide à l'intention des médecins et des pharmaciens d'officine. Imprimé par le Ministère de Travail et des Affaires Sociales Secrétariat d'Etat à la Santé et à la Sécurité Sociale. Décembre 1996.

[162] La cour des comptes. Rapport annuel au parlement sur la sécurité sociale. Septembre 2003. La sécurité sociale dans la programmation pluriannuelle des finances publiques. Chapitre XII : santé et couverture maladie des personnes âgées. III. Médicaments et personnes âgées.p361- 403.

<http://www.ccomptes.fr/Courdescomptes/publications/rapports/secu2003/introduction.htm>

[163] Gurwitz J.H., Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. Ann Intern Med 1991 ; 114 : 9956-966.

[164] Lamy P. Adverse drug effects. Clin geriat Med 1990 ; 6 : 293-307.

[165] Boulanger-Morel C. La prescription médicamenteuse chez la personne âgée. A propos d'une enquête dans la région Nord-Est en collaboration avec la Caisse Régionale de l'assurance maladie de Nancy. Thèse de troisième cycle de médecine générale soutenue le 17 octobre 2000 à Nancy.

[166] OMS : Organisation Mondiale de la Santé <http://www.who.int/fr/>



- [167] Bannwarth B., Netter P., Manciaux M.A., Royer R.J. Pharmacocinétique des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le sujet âgé. *Thérapie* 1988 ; 43 : 447-50.
- [168] Queneau P. Automédication - Autoprescription – Autoconsommation. Chapitre : L'automédication chez le sujet âgé. Le point de vue du médecin praticien. 2000, Ed. John Libbey.
- [169] Prescrire Rédaction 'Eviter les interactions médicamenteuses' *Revue Prescrire* 2004 ; 24 (247) : 112-117.
- [170] Auvray L., Doussin A., Le Fur P. Santé, soins et protection sociale en 2002. CREDES. Bulletin d'information en économie de la santé. Décembre 2003.
- [171] Polypathologie et médicaments, iatropathologie. Corpus de gériatrie. Tome 1 . Edition 2000.
- [172] Loffler V., Poulain V., Toumert A., Spinelli-Hoan D., Saraux A., Despoisse J.M. Evolution de la fonction rénale chez les sujets âgés. *Rev Gériatr* 2001 ; 26 (8) : 683-686.
- [173] Belmin J., Chassagne P.H., Gonthier R., Jeandel C., Pfitzenmeyer P. Gériatologie pour le praticien. Edition Masson. 2003.
- [174] Solomon D.H., Glynn R.J., Bohn R., Levin R., and Avorn J. The hidden cost of nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs in older patients. *The Journal of Rheumatology* 2003 ; 30 : 792-798 .
- [175] Moore N., Verschuren X., Montout C., Callens J., Kong S.X., Bégaud B. Excess costs related to non-steroidal anti-inflammatory drug utilization in general practice. *Thérapie* 2000 ; 55 : 133-136.
- [176] Coste J., Hanotin C., Leutenegger E. Prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens et pratiques à risque de iatrogénie : étude chez 1072 médecins généralistes français. *Thérapie* 1995 ; 50 : 265-270.
- [177] Bresalier R.S. et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005 ; 352: 1092-1102.



IX. ABREVIATIONS

- * AcBus : accord de bon usage des soins
- * ANDEM : Agence Nationale pour le Développement et l'Evaluation Médicale
(aujourd'hui, ANAES : Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale)
- * AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens
- * AFSSAPS : Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé
- * ARA II : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II
- * CLASS : Celecoxib Long-Term Arthritis Study
- * CREDES : Centre de recherche d'étude pour le développement de la santé (aujourd'hui l'
- * IRDES : institut de recherche et de documentation en économie de la santé)
- * COX-2 ou COXIBS : inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2
- * DFG : Débit de filtration glomérulaire
- * EGF : Epidermal Growth Factor
- * FDA : Food and Drug Administration
- * IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- * INSEE : Institut nationale de
- * LIPOX : lipooxygénases
- * OMS : Organisation mondiale de ma santé
- * PG : prostaglandines
- * RCP: Résumé des caractéristiques du produit
- * RMO : Références médicales opposables
- * SRA : système rénine Angiotensine
- * UGD : ulcère gastro-duodéal
- * VIGOR : Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research



Clairance à la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft et Gault :
(Nephron 1976 16 : 31-41) Age en années, poids en kg, créatininémie en mg/L

Chez l'homme : $Cl_{creat} = [(140 - \text{age}) \times \text{poids}] / [7,2 \times \text{créatininémie}]$

Chez la femme : $Cl_{creat} = [0,85 \times (140 - \text{age}) \times \text{poids}] / [7,2 \times \text{créatininémie}]$

Nomogramme de Kampmann

Clairance
de la créatinine
endogène
(ml/min)

150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10

Optimum

Poids
(kg)

120
110
100
90
80
70
60
50
40
30

EVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE

NOMOGRAMME DE J. KAMPMANN

Calcul de la clairance de la créatinine
en fonction de la créatininémie.

Nom

Date

Créatininémie
Créatinine sérique
(mg/100ml)

R

Âge
(ans)

Homme Femme

25
35
45
55
65
75
85
95

25
35
45
55
65
75
85
95

5.0 (442)
4.0 (354)
3.0 (265)
2.0 (177)
1.7 (150)
1.5 (133)
1.3 (125)
1.2 (106)
1.0 (88)
0.9 (80)
0.8 (71)
0.7 (62)
0.6 (53)
0.5 (44)
0.4 (35)

1 Joindre à l'aide d'une règle les points correspondants à l'âge du malade (2^e ligne en partant de la droite) et à son poids (4^e ligne en partant de la droite).

2 Marquer le point d'intersection sur la ligne R (ligne 3).

3 Joindre à l'aide de la règle, le point d'intersection sur l'axe R à celui correspondant à la valeur de la créatininémie (ligne 1).

• Le point d'intersection avec la ligne de gauche (ligne 5) indique la valeur de la clairance de la créatinine en ml/min.

Les valeurs de la créatinine sérique en mmol/mol sont indiquées entre parenthèses.



Adapté de J. Kampmann et coll., "Popul'évaluation of creatinine clearance", *Lab. Med. Soc.*, Vol 196, 1954, p. 519. Exemple de l'usage de la C.K. Kampmann.

ANNEXE 2

----- Références médicales opposables -----

RMO parues au J.O. le 14 novembre 1998 (thème I)

PRESCRIPTIONS DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS

1. Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement par un AINS lors des rémissions complètes des rhumatismes inflammatoires chroniques et en dehors des périodes douloureuses dans les rhumatismes dégénératifs.
 2. Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement par un AINS au-delà d'une période d'une à deux semaines dans les lombalgies aiguës et/ou lombosciatalgies aiguës et dans les rhumatismes abarticulaires en poussée sans une réévaluation clinique.
 3. Il n'y a pas lieu d'associer un anti-ulcéreux (*) à un AINS à dose anti-inflammatoire sans avoir évalué le risque digestif individuel (âge > 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodénal, antécédents d'intolérance aux AINS).
 4. Il n'y a pas lieu car dangereux et contre-indiqué de prescrire un AINS à partir du 6^{ème} mois de grossesse, sauf utilisations obstétricales très limitées.
 5. Il n'y a pas lieu de prescrire un AINS à des doses supérieures aux doses recommandées.
 6. Il n'y a pas lieu de prescrire un AINS par voie intramusculaire (**) au delà des tous premiers jours de traitement, la voie orale prenant le relais.
 7. Il n'y a pas lieu d'associer deux AINS par voie générale, y compris l'aspirine (sauf lorsque celle-ci est prescrite à visée anti-agrégante à des doses < 500 mg). Cette recommandation concerne toute la classe des AINS, qu'ils soient prescrits comme antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires.
 8. Il n'y a pas lieu, car généralement déconseillé en raison du risque hémorragique, de prescrire un AINS chez un patient sous anti-vitamine K, ou sous héparine ou ticlopidine.
 9. Il n'y a pas lieu, particulièrement chez le sujet âgé, en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë, de prescrire un AINS chez un patient recevant un traitement par Inhibiteur de l'Enzyme de conversion, Diurétique ou Antagoniste de l'Angiotensine II, sans les précautions nécessaires.
 10. Il n'y a pas lieu d'associer un traitement AINS à la corticothérapie, sauf dans certaines maladies inflammatoires systémiques évolutives (lupus érythémateux disséminé, angéites nécrosantes, certaine de polyarthrite rhumatoïde..)
- (*) Le misoprostol et l'oméprazole sont les seuls antiulcéreux ayant l'autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication.
- (**) La voie parentérale ne diminue pas le risque digestif, comporte des risques spécifiques et n'est pas plus efficace au-delà de ce délai.

ANNEXE 3

Recommandations et Références – ANDEM 1996
ANTI-INFLAMMATOIRES NON STERODIENS

- 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 4 **Recommandations et Références – ANDEM 1995****Prescription pluri-médicamenteuse chez la personne âgée de plus de 70 ans.**

La prescription médicamenteuse après 70 ans impose de connaître les antécédents du malade, ses maladies en cours et ses facteurs de risque.

- Il est nécessaire de hiérarchiser les objectifs thérapeutiques en prenant en compte le pronostic vital et fonctionnel, et la qualité de vie. Les objectifs thérapeutiques doivent être clairs pour le médecin qui les expliquera au malade et si nécessaire à son entourage. Il importe en particulier de bien séparer ceux qui visent au traitement d'une maladie aiguë transitoire de ceux qui visent au traitement d'une maladie chronique.

- Avant de prescrire, il faut connaître les antécédents thérapeutiques et les traitements en cours: demander au malade d'apporter les ordonnances des différents prescripteurs; s'enquérir des médicaments consommés, y compris par l'automédication qui doit être systématiquement recherchée sans omettre les pommades et les collyres; les médicaments en vente libre comme les antalgiques à visée anti-inflammatoire, l'aspirine, les laxatifs, etc... doivent être particulièrement recherchés; apprécier la consommation d'alcool et de tabac; pour éviter le double emploi et le risque thérapeutique additif, repérer tous les médicaments qui appartiennent à la même classe thérapeutique, ou qui contiennent le même principe actif, ou qui ont des propriétés pharmacologiques communes en relation ou non avec l'effet thérapeutique recherché (anticholinergiques, neuroleptiques dits "masqués" etc...).

- Pour prescrire, il est nécessaire : de connaître le poids des malades pour adapter la posologie (ex : théophylline, digoxine); de rechercher une déshydratation et/ou une dénutrition; de connaître la fonction rénale et d'adapter la posologie des médicaments à élimination urinaire quand elle est altérée.

- La détermination de la créatinine sérique ne suffit pas: une créatininémie normale au grand âge ne signifie pas que la fonction rénale soit normale car la production musculaire de créatinine diminue dans la même proportion que la filtration glomérulaire (en moyenne 40 % après 80 ans).

- La fonction rénale peut être valablement estimée par la détermination de la clairance de la créatinine à l'aide de la formule de Cockcroft ou par le nomogramme de Kampman; ces deux outils d'évaluation de la fonction rénale devraient être insérés dans le dossier médical.

- 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 en prenant la tension artérielle couché puis debout (1, 3 et 5ème minutes) et modifier l'ordonnance si cette anomalie est mise en évidence.

- Il est nécessaire de s'assurer de l'aptitude du malade à comprendre et à utiliser le traitement

prescrit : il convient d'évaluer l'autonomie en particulier manuelle et dépister d'éventuels troubles de la vision; il convient de s'assurer que le malade a compris les objectifs et les modalités de la prescription, en cas de difficultés motrices ou psychiques, une aide adaptée sera proposée (pilulier, assistance d'une tierce personne pour l'administration des médicaments).

- Comme à tout âge, il faut vérifier que les associations prescrites ne provoquent pas d'interactions médicamenteuses à incidence clinique en se référant au fascicule annexé au dictionnaire Vidal.

- Au moment de prescrire, il faut : prendre des précautions particulières pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (digoxine, théophylline, anti-vitamine K, sulfamides hypoglycémisants, anti-convulsivants, etc...), et pour les classes thérapeutiques ayant un impact sur les fonctions cognitives et qui risquent de provoquer une somnolence, une confusion ou des troubles de la coordination et du tonus musculaire (risque de chute); penser à la présentation du médicament : éviter les gouttes qui exposent à des erreurs de comptage (proscrire l'utilisation simultanée de deux médicaments actifs sous forme de gouttes), les formes galéniques peu pratiques (suppositoires); penser à des horaires faciles à mémoriser adaptés à la vie du malade et à la pharmacocinétique du médicament; préférer les médicaments à durée d'action courte et éviter les doses de charge; rédiger l'ordonnance en détaillant l'horaire des prescriptions.

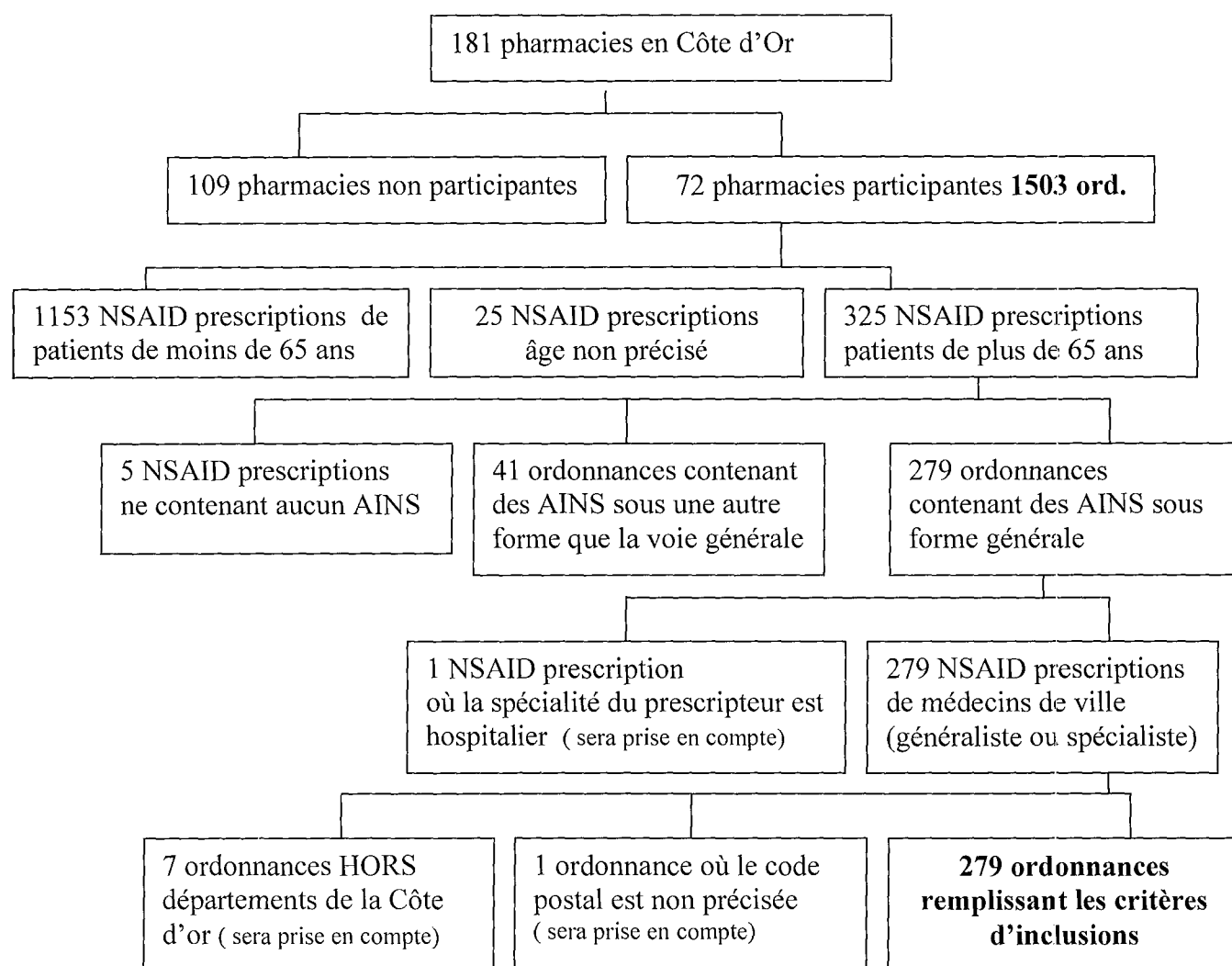
- La prescription d'un nouveau médicament nécessite que l'on prenne en compte l'ensemble des traitements en cours. Une concertation entre les différents prescripteurs est nécessaire. Le carnet médical de suivi est un outil utile à cet effet et devrait être étendu à l'ensemble des prescriptions des personnes âgées de plus de 70 ans.

- Lors du traitement de deux maladies ou plus, les prescriptions inscrites sur le dossier médical de suivi (qui a un caractère légal à partir du 1er janvier 1995) doivent être regroupées sur une seule fiche de synthèse et écrites de manière très lisible avec un calendrier de prescription expliqué au malade. Le traitement doit être expliqué à l'entourage.

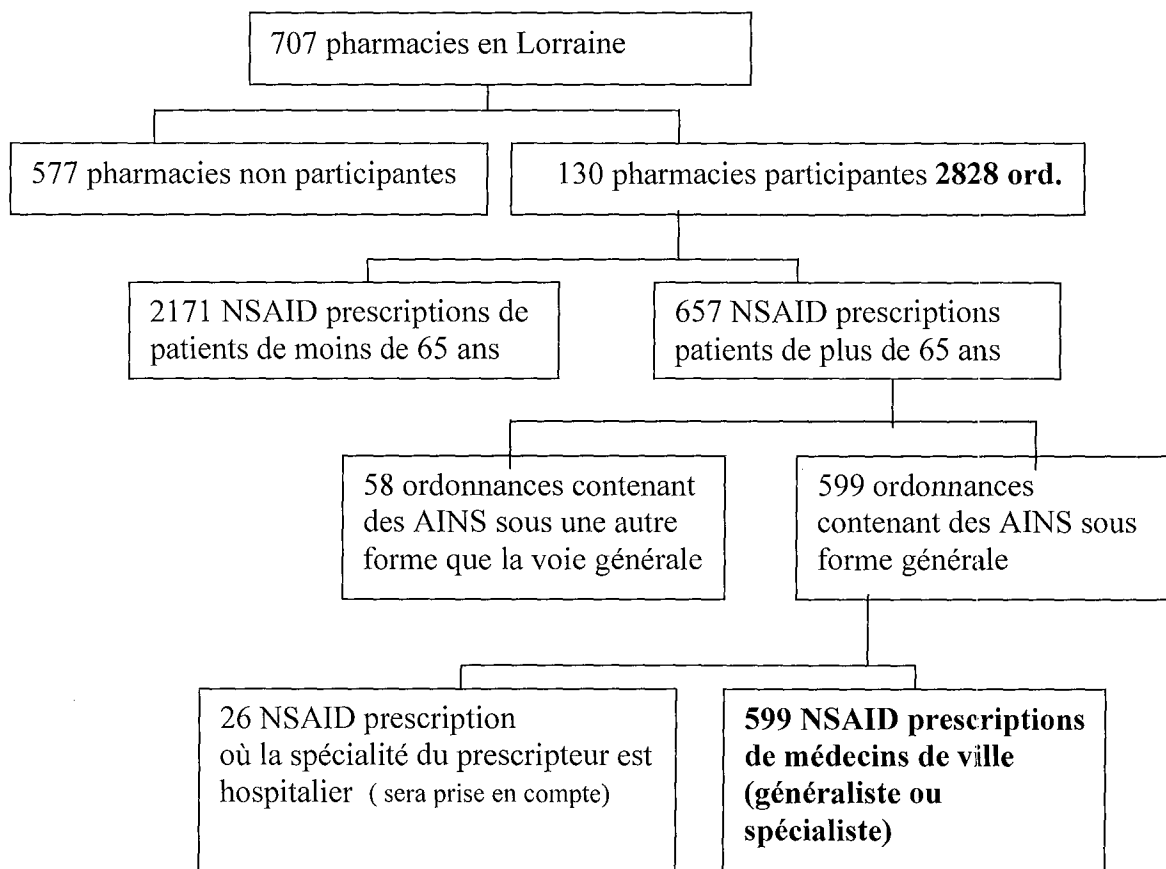
- Chez un sujet âgé de plus de 70 ans, déjà soumis à une prescription pluri-médicamenteuse (plus de 2 thérapeutiques), il convient d'éviter l'addition de médicaments, dont l'efficacité reste à établir, et identifiés dans le dictionnaire Vidal par les mentions : "proposé dans", "utilisé dans", "utilisé comme".

- Chez un sujet âgé de plus de 70 ans, une réévaluation pluriannuelle de toutes les thérapeutiques prescrites doit être faite. Cette réévaluation périodique doit éviter l'utilisation excessivement prolongée de certains médicaments, et simplifier les ordonnances, afin d'augmenter l'observance des traitements indispensables par les malades.

ANNEXE 5 : Critères d'inclusion des ordonnances de la base de données pharmacie de Côte d'or



ANNEXE 6 : Critères d'inclusion des ordonnances de la base de données pharmacie de Lorraine



VU

NANCY, le **10 mai 2005**

Le Président de Thèse

NANCY, le **10 mai 2005**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **F. PAILLE**

Professeur **P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **16 mai 2005**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY I

Professeur **J.P. FINANCE**

La classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représente celle des médicaments les plus souvent prescrits. L'incidence des effets secondaires gastro-intestinaux et rénaux est importante particulièrement chez le sujet âgé, chez qui les effets iatrogènes sont souvent graves.

Ce travail fait suite à une enquête prospective menée en Côte d'Or entre Avril et Juin 1999 et en Lorraine entre Octobre et Novembre 1999 auprès de médecins et de pharmaciens de ville. Nous avons choisi d'analyser les prescriptions issues de la base de données pharmaciens, concernant les ordonnances contenant la prescription d'au moins un AINS et concernant des patients âgés de 65 ans ou plus.

Nous avons extrait 1503 ordonnances provenant de 72 pharmacies en Côte d'or (36% de participation), 2828 ordonnances provenant de 130 pharmacies réparties en Lorraine (17% de participation). 80% des patients inclus dans l'étude avaient moins de 65 ans. Vingt-trois pour-cent des ordonnances comprenaient au moins un AINS chez les sujets de plus de 65 ans.

Les pratiques de prescriptions des AINS chez les personnes âgées sont en décalage avec les référentiels de l'ANDEM 1995 et 1996 et les Recommandations Médicales Opposables de 1998. La durée de traitement est jugée excessive dans 35,2% des cas. D'autre part, 46% des prescriptions ne respectent pas les co-prescriptions formellement contre-indiquées. Les doses d'AINS sont rarement réduites (demi-dose utilisée chez le sujet âgé de plus de 70 ans dans 39% des cas). Les AINS à demi-vie longue sont largement utilisés. Les AINS de la classe des « oxycams » correspondent à 30% des prescriptions, alors que les « propioniques » ne représentent que 37% des prescriptions. La proportion de prescriptions associant systématiquement un inhibiteur de la pompe à protons ne représente que 17% des prescriptions. Les protecteurs gastriques ne sont globalement associés que dans 24% des cas.

Ce travail suggère que le MG respecte peu les recommandations peut-être en raison d'une « pression » de la part des patients, ou d'une mauvaise connaissance des effets délétères des AINS chez les personnes âgées. Une meilleure information des effets délétères chez les patients de plus de 65 ans, pourrait permettre d'éviter des accidents iatrogènes à l'origine de nombreuses complications et hospitalisations chez les personnes âgées.

The class of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) is among the most prescribed drugs. The incidence of the gastro-intestinal and renal side effects is important particularly in old subjects, where the iatrogenic effects are often serious. This work is a follow-up of a prospective survey carried out in Cote d'Or from April to June 1999 and in Lorraine from October to November 1999 among city doctors and pharmacists. We chose to analyze the prescriptions from the pharmacists' data base, concerning prescriptions containing at least one NSAID for patients more than 65 years old.

We collected 1503 prescriptions from 72 pharmacies in Cote d'Or (36% of participation), 2828 prescriptions from 130 pharmacies all over Lorraine (17% of participation). Around 80% of the patients considered in the study were less than 65 years old. Twenty-three percent (23%) of the prescriptions involved at least one NSAID for patients aged more than 65 years.

The practices of prescriptions of NSAID for old people show some discrepancy with the 1995 and 1996 regulations from the National Agency for the Development of Medical Evaluation (NADME) and the 1998 Opposable Medical Recommendations (OMR). On one hand, the duration of treatment is considered to be excessive in 35.2% of the cases. On the other hand, 46% of the prescriptions do not respect the co-prescriptions formally contra-indicated. The doses of NSAID are seldom reduced (half-dose used in old subjects being over 70 years old in 39% of the cases). The NSAID with long half-life are largely used. The NSAID of "oxycams" class represents 30% of the prescriptions, whereas the "propionic ones" account for only 37% of the prescriptions. The proportion of prescriptions systematically associating an inhibitor of protons pump accounts for only 17% of the cases. Gastric guards are overall associated only in 24% of the prescriptions.

This study suggests that the General Practitioner shows little respect to recommendations presumably, due to pressure tactics from patients, or from insufficient awareness of the noxious effects of the NSAID on old people. Better information of the noxious effects among patients over 65 years old, should allow to avoid iatrogenic accidents responsible for many complications and hospitalizations for old people.

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2005

MOTS CLEFS : AINS - personnes âgées- pharmacodynamie – recommandations

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy 9, avenue de la Forêt de Haye 54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex