



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1 FACULTE DE
MEDECINE LYON EST

Année 2014

N°04

**LA PRESCRIPTION D'ANTI-INFLAMMATOIRES
NON STÉROÏDIENS CHEZ LES PATIENTS DE
PLUS DE 65 ANS EN MÉDECINE AMBULATOIRE.**

Etude qualitative autour de 3 groupes Focus

Thèse

Présentée à l'Université Claude Bernard – Lyon 1

Soutenue publiquement le 3 février 2014

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

Emilie DARNOUX épouse COLLEONY

née le 24 Mai 1983

à Ris-Orangis (91)

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2013/2014

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Allouachiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bastien	Olivier	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Baverel	Gabriel	Physiologie
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ;
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie brûlologie
Calender	Alain	Génétique
Chapet	Olivier	Cancérologie ; radiothérapie
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chatelain	Pierre	Pédiatrie (surnombre)
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie clinique ; addictologie clinique ; addictologie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Cotton	François	Anatomie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Filippo	Sylvie	Cardiologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du
Edery	Charles	Génétique et de la reproduction ; gynécologie médicale

Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Fouque	Denis	Néphrologie
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
		gynécologie médicale
		gynécologie médicale
		gynécologie médicale
		Chirurgie orthopédique et traumatologique
Herzberg	Guillaume	Neurologie
Honorat	Jérôme	Médecine interne
Hot	Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
Jacquin-Courtois	Sophie	Biophysique et médecine nucléaire
Janier	Marc	Pédiatrie
Javouhey	Etienne	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Jegaden	Olivier	Dermato-vénéréologie
Jullien	Denis	Ophtalmologie
Kodjikian	Laurent	Chirurgie infantile
Kohler	Rémy	Médecine interne ; gériatrie et biologie du
Krolak Salmon	Pierre	Pédiatrie
Lachaux	Alain	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Laville	Maurice	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lehot	Jean-Jacques	Biologie et médecine du développement et de la
Lejeune	Hervé	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lermusiaux	Patrick	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Gérard	Chirurgie générale
Mabrut	Jean-Yves	Urologie
Martin	Xavier	Neurologie
Mauguière	François	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mellier	Georges	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Merle	Philippe	Anatomie
Mertens	Patrick	Hématologie ; transfusion
Michallet	Mauricette	Physiologie
Mion	François	Immunologie
Miossec	Pierre	Chirurgie générale
Monneuse	Olivier	Biochimie et biologie moléculaire
Morel	Yves	Néphrologie
Morelon	Emmanuel	Pneumologie ; addictologie
Mornex	Jean-François	Nutrition
Moulin	Philippe	Chirurgie infantile
Mure	Pierre-Yves	Cytologie et histologie
Nataf	Serge	Hématologie ; transfusion
Négrier	Claude	

Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Perrin	Gilles	Neurochirurgie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; reproduction ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rossetti	Yves	Physiologie
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Ruffion	Alain	Urologie
Ryvlín	Philippe	Neurologie
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Scoazec	Jean-Yves	Anatomie et cytologie pathologiques
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie technologies de communication
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention vieillesse ; médecine générale ; addictologie vieillesse ; médecine générale ; addictologie vieillesse ; médecine générale ; addictologie
Vukusic	Sandra	Neurologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

Professeurs associés de Médecine Générale

Flori	Marie
Zerbib	Yves

Professeurs émérites

Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulangier	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Tissot	Etienne	Chirurgie générale
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Bricca	Giampiero	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Bui-Xuan	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Buzluca Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Cellier	Colette	Biochimie et biologie moléculaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charbotel-Coing-Boyat	Barbara	Médecine et santé au travail
Charrière	Sybil	Nutrition
Chevallier-Queyron	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention clinique ; addictologie clinique ; addictologie clinique ; addictologie
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Dubourg	Laurence	Physiologie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Escuret Poncin	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Franco-Gillioen	Patricia	Physiologie
Germain	Michèle	Physiologie
Hadj-Aissa	Aoumeur	Physiologie
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lasset	Christine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lièvre	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et médecine d'urgence (stag.)
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Peretti	Noel	Nutrition
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et reproduction ; gynécologie médicale
Rheims	Sylvain	Neurologie (stag.)
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ;
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
		technologies de communication
		technologies de communication
Thibault	Hélène	Physiologie
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques (stag.)
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire
Voiglio	Eric	Anatomie
Wallon	Martine	Parasitologie et mycologie

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Figon	Sophie
Lainé	Xavier

COMPOSITION DU JURY

President de jury:

Monsieur le Professeur Pierre KROLAK-SALMON

Membres du jury:

Madame le Professeur Emérite Liliane DALIGAND

Monsieur le Professeur Emérite Jean-Alain CHAYVIALLE

Monsieur le Professeur Arnaud HOT

Madame le Docteur Christelle RIVIERE

REMERCIEMENTS

Merci au Professeur Pierre Kroloak-Salmon

Nous sommes très honorés de l'intérêt que vous avez porté à notre travail. Vous avez accepté de présider notre thèse et nous avez, ainsi, accordé votre confiance,
Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Merci au Professeur émérite Liliane DALIGAND

Puissiez-vous trouver ici l'expression de nos sincères remerciements d'avoir accepté de participer à notre jury de thèse.

Merci au Professeur Emérite Jean-Alain CHAYVIALLE

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à notre jury de thèse et d'avoir accepté au dernier moment.
Soyez assuré de notre gratitude.

Merci au Professeur Arnaud HOT

Nous vous remercions de siéger à notre jury de thèse et d'avoir accepté aussi rapidement. Merci également de tous les conseils que vous nous avez apportés lors de nos gardes au service N1 de soins continus de l'Hôpital Edouard Herriot.

Merci au Docteur Christelle RIVIERE

De siéger à ma thèse, pour tes conseils, de m'avoir fait découvrir ta belle spécialité et regarder autrement les maladies cognitives. Merci pour tout.

Merci au Docteur Vincent DE LA SALLE

D'avoir accepté de diriger mon travail, pour vos conseils, votre disponibilité. Merci également de m'avoir fait aimer la médecine générale et permis de reconnaître mes gros cailloux, ils sont en place!

A Tess et Romy, mes deux princesses. Merci d'être aussi belles et de nous combler de bonheur chaque jour un peu plus. Vous êtes ma meilleure réussite.

A mes parents : merci de votre éternel soutien durant ces LONGUES études, de votre aide, des petits plats du dimanche soir, de l'intendance, pour le caducée. Sans des parents comme vous, je ne sais pas si j'y serais arrivée. Merci pour tout.

A mes grands-parents : merci d'être là tout simplement.

A ma sœur Magalie, à Seb, Hugo et Adam : pour votre soutien, pour les coups de fil interminables où l'on refait le système de santé, à nos avocats!!!!

A mes beaux-parents, mamie Simone, mes belles-sœurs et beaux-frères, mon neveu et mes nièces : merci pour votre aide.

A Marion (marraine la bonne fée) Jérémy, Cloé et Léa : pour tous les moments partagés, les opex, votre soutien et votre amitié, pour la photo montage de Maïté, les fous rires. Merci d'être toujours présents dans les bons, comme dans les mauvais moments.

A Rémi mon nain des îles, mon témoin Majeur, Emeline et leur petit Bastien : vous nous manquez et nos parties de coinche aussi.

A Amandine et Chouchou : pour nos vacances et tous les bons moments passés ensemble. Vive les jeunes mariés et leur nouvelle propriété. On ira faire du parapente avec François Damiens pour fêter ça.

A Raph et Julien, Eirinn et Arwenn : Bon départ pour votre nouvelle vie parisienne. N'oubliez pas les pastèques du Brésil, elles sont peut-être restées à Cuba.

A Tiphaine et Bibou : pour toutes les histoires morbides de ton boulot et la bonne humeur de bibounet et ses conneries toujours inventives et loufoques.

A Céline, Manu et leur roi Arthur : Pour les lardons crus ! Que la vie soit belle pour vous.

A Sélim Sophia et Dayen : pour le futur mariage de nos enfants ensemble ! Pour nos verres de verveine Sophia!!!

A Fabien : ta bonne humeur et vive les C... à blanc.

A Anne et Romain : pour vos babysitting, les parties de times-up et les week-ends entre amis. C'est Thomas qui paye le buffet!!!

A Anthony et Céleste : pour vous, notre amitié, votre soutien, le bonheur qui vous attend cette année et tous les moments qu'on va encore partager.

A Fred : reviens quand même sur la terre ferme, tu nous manques!!

A Jérôme et Aurore : nos expatriés de Polynésie. Même aussi loin, on pense fort à vous.

A Dodo et Béni : mes ch'tis mariés, à notre coup de foudre amical. Que de bonnes choses pour le futur et votre nouvelle vie à la campagne !

A Emilie, Laurent et leur magnifique Emmanuelle : merci pour ces week-ends, les visites de la citadelle, le pipi d'ange. Merci pour votre amitié. Vivement les vacances au club med !

A Alex, mon rouquin : après tant d'années et de fêtes, toujours une belle amitié.

A Laure : on en a parcouru du chemin depuis la P1 ! On trouvera un peu de temps pour se retrouver cette année, j'espère entre deux voyages à Courch ou Dubaï ou je ne sais où ! Merci pour ton soutien, ton humour, tes bonnes bouteilles.

A Bruno : Nono notre globetrotter. Comment fais-tu pour voyager aux quatre coins du monde et être toujours présent pour tes amis ? Je ne te remercierai jamais assez pour le soutien que tu m'as apporté durant l'open de Thomas.

A Alexandre, Mélanie, Emma, Jeanne et Thomas : merci de nous avoir si bien accueillis dans le Doubs et surtout merci de votre soutien. Je vous souhaite la réussite d'Alex et tout le bonheur du monde.

A Jehanne, Alex, Logan et Léna : on va finir par venir à Londres, promis.

A Laurent : Merci de ton encadrement lors de mon stage dans ton service, de ton écoute, de ta patience, de ta culture notamment musicale (très impressionnante). Merci d'avoir participé à ma thèse. Il y a des rencontres lors de nos stages qui nous poussent à être de meilleurs médecins et tu en fais partie. Merci.

A Gisèle et Antoine : pour Cetelem, la touf touf et les autres. Courage pour ces derniers mois de travail. Les situations dont tu t'occupes sont difficiles, tu as la foi!!! Y'a du boulot!!!! Merci pour ces 6 mois, c'est une superbe rencontre.

A Monsieur le Docteur Vouillot et son épouse : Merci de m'avoir laissé ma chance, j'espère ne pas vous décevoir ni vous, ni les habitants d'Avoudrey.

A toutes les équipes médicales rencontrées lors de mes stages, notamment le team de N1 : Anthony, Lydie, Guigui et les autres, l'équipe de pépia et des urgences d'Aubenas, le service de Sainte Anne à Fourvière.

A Carine : Merci de m'avoir aidé à taper les groupes focus, vous m'avez été d'un grand secours.

A Thomas : mon p'tit mari, mon Pierre Richard, l'homme le plus attentionné, le plus gentil et le plus à l'écoute. Merci de me soutenir au quotidien, de croire en moi et de me redonner confiance. Tu es un père et un mari exceptionnel. Et même dans le « Nord », la vie est belle à tes côtés. Longue vie à nous les Bolos!!

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

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

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	9
SOMMAIRE.....	14
ABREVIATIONS.....	19
ICONOGRAPHIES.....	20
I. Introduction.....	21
II. Les Anti inflammatoires non stéroïdiens et leurs effets délétères.....	23
A. Pharmacodynamie: classifications, Mode d'Action	
1. Classifications	
i. Anti-inflammatoires indiques	
ii. Anti-inflammatoires oxicams	
iii. Anti-inflammatoires arylcarboxyliques	
iv. Anti-inflammatoires anthraniliques	
v. Anti-inflammatoires pyrazolés	
vi. Anti-inflammatoires salicylés	
vii. Anti-inflammatoires protoniques	
viii. Groupe dit des « coxibs »	
2. Mécanismes et Sites d'Action.....	32
i. Actions analgésiques	
ii. Effet anti-inflammatoire	
iii. Effet antipyrétique	
3. Prostaglandines: un site d'action commun.....	33
i. Structure chimique	
ii. Activités pharmacologique « in vivo »	
a. Tube digestif	
b. Muscles lisses vasculaires et bronchiques	
c. Agrégation plaquettaire	

d.	Circulation rénale et équilibre hydro-électrolytique	
e.	Pression Artérielle	
f.	Effet sur l'utérus gravide	
B.	Les effets indésirables des Anti-inflammatoires non stéroïdes.....	38
1.	Effets secondaires digestifs	
i.	Gastro-duodénaux	
a.	Mécanismes de la toxicité gastrique	
b.	Effets	
ii.	Intestinaux	
a.	Mécanisme de toxicité	
b.	Effets	
iii.	colons	
2.	Effets secondaires hépatiques.....	46
i.	Mécanisme de l'hépatotoxicité	
ii.	Effets indésirables	
3.	Effets secondaires rénaux.....	47
i.	Mécanismes de la néphrotoxicité	
ii.	Effets indésirables	
4.	Effets secondaires cutanés.....	53
5.	Effets secondaires psychiques et sensorielles.....	54
6.	Effets secondaires sur la Pression Artérielle.....	54
i.	Mécanisme de l'élévation de la PA	
ii.	Épidémiologie des sujets âgés dans les études	
C.	Cas particulier: les Inhibiteurs sélectifs de COX-2.....	58
1.	Approche pharmacologique	
i.	Les isoformes des cyclo-oxygénases	
ii.	Classifications des AINS selon la sélectivité d'inhibition des COX	
2.	Effets indésirables des COXIBS chez les sujets âgés.....	60

D.	Interactions Médicamenteuses.....	62
1.	Interactions pharmacodynamiques	
i.	Les Anticoagulants et les Antiagrégants plaquettaires	
ii.	Les Antihypertenseurs	
iii.	Les Corticoïdes	
iv.	Les Sulfamides hypoglycémiantes	
2.	Intéactions pharmacocinétiques.....	64
III.	Les Personnes âgées: Polymédication et iatrogène.....	65
A.	Définitions de la Personne Âgées et Données Démographiques	
1.	Généralités	
2.	Données démographiques et consommations médicamenteuses des personnes âgées	
3.	Polymédication chez les personnes âgées.....	67
4.	Automédication chez les personnes âgées.....	68
B.	Modifications physiopathologiques.....	70
1.	Absorption	
i.	Vidange gastrique et motilité intestinale	
ii.	Achlorhydrie	
2.	Distribution.....	71
3.	Métabolisme.....	72
4.	Élimination.....	73
C.	Conséquences Particulières de la Prescription des AINS chez le sujet âgé.....	74
D.	Recommandations de prescriptions chez la Personne âgée.....	76
1.	ANAES - ANDEM 1995 : Recommandations et Références - Prescriptions pluri-médicamenteuses chez la personne âgée de plus de 70 ans	
2.	R.M.O 1998: Prescriptions des anti-inflammatoires non stéroïdiens	
3.	ANSM Juillet 2013: Rappel du bon usage des AINS	
4.	En synthèse de ces trois recommandations, il est préférable chez le sujet âgé	

IV. Matériels et Méthodes.....	79
A. Type d'étude	
B. Population étudiée et recrutement.....	81
1. Critères d'inclusion	
2. Critères d'exclusion	
3. Groupe Focus 1	
4. Groupe Focus 2	
5. Groupe Focus 3	
6. Canevas d'entretien	
7. Modalités d'entretiens.....	83
i. Le modérateur	
ii. L'observateur	
iii. Les modalités pratiques	
iv. Le recrutement	
V. Résultats.....	85
Analyse groupe Focus par groupe Focus	
1. Analyse groupe Focus 1.....	85
i. Cadre d'exercice, âge, formation	
ii. Type de patientelle	
iii. Prescription des AINS: classe médicamenteuse, précaution prise	
iv. Surveillance après l'instauration du traitement	
v. Avis recommandations 2005	
vi. Documentations	
2. Analyse groupe Focus 2.....	88
i. Cadre d'exercice, âge, formation	
ii. Type de patientelle	
iii. Prescription des AINS: classe médicamenteuse, précaution prise	
iv. Surveillance après l'instauration du traitement	
v. Avis recommandations 2005	
vi. Documentations	

3.	Analyse groupe Focus 3.....	91
i.	Cadre d'exercice, âge, formation	
ii.	Type de patientelle	
iii.	Prescription des AINS: classe médicamenteuse, précaution prise	
iv.	Surveillance après l'instauration du traitement	
v.	Avis recommandation 2005	
vi.	Documentations	
VI.	DISCUSSION.....	95
A.	À propos des résultats selon le canevas d'entretien	
1.	Cadre d'exercice, âge, formation	
2.	Type de patientelle.....	96
3.	Prescription des AINS: classe médicamenteuse, précaution prise.....	96
4.	Surveillance après l'instauration du traitement.....	100
5.	Avis recommandation 2005.....	102
6.	Documentations.....	103
B.	Biais de l'étude.....	107
1.	Population étudiée et constitution du corpus	
2.	Cadre spatio-temporel	
3.	Biais liés à la méthode des groupes Focus	
4.	Biais liés au modérateur et à l'observateur	
5.	Biais liés au recueil de données	
6.	Biais liés aux molécules choisies	
VII.	CONCLUSION.....	110
VIII.	ANNEXES.....	113
A.	Annexe 1: Canevas d'Entretien	
B.	Annexe 2; Recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament	
C.	Annexe 3: Groupe Focus 1.....	120
D.	Annexe 4: Groupe Focus 2.....	136
E.	Annexe 5: Groupe Focus 3.....	148
	BIBLIOGRAPHIE.....	157

ABREVIATIONS

par ordre d'apparition

AINS	Anti-inflammatoire Non Stéroïdiens
AAS	Acide acétyle salicylique
COX	Cyclo-Oxygenase
PG	Prostaglandines
Cf	<i>Confere</i>
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
GI	Gastro-intestinale
PR	Polyarthrite Rhumatoïde
IC	Intervalle de confiance
DFG	Débit Filtration Glomérulaire
MRC	Maladie Rénale Chronique
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
IEC	Inhibiteur d'Enzyme de Conversion
mmHg	Millimètre de Mercure
PA	Pression Artérielle
βb	Beta-Bloquant
(T)AH	(Traitement) anti-hypertenseur
SA	Sujets Âgés
UGD	Ulcère Gastro-Duodénale
AVK	Anti-Vitamine K
ANDEM	Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale
OMS	Organisme mondiale de la Santé
RMO	Référence Médicale Opposable
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (remplacé par l'HAS)
EHPAD	Etablissement d'Hébergement Pour Personnes Âgées Dépendantes
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
SMR	Service Médical Rendu
HSPT 2009.	Loi « Hôpital, Santé, Patients et Territoire » paru au Journal Officiel le 22 juillet 2009.

ICONOGRAPHIE

TABLEAUX

Tableau 1	AINS - principales formes orales, rectales et intramusculaires. Posologies	26
Tableau 2	Classification des principaux AINS disponibles en France en fonction de leur durée d'action.	31
Tableau 3	Effets indésirables des AINS non sélectifs sur l'intestin (mise en évidence par Bjarnason et al)	43
Tableau 4	Effets indésirables des AINS non sélectifs sur le colon	44
Tableau 5	Stade de l'insuffisance rénale chronique	48
Tableau 6	Facteurs de risques de néphrotoxicité	49

IMAGES

Image 1	Cycle chimique de la Prostaglandine	33
Image 2	Nombre de médicaments différents consommés par jour par les personnes prenant au moins un médicament, en fonction de l'âge	67
Image 3	Médicaments et personnes âgées: risque et surveillance	69

L'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 1988, d'après les données de Florent C. et Desaint B¹, il y a eu, en France, **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 millions au Canada et en Australie. En 2001, d'après les données du National Survey of Medical Prescriptions, Clinard F.² ³ 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 cyclo-oxygénase 2 (COX-2 sélectifs ou COXIBS) a été en France de l'ordre de 6 millions⁴. 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 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. ⁵ concernant les motifs de consultations et la consommation médicamenteuse chez 4643 patients, les coûts en excès estimés associés à la prise des AINS étaient, rapportés 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 % 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. ⁶, ont pu conclure que le coût important des effets indésirables dus aux AINS est modeste chez des patients à faibles risques, 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 et de corticostéroïdes associés).

Selon des études réalisées en G.B. avec Blower A.L. et al. ⁷, en France avec Pouyanne P. et al. et aux USA avec Lazarou J. et al. ⁸, 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) ⁷. 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 dus à des AINS** ⁹.

Depuis 1997, la Conférence Nationale de Santé a, dans ses 10 priorités, retenu 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^{10 11} et de la comparer à un référentiel associant recommandations et références médicales de l'ANDEM. Elle a surtout évalué des actions de suite, 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 le comportement des praticiens vis-à-vis des prescriptions des AINS, nous avons réalisé trois groupes focus avec des médecins généralistes libéraux et des gériatres. Cette enquête a pour objectif principal de **connaître les pratiques vis-à-vis des prescriptions d'AINS chez les personnes de plus de 65 ans et quelles sont les précautions prises, les recommandations sont-elles respectées** [définies par l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM, aujourd'hui HAS)]¹² ?

II LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON-STÉROÏDIENS ET LEURS EFFETS DÉLÉTÈRES

A. PHARMACODYNAMIE: CLASSIFICATIONS MODE D'ACTION

1. Classifications (Tableau 1)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (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,
- Sur leur sélectivité anti-COX et ce depuis l'arrivée sur le marché en France en 1999 et 2000 des COXIBS.

La classification par famille chimique des AINS la plus fréquente est retrouvée dans le dictionnaire VIDAL¹³, dans les publications de Bannwarth¹⁴ et de Pawlotsky¹⁵. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont liposolubles et sont répartis alors en 8 groupes selon leur noyau chimique de base : les AINS sont regroupés en plusieurs familles chimiques qui possèdent certaines particularités..

i. *Anti-inflammatoires indoliques*

Le chef de file est l'indométacine (INDOCID), introduite en thérapeutique en 1963 pour le traitement chronique des affections rhumatismales. L'indométacine est un dérivé du 5-hydroxyindole doué de puissantes propriétés anti-inflammatoires. Elle empêche la synthèse des prostaglandines et antagonise leur action sur les fibres lisses.

ii. *Anti-inflammatoires oxicams*

L'exemple de cette classe est le piroxicam (FELDENE®). Cette classe d'AINS, lorsqu'elle est apparue sur le marché, laissait présumer qu'elle serait prometteuse et riche de dérivés nouveaux. Des accidents sévères (notamment cutanés, syndrome de Lyell) ont entraîné le retrait volontaire du marché de deux spécialités.

iii. *Anti-inflammatoires arylcarboxyliques*

L'exemple de cette classe est le diclofénac (VOLTARENE®). C'est un dérivé proche chimiquement à la fois des cétones et des anthraniliques. Ils possèdent l'indication notamment du « traitement des manifestations fonctionnelles de l'arthrose ». Depuis fin Août 2013, l'ANSM a informé de restrictions d'utilisation du diclofénac après une évaluation par le comité européen de pharmacovigilance (PRAC) du risque cardiovasculaire avec le diclofénac à partir d'études épidémiologiques et d'une méta-analyse de plus de 600 essais cliniques ¹⁶. Aussi en pratique, autant l'écarter chez les patients atteints de pathologies cardio-vasculaires, sinon prescrire aux plus faibles doses sur une période la plus courte possible.

iv. *Anti-inflammatoires anthraniliques (fénamates)*

L'exemple de cette classe est l'acide niflumique (NIFLURIL®). Ses dérivés constituent toute une série de substances analgésiques et antipyrétiques dotées de propriétés anti-inflammatoires. Les indications sont celles de la phénylbutazone, mais ces corps sont moins actifs. C'est une classe d'AINS peu différente des précédentes, donnant plutôt davantage d'incidents et d'accidents digestifs.

v. *Anti-inflammatoires pyrazolés*

L'exemple de cette classe est la phénylbutazone (BUTAZOLIDINE®). Ce groupe d'AINS est, après l'aspirine, la plus anciennement connue et utilisée. La phénylbutazone a été introduite en thérapeutique en 1949. En raison des accidents très sévères notamment sanguins (agranulocytoses, aplasies médullaires) observés lors de leur emploi, leur prescription est réduite aux formes graves de polyarthrite rhumatoïde avec une surveillance spécialisée. Les principaux sont l'antipyrine et

l'amidopyrine. Ce sont des antipyrétiques et des analgésiques dont le mode d'action est analogue à celui des salicylates.

vi. *Anti-inflammatoires salicylés*

L'exemple de cette classe est l'acide acétylsalicylique (ASPIRINE®). L'aspirine est probablement le médicament le plus utilisé et le plus vendu dans le monde. Il est le chef de file des anti-inflammatoires non stéroïdiens, le point est bien établi de son mode d'action et de son effet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines.

vii. *Anti-inflammatoires protoniques*

Cette classe d'anti-inflammatoires comprenant par exemple le Kétoprofène (PROFENID®) est d'efficacité probablement moindre que les précédentes, mais, incontestablement sa tolérance est meilleure : ce fait explique la concurrence existante entre les diverses spécialités de ce groupe et aussi l'effort promotionnel intense qui leur est consacré sur un marché de très grande vente. Les dérivés de l'acide propionique ont montré des propriétés anti-inflammatoires et sont utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

viii. *Groupe dit des « coxibs »*

Ils ont été mis sur le marché des nouveaux AINS récemment, en 2001 : les « coxibs » dont l'originalité est une action inhibitrice prédominante sur la cylo-oxygénase 2 qui est inductible des phénomènes inflammatoires.

Ces médicaments, en agissant seulement sur l'enzyme qui n'est pas impliquée dans les effets secondaires, garderaient la même efficacité, mais entraîneraient moins de troubles digestifs que les AINS classiques. Les COXIBS sont apparus depuis le début des années 1990. En France, deux molécules sont commercialisées par voie orale : le célécoxib et l'étoricoxib, dévolus au traitement symptomatique de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde ¹⁷. Le rofécoxib a été retiré du marché mondial le 30 septembre 2004 ¹⁸.

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	Aspégic Bayer Aspégic Upsa Aspégic	Cp 500 mg Cp eff. Ig Sach. 0,5-1 g	3à6g	20 minutes (dose: dépendante)	Hors liste II
	Acétylsalicylate de lysine		Sach. (900mg ,1 Omg)			
	Carbasalate calcique + métoclopramide	Cephalgan/ Solupsan		là 2 sachets		
	Ditlunisal	Dolobis	Cp 250 mg	0,5 - 1g	8 - 12 heures	II

Famille chimique	Dénomination Commune internationale	Dénomination commerciale	Présentation dosage	Posologie Quotidienne Recommandée Chez l'adulte jeune	Demi vie d'élimination	Liste
PROPIONIQUE S	Ibuprofène	Brufen Advil ou Nuretlex	Cp 400 mg/suppo 500 mg Cp 200 - 400 mg	1200(moy)-2400mg(max)	2 heures	II
		Antarène	Cp 100- 200- 400mg	1200mg		
	Fénoprofène Flurbiprofène	Nalgésic Antadys ou Cébutid Cébutid LP	Cp 300 mg	900 - 1500mg	2 heures	
			Cp 50-100 mg Gél. 200 mg LP	100-300 mg 200mg	4 heures	
	Kétoprofène	Profénid ou Kétum Topfena Topfena LP Bi-profénid Profénid LP ou KétumLP	Cp 100 mg-Gél150mg Gel150mg	150-300mg 150-300 mg	1,5-2 heures	
			LP-200mg LP	200mg	3,6 heures 1,5-2 heures	
			Cp 150 mg Cp ou Gél200mg LP	150-300 mg		
			IM 100 mg/IV 100 mg	200 mg		
	Naproxène	Nureflex LP	Cp300mgLP	1200 mg	1,5-2 heures	
			Toprec	Cp25mg	25-75 mg	
		Naproxène sodique	Naprosyne	Cp 250-500-750 -1000 mg Suppo 500 mg	500-1000 mg	
	Alève Apranax		Cp 220 mg Cp 275-550-750mg Suppo 500 mg	220-440 mg 550-1100 mg	13 heures	
Ac. Tiaproténique Alminofène	Surgam	Cp 100 - 200 mg	300-600 mg	1,5-2,5 h		
	Minaltène	Cp 300 mg	600-900 mg	3 heures		

Famille chimique	Dénomination Commune internationale	Dénomination commerciale	Présentation dosage	Posologie Quotidienne Recommandée Chez l'adulte jeune	Demi vie d'élimination	Liste	
FENAMATE	Ac. Nitlémique	Nitluril	Gél. 250 mg Suppo 700-400mg(Enf)	500 - 1500 mg 500 - 1500mg	4 - 6 heures	II	
	Ac. Méténamique	Ponstyl	Gél250 mg		2 - 4 heures	II	
ARYLACETATE	Diclofénac	Voldal ou Voltarène Voltarène LP	Cp 25-50-100 mg Cp 75-100 mg LP Suppo 100 - 25 (Ent)mg	5 - 150 mg 75 - 150 mg - 100mg(LP)	1-2 heures 3 heures	II	
		Flector	IM 75 mg Granulés 50 mg	50 - 150 mg	1-2 heures	II	
	Nabumétone Diclofénac+ misoprolol	Nabucox	Cp 1000 mg		1000 - 2000mg	20-24 heures	I
		Artotec	50mg/ 0,2mg		75 - 150mg	1-2 heures	I

Famille chimique	Dénomination Commune internationale	Dénomination commerciale	Présentation dosage	Posologie Quotidienne Recommandée Chez l'adulte jeune	Demi vie d'élimination	Liste	
INDOLIQUE	Indométaeïne	Indocid	Gél 25mg	50 -200 mg	2-12 heures	I	
		Chrono-indocid	Suppo 50-100 mg Gél 75 mg	75-150 mg			
	Sulindac	Arthrocin		Cp 100- 200 mg	200-400mg	8-16 heures	I
		Lodine					
	Etodolac	Lodine LP	Cp 200-300mg Cp 400 mg LP	400 - 600mg 400 mg (LP)	7 heures	I	
OXICAM	Piroxicam béta cyclodextrine	Brexin ou CyladoI	Cp 20 mg	20-40 mg	50 heures	I	
		Inflacel ou Oclam					
	Piroxicam	Feldène	Gél 10-20 mg	20-40 mg	50 heures	I	
		Flexirox	suppo 20 mg IM 20 mg				
		Proxalyoc	Lyoph 20 mg	20-40 mg	50 heures	I	
	Ténoxicaam	Ticotil	Cp 20 mg Suppo 20 mg IM 20 mg	10-20 mg	70 heures	I	
	Méloxicaam	Mobic	Cp 7,5-15 mg Suppo 7,5-15 mg IM 15 mg (retiré)	7,5-15 mg	20 heures	I	
PYRAZOLE	Phénylbutazone	Butazoline	Cp 100mg Suppo 250 mg	200-600mg	75 heures	I	

Famille chimique	Dénomination Commune internationale	Dénomination commerciale	Présentation dosage	Posologie Quotidienne Recommandée Chez l'adulte jeune	Demi vie d'élimination	Liste
SULFONANILIDE	Nimésulide	Nexen	Cp 100 mg	200 mg	2-5 heures	I
COX-2	Célécoxib	Célébrex	Gél 100-200mg	200_400mg	11 heures	I
	Étocoxibs	Arcoxia	30-60 mg Cp	60 mg	22 heures	
	Parécoxibs	Dynastat	Inj 40 mg	40-80mg	8 heures	

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

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.

Ibuprofène et le Kétoprofène, à doses antalgiques.

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

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

2. Mécanismes et sites d'action

Suite aux travaux de Vane en 1971¹⁹, 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 lipo-oxygénase et augmentent donc la synthèse des leucotriènes). Les corticoïdes (ou anti-inflammatoires stéroïdiens), eux, 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 thérapeutiques²⁰.

i. Action analgésique

Elle s'exerce à la fois au niveau périphérique et central, mais les effets périphériques dominent. Très différente des morphiniques, leur action analgésique est habituellement associée 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 d'inflammation. **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.

ii. 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.

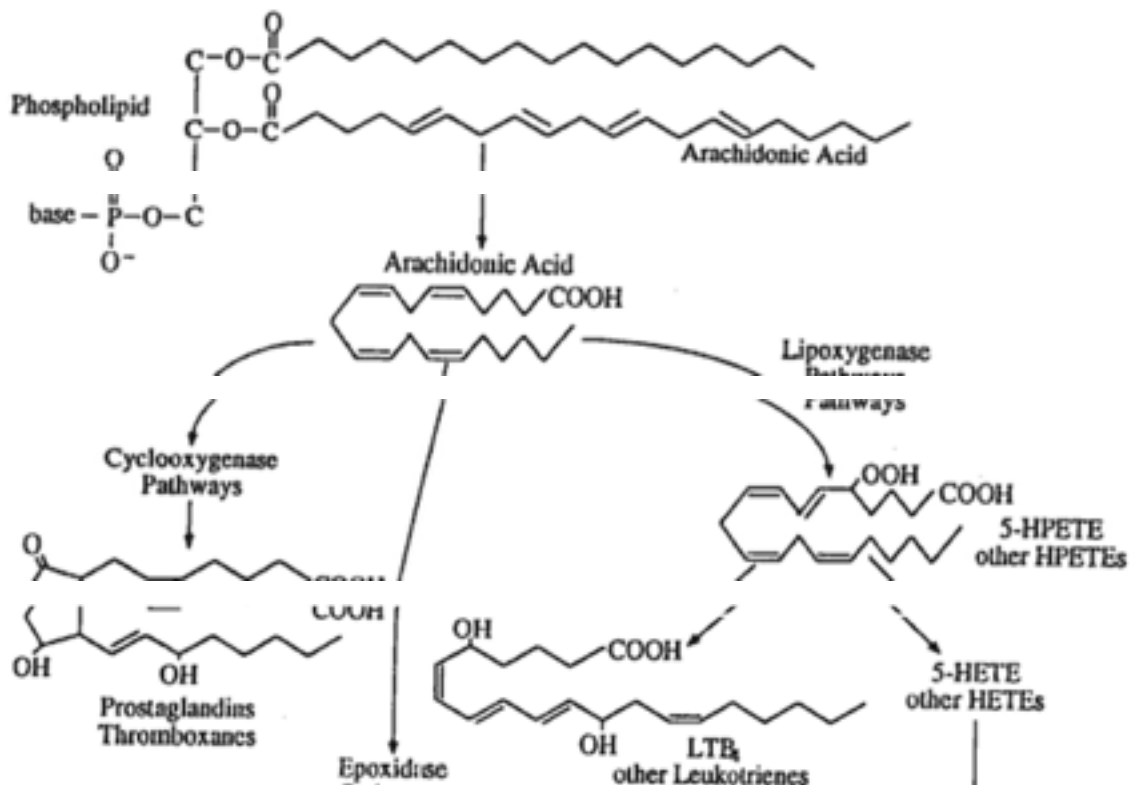
iii. Effet anti-pyrétique

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).

3. Les prostaglandines: un site d'action commun

i. *Structure chimique*

Image 1. Cycle Chimique de la Prostaglandine



Les prostaglandines (PG) appartiennent à la famille des Eicosanoïdes et sont classées sous le terme de eicosanoïdes : 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 carbone (C) (eikosi signifie 20 en grec) dérivées 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 : dérivée de l'acide alphalinoléique et l'acide eicosapentaénoïque.

Après cyclisation, on aboutit aux hydro- et endo- peroxydes, 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**. Elles jouent de nombreux rôles physiologiques et physiopathologiques (notamment dans les processus douloureux et inflammatoires). Leur étude *in vitro* ne permet pas d'avoir une vue d'ensemble sur leur mécanisme d'action beaucoup plus complexe *in vitro*.

ii. Activités pharmacologiques "in vivo "

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 médicamenteuses²¹.

a. 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^{22 23 24 25}. La production de PG par la muqueuse gastrique joue un rôle cytoprotecteur²⁶.

➔ **Muscle lisse digestif**

Les prostaglandines (PGE1, PGE2, PGF2a) 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.

b. Muscles lisses vasculaires et bronchiques

➔ **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:**

PGF2a est, au contraire, un bronchoconstricteur et vasoconstricteur pulmonaire.

c. 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 possèdent l'avantage de ne pas bloquer la COX-1, ainsi il y a un maintien de sécrétion de thromboxane A2 avec les nouveaux inhibiteurs COX-2 ²⁷.

d. *Circulation rénale et équilibre hydro-électrolytique*

Les prostaglandines participent à la régulation de nombreux aspects de la physiologie rénale incluant les fonctions tubulaires, l'hémodynamique rénale et la sécrétion de la rénine au niveau des cellules juxta-glomérulaires. Ainsi les PG participent au maintien de la perfusion rénale et au contrôle de la pression artérielle intra-glomérulaire essentiellement par leurs effets vasodilatateurs sur les artérioles pré-glomérulaires. Par ailleurs, les PG PGF2a, 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. Ces éléments sont à la base de la physiopathologie des effets rénaux des AINS. 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 médicament, dont l'excrétion rénale est prépondérante. Nous y reviendrons.

e. *Pression artérielle*

Les PG 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 provoquent²⁰. PGE2 est la principale prostaglandine de la médula 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, des oedèmes, et une augmentation des effets de l'ADH (hormone anti-diurétique).

f. Effet sur l'utérus gravide

Toutes les prostaglandines (sauf PGI₂) ont un effet stimulant sur le muscle lisse utérin. PGF_{2a} a une action constamment efficace, alors que PGI₂ ne provoque des contractions utérines qu'au cours de la gestation. L'efficacité ocytotique des PG est d'autant plus grande que le terme est proche. Cette action de contraction du corps utérin s'accompagne de relaxation du col, favorisant de ce fait l'expulsion fœtale. Elles interviennent à de multiples niveaux dans l'ovulation : le transport de l'ovule, l'implantation notamment. On comprend alors que les conséquences de leur inhibition sur la fertilité sont potentiellement nombreuses²⁸.

Nous allons étudier les effets indésirables des AINS maintenant que nous connaissons l'action des prostaglandines qu'ils inhibent.

B. LES EFFETS INDESIRABLES DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), bien que d'utilisation courante, présentent un grand nombre d'effets secondaires que nous allons détailler.

1. Effets secondaires digestifs

i. *Gastro-duodénaux*

a. *Mécanismes de la toxicité gastrique*

Physiologiquement, la muqueuse gastrique est une membrane semi-perméable s'opposant à la diffusion passive des ions. Les AINS lèsent la muqueuse gastrique en altérant la perméabilité membranaire et en favorisant la rétrodiffusion des ions H^+ . La plupart des AINS sont des acides faibles et sont concentrés dans les cellules muqueuses par l'action d'un mécanisme appelé « la captation des ions » (« *ion trapping* »). Du fait de leurs membranes protidolipidiques, les cellules muqueuses absorbent plus facilement les composés liposolubles que les composés hydrosolubles. Dans le suc gastrique, très acide, l'acide acétylsalicylique (AAS) est en majorité non ionisé et, sous cette forme, diffuse rapidement dans les cellules. Une fois à l'intérieur de la cellule, le pH, qui est aux alentours de 7, favorise la dissociation de l'acide. Sous cette forme ionisée, l'AAS devient hydrosoluble et ne peut plus retraverser la membrane. Ce phénomène a été bien démontré pour tous les AINS acides, en particulier l'indométacine et la phénylbutazone. Ces notions ont été confirmées par des études en auto-historadiographie montrant que les AINS acides étaient bien accumulés dans les cellules muqueuses alors que les AINS non acides ne l'étaient pas²⁹. Ce mécanisme de captation ionique entraîne l'apparition d'un gradient de concentration.

Les AINS inhibent la biosynthèse des prostaglandines (PG) au sein de la muqueuse gastrique. L'administration de PG exogènes protège la muqueuse gastrique contre certaines agressions, en particulier celles que représente le plus souvent un traitement par les AINS. Il est habituel de dénommer cet effet protecteur sous le terme de cytoprotection³⁰. Le rôle physiologique des PG endogènes est bien démontré en particulier chez l'animal. Malgré ces données, la relation AINS-déficit en PG-lésions muqueuses reste controversée. En effet, une étude réalisée chez l'homme a clairement démontré qu'il n'y avait pas de relation entre le degré d'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX) et les lésions gastriques³¹. Il est en fait possible que le déficit en PG endogènes

ne soit pas, en soi, directement à l'origine des lésions, mais qu'il fragilise la muqueuse à l'action d'autres agents agresseurs, tels que l'acide ou les sels biliaires. Toutefois La Corte et al.³² ainsi que Wolfe et al.³³ en développant, les explications de Schoen & Vender³⁴ 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 des 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.

L'utilisation de protecteurs gastriques à type d'inhibiteur de la pompe à proton peut réduire la morbi-mortalité lorsqu'ils sont associés à la prise d'AINS de façon prolongée. Les résultats de la méta-analyse menée par ROSTON and al.³⁴ démontrent que le misoprostol, les inhibiteurs de la pompe à protons et des doubles doses d'antagonistes des récepteurs H2 sont efficaces pour réduire le risque d'ulcères gastriques et duodénaux induits par les AINS. Chez les patients présentant un risque élevé, l'utilisation d'un AINS traditionnel AINS + IPP semble équivalente à un inhibiteur de la COX-2 seul. La stratégie la plus efficace chez les patients présentant un risque gastro-intestinal (GI) élevé semble être une combinaison d'inhibiteur de la COX-2 + IPP.³⁵

b. Effets indésirables gastro-duodénaux

Les effets indésirables gastro-duodénaux des AINS peuvent être regroupés en trois 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 (ulcères, hémorragies ou perforations digestives). Le risque de lésions gastriques liées 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 %.

Les troubles dyspesiques ou manifestations digestives mineures (gastralgies, nausées, vomissements, anorexie, dyspepsie) sont particulièrement fréquents au cours des traitements 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^{31 36 37 38}.

Il faut souligner l'absence de corrélation entre la symptomatologie des manifestations digestives mineures et l'existence de lésions endoscopiques³⁶ ou la survenue de complications ulcéreuses³¹. 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 digestifs³⁹.

D'après la méta-analyse⁴⁰ 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 confirmée par les autres études⁴¹. En 1991, l'étude de Griffin et al.⁴² 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, consommateurs d'AINS, comparés 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 Gabriel³⁸, 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 confirmé **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 confirmé 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 ³⁹, d'autres non ³⁸, 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^{38,39; 40; 43; 44} 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-inflammatoire. 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 1996¹², il serait impossible de comparer les effets indésirables des AINS à faible posologie, qui sont considérés comme des antalgiques, à ceux des AINS à posologie classique. 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.

ii. 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.

a. Mécanismes de toxicité

La pathogénie des lésions intestinales induites par les AINS a été revue de façon exhaustive par Gargot D. et Chaussade S⁴⁵ ⁴⁶. 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 AINS⁴⁷. 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 (comprimés gastroprotégés), influenceraient peu les résultats⁴⁸ ⁴⁹.

b. 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 AINS⁵⁰ 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.^{48;51} 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 démontré que l'augmentation de la perméabilité intestinale était corrélée à une augmentation de l'inflammation intestinale. Parfois, cette inflammation intestinale est responsable d'une exsudation protéique, de saignement chronique digestif modéré et continu, témoin de l'existence d'ulcérations dans l'intestin grêle et/ou le colon, expliquant l'anémie ferriprive fréquente chez ces malades souvent inexpliquée par les explorations endoscopiques conventionnelles, d'où la vigilance très grande à adopter chez les sujets âgés^{43;44}.

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 occlusifs⁵². 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 ci-dessous.

Tableau 3. Effets indésirables des AINS non sélectifs sur l'intestin (mise en évidence par Bjarnason et al)

<p>Entéropathie infra clinique</p> <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
<p>Entéropathie compliquée</p> <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 Bjiarnason) sténose en défilé.

iii. 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, car la capsule gastro-résistante permet un passage complet du comprimé absorbé alors dans le reste du tube digestif. Les complications iatrogènes surviennent, soit sur un colon sain, soit sur une affection préexistante parfois méconnue.

Tableau 4. Effets indésirables des AINS non sélectifs sur le colon

<p>Atteinte recto-colique de novo</p> <ul style="list-style-type: none">- Colite non spécifique- Ulcères coliques- Sténoses coliques en diaphragme- Colite segmentaire ischémique (Sujets âgés+++) - Colite collagène (controversé)
<p>Complications d'une affection recto-colique pré-existante</p> <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 les atteintes rectocoliques de novo, soit des colites non spécifiques⁵³ 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 rectocolite 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 traitement³⁴. 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 coliques⁵⁴ ressemblant étroitement aux diaphragmes décrits par Bjamason et al.⁵⁰ 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 décrites⁵⁵.

Le rôle des AINS a été évoqué dans la survenue de colite ischémique non gangréneuse⁵⁶. Elle est habituellement révélée 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 préexistante. 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'hémorragie⁵⁷. 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 pouvait induire une poussée ou révéler une maladie jusque-là méconnue⁵⁸.

2. Effets secondaires hépatiques

Les AINS peuvent être à l'origine d'hépatites médicamenteuses⁵⁹.

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 variable⁶⁰. **L'utilisation des pyrazolés est contre-indiquée après 60 ans, en raison de ce risque.**

i. Mécanismes de l'hépatotoxicité

Deux mécanismes d'hépatotoxicité sont distingués⁶¹ :

- L'un direct, par hépatotoxicité intrinsèque dose-dépendante responsable d'une nécrose hépatocytaire et cytolyse hépatique (élévation des transaminases). Elle est majorée par l'association avec le paracétamol 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.

ii. Effets indésirables

Toutes les formes cliniques cytolytiques, cholestatiques des hépatites se rencontrent^{59; 62 63}. 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 sélectivement frappée, **la population âgée est plus exposée aux risques hépatiques 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 tests 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 ¹².

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 ^{20; 64 65}. En effet, il est communément admis qu'à partir de l'âge de 40 ans la fonction rénale décline en moyenne de 1 ml/min/an de clairance de la créatinine. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) passe ainsi de 100 ± 20 ml/min/1,73 m² à 40 ans à 60 ± 20 ml/min/1,73 m² à 80 ans. En l'absence de toute pathologie, ceci peut placer la plupart des personnes âgées au stade d'insuffisance rénale chronique (IRC) légère à modérée, si l'on s'en tient à la définition actuelle des stades de la maladie rénale chronique (MRC). Ces stades (Tableau 5), définis pour l'adulte, doivent donc être utilisés avec grande précaution chez le sujet âgé. Les différentes études épidémiologiques s'accordent sur le fait que la pertinence des méthodes d'estimation du DFG utilisées dans la population âgée reste discutée. Il existe de nombreux biais, notamment la présence de comorbidités. Certains patients âgés conservent d'ailleurs une fonction rénale tout à fait normale, démontrant la variabilité du vieillissement physiologique^{66 67 68}.

Le vieillissement physiologique est accéléré par de nombreux facteurs tels que le sexe masculin, les facteurs de risque vasculaire, le poids de naissance (corrélé au nombre de néphrons), la prématurité (gêne le développement du rein), le terrain génétique, l'alimentation, le tabac, les

épisodes d'insuffisance rénale aiguë, ainsi que l'existence d'une néphropathie surajoutée, notamment en cas de protéinurie. De plus, du fait des co-morbidités fréquentes en particulier : l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, l'insuffisance rénale chronique, la glomérulonéphrite chronique, la cirrhose avec ascite, le lupus, ... le processus peut être accéléré ; enfin des traitements associés (diurétiques, anti-hypertenseurs, β -bloquants) ont aussi leur part de responsabilité.

On note par ailleurs l'efficacité des inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut-être diminuée par l'introduction d'un AINS¹³.

Tableau 5. Stade de l'insuffisance rénale chronique ⁶⁹

Stade	DFG	Définition
I	≥ 90	Maladie rénale chronique
II	60-89	Maladie rénale chronique
III	30-59	Insuffisance rénale chronique modérée
IV	15-29	Insuffisance rénale chronique sévère
V	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

DGF : débit de filtration glomérulaire

[a] Avec marqueurs d'atteinte rénale : protéinurie clinique, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de trois mois.

i. Mécanismes de la néphrotoxicité

a. Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Les principales modifications pharmacocinétiques intéressant le sujet âgé sont liées à l'altération de sa fonction rénale⁷⁰. Les modifications corporelles (diminution de la masse maigre au profit du tissu adipeux, diminution de l'eau corporelle) s'accompagnent chez le sujet âgé d'une augmentation du volume de distribution des médicaments liposolubles et d'une diminution du volume de distribution des médicaments hydrosolubles. Seule la forme libre d'un médicament étant pharmacologiquement active, le pourcentage de liaison d'un médicament aux protéines plasmatiques conditionne l'effet pharmacologique. L'hypoalbuminémie, observée chez un patient

âgé sur cinq, peut s'accompagner d'une augmentation de la fraction libre de certains médicaments à l'origine d'une majoration de l'effet thérapeutique.

Le bon usage du médicament chez le sujet âgé ne saurait se limiter à la prise en compte de sa fonction rénale. L'évaluation des comorbidités, des affections aiguës, de l'état nutritionnel, de l'observance, l'évaluation du rapport bénéfice/risque des médicaments, font partie des règles de prescription médicamenteuse chez le sujet âgé. Le suivi médical de l'efficacité et de la tolérance, et la réévaluation des thérapeutiques sont également indispensables⁷¹.

Tableau 6. Facteurs de risques de néphrotoxicité ⁷²

Facteurs de risque de néphrotoxicité liés au médicament	Facteurs de risque de néphrotoxicité liés au patient
<ul style="list-style-type: none"> -Néphrotoxicité intrinsèque -Dose non adaptée -Durée prolongée du traitement -Voie et vitesse d'administration -Expositions répétées -Utilisation combinée ou rapprochée dans le temps d'agents néphrotoxiques (produits de contraste iodés, aminosides, anti-inflammatoires non stéroïdiens, cisplatine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion/ antagonistes de l'angiotensine 2, etc.) -Interactions médicamenteuses 	<ul style="list-style-type: none"> -Âge -Insuffisance rénale préexistante -Comorbidités (diabète, insuffisance cardiaque, myélome multiple) -État de déshydratation, déplétion volémique -Hypovolémie relative (cirrhose, insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique) -Acidose métabolique -Hyperuricémie -Infection, choc septique -Transplantation rénale

b. Mécanismes physio-pathogéniques différents⁷³

- 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 PG rénales vasodilatatrices. En effet les PG 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 PG, 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 glomérulaire⁷⁴. Une IRC, 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'œdèmes, d'hypertension artérielle et de décompensation cardiaque chez les patients ayant à la base des anomalies de perfusion rénale, comme par exemple les sujets âgés⁶⁴. 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.

ii. Effets indésirables rénaux

Il existe 2 types d'effets indésirables rénaux:

a. Aspects de l'insuffisance rénale

Une insuffisance rénale qui peut avoir 4 aspects distincts :

- **Insuffisance rénale aiguë oligurique, dite fonctionnelle**⁷⁵, 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 glomérulaire⁷⁶.

Elle se manifeste par une oligurie avec éventuellement une prise de poids et des œdèmes, 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 PG intervenant alors dans le maintien de la filtration glomérulaire^{20;63}. 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.⁷⁷ 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.^{78 ; 79}, 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^{80; 81 82}. Griffin M.A⁸⁰ 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 comorbidités, 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 naproxène⁸³, d'autres en déduisent qu'il n'est pas associé à la toxicité rénale⁸⁰. Toujours est-il que beaucoup de ces effets rénaux ne sont pas décrits ou rapportés par les praticiens, car peu connus et ils sont souvent attribués à d'autres étiologies.

- **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'AINS.

Les néphropathies interstitielles se présentent sous la forme de manifestations allergiques avec une fièvre, un rash cutané, une éosinophilie et une éosinophilurie, des arthralgies. 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 fénoprofène.

- **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.

b. Facteurs de risque de trouble hydro-électrolytiques

Des troubles hydro-électrolytiques en relation avec l'inhibition des PG 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 AINS. Elle provoque une hémodilution, parfois des œdèmes chez 1 à 5 % des patients traités 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 IEC ^{84 85}. L'interaction entre AINS et diurétiques peut être pharmacocinétique. L'augmentation de la pression artérielle est en général modérée (inférieure à 5 mm de mercure-mmHg), mais ses conséquences cardiovasculaires à long terme sont potentiellement importantes. Cet effet est dose-dépendant et il est observé de façon plus fréquente avec les AINS de demi-vie 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 sont :

- Soit mineures, faites d'éruptions érythémateuses, morbiliformes ou urticariennes d'origine allergique,
- Soit majeures, faites d'éruptions bulleuses, 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'AINS. Il peut s'agir de manifestations majeures associant malaise général, œdème de Quincke, bronchospasme ou d'accidents immuno-allergiques 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 AINS comme l'ibuprofène et l'indométacine est fréquemment associé à une polyposse nasale (Syndrome de Widal). L'emploi d'AINS 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 âgé⁸⁶. Certaines pathologies pourraient constituer un facteur de risque, comme par exemple la maladie d'Alzheimer^{87; 88}. 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 interprétée. 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'ibuprofène⁸⁹.

6. Effets secondaires sur la pression artérielle (PA)

Ce sujet a fait l'objet de nombreuses controverses^{79; 90}.

Les AINS entraînent une élévation de la PA, 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 PA moyenne de 5 mmHg chez tous les sujets (771 patients d'âge moyen 47,6 ans), mais plus importante chez les sujets hypertendus⁸³. Les conséquences sont notables puisque de ce fait, les AINS peuvent conduire à l'initiation d'un traitement anti-hypertenseur (TAH) chez les sujets âgés⁹¹.

D'autre part, il existe des interactions médicamenteuses entre les AINS et les TAH 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'hypertenseur⁸³.

La méta-analyse de Johnson et al⁸³ a montré que les AINS réduisaient globalement l'efficacité des AH, et en particulier les diurétiques, les β -bloquants(β b) (sous AINS, il y avait une augmentation de la PA moyenne de 6,2 mmHg chez les patients traités par β b [IC à 95 %: 1,0-11,4 mmHg] et les IEC). En revanche, ce type d'interaction n'existe pas avec les inhibiteurs calciques ou les AH d'action centrale⁹⁰. Selon le fascicule d'interactions médicamenteuses du dictionnaire VIDAL 2004, un AINS peut diminuer l'effet AH des β b⁷⁴. Le British National Formulary retient

plus généralement les interactions médicamenteuses des AINS avec l'ensemble des classes des antihypertenseurs ⁹².

L'utilisation des AINS et des traitements AH augmentent avec l'âge de 26 % à plus de 50 %, particulièrement chez les sujets âgés ⁹³. De plus, 12 à 15 % des sujets âgés prennent au moins un AINS en association avec un médicament AH⁸⁹. 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 ⁹².

Une analyse de Collins et al ^{94 95} a révélé qu'une augmentation de la PA 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.

i. Mécanismes de l'élévation de la pression artérielle

Administrés à des patients normotendus ou hypertendus non traités, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) modifient peu ou pas la PA ^{96 97}. En revanche, chez les hypertendus traités, les AINS réduisent l'efficacité de nombreux AH, d'où une augmentation significative de la PA, voire une « poussée hypertensive ». Le mécanisme de cette interaction fait intervenir l'inhibition de la synthèse endogène des PG vasodilatatrices (PGE₂, PGI₂) par les AINS. Or, de nombreux AH (diurétiques, βb, IEC) exercent une partie de leur action via la synthèse de ces PG qui jouent un rôle certain dans la régulation du tonus vasculaire et de la filtration glomérulaire chez l'hypertendu ⁹⁸. L'élévation tensionnelle observée dépend du degré d'inhibition de la synthèse des PG in vitro, qui est lui-même fonction de la classe de l'anti-inflammatoire et du type d'AH considéré :

- L'indométacine, inhibiteur le plus puissant de la synthèse des PG au niveau de tous les organes, semble réduire nettement l'efficacité des antihypertenseurs⁹⁹.
- Le sulindac, qui inhiberait préférentiellement la synthèse des PG extrarénales, modifie peu l'efficacité des AH.

Les données sont moins nombreuses concernant les autres AINS ¹⁰⁰. En revanche, les AINS n'altèrent pas l'effet hypotenseur des inhibiteurs calciques ni des AH centraux, dont le mode d'action est indépendant de la synthèse de PG ⁹⁰.

ii. *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 AH^{92 101 102}. Johnson A.G. résume les différentes études des AINS sur la PA et leur importance clinique chez les sujets âgés.

a. *Étude de Gurwitz et al.*¹⁰¹

L'étude évaluait le risque de se voir prescrire pour la première fois un traitement AH 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 participants qui n'avaient pas reçu de prescription d'antihypertenseurs (AH), 9411 patients âgés de 65 ans ou plus qui venaient de se voir prescrire pour la première fois un traitement AH.

Le risque de mise en route d'un traitement AH 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.

b. *Étude de Chrischilles and Wallace*¹⁰³

Ils 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 ($p < 0,001$).

c. *Étude australienne de Johnson et al.*⁹²

Il a été réalisé une enquête auprès de 3860 habitants de plus de 60 ans résidents 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 (PA systolique > 160 mmHg et/ou PA diastolique > 95 mmHg). La prise d'un AINS et d'un traitement AH augmentait avec l'âge parmi les sujets âgés, en tout, 12 à 15 % prenaient au moins un AINS et un AH. La prise d'un AH 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.¹⁰⁴ se pose la question de cette découverte, est-elle une avancée thérapeutique ? Surtout chez les sujets âgés (SA) les plus exposés aux risques d'ulcères gastro-duodénaux (UGD) sous AINS, chez qui la prescription des AINS est de plus en plus importante parallèlement à l'augmentation de la fréquence des maladies rhumatismales. Les premiers résultats mettent en évidence une diminution de la fréquence des UGD d'environ 50 % avec une persistance de la dyspepsie^{105 106}, mais au niveau rénal les COX-2 semblent avoir les mêmes effets indésirables que les AINS classiques¹⁰⁷. De plus, l'essai clinique ayant permis l'AMM du rofécoxib a été critiqué. Les effets à long terme n'ayant pas été étudiés par des études préliminaires, l'observation d'effets secondaires cardio-vasculaires est apparue dans le temps avec leur utilisation. Le 30 septembre 2004, le rofecoxib est retiré du marché mondial¹⁷.

1. Approche pharmacologique

i. 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 PG POI2 [POI2 ayant un effet anti-thrombotique quand elle est libérée par l'endothélium et un effet cytoprotecteur quand elle est libérée par le mucus gastrique], la régulation de l'hémodynamique rénale, l'agrégation plaquettaire, l'homéostasie vasculaire etc.)^{108 109 110 111 112}.

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. Elle a un rôle dans la mitogénèse, l'inflammation, la douleur, la fièvre et la reproduction, mais aussi dans la carcinogénèse de la maladie d'Alzheimer mais cela est encore discuté^{86; 87}. En effet, négligeable dans les conditions basales, la quantité de COX-2 augmente considérablement dans les cellules exposées à des cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, les agents pro-inflammatoires tels l'interleukine-1 stimule

la production de COX-2 et, par conséquent, celle des PG qui contribuent à la réaction inflammatoire.

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 ^{113 114 115}. 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. 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 ¹¹³. 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.

ii. Classification des AINS selon la sélectivité d'inhibition des COX

Les 2 iso-enzymes 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 ¹¹⁶:

- **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® retiré du marché.
- **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.¹¹⁷ 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 dépendent les indications seraient encore mal évalués. Il convient à l'heure actuelle, de conserver à l'esprit que ce sont avant tout des anti-inflammatoires et que les règles de bon usage des COXIBS sont celles de tous traitements anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Le **30 septembre 2004**, le laboratoire du rofécoxib (VIOXX®) annonçait le retrait mondial de sa commercialisation après avoir interrompu un essai clinique APPROVe,¹⁷ 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 ¹⁷ (essai sur le rofécoxib en vue de l'obtention de l' AMM sur la prévention des récurrences du cancer colique).

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

Des interactions pharmacodynamiques peuvent être la conséquence de l'inhibition de la synthèse des PG au niveau des plaquettes sanguines, du rein, des vaisseaux ou encore de la muqueuse gastrique¹¹⁸. Il y a alors modification par l'AINS de l'activité du médicament auquel il est associé.

C'est le cas pour :

i. Les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires

Tous les anticoagulants (héparines et anti-vitamines K- AVK-), tous les antiagrégants plaquettaires, et tous les AINS sont concernés par le phénomène de synergie. L'interaction s'exerce au niveau des récepteurs. Les AINS peuvent déplacer de leurs sites les AVK, 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'AINS ajoute son activité anti-agrégante plaquettaire à celle anticoagulante ou anti-agrégante du médicament auquel il est associé.

Seules les AVK dérivées de la coumadine et seuls certains AINS, principalement les pyrazolés et l'aspirine, paraissent pouvoir être concernés par le phénomène de potentialisation, où l'interaction est de type pharmacocinétique. De ce fait, l'augmentation du risque d'hémorragie digestive par UGD liée à la prise d'aspirine à doses antalgiques et/ou anti-inflammatoires est connue et contre-indique une association 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'une AVK 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'anticoagulant¹².

Les sujets âgés sont plus à risque d'hémorragie digestive sous anticoagulants ¹¹⁹ pour plusieurs raisons : ils sont plus susceptibles de prendre plus de un médicament et les pathologies chroniques, très fréquentes chez le sujet âgé, accroissent le risque de saignement pendant la période de l'anticoagulation.

Concernant les AVK, Fihn S.D. et al ^{120 121} 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. ¹²² 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.

ii. Les Antihypertenseurs

(cf. chapitre sur les effets indésirables des AINS sur la pression artérielle)

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 ¹².

iii. Les Corticoïdes (Anti-inflammatoires stéroïdes)

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 lorsqu'on les associe, surtout chez des patients alcooliques ou ayant des antécédents d'ulcères gastro-duodénaux. 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 ¹²³.

iv. Les Sulfamides hypoglycémiants

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 ^{124 117}

L'administration concomitante d'anti-acides dans le but d'éviter la dyspepsie induite par les AINS 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 %.

III. LES PERSONNES ÂGÉES: POLY MÉDICATION 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 médicamenteuses¹²⁵.

Aussi, des recommandations de prescriptions médicamenteuses chez le sujet âgé (SA) ont été élaborées en 1995 par l'ANDEM¹². 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 VIDAL¹³. 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 questions¹²⁶.

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'OMS¹²⁷ 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 Bannwmih et Netter¹²⁸, 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.

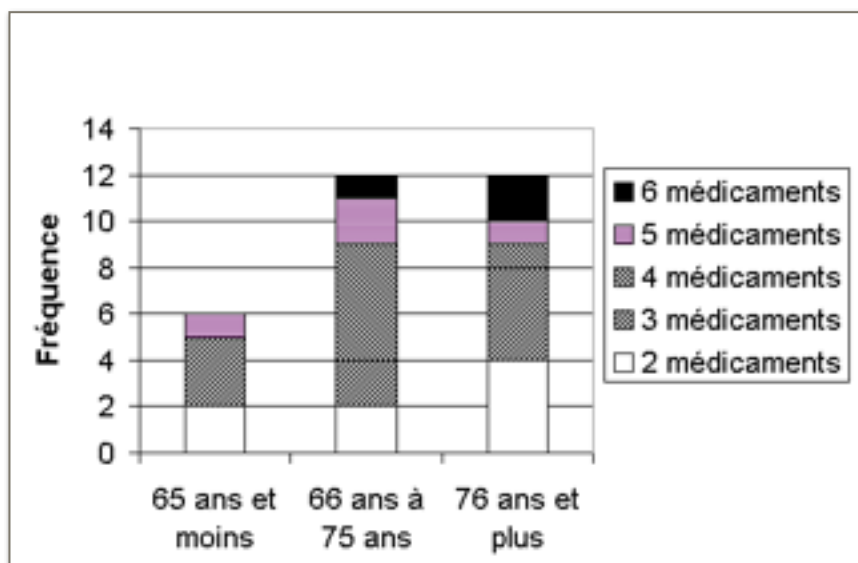
2. Données démographiques et consommations médicamenteuses des personnes âgées

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 en France, on dénombrait 8,7 millions de personnes âgées de plus de 65 ans et plus, 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 ¹²⁹ 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 deux 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 CREDES¹³ estime que les personnes de 76 ans et plus prennent plus de 5 médicaments par jour.

Image 2. Nombre de médicaments différents consommés par jour par les personnes prenant au moins un médicament, en fonction de l'âge ¹²⁹ .



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 ¹²⁸ 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 ⁵⁶.

La polymédication est favorisée par la polypathologie et la polymorbidité qui caractérisent le sujet âgé (SA), 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. ¹³¹ 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

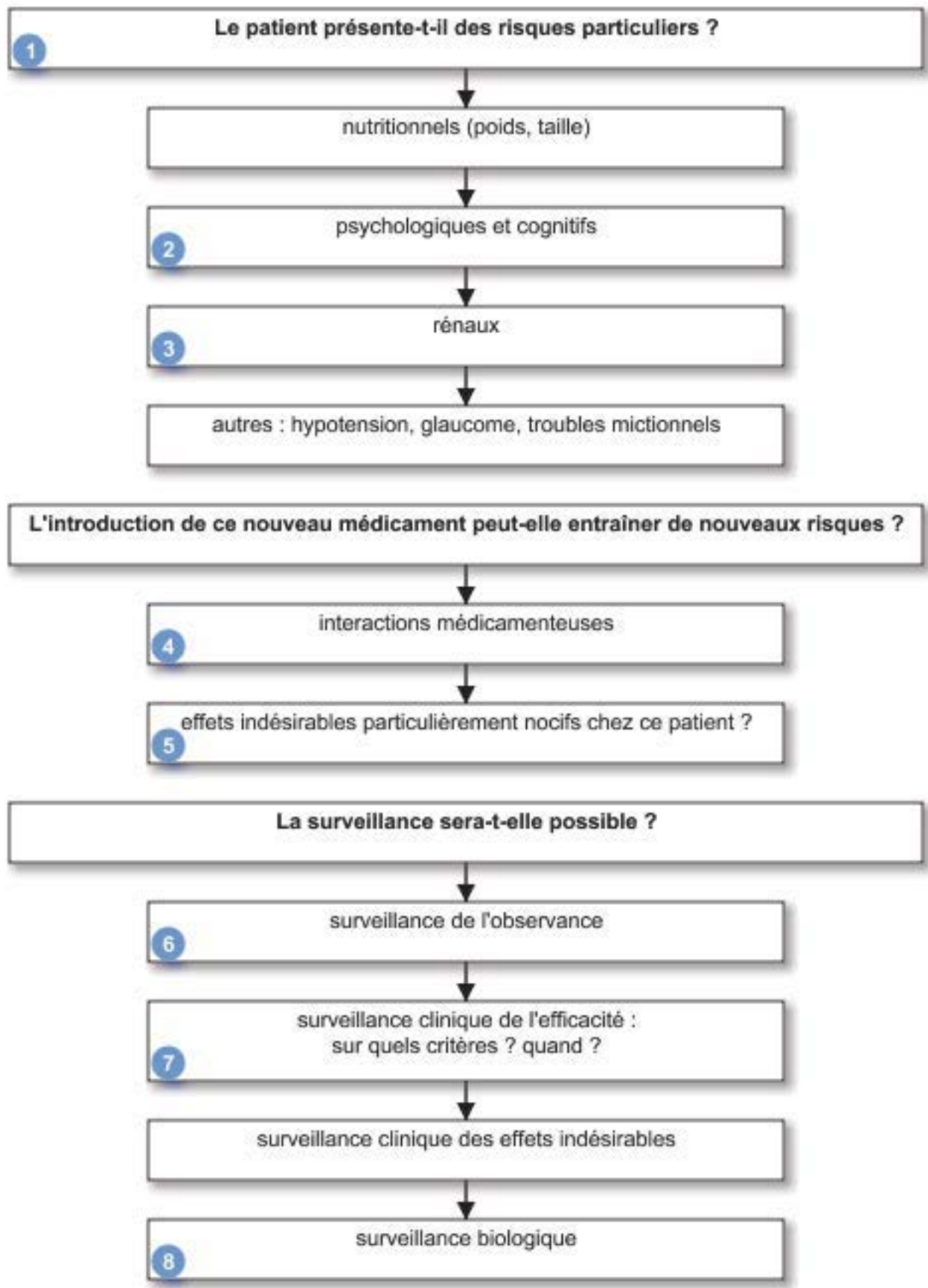
digestifs aux AINS ou aux antibiotiques. Il s'agit d'un enjeu de santé publique ayant pour but de réviser régulièrement l'ordonnance de la personne âgée en faisant appel à l'ensemble des intervenants sur les soins (infirmières, pharmaciens), de supprimer les médicaments redondants source d'accidents iatrogéniques, et de supprimer les produits inutiles ¹³².

4. Automédication des personnes âgées

En gériatrie, l'automédication - c'est-à-dire la prise d'un médicament sans ordonnance médicale - est fréquente et concernerait un tiers des patients. L'automédication dépasse 50 % après 65 ans et les médicaments les plus souvent impliqués sont les antalgiques avec l'aspirine, les AINS et les laxatifs. Viennent ensuite les médicaments antitussifs et à visée ORL, à visée digestive (pansements gastriques), les fortifiants (vitamines, calcium, oligo-éléments...), les pommades (dermocorticoïdes,...) et 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.

Image 3. Médicaments et personnes âgées : risque et surveillance ¹³³



B. MODIFICATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES ¹³⁴

1. Absorption

Différents éléments interviennent dans l'absorption orale du médicament et sont modifiés chez le SA.

i. Vidange gastrique et motilité intestinale

On observe :

- Une diminution du tonus musculaire,
- Une diminution de l'activité motrice et de la motilité intestinale c'est-à-dire un ralentissement des temps de transit,
- Un temps de contact entre le médicament et la paroi intestinale par conséquent augmenté, ce qui peut accroître l'absorption des médicaments mais diminuer la vitesse d'absorption en parallèle.

Exemple : la diminution de la vidange gastrique peut modifier d'un facteur 3 la biodisponibilité orale de la L-dopa chez des sujets âgés parkinsoniens dans le sens d'une augmentation. L'augmentation de l'absorption de la L-dopa est aussi due à une diminution de l'activité de la dopa décarboxylase périphérique de la muqueuse gastrique chez le sujet âgé.

ii. Achlorhydrie

Avec le vieillissement, on observe une perte de l'acidité gastrique (concernant plus ou moins un SA sur trois). Ceci constitue un facteur de variabilité au niveau de la dissolution des principes actifs. Ainsi les bases faibles seront absorbées plus facilement et les acides faibles seront moins bien absorbés. De même, certaines prodrogues, telles que le chlorazepate, seront moins bien hydrolysées dans leur forme active.

a. Diminution de la surface de la muqueuse intestinale

On observe une diminution de 20 % en moyenne. Cependant, cette modification a très peu d'influence.

b. Diminution des débits sanguins au niveau intestinal et hépatique

Cette diminution est de l'ordre de 30 %. Les effets de premier passage intestinal et hépatique sont donc réduits, ce qui va se traduire par une augmentation de la biodisponibilité des médicaments subissant un fort premier passage hépatique.

Exemple : le propranolol subit normalement un effet important de premier passage hépatique, chez le SA sa biodisponibilité est multipliée par 3.

De manière générale, la biodisponibilité des médicaments est peu modifiée chez le SA, car les différentes modifications physiologiques ont tendance à s'équilibrer. On retiendra surtout l'exemple de certains β b dont la biodisponibilité est doublée voire triplée chez le SA (propranolol, aténolol, métoprolol).

Enfin, notons que les formes pharmaceutiques solides se délitent lentement et de manière souvent incomplète chez le SA, ce qui limite la phase d'absorption. Les formes pharmaceutiques liquides semblent donc mieux indiquées.

Les autres voies d'administration ont été moins étudiées dans cette population. Néanmoins, il a été montré une diminution de la résorption d'antibiotiques de la classe des bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines) après injection intramusculaire.

2. Distribution

Les facteurs impliqués dans la distribution, modifiés chez le SA sont :

- **Les débits vasculaires régionaux** avec une diminution de la capacité du cœur à irriguer les tissus (de l'ordre de 20 %). La vitesse de transport des médicaments est donc diminuée, ce qui se traduit par une augmentation du temps de distribution. L'action du médicament pourra donc être retardée,
- **La fixation aux protéines plasmatiques** : on observe régulièrement chez le SA une diminution des concentrations d'albumine. On a donc une augmentation de la fraction libre, c'est-à-dire la fraction active des médicaments liés à l'albumine.

Exemple : les AINS sont très fortement liés à l'albumine, ainsi des médicaments comme le kétoprofène ou le naproxène voient leur concentration doublée.

- **La masse et la composition tissulaire** : on observe un doublement de la masse grasse au détriment de la masse maigre et de l'eau corporelle. Le SA stocke donc très fortement les médicaments lipophiles comme la majorité des psychotropes en général et les benzodiazépines en particulier. Il faudra donc se méfier des médicaments lipophiles avec une longue demi-vie, car ils s'accumulent, puis sont relargués dans l'organisme. De même, en cas de déshydratation, le SA est très vulnérable aux médicaments hydrosolubles se distribuant dans le compartiment intracellulaire, car ces molécules vont fortement se concentrer. C'est le cas par exemple de la digoxine.

3. Métabolisme

L'activité des cytochromes P450 est diminuée. De ce fait, les performances métaboliques du foie sont réduites, ce qui entraîne une augmentation des concentrations des médicaments métabolisés par ce cytochrome (vérapamil, nifédipine, warfarine, phénytoïne).

Exemple : la diminution de la clairance métabolique des antidépresseurs tricycliques (imipramine, amitriptyline) est à l'origine d'hypotensions, de tachycardie, de confusion mentale et de rétention urinaire.

Les réactions de conjugaison, permettant de rendre les molécules hydrosolubles, afin de faciliter leur élimination par le rein, ne semblent pas perturbées, sauf pour les AINS.

4. Élimination

La clairance rénale représente la vitesse de filtration glomérulaire. Elle diminue de 1 mL/min/1,73 m² par an à partir de l'âge de 40 ans. La clairance rénale diminue donc fortement chez le SA et s'accompagne en parallèle d'une augmentation de la demi-vie d'élimination et des concentrations à l'équilibre des médicaments s'éliminant principalement par voie urinaire, soit la grande majorité d'entre eux.

Exemple : la digoxine, médicament éliminé par le rein, est très souvent prescrite chez le SA alors que sa clairance est régulièrement diminuée. Il faut donc éviter les risques d'accumulation conduisant à une toxicité en adaptant sa posologie à la clairance de la créatinine.

La clairance de la créatinine peut être estimée par de nombreuses formules, comme celle de Cockcroft et Gault ou la MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease). Une nouvelle formule est décrite depuis peu l'équation du CKD-EPI (Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration, Levey, 2009). Lorsqu'il s'agit de médicaments, tous les essais thérapeutiques des molécules dont nous disposons dans notre arsenal thérapeutique, ont été réalisés à l'aide de **la formule de Cockcroft et Gault, c'est donc cette dernière qui doit être employée.**

La formule est la suivante :

$$\text{Clairance Créatinine sérique (mL/min)} = \text{Poids (Hg)} \times \text{kk} \times \frac{140 - \text{âge (années)}}{\text{Créatinine sérique (}\mu\text{mol/L)}}$$

kk = 1,23 pour les hommes

kk = 1,04 pour les femmes.

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

Du fait de la fragilité du terrain et de la polyopathie, les SA sont particulièrement sensibles aux effets indésirables des AINS.

Tous les effets secondaires précités sont augmentés chez la personne âgée (PA), en raison du risque d'accumulation des médicaments, consécutif à des modifications pharmacologiques et pharmacodynamiques (cf. chapitre précédent).

La prescription des AINS dans cette population peut augmenter la toxicité digestive gastro-duodénale et intestinale, rénale, cardio-vasculaire, avec des fluctuations de la PA 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-duodénal 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 de ces patients, ce qui explique au moins en partie la fréquence importante des complications de type hémorragies, voire des perforations³⁵. 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^{31 35 36 37}.

Les SA sont à haut risque de néphrotoxicité des AINS du fait des modifications physiopathologiques rénales liées au vieillissement de la fonction rénale (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. Des recommandations sur les pratiques de prescriptions des AINS chez le sujet âgé ont été ainsi élaborées.

D. RECOMMANDATIONS DE PRESCRIPTIONS CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

Le référentiel utilisé, associe les R.M.O de 1998 (thème 1) et les recommandations de l'ANDEM (AINS thème 1996, prescriptions pluri-médicamenteuses chez la personne âgée de plus de 70 ans-thème 1995).

1. 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 [...] ».*

2. 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. »*

Commentaire : Que veut dire : « les précautions nécessaires ? »

3. ANSM Juillet 2013 : rappel du bon usage des AINS (Annexe 3)

En matière d'indication thérapeutique : *« ... Lors de rémissions, l'attitude rationnelle est l'arrêt du traitement avec reprise en cas de rechute (accord fort) [...] Dans les lombalgies et/ou les*

lombosciatalgies aiguës et les rhumatismes articulaires 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 rachialgies 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-duodéal 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 IEC, 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 ?
- Le protecteur gastrique: est le PGE2 qui est efficace ou les IPP ?

4. 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 sujets âgés de plus de 70 ans) (étant données 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-duodéal.

IV. MATÉRIELS ET MÉTHODES

A. TYPE D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude qualitative par la méthode des focus groupes ¹³⁶. L'étude qualitative semble plus appropriée et plus riche, pour étudier le ressenti des médecins vis-à-vis de la prescription des AINS en ambulatoire.

Le focus groupe est une technique d'entretien de groupe, un « groupe d'expression » qui permet de collecter des informations sur un sujet ciblé. Elle fait partie des techniques d'enquêtes qualitatives, par opposition aux enquêtes quantitatives reposant sur un questionnaire. Elle est issue d'une technique de marketing de l'après-guerre aux Etats-Unis qui permettait de recueillir les attentes des consommateurs dans le but de rendre un produit plus attractif. Elle s'inspire des techniques de dynamisme de groupe utilisées par C. Rogers, chef de file du courant de la psychologie humaniste. Elle a été récupérée dans les années 1980 par la recherche universitaire dans des domaines divers (éducation, santé publique, environnement, sciences sociales). Elle est très utilisée dans les pays anglo-saxons dans les travaux de recherche en soins primaires dans une optique qualitative de recueil d'informations et d'opinions de manière systématique et vérifiable sur des thèmes variés. En France, les spécialistes des enquêtes qualitatives appartiennent plus au monde de la sociologie. La dynamique du groupe permet d'explorer et de stimuler différents points de vue par la discussion. Chaque participant défend ses priorités, ses préférences, ses valeurs (aspects socioculturels, normes de groupe) et son vécu. La discussion permet de préciser et de clarifier les pensées. Elle explore aussi bien les « comment ? », que les « pourquoi ? ». L'expression sans tabou de certains peut lever les inhibitions des autres. L'expérience commune partagée peut entraîner des solidarités. Le collectif peut donner plus de poids aux critiques que dans les entretiens individuels. Cette technique permet d'évaluer des besoins, des attentes, des satisfactions ou de mieux comprendre des opinions, des motivations ou des comportements. Elle sert aussi à tester ou à faire émerger de nouvelles idées inattendues pour le chercheur. Cette méthode permet aux étudiants interrogés ensemble, de rebondir sur ce qui est dit et ainsi de mettre en relief des points communs ou au contraire des divergences dans le vécu des études de médecine.

Il est intéressant d'étudier les pratiques professionnelles dans plusieurs populations de praticiens, qui selon leur lieu de pratique, leur expérience et leur patientèle n'auront pas la même attitude de prescription.

B. POPULATION ÉTUDIÉE ET RECRUTEMENT

La population étudiée comprend des médecins généralistes exerçant en libéral installés ou remplaçants, ainsi que des médecins généralistes et des gériatres exerçant en hôpital privé gériatrique à but non lucratif. Le nombre de participants par groupe focus étant de 4 à 6, tous volontaires. Ils ont des caractéristiques communes et homogènes en lien avec le thème abordé. Leur sélection vise à « panacher » les opinions pour faire émerger tous les points de vue sur le sujet.

1. Critères d'inclusion

Il a été choisi comme critères d'inclusion :

- Personnes volontaires,
- Sexe féminin et masculin,
- Médecin généraliste ou gériatre,
- Non obligation de soutenance de thèse,
- Avoir fini son cursus (soutenance de DES) et avoir commencé les remplacements.

2. Critères d'exclusion

Il a été choisi comme critère d'exclusion :

- Les étudiants n'ayant pas fini leur cursus universitaire,
- Les praticiens d'autres spécialités.

Nous avons pris le parti d'exclure les autres spécialités, car le but de ce travail est de connaître les pratiques et les ressentis des médecins généralistes libéraux et des gériatres. Ce parallèle entre ces deux spécialités intriquées a été choisi car nous sommes souvent amenés à hospitaliser des personnes de plus de 65 ans et le gériatre prend alors le relais des prescriptions. Il nous semblait licite de confronter les idées des différentes pratiques qui sont finalement complémentaires. Lors de mes études, j'ai été amenée à faire des stages en courts et moyens séjours

gériatriques, puis en stage de niveau 1 et je me suis interrogée sur les pratiques et savoir comment mettre en corrélation ces deux pratiques, face à la prescription des AINS dans cette population.

3. Groupe Focus 1

Nous avons contacté un médecin ancien étudiant de Mr De La Salle, pour savoir s'il serait d'accord pour nous aider à constituer un groupe Focus. Le premier contact avec ce médecin s'est fait par courriel, puis par entretien téléphonique, pour convenir du lieu et des modalités d'entretien. Quatre personnes de ce groupe se sont présentées le jour de l'enregistrement.

4. Groupe Focus 2

Nous avons contacté par téléphone, puis par entretien, les médecins de l'hôpital de Fourvière. Le recueil des données a pu se faire avec 5 participants.

5. Groupe Focus 3

Nous avons contacté par courriel, les médecins du deuxième plateau du haut Doubs. Suite aux réponses, nous avons pu convenir du jour de l'enregistrement. Six participants se sont retrouvés.

6. Canevas d'entretien (annexe 1)

Le canevas d'entretien est un élément clef pour la réalisation des enquêtes qualitatives. Il permet de structurer l'entretien, que ce soit un entretien individuel ou de groupe. Il oriente l'entretien selon des « thématiques » ou grandes questions ouvertes. On note la plupart du temps l'apparition de « thématiques émergentes » dans ce qui est dit, c'est-à-dire des sortes de « sous thématiques ». Le canevas d'entretien comprend une demi-douzaine de questions courtes et claires. Elles doivent être ouvertes et stimuler le travail du groupe. Les questions vont du domaine le plus général au plus spécifique. Elles peuvent être sensiblement adaptées d'un groupe à l'autre en

fonction de ce qui se dit, d'où le terme de « canevas d'entretien » qui permet à la discussion de se tisser peu à peu ¹³⁵.

7. Modalités des entretiens

i. Le modérateur

Le modérateur des groupes Focus enregistrés à l'aide d'un dictaphone numérique OLYMPUS WS-811, est chargé d'animer le groupe. Son objectif est de faire émerger les différents points de vue. Il peut laisser au départ la dynamique de groupe agir de manière non directive, puis recentrer la discussion en fin de séance. Il doit bien maîtriser la technique de conduite de réunion par la reformulation, la clarification et l'esprit de synthèse. Il enseigne la médecine générale à Lyon. Ce rôle est assuré par le Dr De La Salle pour le premier groupe Focus, puis par moi-même pour les deux autres groupes Focus.

ii. L'observateur

L'observateur du groupe connaît la thématique et s'occupe des enregistrements audio des séances. Celui-ci est chargé d'effectuer un plan de table au début de chaque groupe Focus, et il note, grâce à un chronomètre, qui parle et à quel moment. Par ailleurs, il consigne les aspects non verbaux et relationnels qui apparaissent lors des réunions. Ceci facilite la retranscription ultérieure des groupes Focus. Il n'intervient absolument pas durant les groupes Focus. Ce rôle est assuré par mes soins lors du premier groupe Focus, puis par mon époux médecin généraliste militaire au camp de Valdahon lors des deux groupes suivants.

iii. Les modalités pratiques

Le lieu des focus groupes est l'appartement de l'une des participantes pour le premier groupe, une salle de réunion gracieusement prêtée par la mairie d'AVOUDREY (Doubs) pour le deuxième groupe, et enfin, une salle de réunion prêtée par l'hôpital de Fourvière pour le troisième groupe. Chaque question est abordée en moyenne pendant 5 à 10 minutes et la séance dure environ

1 heure 30. Une synthèse peut être réalisée en fin de groupe pour vérifier l'accord des participants avec ce qui a été retenu.

iv. Le recrutement

Le recrutement des médecins pour constituer les groupes Focus a été difficile car il a fallu trouver des dates où chacun des participants serait libre, ainsi qu'un lieu. A plusieurs reprises il a fallu s'adapter à l'emploi du temps de chacun et pour les 3 groupes ne pas avoir le nombre juste de participants prévu initialement pour cause d'oubli de leur part, malgré des courriels de rappel.

Le recrutement s'est fait donc par l'intermédiaire de connaissances à la fois du directeur de thèse et de mon propre carnet d'adresses : médecins groupe Focus 1 anciens étudiants du Dr De La Salle, médecins groupe 2 recrutés car j'ai effectué un stage d'interne à l'hôpital de Fourvière, groupe focus 3 médecins du plateau du haut Doubs, dont je fais partie.

IV. RESULTATS

On rappelle que par souci d'anonymat, les prénoms des personnes intervenant dans les Focus groupes ont été changés et leurs noms réels ne sont pas mentionnés.

ANALYSE GROUPE FOCUS PAR GROUPE FOCUS

Des extraits du contenu des entretiens sont ici exposés groupe par groupe, selon les grandes questions ou thématiques abordées dans le canevas d'entretien. A chaque grande thématique correspondent plusieurs réponses ou sous-thématiques. Les citations sont en italique et circonscrites par un encadré. La retranscription complète des groupes Focus est située en annexe 1, avec entre parenthèses diverses précisions (langage non verbal notamment).

1. Analyse groupe Focus 1

i. Cadre d'exercice, âge, formation

Les médecins (trois femmes et un homme) sont âgés de 30 à 34 ans. Ils exercent en zone semi-rurale et urbaine. Ils sont tous installés depuis moins de 2 ans, mais ont eu une activité de collaborateur dans d'autres cabinets auparavant. Ils ont tous une formation complémentaire à celle de médecin généraliste, allant de la capacité de médecine judiciaire au Diplôme universitaire DU de gynécologie. Pas de formation complémentaire en gériatrie.

ii. Type de patientèle

Peu de personnes âgées de plus de 65 ans, la plupart disent faire surtout de la pédiatrie et de l'adulte jeune, car ils sont jeunes installés et ne reprennent pas forcément une patientèle. Cependant une des médecins nouvellement installée décrit avoir environ un tiers de son activité âgée de plus de 65 ans. Pour tous lors de leur activité de collaborateur, la population était sensiblement la même que celle actuelle sur la question de l'âge.

Nicolas : ça va être pareil, une patientèle assez jeune avec pas mal d'enfants et des couples jeunes, moins de 65 ans (et vous voyez quand même des plus de 65 ans ?) Oui ça nous arrive de voir des plus de 65 ans, oui oui, mais en majorité des jeunes

iii. Prescription des AINS : classe médicamenteuse, précaution prise

Trois médecins en prescrivent surtout pour des problèmes arthralgies ou pour des problèmes rhumatologiques en général.

Une des médecins n'instaure pas de traitement par AINS, mais s'autorise à le reconduire au besoin.

Les quatre médecins disent mettre en place ce traitement en deuxième intention après échec du pallier I d'antalgique. Si doute, référence auprès d'un rhumatologue.

Tous privilégient les traitements de courte durée 5 à 10 jours.

Les 4 praticiens prêtent une attention particulière à la protection gastrique, au traitement déjà en cours notamment IEC ou ARA II, Diabète, AVK.

Puisque ce sont de jeunes médecins installés, certains précisent qu'il leur est plus facile de changer les habitudes des patients notamment en proposant une alternative au traitement par AINS qu'ils avaient au long cours (kinésithérapie, pallier I voire II, fenêtre thérapeutique...). Alors que pour d'autres, la proposition d'arrêt de l'AINS n'est pas facile car les personnes âgées sont très attachées à leur traitement, d'autant plus si le médecin n'est là que pour un remplacement de courte durée.

Par contre, utilisation de forme topique sans grande vigilance de la part des praticiens car cela représente une bonne alternative à la prise per os du traitement. Prise quand même en considération du risque de toxidermie, mais patients âgés qui s'exposent peu au soleil selon eux. Surveillance de la quantité. Réelle efficacité ou effet placebo ? Et ce pour les quatre médecins.

Léa: « je ne le vois pas sur le même niveau de risque qu'un anti-inflammatoire per os du tout et que j'en prescris régulièrement et que s'il faut négocier sur une ordonnance sur quelque chose qu'il a depuis longtemps, ce n'est pas ça que j'attaquerais en premier, par rapport au bénéfice risque pour le patient. »

iv. *Surveillance après l'instauration du traitement*

Pour les quatre médecins, pas de surveillance particulière, car ils disent être tellement sur la défensive avec cette classe médicamenteuse que très peu prescrite, avec des précautions importantes prises avant. Ainsi, ils se contentent d'une surveillance comme pour tout autre traitement de la tolérance et de l'efficacité du médicament. Ils ne reconvoquent pas le patient en systématique mais insistent sur l'éducation et information en amont de la prise du traitement.

L'un pourrait être plus vigilant sur la fonction rénale sans toutefois demander une surveillance biologique de la créatininémie.

Léa: « je ne prescrirais pas en amont si je n'ai pas une créatininémie récente à une personne âgée, donc éventuellement je prescrirais une créatininémie en même temps, avec éventuellement la possibilité de rappeler pour interrompre le traitement, s'il a été commencé sur une prise. Et le contrôle : ça m'arrive rarement ... ça serait si j'ai prescrit malgré des facteurs de risques en fait, ... Mais si vraiment j'ai évalué que sur une clairance abaissée pour une raison particulière il y a un bénéfice à avoir vraiment des anti-inflammatoires quelques jours, je prescrirais une créatininémie de contrôle ... mais je ne vais pas les reconvoquer pour cette raison-là. »

v. *Avis recommandations 2005*

Pour les médecins de ce groupe, les recommandations sont applicables et appliquées surtout pour l'adaptation des doses l'été et en fonction du poids du patient. Mais ils s'accordent à dire faire vraiment attention aux demi-vies des AINS employés.

- *Rachel : « pour éviter les molécules à demi-vie longue oui, ça j'essaie de faire attention à ce que je prescris quand c'est des sujets âgés... les indolics j'en prescris pas... Tout ce qui va être LP ou le kétoprofène j'évite, ça m'arrive mais j'évite ! »*

Tous s'interrogent sur d'une part la possibilité de faire une surveillance quotidienne de la tension artérielle, d'autre part de l'intérêt de cette démarche.

vi. Documentations

Revue médicale, support internet. L'une des médecins travaille au département de médecine générale de la faculté, aussi est-elle confrontée à beaucoup de travaux d'étudiants concernant la iatrogénie et y est donc sensibilisée de cette façon.

- Léa : c'est très populaire dans les travaux de Mémoires et Thèses, c'est donc une question qu'on nous pose souvent ! je dirais pour cette raison-là, oui, enfin pour moi, on entend beaucoup parler de ça

2. Analyse groupe Focus 2

i. *Cadre d'exercice, âge, formation*

Cinq médecins âgés de 29 à 49 ans, trois femmes et deux hommes. Ils exercent tous au sein de l'hôpital gériatrique de FOURVIÈRE (Lyon V^{ème}). Quatre d'entre eux ont la capacité de gériatrie. Ils exercent depuis 2 à 10 ans en gériatrie et l'un fait des remplacements en gériatrie depuis 2 mois, sans formation autre que le DES de médecine générale.

L'un a un DU de médecine tropicale, DU de cardiologie appliquée à la gériatrie et un DU de prise en charge des escarres.

Deux d'entre eux font partie du CLIN (centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales).

Quatre de ces médecins ont une expérience du libéral avec, soit des remplacements, soit une installation en milieu rural il y a plusieurs années. Ils ont actuellement tous une activité hospitalière exclusive.

ii. *Type de patientèle*

98 % de plus de 65 ans pour tous.

iii. Prescription AINS : classe médicamenteuse, précaution prise

Les indications sont plus pour des douleurs arthrosiques importantes réfractaires aux antalgiques de niveau I ou II ou en post chirurgie pour les cinq médecins présents.

Un des médecins n'a pas prescrit d'AINS depuis environ 5 ans dans cette catégorie d'âge. Il s'en explique par le manque d'habitude et le risque d'événement iatrogénique. Il préfère utiliser les méthodes alternatives à sa disposition (comme la balnéothérapie, la kinésithérapie par exemple) ou d'autres choix thérapeutiques (anti-inflammatoires stéroïdiens ou LYRICA®).

- *« on peut s'en passer, pas toujours de façon aisée, mais effectivement avec des antalgiques de pallier 1 – 2 – 3, des corticoïdes sur des cures courtes, l'utilisation de traitements pour des douleurs neurogènes type Lyrica et puis toutes les prises en charge de physiothérapie, chaud, froid, le Tens et ... kiné, ergo, psychomot., balnéo, avec des conseils éventuels du médecin de rééducation fonctionnelle ... Moi sur les 3 dernières années, je n'ai pas été obligé d'en prescrire »*

Trois des médecins ne les introduisent pas, mais les prolongent s'ils sont efficaces. Tous rapportent d'ailleurs l'attachement des patients à ce traitement notamment quand celui-ci a été mis en route par un spécialiste hospitalier, particulièrement par un chirurgien orthopédiste.

Un des médecins prescrit des AINS chez les plus de 65 ans en préférant la classe de diclofénac + misoprolol (ARTOTEC®) pour sa demi-vie courte et sur une période courte de quelques jours quitte à renouveler si nécessaire.

- *« Je prescris de l'arthrotec, associé déjà avec des molécules gastro protectrices et j'évite les médicaments avec durée de vie longue. »*

Les précautions prises pour l'introduction du traitement sont plutôt importantes et exhaustives.

- *« Je prescris en regardant la fonction rénale qui m'intéresse beaucoup et éventuellement les antécédents digestifs, je les prescris toujours en règle générale associés à une molécule de gastro protectrice et je préfère les anti-inflammatoires de durée de vie très courte, quitte à renouveler les prescriptions en cas de problème. »*

iv. Surveillance après l'instauration du traitement

Tous s'accordent à dire que la surveillance est plus aisée en milieu hospitalier d'autant plus que leurs prescriptions sont réévaluées tous les jours par les pharmaciens de l'hôpital. Par conséquent, ils sont beaucoup plus attentifs à la surveillance de la fonction rénale et aux interactions médicamenteuses. La fonction rénale est donc contrôlée tous les cinq jours et cela de façon systématique pour tous les patients (quel que soit le traitement en cours).

Les cinq médecins surveillent la tolérance et l'efficacité du traitement.

- *« avant, je vérifie la fonction rénale et puis ensuite je la surveille, la surveillance clinique forcément et puis la tolérance du traitement, un l'efficacité, deux s'il n'y a pas d'effet secondaire »*

Quatre des médecins de ce groupe ont déjà exercé en libéral et pour le coup disent être plus vigilants en ambulatoire quant à la surveillance rénale.

- *« on fait des prises de sang surtout souvent pour autre chose, spontanément je ne vais pas me dire je vais surveiller que la clairance, c'est vrai que je le fais volontiers plus particulièrement en cabinet, là à l'hôpital je me dis qu'ils auront une prise de sang tôt ou tard pour autre chose, spontanément je ne vais pas me dire il faut que je surveille la clairance parce que je l'ai mis sous anti-inflammatoire à l'hôpital, mais en cabinet oui par contre, c'est discordant mais oui, et puis la tolérance digestive et l'efficacité ».*

v. Avis recommandations

Ils s'accordent tous à dire que la surveillance est simplifiée en milieu hospitalier.

- *« qu'il est facile de les utiliser à l'hôpital parce qu'en effet nous avons déjà des examens et une surveillance qui est systématique, ..., en ambulatoire, j'ai peur que ces recommandations paraissent un peu rédhitoires pour des confrères isolés ... d'un laboratoire à proximité et il est très difficile pour eux de faire des prises de sang répétées à un patient juste pour surveiller sa clairance quand on est hors du milieu hospitalier. »*

Pour eux, les points des recommandations qui peuvent paraître les plus difficilement applicables en ambulatoire sont : la surveillance de la fonction rénale, la surveillance du poids et la prise tensionnelle journalière.

Un médecin souligne que ces recommandations restent théoriques et pas forcément pratiques.

- « je veux dire qu'il s'agit de recommandations de l'ARS, donc de types qui sont assis dans un bureau, ce sont simplement des recommandations de bon sens, après on n'est pas obligé forcément de les appliquer à la lettre »

vi. Documentations

Deux des médecins ont réalisé leur capacité de gériatrie ensemble et ont bénéficié de cours propres à la prescription d'AINS en gériatrie. Aussi sont-ils beaucoup plus attentifs et sensibilisés à ce sujet. Les deux autres médecins qui ont leur capacité de gériatrie disent ne pas avoir eu cette sensibilisation et c'est plutôt leur expérience qui leur a permis d'adapter leur pratique.

Tous consultent le site de l'ANSM et s'appuient sur les revues médicales.

La recherche de documentation ne se fait la plupart du temps que lorsque le médecin est confronté à une difficulté thérapeutique (nombreux facteurs de risques par exemple). C'est devant un problème médical concret que la documentation se fait, rarement spontanément.

3. Analyse groupe Focus 3

i. Cadre d'exercice, âge, formation

Sept médecins âgés de 28 à 63 ans, deux femmes pour cinq hommes. Deux d'entre eux sont remplaçants : depuis un an et demi pour l'un, qui doit s'installer dans deux mois en zone rurale et deux mois pour l'autre. Les autres sont installés depuis 20 à 30 ans en zone rurale, cabinet seul pour cinq d'entre eux. Deux médecins se trouvent en maison médicale.

Chacun dispose de qualifications complémentaires:

- Un a un DIU de gynécologie et un d'orthogénie,

- Un a un DIU de pédiatrie,
- Un a un DU oxyologie,
- Un a un DU de gériatrie,
- Un DU de médecine du sport,
- Deux ont une capacité de médecine d'urgence.

ii. Type de patientèle

Pour les deux remplaçants, environ 40 % de la patientèle a plus de 65 ans. Pour les médecins installés, les proportions sont pour trois d'entre eux environ 30 % et 50 % pour les deux autres.

Quatre des médecins ont beaucoup de patients à l'EHPAD (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) du plateau.

- *Luc : « c'est-à-dire qu'il n'y en a peut-être pas plus de 30 % mais comme ils consultent un peu plus, ça représente 30 % de l'activité. Il doit y avoir deux tranches, plus de 60 et plus de 75 ans ».*

iii. Prescription AINS : classe médicamenteuse, précautions prises

Deux d'entre eux disent être réticents à la prescription d'AINS dans cette population et préfèrent poursuivre un traitement préexistant et occasionnellement prescrire de novo un AINS. Un d'entre eux se refuse à utiliser cette classe médicamenteuse chez les plus de 65 ans, donc préfèrent les solutions alternatives.

Quatre médecins n'ont pas de limite d'âge pour la prescription d'AINS, mais privilégient l'âge physiologique.

Tous les praticiens présents portent une attention particulière à la protection gastrique et les sept médecins prescrivent donc en systématique un IPP chez les plus de 65 ans.

Tous s'accordent pour une durée de traitement courte de 3 à 10 jours.

Quatre privilégient la prescription d'ibuprofène avec notion de meilleure tolérance, deux le diclofénac. Un praticien prescrit de l'ibuprofène par habitude, mais pense avoir la notion qu'il existe un AINS meilleur pour les personnes âgées de plus de 65 ans.

- *Paul: « j'en prescris de l'ibuprofène ça rend bien service dans les douleur d'arthrose. Souvent plusieurs cures courtes de 7 jours. Après oui comme vous je ne me pose pas vraiment la question de l'âge civil, je regarde l'état général; Et oui je pense quasi tout le temps un protecteur gastrique surtout s'il y a une sensibilité préalable. »*

Cinq médecins proposent une alternative par application AINS topiques, dont deux médecins qui les associent avec une prise per os pour améliorer la concentration au niveau de l'articulation douloureuse.

- *Pierre: « moi je mets volontiers les deux pour avoir une concentration un peu plus importante localement, pour avoir une durée de traitement un peu plus courte. »*

Personne n'évoque les interactions médicamenteuses qui seront pourtant évoquées plus tard dans la discussion.

iv. Surveillance après l'introduction du traitement

Les 7 médecins parlent de l'efficacité du traitement et de la tolérance, surtout au niveau digestif avec demande au patient de revenir consulter si douleur gastrique.

Un seul affirme reconvoquer systématiquement le patient en fin de traitement afin d'évaluer son efficacité.

v. Avis, recommandations

Quatre des médecins ne pensent pas applicable la prise de TA quotidienne. Un pense qu'il serait possible de faire venir une infirmière à domicile, mais que cela aurait un coût important.

Deux feraient une prescription de location de matériel de mesure auprès d'une pharmacie pour un auto-contrôle quotidien.

Pour l'adaptation des doses en fonction du poids : un seul médecin dit y penser, mais tous s'accordent à dire que cela devrait être systématique.

Un médecin avait la notion de ne pas mettre d'indolique.

Tous disent faire attention au traitement déjà en cours (pour quatre d'entre eux, les anti vitamine K) et aux contre-indications des patients notamment au niveau cardiaque.

Les recommandations sont exhaustives pour tous les médecins interrogés et sont difficiles à mettre en place, bien qu'applicables.

- *« Après ça reste de la logique thérapeutique! Je n'ai pas forcément besoin que quelqu'un me fasse une liste aussi longue et fastidieuse pour que je prescrive les AINS en toute tranquillité. Ça reste la base de notre métier aussi ».*

vi. Documentations

Deux médecins disent s'être déjà posé la question de la surveillance du traitement par AINS chez le sujet âgé et avoir trouvé des réponses sur le site d'ANSM et dans la revue Prescrire©.

Les cinq autres praticiens disent ne pas se poser la question et adapter leur traitement au cas par cas. Ils s'appuient aussi sur les FMC qu'ils organisent chaque mois.

- *Jacques: « ce sont plutôt les FMC qui m'aident car quand un sujet va y être abordé je le travaille un peu en amont histoire de ne pas être trop perdu. »*

V. DISCUSSION

A. À PROPOS DES RÉSULTATS SELON LE CANEVAS D'ENTRETIEN

1. Pouvez vous décrire en quelques mots: Quel est votre cadre d'exercice ? Votre âge ?
Vos formations(DU, DIU...)?

Le recrutement des médecins a permis de réunir des médecins de 28 à 63 ans. Tous ont en leur possession un diplôme d'enseignement supérieur DES de médecine générale. Cet écart d'âge et d'expérience a permis de confronter plusieurs idées et pratiques professionnelles. Les plus expérimentés n'ont pas forcément plus de formations complémentaires que les plus jeunes. On peut alors voir une évolution de la pratique de la médecine générale qui tend à se spécialiser de plus en plus. En effet, la médecine a changé de regard par rapport à il y a vingt ans et les pratiques évoluent s'orientant plus vers la théorie, avec un accès plus facile aux recommandations et aux publications.

Les jeunes médecins dans notre cas, exerçant en milieu urbain ou péri urbain, se spécialisent plus, avec souvent une pratique parallèle de leur exercice en milieu hospitalier. Aussi, leur accès aux soins complémentaires en ambulatoire est plus simple et par conséquent leur permet une plus grande marge de manœuvre.

Les médecins plus expérimentés de cette étude sont eux tous installés en milieu rural avec un accès aux structures hospitalières à environ 30 minutes de transport. Aussi ont-ils une pratique différente, centrée sur leur savoir acquis depuis plusieurs années.

C'est la richesse de notre profession qui permet de partir d'un seul métier et de pouvoir le développer à notre image et le façonner à notre envie. Pour autant, cette question nous permet de voir que les jeunes praticiens sont plus frileux que leurs aînés quant aux prescriptions d'AINS, peut être par manque d'informations sur cette classe médicamenteuse lors de leur formation initiale, la médecine actuelle nécessitant une recherche personnelle plus importante sur internet par exemple, ce qui permet aux praticiens de s'informer au fur et à mesure sur les sujets qui les intéressent. Toutefois nous nous apercevons que lors de nos recherches, les informations trouvées sur cette classe médicamenteuse sont pauvres ou souvent très spécialisées à une branche poussée de la médecine et peu pour la médecine générale, pourtant le premier prescripteur.

Une nouvelle fois, nous mettons en relief les disparités de formation au sein même d'une spécialité commune comme la capacité de gériatrie qui diffère selon les régions et d'une année sur l'autre selon les intervenants.

2. Avez-vous beaucoup de personnes âgées de plus de 65 ans dans votre patientèle ?

Les médecins du premier groupe Focus sont tous de jeunes médecins installés depuis moins d'un an sans reprise de patientèle. Par conséquent ils s'en créent une nouvelle, qui est constituée pour la majorité de patients jeunes. A contrario, les médecins du groupe 3, qui sont pour la plupart des médecins expérimentés avec un cabinet ancien, comptent une patientèle variée avec une population de personnes de plus de 65 ans, qui représente environ un tiers. De plus, la majorité intervient en EHPAD et a donc l'habitude de suivre des personnes âgées.

Il est bien entendu que la population des plus de 65 ans représente plus de 90 % de la patientèle des médecins du groupe Focus 2.

De ce fait, cela nous permet de confronter à la fois les pratiques du quotidien avec des pratiques plus sélectives. A noter toutefois qu'il est évident que :

- La population retrouvée en hospitalisation de court séjour et encore plus de moyens séjour est plus souvent exposée à des co-morbidités importantes et un état général plus précaire que les patients suivis en cabinet, qui pour un même âge civil sont souvent mieux portants.
- Les généralistes nous indiquent certainement surévaluer le nombre de personnes de plus de 65 ans dans leur patientèle, car ces patients viennent plus souvent consulter ; aussi cela peut influencer sur leur ressenti qui n'est pas représentatif de la réalité de la fréquentation du cabinet.

3. Prescrivez-vous des AINS dans cette population de personnes ?

Les pratiques professionnelles quant à la prescription d'AINS dans la catégorie des plus de 65 ans varient. Quatre médecins ne se fient pas à l'âge, mais plutôt à l'âge physiologique des patients pour leur prescrire ces molécules, sans pour autant être plus méfiants. Les médecins nouvellement installés semblent plus réticents à ces prescriptions. Lors du groupe Focus des gériatres, deux d'entre eux ont discuté longuement de leur pratique avec l'un qui ne prescrit pas du tout d'AINS, ayant rencontré trop d'effets secondaires dans sa pratique, l'autre au contraire qui

connaît parfaitement cette classe médicamenteuse et qui par conséquent sait la manier avec la plus grande prudence. Il se donne le choix de les utiliser ou non selon le cas clinique. Il défend fermement les AINS qui sont pour lui un outil thérapeutique de choix. Toutefois, il reconnaît qu'il se sent à l'aise avec ces médicaments, car il exerce en milieu hospitalier avec une relecture de ces prescriptions par une équipe de pharmaciens spécialisés en gériatrie et que la surveillance quotidienne de la tolérance du médicament est possible. De plus, l'accès au contrôle biologique est plus aisé. Mais les gériatres relativisent aussi en disant que la population en cabinet est souvent mieux portante et des patients avec moins de co-morbidités que ceux rencontrés dans leur établissement.

Le paragraphe précédent nous amène à élargir le débat sur la différence et paradoxalement la complémentarité de la pratique ambulatoire et hospitalière. En effet, tout au long de ces groupes focus, la difficulté de la prise en charge ambulatoire a été soulignée par les intervenants. Aussi, avons-nous en médecine de ville, la possibilité d'adresser le patient en échec thérapeutique vers nos confrères hospitaliers, afin d'adapter le traitement et surtout permettre une surveillance du traitement plus poussée en cas de co-morbidités importantes ou de non compliance du patient. Par ailleurs, les médecins réticents à ces prescriptions d'AINS se tournent plus facilement vers des soins complémentaires au traitement antalgique de pallier I voire II à savoir la kinésithérapie, la balnéothérapie, la psychomotricité, l'ergothérapie. Mais il semble très difficile, notamment en milieu rural, de pouvoir avoir accès à ces soins ou sinon dans des délais acceptables. Aussi rejoignons-nous l'idée, en cas de douleurs réfractaires invalidantes, d'orienter le patient en milieu spécialisé.

Il en ressort que pour tous les médecins interrogés, la composante gastrique est très importante et justifie de la première précaution prise. Pour tous, il est nécessaire de prescrire de façon concomitante un protecteur gastrique avec les AINS. Toutefois, personne ne pose la question de savoir quelle classe de protecteur gastrique serait la plus appropriée. Nous avons vu lors de la première partie de ce travail que toutes les prescriptions se valent. Mais on note la possibilité de iatrogénie des protecteurs gastriques, notamment des IPP, donc il faudrait toujours les prescrire en ayant pris en compte le rapport au bénéfice risque¹³⁷. Un médecin réagit à cela dans le groupe des gériatres en évoquant le risque iatrogène non encore acquis par les médecins et le nombre important de prescriptions d'IPP qui ne sont pas forcément justifiées.

« l'IPP fait de l'atrophie gastrique et fait le lit du cancer de l'estomac et vous verrez dans 30 ou 40 ans, pour le moment, on n'entend pas encore parler, peut-être qu'il n'y aura rien, ils sont tous sous IPP, dès qu'ils arrivent j'en ai plus un qui ne soit pas sous IPP, on ne sait même plus pourquoi ! »

Ce débat a permis de mettre en évidence les incohérences de certaines prescriptions pour pouvoir justifier ou non notre choix de molécule.

Le traitement déjà en cours préoccupe beaucoup les médecins interrogés, mais ils ne pensent pas à citer les précautions prises eu égard à cette question, mais plus lors de la dernière question. Nous y reviendrons.

Tous les médecins privilégient une courte durée de prescription, quitte à convoquer le patient si absence d'amélioration. La durée d'action varie entre 3 à 10 jours. Par contre, le choix de la molécule importe peu et au final il en résulte plus une habitude de prescription qu'un choix délibéré de produit.

Léa: « les habitudes de prescriptions nous entraînent un peu, moi je sais que je me suis fait la même réflexion mais que je ne suis pas encore passée à l'action parce que j'ai l'habitude de prescrire l'ibuprofène et qu'on se laisse entrainer par l'habitude ».

On note que lors d'un groupe focus, les médecins nous ont dit avoir **la visite de plusieurs représentants pharmaceutiques** ce qui peut, malgré eux, influencer sur leur prescription. Seul un gériatre dit n'utiliser que de l'ARTOTEC©, pour sa demi-vie courte de 1 à 2 heures, sa bonne biodisponibilité et sa bonne tolérance dans cette population fragile.

Nous avons également demandé aux médecins s'ils prescrivaient des AINS sous forme topique. Deux d'entre eux disent faire une concession en laissant le topique sur l'ordonnance, permettant ainsi au patient de ne pas se séparer de ces médicaments, mais ils suppriment alors la forme orale. En effet, les patients, et encore plus les personnes âgées, sont souvent très attachés à leur traitement surtout antalgique ou anxiolytique et tout changement peut être vécu comme un véritable traumatisme s'il n'est pas correctement argumenté. De plus, outre l'attachement au traitement, celui au médecin généraliste et peut-être encore plus important ; donc les remplaçants

n'ont que peu de marge de manœuvre pour argumenter, puisque si le médecin référent ne tient pas le même discours, cela pourrait n'avoir pas l'effet escompté. Toutefois, les médecins disent qu'ils rappellent les règles de bon usage et surtout les risques notamment à l'exposition au soleil. Nous savons que la limite de ces prescription est l'observance des posologies, or d'un commun accord lors des discussions de groupe, les médecins s'accordent à dire qu'il est difficile d'apprécier la réelle consommation des patients qui prennent le topique pour une « pommade » et non pour un médicament à part entière avec les risques qu'ils prennent en le consommant. C'est là que **le rôle du pharmacien prend tout son sens**, surtout en médecine rurale puisque la plupart des patients vont toujours dans la même pharmacie se servir et le pharmacien doit pouvoir conseiller au mieux le patient. En outre, trois médecins disent prescrire des formes topiques en association avec les formes orales pour « majorer la concentration intra-articulaire des AINS ». Or, nous avons vu dans le premier chapitre qu'il n'a jamais été prouvé que l'association des deux montrait un quelconque bénéfice, mais cependant majorait le risque de survenue d'effets indésirables. Il n'y a pas eu de relance faite par rapport à ces pratiques.

Nous pouvons également rajouter que le Kétoprofène topique a eu une suspension des AMM (autorisation de mise sur le marché) de 2009 à 2010. Puis en mars 2013, à l'occasion du renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables en France, la commission de transparence a baissé la cotation du SMR (service médical rendu). Malgré les informations de l'ANSM sur leurs risques, ils restent très prescrits en France et cette classe reste remboursée par la sécurité sociale.¹³⁸

L'épuration de l'ordonnance des personnes âgées est donc un autre problème abordé par les participants. C'est là que nous mettons en évidence une nouvelle complémentarité des deux modes d'exercice. Il est plus aisé pour un spécialiste en milieu hospitalier de supprimer une molécule pourtant prescrite depuis longtemps. Cela sera mieux vécu par la personne du fait que cela se passe en dehors du cadre habituel de prescription (par son vieil « ami » le médecin traitant qui le connaît si bien). Au final, l'avis spécialisé facilitera l'arrêt si celui-ci est justifié ou a contrario permettra de trouver une solution de rechange, grâce à un meilleur plateau technique.

4. Quelle surveillance mettez-vous ou mettriez-vous en place lors de l'introduction d'un tel traitement ?

Les jeunes installés disent ne pas prendre de précautions particulières à la suite de l'instauration du traitement, car ils sont tellement méfiants quant à cette classe médicamenteuse qu'ils en prescrivent très peu et prennent les précautions en amont. Les médecins plus expérimentés ne font pas de surveillance particulière, si ce n'est une convocation si les douleurs persistent malgré le traitement introduit. Les gériatres quant à eux, toujours avec la facilité d'accessibilité à la biologie, contrôlent facilement une fonction rénale tous les 3 à 5 jours, mais ce de façon systématique et pas forcément en lien avec la prescription propre des AINS.

C'est dans ce chapitre qu'il a été abordé **la question de l'auto-médication**. Pour certains médecins, notamment les plus expérimentés, ils ne craignent pas l'auto-médication car décrivent pour la plupart une patientèle coopérante qui écoute leur médecin. Les plus novices et les gériatres quant à eux sont vigilants par rapport à cela, d'autant plus maintenant avec la publicité télévisée. De plus, la plupart des patients ne le disent pas puisque ces médicaments vendus librement n'en sont pas vraiment pour eux. N'ayant pas besoin de prescription médicale, ils penseraient que le risque lié aux médicaments est faible. Ce qui soulève un vrai problème de société puisque si les médecins prennent le choix de ne pas prescrire d'AINS chez une personne pensant aux risques iatrogéniques, ce même patient sous l'influence des médias (innombrables publicités pour se soulager « rapidement » les symptômes viraux et rhumatismaux notamment) et des amis (fort pouvoir de persuasion des voisins), peuvent outrepasser les précautions prises par le médecin et se mettre en danger. La plupart du temps ce sont des médicaments qu'ils n'avaient pas prendre. Par conséquent, il y a des risques :

- De perte de chance en cas de retard diagnostic,
- De iatrogène et d'effets secondaires,
- De sur-prescription avec prise multiple d'AINS et donc de majoration des risques.

Ce qui nous amène à nous interroger sur **le risque de vente libre sans restriction** de ces molécules certes efficaces, mais dont les effets sont peu connus. Il en va de même pour le PARACETAMOL, car certains patients font le même amalgame que pour les AINS à savoir « une

inefficacité lorsqu'on le prescrit puisqu'il existe en vente libre ». Aussi nous revenons au rôle prépondérant de la prévention et de l'explication des traitements par le médecin, mais aussi et surtout par nos confrères pharmaciens et leurs préparateurs. Ils ont en effet un rôle de sensibilisation auprès du consommateur et doivent tenir compte des contre-indications, ainsi que des effets secondaires qu'ils doivent rappeler. Le pharmacien doit également réorienter les patients vers leur médecin référent, si les signes persistent ou si des événements intercurrents apparaissent. Il est au premier plan dans la prévention de la iatrogène lorsque les patients viennent directement se servir en officine. Ainsi la loi HPST a ouvert la porte à une nouvelle vision du rôle du pharmacien, appelé à devenir un acteur de premier plan dans la coordination des soins : Conseil en petites pathologies, prévention, dépistage, suivi des maladies chroniques, hospitalisation à domicile..., les nouveaux services seront nombreux. Mais le pouvoir politique tarde à publier ses décrets de mise en route.

Enfin il y a le poids des **lobbyings**. Nous rappelons que les docteurs en Pharmacie tiennent aussi un commerce avec un chiffre d'affaires nécessaire à leur fonctionnement et que cela peut évidemment influencer sur leur pratique, tout comme la pression des laboratoires peut l'être pour les médecins. Cependant les médicaments remboursés restent, avec 81% du chiffre d'affaires, leur principale source de revenus, loin devant l'automédication et les cosmétiques. Actuellement, des lobbyings commerciaux plaident en faveur d'une vente dans les grandes surfaces des médicaments sans prescriptions, quel rôle pour le pharmacien au milieu d'une flopée de patients ? Quel intérêt pour le client, alors qu'en Europe cette démarche n'a pas permis une baisse du prix du médicament ?

Nous aborderons dans la discussion de la dernière question du canevas les recommandations en cours.

5. Vous êtes-vous déjà posé la question de cette surveillance et vous êtes-vous déjà documenté sur ce sujet ?
- a. Si oui : comment ?
 - b. Si non : pourquoi ?

Les gériatres les plus expérimentés ont été sensibilisés lors de leur formation, et sont plus attentifs à la surveillance après l'introduction des AINS, ils se réfèrent la plupart du temps aux recommandations de bonne pratique de l'ANSM ou à leurs cours très complets de la capacité de gériatrie. Toutefois, les jeunes générations qui passent leur capacité, n'ont pas eu de cours à proprement parler sur la iatrogène des personnes âgées et donc des prescriptions des AINS. Cela nous confirme que pour une même formation, il peut y avoir un enseignement différent et donc une pratique et un ressenti différents face à un même traitement.

Pour les autres médecins, les avis sont partagés notamment sur la surveillance, car peu en mettent en place, mais personne n'avait été chercher de recommandations. Leur pratique est plus influencée par la lecture de revues médicales notamment Prescrire©. Mais ils disent n'aller que rarement sur les sites de l'HAS pour chercher des recommandations.

Les médecins plus expérimentés eux privilégient leur pratique et leur vécu. Ils participent à des Formations Médicales Continues (FMC) qui leur permettent de se « mettre à jour ». Les thèmes abordés sont souvent réalisés à leur demande. On note également de leur part, la visite de représentants de laboratoire et ce, plusieurs fois par mois. Certains médecins disent changer des démarches thérapeutiques sous l'influence des firmes pharmaceutiques. Donc, même s'ils n'en ont peut-être pas conscience, l'impact sur leur prescription est non négligeable. Les médecins plus novices interrogés disent tous d'un commun accord ne pas recevoir de représentants pour garder un souci d'indépendance.

Ce chapitre nous montre l'importance de notre formation et de son exhaustivité. **L'accès aux bases d'informations** se fait de plus en plus facilement grâce aux plateformes internet. Les praticiens avouent s'y référer fréquemment. De plus à l'heure actuelle, ce réseau peut même être utilisé lors des visites à domicile. Des sites spécifiques d'aide à la prescription basés sur les dernières recommandations, tels que ANTIBIOCLIC, sont de plus en plus nombreux. L'importance également des formations médicales continues sous n'importe quelle forme, puisqu'elles nous informent sur les nouvelles pratiques et permettent d'ouvrir le débat sur leur mise en application avec l'avis de spécialistes.

6. Selon les recommandations HAS :

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 est supérieure à « 30ml/min avant de commencer le traitement, soit avoir une clairance qui date de moins de 1 an,*
5. *prescrire un protecteur gastro- duodéal efficace,*
6. *surveiller la pression artérielle si le sujet est hypertendu, ainsi que la prise de poids et la survenue d'œdèmes des membres inférieurs. Surveillance de la TA journalière durant le traitement,*
7. *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).*

Que pensez-vous de ces recommandations ?

L'ensemble des groupes interrogés semble s'accorder à dire que les recommandations sont nécessaires pour les guider dans leur pratique, mais qu'il est toutefois difficile de les appliquer à la lettre. Pour certains, cela reste du domaine de la théorie et c'est leur pratique et leur expérience surtout qui leur permet de faire des choix thérapeutiques éclairés.

Ce qui leur pose le plus de questions est **la surveillance biologique**. En effet, les gériatres se disent à l'aise avec la surveillance car le plateau technique est sur place. Il est évident qu'en médecine ambulatoire et de surcroît en milieu rural il est beaucoup plus difficile de faire admettre aux patients qu'ils doivent se déplacer (malgré les contraintes climatiques ou avec l'aide d'un tiers) plusieurs fois au laboratoire pour une surveillance dont il ne ressentent pas le besoin. Car c'est aussi le sentiment que les médecins ont décrit lors de ces groupes Focus, le patient minimise une nouvelle fois la dangerosité du médicament du fait qu'il soit vendu librement. Aussi, le rôle de prévention est prédominant et les explications données par le praticien doivent être souvent répétées. La question de la surveillance de l'albuminémie n'a pas été abordée lors des différents groupes Focus. Il aurait

été intéressant, au même titre que la surveillance de la fonction rénale, de savoir si elle était contrôlée de façon régulière en ambulatoire puisqu'elle est demandée de façon systématique lors du bilan d'entrée à l'hôpital de Fourvière. Cela aurait une influence sur le choix de la molécule.

Outre l'aspect de la surveillance biologique, **la surveillance de la tension artérielle** a beaucoup préoccupé les médecins non seulement sur son intérêt vrai, mais aussi sur la faisabilité de cette surveillance. Tous disent qu'il est possible de faire intervenir une infirmière à domicile par exemple ou location de matériel d'auto-mesure mais cela implique à la fois un coût important pour, selon eux, un bénéfice médiocre et aussi et toujours la compliance du patient.

Pour l'intérêt, l'auto-mesure peut avoir un avantage non négligeable : celui de faire disparaître l'effet blouse blanche. Une méta-analyse de 18 essais randomisés, chez 2 714 patients hypertendus, a comparé un suivi par auto-mesure, versus un suivi en cabinet médical ¹³⁹. En fin de suivi, la proportion de patients ayant une pression artérielle supérieure au seuil admis a été similaire, quel qu'ait été le suivi. L'incidence d'éventuels accidents cardio-vasculaires n'a pas été rapportée.

Pour le coût : pour la Sécurité Sociale, ces mêmes études ont montré que :

- Les pressions artérielles ont davantage diminué chez les patients suivis par auto-mesure que chez ceux suivis en cabinet médical, mais la différence de diminution a été faible.
- On peut fonder le diagnostic d'hypertension artérielle sur plusieurs prises de pression artérielle à domicile, après une analyse coût-efficacité dans le contexte de soins britanniques. Les options proposées sont soit un enregistrement ambulatoire de la pression artérielle toutes les demi-heures durant une journée en période de réveil, soit plusieurs prises de pression artérielle à domicile par auto-mesure : deux mesures à au moins une minute d'intervalle le matin et deux mesures le soir, pendant 4 jours à 7 jours (recommandations du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) britannique en 2011¹⁴⁰). Le NICE propose de mettre en œuvre ces mesures dès que la pression artérielle est d'au moins 140/90 mm Hg en consultation médicale. Le NICE considère que les tensiomètres automatisés oscillométriques ne sont pas fiables chez les patients dont le pouls radial ou brachial est irrégulier. Ces articles nous permettent de voir que l'auto-contrôle à domicile est tout aussi performant que le contrôle au cabinet. Les auto-mesures à domicile semblent utiles, aussi dans les situations de doutes, quant à la nécessité de modifier un traitement AH chez un patient hypertendu traité. L'enregistrement

ambulatoire de la pression artérielle des 24 heures est une autre option, sans avantage démontré sur l'auto-mesure et avec un coup plus élevé ¹⁴¹.

Cependant, nous en revenons toujours aux mêmes constatations de prescription d'AINS libre : Pourquoi surveiller la tension artérielle quand le traitement est prescrit par le médecin alors que quand le patient l'achète directement au pharmacien aucune précaution particulière n'est exigée ? A noter que sur un traitement AINS court, une majoration de la tension artérielle peut être mise en évidence et amener le praticien à majorer faussement le traitement anti-hypertenseur. Lors de l'arrêt de la prise d'AINS si la tension artérielle n'est pas recontrôlée et le traitement tensionnel adapté, on risque une hypotension et ainsi on majore le risque de chute chez la personne âgée.

Ce qui est étonnant dans ce travail, c'est que lors du troisième groupe Focus, les médecins disaient tous ne pas prendre de précautions particulières lors de l'introduction d'AINS, hormis la mise en place d'un traitement par IPP. Cependant, à la lecture des recommandations, il leur a paru évident de prendre en compte le traitement déjà en cours notamment les IEC ou les AVK. Cela rejoint une nouvelle fois le fait que pour les médecins expérimentés, la prise de décision dans le choix du traitement est globale et implicite. C'était tellement évident pour eux, qu'ils ne me l'ont pas précisé comme des précautions prises mais plutôt comme quelque chose de tacite. Peut-être aussi que je ne me suis pas assez bien exprimée lors de ma formulation de la question.

L'adaptation dose-poids est primordiale et c'est un point sur lequel les médecins font attention mais pas de façon spécifique aux AINS. Ils soulèvent le fait d'adapter également les doses aux conditions climatiques notamment lors de fortes chaleurs. Mais dans leur discours, et ce dans tous les groupes, il s'agit de pratiques générales, mais pas forcément propres à la prescription des AINS, aussi peut-on s'interroger sur le fait de savoir si cela est vraiment appliqué dans la pratique courante.

Un médecin dit avoir notion de ne pas mettre d'indoliques sans pouvoir expliquer pourquoi. Les gériatres eux excluent ce traitement d'emblée.

En somme, les recommandations sont dans l'ensemble plutôt non applicables pour eux lorsqu'on énumère les différents points exposés, mais paradoxalement les médecins les appliquent à leur propre insu par habitude, mais aussi par expérience. C'est la disparité d'accessibilité aux moyens de surveillance, que ce soit le laboratoire d'analyses ou le passage infirmier, qui remet en cause l'applicabilité des recommandations. Cependant, les médecins s'interrogent sur leur utilité et

une nouvelle fois, ils mettent en avant leur vécu et leur expérience afin de faire la part des choses entre la théorie et la pratique. Les jeunes praticiens quant à eux se forment cette expérience et par conséquent sont peut-être plus influencés par ces recommandations mais restent lucides quant à la possibilité de les mettre en place.

B. LES LIMITES ET LES BIAIS DE L'ÉTUDE

1. Population étudiée et constitution du corpus

La population étudiée est issue de groupe de pairs de la région lyonnaise, de gériatres de l'hôpital de Fourvière et de médecins généralistes du deuxième plateau du haut Doubs participant au même Formations médicales continues. Cela constitue un biais de sélection évident puisqu'il n'est en majorité pas neutre et a été recruté via mon carnet d'adresses. De plus, les médecins généralistes qui constituent ces groupes se forment régulièrement au vu de leur sélection, ce qui n'est pas la démarche de la majorité des médecins, aussi cela crée un nouveau biais car peu représentatif du corps médical en général.

Le premier groupe Focus a été constitué grâce à un envoi de courriel il est constitué de jeunes praticiens nouvellement installés, ce qui permet d'avoir un regard novateur sur la profession.

Le groupe Focus 3, a contrario, est majoritairement formé par des médecins généralistes expérimentés et qui se sont installés depuis de nombreuses années. Cette diversification permet d'obtenir une population plus pertinente, qui ne prétend pas pour autant être représentative. A cela s'ajoute le choix d'avoir fait un groupe référence de gériatres pour permettre une analyse extérieure complémentaire à celle apportée par les deux premiers groupes. La limite est aussi celle de la patientèle avec des pathologies et des seuils de dépendance beaucoup plus importants dans le cadre d'une hospitalisation en gériatrie par rapport au cas de suivi en cabinet de ville.

Les médecins du groupe 3 participent aussi aux mêmes FMC et donc peuvent se rejoindre sur des pratiques sous l'influence de cours en commun. Il en va de même pour les gériatres du groupe 2 qui ont eu les mêmes cours de capacité.

2. Cadre spatio-temporel

Les groupes Focus se sont déroulés de juillet à novembre, un soir de semaine pour les groupes focus 1 et 3 et un après-midi de semaine pour le groupe focus 2. Les deux premiers groupes ont pu donc se libérer de leurs obligations professionnelles avant de participer à la séance. Toutefois, pour les deux entretiens, nous avons choisi de nous réunir après un long week-end, aussi beaucoup de praticiens ont eu du retard et certains n'ont pu se libérer.

3. Biais liés à la méthode des groupes Focus

La technique des Focus groupes a pour but de sensibiliser le discours du groupe. Mais elle peut au contraire inhiber et restreindre le discours individuel : par timidité, par difficulté à prendre la parole lors de discussions animées, ou par crainte de mauvaises pratiques (différence de prise en charge avec les confrères). Ce sont les limites de cette méthode, par opposition aux entretiens individuels, qui permettent une expression plus libre, détachée de l'auto-censure liée à la peur du regard des autres membres du groupe. Cependant, il a bien été précisé, et ce à de nombreuses reprises durant les séances, que ce travail n'avait absolument pas pour but de juger ou de critiquer les pratiques des professionnels, mais plutôt de les comprendre et d'en débattre ensemble ; il a été aussi clairement demandé aux participants de ne pas porter de jugement sur les autres intervenants même en cas de désaccord mais plutôt d'argumenter leur propre point de vue. Comme les données devaient être retranscrites, il a été stipulé que l'identité des participants serait masquée sous un faux prénom. Outre ce fait, le groupe de pairs interrogé est habitué à confronter leur idées aussi ont-ils plus l'habitude de ce genre de pratique et ont par conséquent été plus à l'aise lors de ce travail.

4. Biais liés au modérateur et à l'observateur

Le modérateur n'était pas le même pour les trois groupes, de ce fait il se peut que les questions et interventions aient pu varier. Toutefois les questions et le déroulement des groupes avaient été au préalable préparés afin que ce biais soit limité. Le fait de connaître les participants de cette étude a permis que les intervenants participent plus librement, mais ce qui a finalement nécessité plusieurs recadrages de la part du modérateur.

5. Biais liés au recueil de données

La méthode choisie implique le chercheur : c'est sa propre sensibilité et expérience qui vont permettre aux interrogés de se sentir à l'aise. Cette implication constitue certainement un biais, mais également une condition à la richesse des données recueillies. « *S'entretenir avec quelqu'un est, davantage encore que questionner, une expérience, un évènement singulier (...) qui comporte toujours un certain nombre d'inconnues (et donc de risques) inhérentes au fait qu'il s'agit d'un processus interlocutoire, et non pas simplement d'un prélèvement d'information* »¹⁴².

6. Biais liés aux molécules choisies

Nous avons volontairement exclu l'acide acétylsalicylique pour des raisons de praticité et surtout que ce travail aurait certainement nécessité d'être centré sur cette propre prescription. Les médecins interrogés ont tous demandé s'il fallait l'inclure dans les réponses ou non.

VIII. CONCLUSION

La prescription d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens en médecine générale est quotidienne. Avec le vieillissement de la population, ce traitement va devenir de plus en plus fréquent chez les plus de 65 ans et nous demande ainsi une information éclairée sur cette pratique. D'ailleurs, ceci ne sera pas propre à cette classe médicamenteuse, mais à l'ensemble des prescriptions dans cette tranche d'âge.

Nous avons réalisé une enquête qualitative selon 3 groupes Focus (entretiens de groupe), regroupant 5 médecins gériatres et 11 médecins généralistes exerçant en cabinet. Les axes explorés au cours des entretiens étaient : les habitudes pratiques quant à la prescription d'AINS chez les plus de 65 ans : est-ce qu'ils en utilisent et comment (les précautions prises, la surveillance mise en place) ? Quelles sont leurs sources d'informations ? et enfin une discussion sur les dernières recommandations de l'ANSM.

Nous avons effectué une analyse groupe par groupe, puis transversale, des entretiens, permettant de dégager les principaux résultats suivants :

- Les différents médecins interrogés exercent dans des milieux radicalement différents : de l'hospitalier à la médecine rurale. Cela met en évidence une disparité des pratiques devant la difficulté d'accessibilité des soins entre autres.
- La population est vieillissante et la mise en garde principale est celle de la iatrogénie et des interactions avec une ordonnance souvent très dense. Il est alors important de se tenir informé et de prendre en considération les dernières recommandations.
- Le choix de la molécule employée est souvent davantage le résultat d'habitudes de prescription que d'un choix propre « adapté » au patient. Toutefois les médicaments utilisés sont souvent ceux qui ont une demi-vie courte et adaptés à cette population. La question de la prescription de topiques a été évoquée : tous les médecins sont d'accord sur le fait que ce pourrait être une alternative aux traitements per os.
- L'attache des patients à leur ordonnance a aussi soulevé chez les praticiens des différences selon leur lieu d'activité notamment avec des patients plus à l'écoute en milieu rural, ce qui facilite l'épuration du traitement. A contrario dans les cabinets de zones plutôt urbaines, les

médecins décrivent une difficulté pour modifier le traitement de base et un souci de prévention difficile à faire passer.

- Les recommandations sont dans l'ensemble critiquées, mais appliquées dans la majorité des cas. Se pose la question de l'intérêt de certains points notamment pour les AINS : la place de la mesure quotidienne de la pression artérielle et la surveillance de la fonction rénale surtout pour des traitements courts. Les médecins plus expérimentés misent plutôt sur leur expérience, tandis que les « jeunes » s'appuient quand même souvent sur les recommandations pour les orienter dans leur pratique.

Ce travail nous a permis de mettre en relief les disparités de pratiques selon le lieu d'exercice, l'expérience professionnelle et les sources d'informations. La médecine générale est donc une spécialité disparate et modulable à l'image du praticien.

Nous pouvons nous interroger sur les recommandations et la possibilité de les appliquer quel que soit le mode d'exercice. L'intérêt des groupes de pairs prend alors toute son ampleur, car ils permettent aux praticiens d'échanger et de comparer leur pratique et de pouvoir ainsi la moduler avec les conseils et le vécu de confrères.

Les AINS sont prescrits assez prudemment par les praticiens. Nous notons que les praticiens qui n'en prescrivent pas ou peu, ont cette démarche surtout par un manque de maîtrise de ces molécules et donc une gêne à leur mise en application. Les praticiens qui maîtrisent parfaitement les AINS et leurs contre-indications, ainsi que leurs effets secondaires, se permettent de pouvoir les prescrire plus facilement. Cependant, la deuxième catégorie de praticiens est le plus souvent des médecins exerçant en milieu hospitalier avec une surveillance plus aisée des patients.

Les AINS sont des molécules très performantes et très utiles dans le quotidien du médecin. Leur difficulté de prescription tient en deux points spécifiques : d'une part la connaissance parfaite de ces molécules complexes particulièrement dans la population étudiée dans ce travail, et l'éducation du patient très attaché à son traitement et leur responsabilisation face à ce médicament aux effets secondaires importants, pourtant vendu en libre-service. Les différents protagonistes (prescripteurs, patients, distributeurs et politiques) doivent donc s'accorder pour tenir le même discours face aux patients et surtout ne pas minimiser les risques de la prise de médicaments quels qu'ils soient.

Au décours de ce travail, nous pourrions envisager de réaliser une étude quantitative sur la surveillance de la TA et de la créatininémie lors de la surveillance du traitement court d'AINS en cabinet de médecine générale. Ainsi, il serait possible d'en apprécier la faisabilité et surtout mettre en évidence le bénéfice réel de cette surveillance.

ANNEXES

A. ANNEXE 1: CANEVAS D'ENTRETIEN

« Prescription des AINS chez les patients de plus de 65 ans en médecine générale »

Les AINS comptent parmi les médicaments les plus prescrits en France et dans le monde. Selon l'étude de Florent C. et Desaint B., il y a eu en 1988, 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 patients de plus de 65 ans.

En 2001, d'après les données du National Survey of Medical Prescription, Clinard F. estime que 30 millions d'individus en France utilisaient des AINS contre la douleur, les troubles musculo-squelettiques, les dysménorrhées, l'ostéoarthrite et les inflammations d'origine rhumatoïde. Cela représenterait 8 % de toutes les prescriptions des médecins français. Les médecins généralistes étaient responsables de 90 % de ces prescriptions. Ils sont non seulement les plus concernés, mais également au premier plan pour la prise en charge des personnes âgées, de plus de 65 ans, sous AINS. Pourquoi avoir choisi cet âge de 65 ans, car aucune recommandation propre à la prescription des AINS n'a été faite ? pour l'afssaps il s'agit de précautions à partir de 75 ans pour certaines spécialités comme la néphrologie ou la gastro-entérologie, ils préconisent une vigilance accrue à partir de 65 ans. J'ai donc voulu inclure les personnes dès 65 ans.

Le travail de thèse que nous proposons ce soir consiste à discuter de ces prescriptions selon votre propre pratique, afin de confronter vos conduites et vos ressentis quant à cette prescription.

Nous allons donc autour de questions pouvoir débattre de vos opinions.

1. Pouvez-vous décrire en quelques mots:
 - a. Quel est votre cadre d'exercice ?
 - b. Votre âge ?
 - c. Votre formation (DU, DIU...) ?

2. Avez-vous beaucoup de personnes âgées de plus de 65 ans dans votre patientèle ?
3. Prescrivez-vous des AINS dans cette population de personnes ?
 - a. Prenez-vous des précautions particulières lors de l'instauration du traitement ?
 - b. Pourquoi ?
 - c. Est-ce que les choix de la classe d'AINS à une importance, est-ce un point sur lequel vous faites attention ?
4. Quelle surveillance mettez-vous ou mettriez-vous en place lors de l'introduction d'un tel traitement ?
5. Vous êtes-vous déjà posé la question de cette surveillance et vous êtes-vous déjà documenté sur ce sujet ?
 - a. Si oui: comment ?
 - b. Si non: pourquoi ?
6. Selon les recommandations HAS :
 - a. *réduire les doses en fonction du poids,*
 - b. *éviter les molécules à demi-vie longue,*
 - c. *éviter les indoliques qui augmentent le risque de chutes (demi vie 75 heures !),*
 - d. *s'assurer impérativement que la clairance de la créatinine est supérieure à 30ml/min avant de commencer le traitement soit avoir une clairance qui date de moins de 1 an,*
 - e. *prescrire un protecteur gastro- duodéal efficace,*
 - f. *surveiller la pression artérielle si le sujet est hypertendu, ainsi que la prise de poids et la survenue d'oedèmes des membres inférieurs. Surveillance de la TA journalière durant le traitement.*
 - g. *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).

Que pensez-vous de ces recommandations ?

B. ANNEXE 2 : RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT

- Comme tous les médicaments, les AINS exposent à des effets indésirables pouvant être graves, en particulier gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux.
- Le choix d'un AINS repose sur la prise en considération :
 - des facteurs de risque individuels du patient,
 - du profil de sécurité d'emploi propre à chaque AINS,
 - des préférences personnelles du patient.
- Il est recommandé de :
 - utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible,
 - en cas de douleur chronique, réévaluer régulièrement la nécessité et l'efficacité du traitement par AINS, qui n'est que symptomatique,
 - ne pas associer deux AINS.
- Tous les AINS sont contre-indiqués en particulier en cas de :
 - ulcère gastro-duodéal évolutif,
 - antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (au moins 2 épisodes objectivés),
 - insuffisance hépatocellulaire sévère,
 - antécédents de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS,
 - insuffisance cardiaque sévère,
 - insuffisance rénale sévère,
 - grossesse (voir ci-dessous).
- Certains AINS ont par ailleurs des contre-indications spécifiques en raison de leur profil de risque particulier :
Les coxibs et le diclofénac sont contre-indiqués en cas de :

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

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

- Femme enceinte

Tous les AINS sont contre-indiqués dès le début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée).

Les coxibs (célécoxib, étoricoxib, parécoxib) sont contre-indiqués pendant TOUTE la grossesse.

- Sujet âgé

Il est recommandé de prendre en compte le risque accru d'effets indésirables graves du fait des comorbidités fréquentes, de la polymédication qui expose à des risques d'interactions médicamenteuses et d'un terrain fragilisé.

Les AINS, y compris l'aspirine, inhibent les isoformes 1 (COX-1) et 2 (COX-2) de la cyclo-oxygenase.

Les deux isoformes de la COX permettent schématiquement la synthèse de prostaglandines aux propriétés différentes :

- la COX-1 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines participant à la protection de la muqueuse gastro-duodénale et à l'agrégation plaquettaire (effet pro-agrégant) ;
- la COX-2 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines impliquées dans la réaction inflammatoire et dans l'agrégation plaquettaire (effet anti-agrégant) ;
- la COX-1 et la COX 2 sont aussi responsables de la synthèse de prostaglandines qui contribuent à la régulation de l'hémodynamique intrarénale, dans le but de maintenir la perfusion glomérulaire.

Le profil de sécurité d'emploi des AINS dépend du rapport d'affinité pour ces 2 isoformes. Une action préférentielle sur la COX-2 augmente le risque de complication cardio-vasculaire et une action préférentielle sur la COX-1 augmente le risque de complication au niveau du tube digestif.

Avant de prescrire :

- Evaluer le risque digestif

Les facteurs de risque incluent : sujet âgé, antécédent de lésion gastro-intestinale (ulcère, hémorragie, perforation), comorbidité, certains médicaments.

Les AINS doivent être prescrits et utilisés avec prudence en cas d'antécédents de

maladie inflammatoire chronique des intestins (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn).

- Evaluer le risque cardiovasculaire

Les AINS peuvent favoriser :

- une rétention hydrosodée

Ce risque doit être pris en compte tout particulièrement chez les patients présentant des antécédents à type d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, de dysfonctionnement ventriculaire gauche, d'œdèmes.

L'étoricoxib est associé à une hypertension artérielle plus fréquente et plus sévère qu'avec les autres AINS et est donc contre-indiqué chez les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée.

- une faible augmentation du risque thrombotique artériel, particulièrement à posologie élevée et lors d'utilisation au long cours.

En conséquence, une évaluation approfondie avant la décision de prescrire un AINS est nécessaire en cas de : hypertension artérielle non contrôlée, insuffisance cardiaque congestive, cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou pathologie vasculaire cérébrale, facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme...).

L'augmentation du risque cardiovasculaire sous coxib concerne plus particulièrement les sujets ayant des antécédents récents (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

- Evaluer le risque rénal

Les AINS sont susceptibles d'induire une insuffisance rénale aiguë par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Il convient donc d'être particulièrement attentif aux sujets ayant un risque d'hypovolémie, une altération de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque non compensée ou des troubles hépatiques.

Les AINS sont déconseillés chez les sujets à risque d'insuffisance rénale fonctionnelle (sujet âgé, hypovolémique), sauf cas exceptionnel qui nécessite alors une surveillance biologique.

- Evaluer le risque global dans la population à risques des sujets âgés

Le risque accru d'effets indésirables, notamment d'hémorragie, de perforations digestives potentiellement fatales et d'insuffisance rénale, doit être pris en compte. Les comorbidités fréquentes et la polymédication qui expose à des risques d'interactions médicamenteuses sont des facteurs de risque.

Lors de la prescription

Le choix d'un AINS repose sur la prise en considération des profils de sécurité propres à chaque AINS, des facteurs de risques individuels du patient et de ses préférences.

- Respecter les indications

Tous les AINS n'ont pas les mêmes indications. Ces indications reflètent les pathologies dans lesquelles l'efficacité de chaque molécule a été démontrée. Il est donc important de les respecter.

- Informer systématiquement le patient des risques liés à l'utilisation des AINS et des précautions à suivre en cas d'automédication.

- Ne pas traiter au long cours de façon systématique

En dehors des manifestations symptomatiques d'arthrose, de rhumatisme inflammatoire ou d'arthropathie microcristalline, la poursuite du traitement par AINS ne se justifie pas.

Dans tous les cas, il est recommandé de réévaluer régulièrement la nécessité et l'efficacité du traitement symptomatique par AINS.

- Prescrire et utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible
- Respecter les contre-indications

C. ANNEXE 3: Groupe focus 1

Emilie: Bonsoir à tous

Je vous remercie tout d'abord d'avoir accepté de participer à ma thèse qualitative sur la prescription des anti-inflammatoires.

Cela vous dérange-t-il que je vous enregistre ? (non !) Je vous en remercie.

Nous nous sommes posé la question de la prescription des anti-inflammatoires en médecine générale, puisque ils sont une catégorie de médicaments qui est très prescrite en France et dans le monde, alors j'ai des chiffres à vous donner de plusieurs études mais qui datent un peu, notamment en 1988 et qui notaient plus de 24 millions de prescriptions et 60 millions de boîtes d'anti inflammatoires distribuées rien qu'en France et 50 pourcents de ces chiffres étaient destinés à des gens de plus de 65 ans. Donc en fait on se posait la question de savoir si c'était dans vos habitudes de prescrire ce genre de molécule, comment les médecins généralistes en cabinet pouvaient appréhender ces prescriptions, donc ce travail de thèse consiste plutôt à discuter des prescriptions selon votre pratique, afin de les confronter aux recommandations qui ont pu être proposées.

Ce que je vous propose dans un premier temps c'est peut-être de faire un tour de table pour vous présenter en quelques mots, de décrire où vous exercez, quel est votre âge et si vous avez une formation complémentaire comme des diplômes universitaires ou des DU. Qui veut commencer ?

- Cloé, médecin généraliste, collaboratrice depuis 8 mois à Trévoux. J'ai fait une formation mais qui n'a pas beaucoup de valeur pour l'instant, j'ai fait un AU d'anatomie et criminalistique et j'envisage d'enchaîner avec la capacité de pratique médico-judiciaire l'année prochaine, pour les deux prochaines années, voilà. J'ai 33 ans.
- Jérémy, 34 ans, j'ai été jusqu'à peu de temps collaborateur à Hance et maintenant je suis remplaçant à Trévoux cet été. Je suis médecin généraliste ; des DU ou des DIU, j'ai fait un DU d'épidémiologie, épidémiologie « démarche infectieuse et épidémiologie » et d'autres petits DU de temps en temps. « d'autres, c'est-à-dire ? » d'autres : j'ai fait un DU sur la vaccinologie thérapeutique anti-infectieuse des maladies infectieuses et un master d'épidémiologie et de maladies infectieuses.
- Léa, j'ai 30 ans, je suis collaboratrice libérale depuis un an et demi dans une maison de santé pluridisciplinaire en zone urbaine sensible à Villefranche, et je suis aussi chef de clinique à l'université au département de médecine générale et donc j'ai fait un master culture et santé, philosophie et sciences humaines rapportés à la médecine et je n'ai pas d'autre formation spécifique.
- Inès, j'ai 31 ans, je suis installée depuis 2 mois ½, avant j'étais collaboratrice, je suis installée dans le sud-est de Lyon à Simandre, c'est vers st symphorien d'ozon, je n'ai pas de

DU, mais je suis rattachée en gynécologie obstétrique en consultations prénatales à la Croix Rousse depuis le début de l'année. (tu as été collaboratrice à l'endroit où tu t'es installée ?) Non, j'étais collaboratrice dans le Beaujolais. (tu es toute neuve dans l'installation ?) oui oui ! dans un secteur que je ne connaissais pas, pour raisons personnelles, rapprochement de conjoint, voilà (ça a son importance au niveau de la patientèle)

Justement vous parlez de la patientèle, ça fait quand même plusieurs mois que vous êtes installée, est ce que vous avez beaucoup de personnes de plus de 65 ans dans votre patientèle ?

- Cloé : non pas beaucoup, j'ai beaucoup d'enfants, et de femmes jeunes
- Jérémy : ça va être pareil, une patientelle assez jeune avec pas mal d'enfants et des couples jeunes, moins de 65 ans (et vous voyez quand même des plus de 65 ans ?) Oui ça nous arrive de voir des plus de 65 ans, oui oui, mais en majorité des jeunes
- Léa : moi exactement pareil, j'ai une patientèle jeune, je n'ai pas repris de patientèle existante, femmes, enfants, ceci est la dominante dans mon activité.
- Ines : moi j'en ai des patients de plus de 65 ans, là j'ai du mal à avoir du recul sur 2 mois ½, à Belleville j'en avais aussi, ça fait partie de mon activité, peut être un tiers, mais en début d'activité ça n'est pas très significatif.

Vous avez senti un changement par rapport à Belleville justement ?

- Inès : une population un peu moins sociale, mais en matière de répartition de tranche d'âge, non pas vraiment de changement.

Justement le thème d'aujourd'hui c'est justement la prescription d'anti-inflammatoires chez les plus de 65 ans, cela dit même si c'est une activité que vous ne pratiquez pas souvent, j'ai envie de dire pas beaucoup en cabinet, vous avez peut-être quelques notions et est-ce que vous prendriez des précautions particulières si vous prescrivez des anti-inflammatoires chez des personnes de plus de 65 ans et si vous prenez des précautions, pourquoi ? (Est-ce qu'il vous arrive d'en prescrire d'abord ?)

- Cloé : oui il m'arrive d'en prescrire. Pour les précautions d'emploi, je vais surtout demander les antécédents au niveau digestif-gastrique, s'il y a eu des antécédents d'ulcère gastrique, duodénal, des hémorragies, les allergies, et éventuellement les traitements déjà existants pour voir les interactions et puis souvent je pose la question toute simple de savoir s'ils en déjà ont, ou s'ils en ont eu récemment, comment ça s'est passé, la tolérance, si ça s'est bien passé et aussi l'indication, si je la maintiens ou pas en fonction de tout ce qu'ils me disent. (dans quelles indications ?) ça va être les indications comme les douleurs articulaires, des lombalgies, des rachialgies, des choses comme ça, très rarement pour l'orl, pour des

indication orl infectieuses c'est très rare, essentiellement les indications rhumatologiques. (rhumatologiques ? arthrose ?) Alors pas forcément ça va être dans les poussées inflammatoires, les douleurs plus aiguës qui en général n'ont pas été calmées par des antalgiques pallier 1, pallier 2 éventuellement et quand il y a une poussée aiguë, pas pour l'arthrose au long cours en général, des prescriptions le plus court possible, en général je tourne à 5 – 7 jours grand maximum, souvent je note 5 sur l'ordonnance, je me dis que s'ils veulent en faire plus ils en feront toujours plus, alors je note 5 jours (jamais pour un traitement au long cours ? jamais ?) Très rarement, déjà je n'ai pas beaucoup de patients alors toujours un peu aux mêmes, mais non, les anti-inflammatoires au long cours non. Je n'en ai pas instauré jusqu'à présent, un peu par peur aussi. Alors des fois, j'ai vu des patients qui en avaient, j'en ai prescrit en renouvellement, mais instauré non. (par peur c'est-à-dire ?) Parce que les anti-inflammatoires au long cours je ne maîtrise pas bien, tous les effets secondaires, les interactions, donc c'est vrai, je n'instaura pas et j'ai réussi à me débrouiller sans, jusqu'au jour où je serai peut-être un peu coincée et à ce moment-là passer la main à un rhumatologue et lui demander son avis, ou si c'est une prescription qu'il initie, ça me forcera un peu à la renouveler, mais moi je ne l'instaurerai pas (tu les instaures donc au plus court ?) Oui (d'accord). (et quel type d'anti-inflammatoire ? quel nom ?) quelle molécule ? ketoprofène, diclofénac, essentiellement.

Ça a une importance pour vous le choix de la molécule ou justement vous prenez par habitude ces deux catégories ?

- Non après je vois si j'utilise du LP à libération prolongée ou pas ? entre diclofénac et volt arène il n'y a pas forcément de grosse importance, c'est plus la forme LP ou pas. (c'est plus la forme qui fait, pas la molécule ? l'ibuprofène non ?) Ibuprofène, si, si, je m'en sers, même plus facilement je crois. (plus facilement ? tu as moins peur ?) oui, je le manipule plus l'ibuprofène pour justement les patients plus jeunes. (Nicolas, il est quand même en délivrance libre l'ibuprofène), oui on peut déjà l'utiliser sans nous. (ça n'est pas parce que l'ibuprofène est anti-inflammatoire on le prescrit quand même). Tout à fait je le prescris comme un anti-inflammatoire (et même à 200) Oui même à 200, ça peut m'arriver.
- Jérémy : moi le plus possible, j'essaie d'éviter d'initier le traitement anti-inflammatoire aux sujets de plus de 65, voire 70 ans, ça dépend aussi de l'âge physiologique des gens. Ça m'est essentiellement déjà arrivé d'en reconduire pour un traitement déjà engagé pour des patients âgés. Ce à quoi je fais attention, en dehors des problèmes gastriques, c'est d'une part à leur tension, un patient qui a une tension élevée je ne lui prescris pas d'anti-inflammatoire, mais cela d'une manière générale même s'il est plus jeune, je fais attention au traitement qui est associé. Pour un patient âgé, même si je dois reconduire le traitement, qui a un IEC ou un diurétique, je ne lui prescris pas d'anti-inflammatoire, je lui dis qu'on switche et je suis super embêté quand j'ai des patients qui arrivent avec effectivement des lombalgies ou des lombalgies en garde, que tu ne connais pas, tu n'as aucune idée de leur fonction rénale, des fois tu n'as même pas leur prescription, leur thérapeutique, quel antalgique utiliser, j'essaie du coup de ne pas prescrire des anti-inflammatoires, de rester sur des palliers 1 ou voire des palliers 2, j'utilise comme classe d'anti-inflammatoires, principalement 4 : l'ibuprofène, du diclofénac, du naproxène de plus en plus et du kétoprofène, mais plus chez les gens jeunes. Chez des gens âgés ça serait le diclofénac, notamment chez des patients arthrosiques pour

des douleurs au long cours, je l'ai fait, même si je n'aime pas le faire (et l'hypertension ? souvent on trouve des tensions limites : 15, l'hypertension traitée ou pas équilibrée ?) non l'hypertension traitée, je regarderais les molécules, pour moi c'est essentiellement un risque rénal, surtout chez des patients âgés, donc IEC et diurétiques, après il se trouve que j'ai eu une rhumato au téléphone il n'y a pas longtemps pour une patiente de 68 ans, je pensais au départ à une entorse du ligament interne du genou, mais en fait c'était plus une ostéonécrose et la rhumato me disait au téléphone, non, elle a plus de 65 ans, ne prescrivez pas d'anti-inflammatoires, risque cardio vasculaire. Je dis oui mais elle a un rein qui fonctionne parfaitement etc, elle m'a dit non non chez les personnes âgées c'est plus un risque cardio-vasculaire qu'un risque rénal, chose à laquelle je n'étais pas très alerté et maintenant du coup, je fais un peu plus attention.

- Léa : je suis assez d'accord avec un certain nombre de choses qui ont été dites (toi, qu'est-ce que tu fais, toi ?) ce que je fais, moi, je me pose la question de savoir si il y a un bénéfice à avoir des anti-inflammatoires, et je dirais que bien souvent la réponse est non, en tout cas, au long cours je n'ai jamais eu de situation où il y a un intérêt pour moi avec le patient, donc tout traitement au long cours que j'ai eus, je les ai arrêtés, pour mes patients depuis que je suis installée, et sinon j'en prescris rarement, je dirais en durée courte ça peut aller de 5 à 10 jours, mais 10 jours ça serait un renouvellement, sur une deuxième consultation en prolongation et en deuxième intention si un antalgique n'a pas été suffisant dans une poussée d'arthrose, une aggravation des douleurs d'arthrose des choses comme ça et avec les contre-indications qu'on a pu évoquer et que je ne vais peut-être pas relister (si si, vas-y, quelles sont celles qui te viennent en tête et auxquelles tu fais attention ?) on a parlé des anti-inflammatoires non stéroïdiens mais c'était ça la question, on ne parle pas de la cortisone ? la fonction rénale d'une personne de plus de 65 ans, on n'a pas parlé de la protection gastrique qui pour moi est quelque chose d'associé dans une prescription d'anti-inflammatoires pour une personne de plus de 65 ans (systématiquement ?) oui. Les traitements associés notamment les diurétiques, les IEC, les ARA2, mais aussi tout traitement qui pourrait avoir une répercussion rénale si déjà on a quelqu'un à qui on a donné une posologie adaptée peut être que je n'en rajouterais pas un deuxième qui peut avoir une répercussion sur la fonction rénale. (jusque-là on n'a pas parlé des anticoagulants, mais bon...) oui et puis voilà je ne sais pas que dire de plus de tout ça, ça n'est pas un médicament qui a plus de bénéfices que de risques souvent, en tout cas pas sur le long terme. Sur le court terme, rarement ça peut permettre de passer un cap par exemple d'attendre un rendez-vous chez le kiné, c'est une bonne fonction pour quelqu'un chez qui les antalgiques pallier 2 ne sont pas suffisants, n'a pas forcément envie de rentrer sur un traitement à la morphine et on a 3 semaines de délais pour aller chez le kiné, prendre 5 jours d'anti-inflammatoires, ça peut soulager les gens et d'aller jusqu'au rendez-vous et d'avoir d'autres façons d'être soulagés, sans risque (quelle molécule utilises-tu ?) Plutôt l'ibuprofène en première intention je dirais et après ceclofénac, diclofénac, mais plutôt l'ibuprofène.

- Inès : chez les personnes âgées je me pose toujours des questions, mais en général j'ai assez d'alarmes pour ne pas aller prescrire... chez les personnes âgées que j'avais à Belleville, c'était tous des diabétiques, ils étaient tous sous AVK, en général j'avais trop de contre-indications pour les prescrire, donc j'avais à gérer les douleurs arthrosiques par d'autres moyens, là je vais peut-être avoir des patients âgés en meilleure santé, donc avec des fonctions rénales normales, pas de diabète et tout ça, et des douleurs arthrosiques. Donc, je pense que j'en ai déjà prescrit et que je serai amenée à en prescrire encore. En général, moi c'est surtout au niveau cardio-vasculaire, le diabète qui me fait réfléchir, bien sûr je regarde s'il y a une biologie récente avec une fonction rénale, les traitements déjà pris, c'est vrai qu'un traitement pour la tension, il faut voir quelle molécule c'est, de quand ça date, et puis les comorbidités, mais c'est vrai que ça me fait fortement réfléchir, si il n'y a vraiment pas de comorbidités, et une poussée d'arthrose, j'ai quand même tendance à utiliser des AINS, mais c'est vrai que sur une durée courte de 5 à 10 jours maximum, j'utilise plutôt de l'ibuprofène en première intention et du diclofénac en deuxième intention, je voulais essayer de prescrire du naproxène puisque ce sont les recommandations, mais je n'en ai pas bien l'habitude, il y a pas mal de dosages différents, et je ne savais pas trop le manipuler en fait, ça m'avait un peu repoussé (Léa : les habitudes de prescriptions nous entraînent un peu, moi je sais que je me suis fait la même réflexion mais que je ne suis pas encore passée à l'action parce que j'ai l'habitude de prescrire l'ibuprofène et qu'on se laisse entraîner par l'habitude). Après, c'est vrai que quand les patients vous disent j'ai déjà pris de l'ibuprofène, voilà on a plus tendance à donner du diclofénac, le kétoprofène je pense que je ne le prescris pas chez les gens âgés, je le prescris plus chez les gens jeunes qui ont des migraines par exemple, j'ai plus tendance à le prescrire, mais non, pas chez les gens âgés. Et pour les traitements au long cours, je crois que j'en ai rarement vus à l'INS, c'était plutôt de la cortisone, je n'en ai jamais renouvelé, les traitements au long cours c'était plutôt pour des spondylartrites ankylosantes mais c'était chez des jeunes. Il y a encore des coxibs qui traînent sur les spondylarthrites ankylosantes, sur l'arthrose des gens j'en ai vu. Voilà je pense avoir à peu près fait le tour de la question. C'était dans le cadre d'un changement de médecin traitant, et c'est quand même un cadre qui est facile pour proposer de changer de cap je dirais, c'est facilitant, c'est un moment où les personnes sont elles-mêmes dans une demande de changement ou si c'est pas forcément un choix d'avoir changé de médecin traitant, si le médecin est parti à la retraite, c'est un peu différent, mais si ça ne leur convient pas, éventuellement on ne les revoit pas. C'est une réalité, voilà. Mais disons que ça serait peut-être une des premières choses que je proposerais en arrêt sur une ordonnance un peu chargée, un anti-inflammatoire, un coxib au long cours, ça serait ici le principal en terme de bénéfice-risque pour le patient. Et du coup, non, je n'ai pas eu de souci pour arrêter, d'autant plus que ce qui s'est passé, c'est ce que j'avais dit à savoir qu'il n'y avait pas de différence sur la douleur avant et après.

Emilie: Est-ce que, si un patient a l'habitude d'un anti-inflammatoire, vous qui avez fait des remplacements avant, si par exemple vous avez fait un remplacement pour deux mois, que leur répondez-vous ? Est-ce que c'est facile pour eux d'entendre que les anti-inflammatoires peuvent avoir des répercussions ?

- Jérémy : honnêtement la plupart des patients âgés qui prennent des anti-inflammatoires au long cours, ceux que j'ai vus, disent qu'ils ne fonctionnent pas sans leurs anti-inflammatoires. Ou alors ils disent oui, j'en prends très peu, j'en prends juste trois par semaine, mais les matins où ça ne marche pas, de toute façon le doliprane ne me fait plus rien, c'est le paracétamol ne me fait plus rien, j'en prends trois par jour et après c'est pas si facile, parce que passer un pallier 2 il y a aussi des effets secondaires chez les personnes âgées, c'est pas évident, en général, ceux que j'ai renouvelés, c'est des personnes qui sont très attachées à leur anti-inflammatoires dans leur ordonnance et dans ce cas-là, je leur renouvelle (et tu discutes à chaque fois avec eux l'intérêt de l'anti-inflammatoire ? est-ce que tu leur parles des dangers potentiels ?) alors, oui je discute chaque fois avec eux, la question que je leur pose déjà c'est à quelle fréquence ils en prennent ? est-ce que vraiment ça les soulage ? est-ce qu'on ne pourrait pas arrêter ? (s'ils connaissent ces inconvénients). C'est vrai que je ne les informe peut être pas assez des inconvénients des anti-inflammatoires.

- Léa : moi j'ai l'impression que les patients ils ont une méconnaissance des risques rapportés au traitement, et c'est vrai que le fait d'en parler avec eux, ça les amène aussi à reconsidérer la balance entre ce qu'ils y gagnent et ce qu'ils risquent avec le traitement, et c'est éventuellement plus facile, ça peut être un argument car il y a quand même énormément de personnes qui ont une prescription sans jamais savoir, qui tombent des nues du fait qu'il peut y avoir un risque rénal, c'est des choses qu'elles ignorent complètement.

Emilie: J'ai plein de questions : est-ce que la forme de la prescription, par exemple le flector gel, ça les personnes âgées en ont souvent, ça vous interpelle comme forme d'anti-inflammatoires, c'est quelque chose que vous renouvelez facilement ou au contraire est-ce que vous en reparlez avec eux, est-ce qu'il y a des risques pour vous ?

- Jérémy : les anti-inflammatoires locaux, moi je les utilise très souvent, y compris chez les personnes âgées, je sais qu'il y a quand même pas mal de réactions allergiques ou toxiques, toxidermies, je les utilise quand même, les gens âgés ne sortent pas beaucoup de chez eux, ne s'exposent forcément au soleil non plus, c'est une pommade comme une autre, qui fait passer un peu les choses justement, ça évite de prescrire des anti-inflammatoires per os, et souvent j'essaie de switcher les anti-inflammatoires per os par des anti-inflammatoires locaux.

- Léa : je suis bien d'accord avec ce qui vient d'être dit, je ne le vois pas sur le même niveau de risque qu'un anti-inflammatoire per os du tout et que j'en prescris régulièrement et que s'il faut négocier sur une ordonnance sur quelque chose qu'il a depuis longtemps, ce n'est

pas ça que j'attaquerais en premier, par rapport au bénéfice risque pour le patient. Et qu'alors là il peut y avoir des attachements très fort des patients sur ces traitements là, ce que j'essaie d'estimer avec eux, c'est la consommation : est-ce que c'est un tube par semaine ou un tube tous les six mois, ça n'est pas exactement la même chose.

- Inès : je suis assez d'accord avec ce qui vient d'être dit, c'est vrai que je me pose la question de la réelle efficacité par rapport à l'effet placebo de ces traitements. Moi chaque fois que j'en mets, j'insiste vraiment sur le risque de réaction cutanée au soleil, même en hiver j'en parle et puis je sais que ça peut déstabiliser l'INR quand même pour des patients sous AVK, ça m'est arrivé d'ailleurs. Après si on sait qu'on a un INR qui est bien contrôlé, que ça fait longtemps qu'il est prescrit, bon on surveille quand même régulièrement mais il faut quand même être attentif à ça, après en terme de risque cardiovasculaire ou de risque rénal, je pense que s'il y a une fonction rénale très altérée, je ne le mettrais pas quand même. Mais c'est vrai que chez les patients âgés on a plutôt tendance à le prescrire.
- Jérémy : c'est vrai que les anti-inflammatoires locaux, pendant la grossesse par exemple, tu ne les prescrites pas ? donc il y a bien un passage systémique (à 65 ans !), les grossesses de 65 ans sont quand même assez rares, c'était juste un aparté ! c'est pour ça que je n'hésite pas à les prescrire chez une patiente de plus de 70 ans ... qui est enceinte !
- Cloé : c'est vrai que je les prescrites assez facilement et pour le coup je les renouvelle aussi assez facilement, toujours en précisant sur l'ordonnance et en leur rappelant de ne pas s'exposer au soleil, leur demander s'il y a une bonne tolérance cutanée, si la peau est pas abîmée en regard et effectivement pour une insuffisance rénale sévère je ne le mettrais pas.
- Inès : Juste je veux rajouter que je ne prescrites pas de kétoprofène local, donc si jamais ils sont sous kétoprofène local, je switche pour du diclofénac local.
- Léa : je suis d'accord avec ça et je pense que c'est important de toujours rappeler, même chez les personnes dont on imagine qu'elles ne sortent pas, on ne connaît pas toujours exactement la vie des patients et moi je m'étais fait piéger chez des patientes voilées, qui avaient un jardin dans lequel elles n'étaient pas voilées et qui étaient bien brûlées après et le pharmacien aussi d'ailleurs, on s'est fait piéger à deux, donc depuis je suis plus vigilante sur l'information sur les risques sur ces traitements (tu veux dire quelque chose ?)
- Jérémy : je voulais dire que j'en avais discuté avec une copine qui était dermatologue, qui elle mettait tous les anti-inflammatoires locaux dans le même sac, avec tous une réaction

élevée de risques allergiques de photo-toxicité, le kétoprofène peut être plus, ça n'est pas du tout non plus celui que je prescris.

- Inès : tu sais quand même qu'ils l'ont retiré du marché et que c'est par un procès qu'il a été remis, donc...

Emilie: Justement vous avez déjà parlé beaucoup des mises en garde avant de mettre le traitement, est ce que vous mettez en place une surveillance particulière une fois que vous avez introduit le traitement ?

- Inès : c'est vrai que comme ce sont des traitements courts, je ne pense pas que je vais mettre une surveillance particulière, outre la surveillance d'écho-morbidité normale, parce qu'après, c'est plus revoir les gens de toute façon par rapport à la douleur, si le traitement a été efficace, réévaluer les choses, donc je dirais plutôt une surveillance clinique, mais pas biologique en tout cas, sauf effets secondaires particuliers (sur un traitement de 10 jours par exemple tu revois les gens pour surveiller quoi ?). moi en général je mets des traitements d'une semaine, soit 5 à 7 jours, je ne les revois pas systématiquement, sauf sur les douleurs d'arthrose où on est amenés à les revoir parce que ça ne va pas mieux, donc je les revois si ça ne va pas mieux et à ce moment-là se pose la question de prolonger le traitement ou pas. A ce moment-là, on regarde un peu les problèmes cutanés, s'il y a des œdèmes, la tension, les douleurs, l'aspect local, on recherche des signes infectieux, des signes d'insuffisance rénale, des choses au niveau cardiaque, etc, par rapport au bilan systématique, que je ferais (chaque fois tu fais cette ...) si j'ai une personne âgée à qui j'ai mis des anti-inflammatoires que je revois au bout de 5 jours, une semaine parce que ça ne va pas mieux, je vais prendre la tension, écouter le cœur, regarder qu'il n'y ait pas d'œdème, faire un point et regarder la douleur, et regarder au niveau cutané comme c'est, s'il n'y a pas eu de surinfection. Je sais qu'une fois, c'était une patiente, pas une patiente âgée, une patiente de 50 ans, qui avait eu des corticoïdes, je ne crois pas que c'est moi qui les avais mis, pour une douleur arthrosique, elle faisait des vrais œdèmes des jambes, c'est la cortisone tout ça, mais une patiente qui avait une fonction rénale totalement normale, mais voilà...je pense qu'il faut aussi revoir ça.
- Léa : de toute façon, il y a une fragilité rénale du fait de l'âge et la fonction rénale est éventuellement altérée, mais ça peut être un effet totalement aléatoire lié au médicament. Quelqu'un qui n'a pas de risques peut avoir un effet secondaire du traitement. J'avais l'impression que la question était est ce qu'on faisait une créatinine de contrôle ? (qu'est-ce que tu fais ?)

Emilie: Est-ce que vous mettez en place une surveillance particulière à l'introduction du traitement ?

- Léa : je ne prescrirais pas en amont si je n'ai pas une créatininémie récente à une personne âgée, donc éventuellement je prescrirais une créatininémie en même temps, avec éventuellement la possibilité de rappeler pour interrompre le traitement, s'il a été commencé sur une prise. Et le contrôle : ça m'arrive rarement de prescrire un contrôle de créatininémie, ça serait si j'ai prescrit malgré des facteurs de risques en fait, et là je n'ai pas d'exemple en tête. Mais si vraiment j'ai évalué que sur une clairance abaissée pour une raison particulière il y a un bénéfice à avoir vraiment des anti-inflammatoires quelques jours, je prescrirais une créatininémie de contrôle et sinon je ferais un examen si les gens reviennent, mais je ne vais pas les reconvoquer pour cette raison-là. Si je les revois et si éventuellement il y a une prolongation de traitement ou si de toute façon je les revois pour évaluer la douleur ou quelque chose comme ça, je vais reprendre la tension (mais tu le fais systématiquement ça ?) oui je le fais systématiquement (donc ça n'est pas spécialement pour donner des anti-inflammatoires ?) non mais ça a quand même ce sens-là dans ce cadre-là, c'est-à-dire on ne prend pas la tension rituelle comme on prend la tension pour surveiller quelque chose en particulier. Moi je pense que j'y porterais une attention du fait du contexte d'anti-inflammatoires. Après il y a aussi tous les symptômes gastriques, qui reviennent quand même plus souvent je dirais, donc ça les patients je les alerte aussi là-dessus, donc si je les revois, ils peuvent revenir pour ça éventuellement et interrompre le traitement parce que cela fait partie des consignes de reconsultation s'ils sont très gênés par des douleurs, d'arrêter le traitement et de reconsulter en fonction de comment ils se sentent (et toi qu'est-ce que tu fais Nicolas ?)
- Jérémy : c'est vrai que pas de surveillance particulière, mais j'y réfléchissais à mesure et c'est quand même des traitements que j'essaie d'éviter chez des personnes âgées (est-ce que c'est parce que vous en prescrivez peu que vous ne faites pas de surveillance ou alors vous n'y pensez pas ?) non, parce que j'ai pas vraiment de patients auxquels je pense à qui j'ai prescrit des anti-inflammatoires, alors je mettrais peut être la barre pas à 50, mais à 70, voilà et à moins de 65 ans, enfin entre 65 et 70, je n'ai pas prescrit de surveillance particulière (65 ans, d'accord... sur 10 jours tu ne fais rien ?) non, moi chez les jeunes je prescris parfois bien plus que 10 jours, mais les jeunes de 64 ans, mais ça sort du cadre ! parfois ils ont des grossesses ! non entre 65 et 70 c'est vrai que je ne prescris pas vraiment de surveillance.
- Cloé : moi pareil, au niveau de la créat., je vais voir si j'en ai une récente au niveau du dossier, on va dire 6 mois et si effectivement si j'en ai une qui remonte à plus d'un an ou des fois voire bien pire, je vais avoir tendance à profiter de l'occasion pour refaire en même temps et surveiller le traitement, après je leur pose souvent la question de la tolérance digestive parce que c'est vrai que j'ai assez peu tendance à prescrire des IPP pendant ce temps, en leur disant que s'ils le prennent bien en mangeant, s'ils ont la moindre douleur, le moindre pépin gastrique, je ne cherche pas à comprendre et ils arrêtent et puis je réévalue l'indication mais bien souvent, même s'ils ont encore mal, je vais peut-être là envisager éventuellement, soit un pallier 2, soit le kiné, enfin d'autres choses plutôt que de renouveler, c'est très rare où vraiment je vais leur dire de continuer deux jours pour dire, mais je leur

dis, ça suffit, on a fait une cure, on en fera une plus tard, mais là ça suffit (donc la créatinine, c'est comme Marion, vous la faites si vous ne l'avez pas au départ ?) c'est ça, oui, si j'en ai une récente, je ne la refais pas. (tu contrôles ça et c'est bon, mais les gens vont facilement faire la prise de sang avant de commencer leur traitement ?). Je leur dis de commencer et de la faire dans les deux jours pour que je puisse effectivement les rappeler s'il y a un problème, souvent j'en profite parce qu'ils n'ont pas eu de créat, ils n'ont souvent pas eu de prise de sang, souvent à 65 ans, il y a un traitement pour la tension, pour le diabète, d'autres choses qui vont faire que je vais pouvoir glisser qu'on va faire le bilan un peu plus tôt pour le diabète ou pour la tension ou pour autre chose et du coup avec ce traitement on va le faire plus vite, justement pour voir que le rein fonctionne bien et que ça ne leur abîme pas leur rein et du coup oui, enfin sur un petit échantillon de population, mais ils le font oui (c'est ton vécu là, pas un point de vue théorique ?) oui oui, ils le font. Après je suis capable de râler s'ils ne le font pas.

Emilie: Justement vous y avez répondu un peu mais cette question de surveillance, vous vous l'étiez déjà posée ou pas du tout et c'est maintenant que vous y réfléchissez ? Et si vous vous l'êtes déjà posée, est ce que vous êtes allés voir, est ce que vous avez consulté des ouvrages, est ce que vous vous êtes documentés à ce sujet ?

- Léa : c'est très populaire dans les travaux de Mémoires et Thèses, c'est donc une question qu'on nous pose souvent ! je dirais pour cette raison-là, oui, enfin pour moi, on entend beaucoup parler de ça (c'est celle qui obéit ! tu entends beaucoup parler de ça ?). on entend beaucoup parler qu'on devrait plus surveiller, mais que finalement il n'y a pas d'étude en soins primaires et que on ne sait pas ce qu'il faut faire (d'accord, tu en entends parler dans le cadre de ton travail à la fac, mais est-ce que ça a une influence sur ton travail en cabinet ?). Je ne pense pas que ça ait modifié mes pratiques qui étaient déjà de vérifier la fonction rénale avant, de s'assurer d'en avoir une, j'ai la facilité d'être en Maison de santé, donc les infirmières du cabinet font les prélèvements, donc éventuellement si ça peut être une facilité pour amener la personne à faire un bilan et s'assurer qu'il soit fait, elles ne sont pas tout le temps là mais il y a une permanence donc ça peut être une facilité d'accès aux prélèvements pour le contrôle s'il n'y en a pas. Mais ce que je voulais dire tout à l'heure et qui rejoint tout ça, c'est qu'on en prescrit tous très très peu après 65 ans et que ça a une faible place et qu'en plus on ne voit pas beaucoup de patients âgés, donc tout ça ce sont des cas très particuliers et que finalement, si on se dit qu'on devrait vraiment surveiller, on ne va pas le prescrire si on pense qu'il y a un risque important. Je crois que c'est ça, par exemple tu parlais de la garde, moi je crois qu'en garde je n'en prescrirais pas des traitements anti-inflammatoires à des personnes de plus de 65 ans typiquement.
- Jérémy : en fait je réfléchissais à ce que je faisais, moi j'essaie d'utiliser beaucoup de traitements autres, beaucoup d'homéopathie chez des gens âgés, ou alors même des patients qui ont des gonarthroses, je leur demande s'ils ont essayé des emplâtres d'argile verte ou des choses comme ça, j'essaie donc de passer à côté des anti-inflammatoires, je ne m'étais jamais posé la question de la surveillance et ça me la pose y compris chez des gens jeunes chez qui je prescris un peu plus longtemps que 10 jours.

- Cloé : moi pour la surveillance, j'y pense régulièrement, je regarde bien les créats dans les dossiers, pour les patients jeunes effectivement non, mais je prescris de façon assez courte.
- Inès : c'est vrai que moi je ne m'étais pas spécialement posé la question de la surveillance, je ne pense pas non plus qu'il faille répéter le nombre d'exams biologiques pour rien quand on en a eu un récent, moi c'est plutôt aussi mon leitmotiv, ne pas répéter la biologie pour rien (ne pas la répéter pour ne pas embêter les gens ou bien ?...) Pour les coûts, pour l'utilité, je trouve que ça dépend des populations, mais on a certaines populations qui vont à un examen biologique tous les 3 mois, d'autres jamais, il vaudrait mieux essayer d'équilibrer tout ça !

Ce que je vous propose : c'est que j'ai sorti des recommandations H A S qui ont aussi été un peu complétées avec des recommandations de gériatrie et j'aimerais savoir quel est votre ressenti par rapport à ces recommandations ? En premier lieu, ils demandent de réduire les doses d'anti-inflammatoires en fonction du poids, d'éviter les molécules à demi-vie longue, d'éviter les indolics qui augmentent les risques de chutes, alors c'est pas une demi-vie à 75 heures, je me suis trompée, c'est des demi-vies à 10 heures, mais paradoxalement aux autres, c'est plutôt comme l'indocid les rhumatologues qui les prescrivent dans ce que j'en ai vu dans ma documentation, ça favorise les risques de chutes mais c'est surtout chez les patients plus âgés, mais à 65 ans, voilà c'est comme vous disiez... il faut s'assurer impérativement d'une clairance de la créatinine supérieure à 30 ml/mn avant de commencer le traitement, ou avoir une clairance qui date de moins d'un an, prescrire un protecteur gastro duodéal efficace, surveiller la pression artérielle si le sujet est hypertendu, ainsi que la prise de poids et la survenue d'œdèmes des membres inférieurs, la surveillance de la tension artérielle doit être journalière pendant la durée du traitement. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être évités chez les sujets à risques d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, âge supérieur à 75 ans, donc ça c'est pour l'HAS, pour les autres travaux qui ont été publiés en gériatrie, en néphrologie et en cardiologie, c'est 65 ans, c'est pour ça que j'ai choisi de travailler sur ces sujets de plus de 65 ans. Il faut faire attention aux traitements diurétiques, aux traitements par inhibiteur de l'enzyme de conversion, la déshydratation, les régimes désodés, l'insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique. Est-ce que vous pensez à appliquer ces recommandations, si vous les appliquez avec facilité ou au contraire vous pensez que c'est difficile ?

- Cloé : pour éviter les molécules à demi-vie longue oui, ça j'essaie de faire attention à ce que je prescris quand c'est des sujets âgés, beaucoup plus que chez les jeunes, les indolics j'en prescris pas (demi-vie longue c'est quoi pour toi ? c'est quelles molécules ?) Tout ce qui va être LP ou le kétoprofène j'évite, ça m'arrive mais j'évite ! pour la clairance je crois qu'on en a parlé, pour le protecteur gastroduodéal, j'ai dit que je ne le faisais pas, donc je ne vais pas changer. Après par contre pour la surveillance de la tension journalière, là effectivement il y a un côté pratique compliqué, alors évidemment chez un patient qui a déjà un passage infirmier ça pourrait se mettre en place le temps du traitement, quelqu'un qui n'a pas de passage infirmier, c'est vrai que pour 5 jours, enclencher tout ça et trouver des infirmiers en

urgence mais pour une prise de tension sur une semaine ça me paraît compliqué, et leur faire acheter un appareil d'auto-mesure aussi, ça c'est ce qui me paraît un peu compliqué. Et puis, après, pour réduire les doses, en fonction du poids, je pense que je le fais parfois de manière un peu instinctive, je n'ai pas de norme de poids, mais chez une petite mamie de 70-75 ans un peu grignette, j'ai tendance parfois à réduire un peu la dose, mais il n'y a rien de cadré. En été je fais bien attention au traitement diurétique aussi, j'ai tendance à les baisser l'été en fonction de l'entourage, avec l'état cognitif du patient, ça n'a pas forcément à voir avec les anti-inflammatoires du coup, mais je vais faire attention l'été à l'état général de la personne, à sa capacité d'adaptation (autrement dit pour toi est ce que l'été tu modifies ta prescription d'AINS ?) Je ne sais pas si c'est vraiment fonction de l'été, c'est plus l'état général, je vais voir si effectivement la personne paraît déjà un peu limite au niveau du poids, a un traitement diurétique -déjà je ne le prescrirais pas si elle a un traitement diurétique- mais si elle est limite au niveau du poids, au niveau cognitif, qu'il n'y a pas d'entourage, qu'il n'y a pas de famille, c'est vrai que je vais être plus vigilante sur ce que je prescris d'une manière générale, aussi bien les anti-inflammatoires que le reste, après je ne me dis pas c'est l'été, mais c'est un tout (donc l'été n'est pas forcément un facteur ?) ça peut être aggravant, du fait qu'il n'y a pas d'entourage, si je vois que c'est une personne isolée, avec qui j'ai un peu de mal à communiquer, à la mettre en garde, je vois que les consignes ne passent pas forcément, c'est vrai que ça va peut-être un peu me freiner dans mes prescriptions de traitements entre guillemets un peu dangereux, en me disant elle ne va pas forcément réagir aux œdèmes et venir consulter ou pas forcément adapter sa ration hydrique à la chaleur, du coup oui, je vais faire plus attention à mes prescriptions l'été, d'une manière générale, pour les anti-inflammatoires, mais pour le reste aussi (pour le paracétamol aussi ? je pose la question) Pour le paracétamol ? en été, non.

- Jérémy : moi je voulais juste partager ma pratique sur l'été : je fais vraiment attention aux anti-inflammatoires et AINS l'été, soit je dis au patient qu'il faut absolument boire beaucoup pendant leur traitement, soit je ne leur prescris pas pendant l'été. et le reste, un protecteur gastrique, je pense que je ne l'aurais pas formalisé comme ça de manière aussi évidente, mais au-delà de 65 ans je m'assure qu'ils en aient un ou je leur en mets un. Ça n'était peut-être pas associé de manière aussi formelle dans ma tête mais éviter les molécules à demi-vie longue, est ce que c'est la formalité, est ce que c'est des molécules autres, des classes d'anti-inflammatoires, ce n'est pas bien clair et réduire les doses en fonction du poids, je ne le fais peut-être pas assez.
- Léa : ma question : c'est une recommandation, parfait, est-ce qu'elle est applicable, quel est son niveau de preuve, qu'est-ce qu'on en fait, est ce que ça a vraiment du sens pour mes patients au cabinet, je ne suis pas sûre que l'HAS produise des documents qui soient vraiment pertinents pour les patients ; pour moi si je regarde les recommandations de l'HAS, je vais me poser cette question-là : est-ce que c'est vraiment pertinent pour les patients, quels sont les avantages et inconvénients à lire des recommandations pour mes patients. Et on a déjà parlé de pas mal de choses, mais c'est vrai que la tension tous les

jours, ben comment on fait, si ça avait vraiment du sens. Mais je pense qu'on voit là des surveillances où on a dit qu'en fait ça entrainait dans les cas où on ne prescrivait pas, enfin je crois que c'est ça aussi, quelqu'un qui a des diurétiques à plus de 65 ans, 75 ou 65 ans, des déshydratations, des insuffisances cardiaques, rénales et hépatiques, je crois pas qu'avec ce qu'on a dit ce soir on irait prescrire des anti-inflammatoires, donc on était bien là-dedans. Et sur l'été, je fais attention, enfin l'été je rajouterais plutôt la chaleur et je rajouterais le jeûne, ça peut être le ramadan, mais aussi le jeûne du carême parce que j'ai des patients qui font le carême et le ramadan, comme en ce moment c'est le ramadan et c'est l'été, j'ai envie de dire, ça fait double peine pour les patients qui ont des traitements, et c'est vrai que je ne prescrirais pas un anti-inflammatoire à quelqu'un qui fait le ramadan, à un moment il faut choisir si on est malade ou si on fait le jeûne ou pas.

- Inès : sur les recommandations, je ne m'étais pas posé la question des demi-vies des AINS, je regarde beaucoup notamment pour les benzodiazépines, mais il faudrait peut-être que je regarde plus, je ne sais pas, je n'ai pas de notions en fonction des demi-vies, en fonction des molécules, les clairances de la créatinine on en avait parlé et sur le protecteur gastroduodéal efficace, je n'avais pas non plus la notion qu'il fallait en mettre systématiquement après 65 ans, j'ai l'impression que la sécu nous poussait plutôt à ne pas prescrire d'IPP, mais il faudrait que je revoie un peu tout ça, je ne sais pas vraiment sur quoi est basée cette recommandation, sur la surveillance clinique, oui ça me paraissait logique, sauf sur la TA journalière où je ne sais pas si c'est bien possible et si ça a un intérêt. Et puis pareil, les sujets à risque d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, je pense qu'il ne faut pas en prescrire et c'est tout (protection gastroduodénale efficace c'est quoi ?). Pour moi c'est un IPP (à quelle dose ?). Je mets 20 mg, c'est toujours ce que je mets ! (pas 10 ?) non pas 10 parce que j'avais lu c'est que c'est pas vraiment une demi-dose, ou une pleine dose le 20 mg, donc le 10 n'avait que peu d'intérêt, donc je mets le 20 dans le RGO dans tout traitement (donc vous prescrivez toujours des anti-inflammatoires avec une demi-vie courte, avec une attention particulière à la fonction rénale au début, aux médicaments, parfois des oublis de la protection gastrique efficace, c'est ce qu'on peut dire ? c'est ce que j'ai entendu globalement ? avec une remise en question de la valeur des recommandations, parfois même des difficultés à appliquer si on les accepte ces recommandations en pratique, la praticité de ces recommandations, notamment la prise de tension quotidienne)
- Léa : Moi je dirais plus je me référerais à ce qu'on a lu dans Prescrire, sur les risques des anti-inflammatoires et à ce qu'on disait tout à l'heure, décider de changer nos habitudes de prescription pour favoriser les anti-inflammatoires les plus connus, ceux qui ont montré ça c'est quelque chose pour moi qui va être quelque chose de motivant pour modifier ma pratique. Je pense que ça apporte quelque chose au patient.

Simplement pour revenir sur la question de la surveillance, je vous demandais si vous vous documentiez à ce sujet, c'est plus dans les articles que vous pouvez lire dans Prescrire ou d'autres revues médicales, vous n'allez pas justement chercher l'information ? C'est en lisant le document que ça vous interpelle et que vous prenez des notes et c'est comme ça que vous vous en rappelez le jour de votre prescription, ou vous y allez le jour de votre prescription et vous vous dites il y a peut-

être une surveillance, je vais aller voir ou se poser la question, quelle surveillance je peux mettre en place ?

- Inès : non c'est vrai que je ne vais pas aller chercher la surveillance parce que c'est vrai que les anti-inflammatoires c'est plutôt quelque chose de courant, sur d'autres traitements plus compliqués je vais peut-être aller chercher la surveillance ou si un patient me demande vraiment la colchicine, que j'essaie de switcher par un AINS autre, je vais peut-être vérifier la colchicine s'il me dit que les autres AINS ne sont pas efficaces, mais c'est vrai que c'est plutôt notre pratique de lire, de se tenir informés et notre groupe de pairs qui nous fait bien réfléchir après en consultation. Sur les anti-inflammatoires, ça ne m'est jamais arrivé, si c'est ça la question, d'aller chercher une information pendant la consultation (ou en dehors de la consultation ?) ou en dehors de la consultation, non par contre je pense que prescrire un groupe de pairs sont les deux moyens et à travers le groupe de pairs, éventuellement une recherche bibliographique sur une question qui serait restée en suspens, mais je n'ai pas souvenir qu'on ait fait de recherche sur ce point-là, ça ne s'est pas posé jusqu'à présent.
- Jérémy : moi effectivement je me suis dit depuis plusieurs années que je voulais absolument revoir les classes d'anti-inflammatoires, leur toxicité potentielle et utilisation préférentielle et je ne l'ai jamais fait, mais j'aime beaucoup le groupe de pairs.

Inès, tu peux nous préciser les demi-vies ?

- Emilie : justement ! j'ai la moitié du tableau, en fait j'ai une autre partie, là il y avait les indoliques qui étaient notés là et puis vous avez surtout les oxicames, avec le mobic, quand même 20 heures de demi-vie. Et le mobic, enfin le méloxicame, il est souvent prescrit quand même. Et puis j'ai la deuxième partie du tableau que je pourrais vous envoyer par mail et je peux aussi vous envoyer le premier mémoire que j'avais fait peut-être, les premières recommandations, après ça reste le mémoire ! En fait toute la classe des oxicames a des durées de vie longue, c'est pour ça qu'ils n'insistent pas sur la demi-vie, mais ils disent bien d'éviter les oxicames, et ce sont ceux qui ont des risques hépatiques et hématologiques importants.

Là où je suis impressionnée, c'est surtout par rapport à la fonction rénale, ce que vous avez dit depuis le début, c'est vraiment quelque chose qui vous interpelle, pour moi dans ma courte vie d'interne, je suis passée plusieurs fois en gériatrie et c'est quelque chose qui passait à l'as. Le nombre de personnes qui sont arrivées en insuffisance rénale, est ce que c'était les anti-inflammatoires, ça on ne pourra jamais le dire parce que c'était souvent des personnes qui vivaient seules à domicile, cela dit : elles en avaient presque toutes au long cours.

- Jérémy : moi si quelque chose est restée de mon apprentissage d'externe, c'est un cours d'un pharmacologue ou un pharmacien je crois, il a dit mais vous ne vous rendez pas compte du nombre d'accidents iatrogènes des patients âgés qui arrivent en insuffisance rénale, IEC,

diurétiques, AINS, et c'est systématiquement ça, encore plus en été et ça m'est resté (tu as bien écouté !) non, c'est la seule chose ...

- Léa : je crois qu'en général, la iatrogénie ça nous préoccupe beaucoup, on en parle quand même souvent, de savoir si on ferait mieux de ne rien faire ou de faire autre chose que de prescrire des molécules et c'est vrai que dans ce cas-là, on a quand même l'impression qu'il vaut mieux ne rien faire. ce qui m'aide aussi, c'est chez certains patients où tu sais que tu ne les prescriras pas, tu trouves quand même des solutions. Donc pour les autres, même si tu pouvais prescrire, tu trouves aussi des solutions et ça t'aide à t'en passer (tu veux rajouter quelque chose Agnès ?)
- Inès : oui, on est parfois quand même souvent en échec sur les douleurs arthrosiques avec ou sans AINS quand même, et le Nexen ? il n'a pas été retiré du marché ? si c'est ça ! (il n'est pas encore retiré, mais plus remboursé). Parce qu'il a une demi-vie courte...(j'ai vu sur l'HAS qu'il allait être retiré justement) oui, c'est les risques hépatiques.

D'une manière générale, c'est vrai qu'il n'y a pas de texte sur la surveillance et la mise en place de ce type de molécules, cela dit quand on va dans les collèges des enseignants de gastro, de gériatrie, c'est encore plus strict que ce qu'ils disent là, puisqu'il faudrait une clairance au niveau de l'introduction, une clairance au milieu de traitement et à la fin, même pour un traitement court : pour 3-4 jours il faudrait faire comme ça. C'est pour ça aussi qu'on s'interrogeait pour savoir ce que vous pensiez, vous, des recommandations qui sont proposées et comment elles peuvent être applicables dans votre pratique.

- Inès : ils ne sont jamais allés en cabinet de médecine générale !
- Léa : et aussi ça correspond à ce que tu as dit, tu parles de ton expérience d'interne, mais tu parles de ce que tu as vu à l'hôpital et peut être même en CHU. Et c'est quand même rare par rapport à la pratique qu'on a nous en cabinet, je pense qu'on ne peut pas baser nos pratiques là-dessus, ça n'est pas juste pour réfléchir pour nos patients, même si ça ne doit pas, pour autant, ne pas être pris en compte. Mais c'est sûr que la personne qui travaille au service de dialyse et qui voit des gens qui ont pris des anti-inflammatoires, elles voudraient faire retirer les anti-inflammatoires du marché et on la comprend. Mais on ne doit pas se baser que sur nos expériences pour travailler ! (c'est l'intérêt des groupes pour répondre aux questions, avec des personnalités et des âges différents, et qui peuvent voir un peu des patientèles différentes et voir ce qu'ils font, ce qu'ils pensent).

C'est pour ça que je demandais votre âge au début, parce que les groupes que je vais interroger par la suite seront radicalement différents de celui de ce soir, radicalement !

- Inès : moi je me pose juste la question d'une échelle d'efficacité des anti-inflammatoires à ce moment-là, c'est vrai que de ce que j'avais cherché, c'est un peu comme les antihistaminiques, ils se valent tous, mais est ce qu'on a vraiment une notion d'efficacité supérieure de l'un par rapport à l'autre, c'est une question ?

Jérémy: Je n'ai pas de notion, c'est quelque chose de rapporté, je m'interrogerais et je verrais. En tout cas merci beaucoup ! (d'ailleurs le travail d'Emilie a été initié par son hôpital, en médecine générale elle s'aperçoit qu'on prescrit des AINS et que c'est pour ça que ça l'a interpellée ! on me dit, attention, il y a quelque chose qui ne va pas, on me dit attention grand méchant, grand méchant, et finalement ça se passe, ils le font de manière naturelle !)

C'est-à-dire que je sortais de l'hôpital, j'avais une mamie de 92 ans qui vivait seule à domicile, pas de traitement, qui n'avait rien du tout, qui avait une douleur basi-thoracique, son médecin traitant l'a mise sous mobic pendant 15 jours, au bout du 5^e jour, une douleur atroce, elle va à l'hôpital, ils pensent que c'est une EP, ils éliminent l'embolie pulmonaire, ils l'adressent directement à Fourvière et là, ventre de bois, et en fait elle a perforé son ulcère. Elle a fait 15 jours de réanimation, 15 jours de rééducation, elle est revenue à l'hôpital chez nous, elle a fait des abcès en chapelet sur toute la paroi abdominale plus un abcès hépatique, tout ça pour une douleur d'ulcère qui a été traitée par anti-inflammatoire, donc c'est vrai que je me posais cette question quand je suis arrivée en cabinet, j'étais dans deux cabinets différents, un à Saint Foix, un à Cailloux, donc c'était deux populations différentes aussi, savoir comment on pouvait gérer ses prescriptions en cabinet. Et maintenant que je suis en zone rurale, rurale ! Avec un médecin qui vient de partir à la retraite, c'est impressionnant, ils en ont tous. (Est-ce que vous pensez quand ils sont proches de la retraite ils en auront tous aussi ?)

- Jérémy : en tout cas ce que je sais, mes parents ont 70 ans, donc 70 ans ça n'est plus forcément un âge âgé ! donc peut être ! (c'est un peu biaisé parce que vous êtes tous lecteurs de Prescrire, il n'y a pas d'avis discordant). Sur les anti-inflammatoires sur les personnes âgées ! (Nous on ne prescrit pas d'argile verte !). ça ça sera à la prochaine thèse ! l'argile verte, si tu ne le proposes pas, de toute façon, ils le feront. C'est comme les ostéos, ils le feront (mais c'est comme chez les chevaux, l'argile verte ça marche, tout vient des chevaux...)

Merci beaucoup !

D. ANNEXE 4 : Groupe focus 2

Bonjour et merci de participer à ce groupe focus dans le cadre de ma thèse de médecine générale sur la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients de plus de 65 ans en médecine générale (merci de nous avoir invités Emilie !)

Cela vous dérange-t-il que je vous enregistre ? (non !).

Donc cette thèse : pourquoi on a choisi ce sujet : les anti-inflammatoires non stéroïdiens comptent parmi les médicaments les plus prescrits en France et dans le monde, plusieurs études l'ont montré et les médecins généralistes seraient responsables de 90 % de ces prescriptions. Donc non seulement ils sont les plus concernés, mais également ils sont au premier plan pour la prise en charge des personnes âgées de plus de 65 ans sous AINS. Pourquoi ai-je pris 65 ans comme âge, c'est plutôt arbitraire, puisque la SAPS, lors de ces recommandations, préconisait plutôt 75 ans, mais dans tous les textes de gastro-entérologie, de néphrologie et puis de gériatrie aussi, ils prennent 65 ans, donc pour mon premier travail sur ce sujet j'avais pris 70 ans, mais 65 ans ça semble quand même plus logique. Voilà pourquoi ! La séance d'aujourd'hui va donc consister à répondre à quelques questions et à ouvrir le débat si vous n'êtes pas d'accord et puis exposer un peu votre pratique. Dans la première question je vais juste vous demander de vous présenter en quelques mots, savoir quels sont vos diplômes, si vous avez des DIU, des DU, votre âge et votre cadre d'exercice. A chaque fois que vous prendrez la parole, je vous demanderais juste de dire votre prénom pour qu'on sache on en est et puis si vous intervenez sur ce que dit l'un de vos confrères, redites votre prénom.

- Marie : moi j'ai 32 ans, je travaille à l'hôpital de Fourvière depuis 2010, je suis en train de faire ma capacité de gériatrie, j'ai déjà fait les deux années théoriques et là je suis en train de faire mes stages et de rédiger mon mémoire. Je n'ai pas de formation autre ; médecine générale et puis capacité en gérontologie en cours.
- Emma : 29 ans, médecin généraliste remplaçant actuellement en poste à l'hôpital de Fourvière depuis septembre 2013, je n'ai pas thésé encore, donc très courte expérience, j'ai fait 3 mois de remplacement en cabinet de médecine générale.
- Fabien : médecin gériatre, j'ai 47 ans, formation : j'ai la capacité de gériatrie, DU de médecine tropicale, DU de cardiologie appliquée à la gériatrie et un DU de prise en charge des escarres. J'ai travaillé en cours et moyens séjours, comme mes consœurs, en services cours et moyens séjours de l'hôpital de Fourvière.
- Laurence: j'ai 34 ans, j'ai passé ma capacité de gériatrie en 2011. Je travaille plus en moyens séjours post chirurgie.

Cette question va paraître un peu bête puisque vous êtes tous les trois en gériatrie, mais est-ce que vous avez beaucoup de personnes de plus de 65 ans ? Théoriquement, j'imagine que tous les trois allez me dire oui en chœur ! Donc on va passer directement à la question 3 : est-ce que vous prescrivez des anti-inflammatoires non stéroïdiens, si oui, est-ce que vous prenez des précautions particulières lors de l'instauration du traitement, pourquoi ? Et est-ce que le choix de l'AINS a une importance ? Pour vous est-ce un point sur lequel vous faites attention ?

- Marie : j'ai déjà une première question : est-ce que le kardégic est considéré comme un AINS ? (on ne va pas le compter). OK. Ça peut m'arriver de prescrire des AINS, c'est relativement assez exceptionnel, généralement j'essaie d'abord d'autres classes de traitements antalgiques, c'est surtout quand je n'ai pas d'autre solution. Je ne me préoccupe pas trop de la classe d'AINS (tu utilises des coxibs par exemple ?) attends, je ne sais même pas ce que c'est ! je ne sais même pas lesquelles sont quoi ! c'est pour ça que je ne me préoccupe pas de la classe. La fonction rénale, oui, à savoir s'il y a des antécédents particuliers de type ulcère avec mise en place plus ou moins d'une précaution digestive. Qu'est-ce que je prends d'autre comme précautions ? je crois que c'est tout, une fois que je les ai mises, je surveille la fonction rénale et éventuellement des symptômes et des effets indésirables qui apparaissent. Je vais laisser mon confrère se présenter.
- Fred, 46 ans et je suis gériatre. J'ai un doctorat en médecine et ma capacité en gériatrie et j'ai un diplôme de secouriste. J'ai 98 % de patients de plus de 65 ans. (Emilie lui répète les questions) oui, je prescris des anti-inflammatoires à des patients de plus de 65 ans, je prescris en regardant la fonction rénale qui m'intéresse beaucoup et éventuellement les antécédents digestifs, je les prescris toujours en règle générale associés à une molécule de gastro protectrice et je préfère les anti-inflammatoires de durée de vie très courte, quitte à renouveler les prescriptions en cas de problème. Je demande aussi s'il y a des allergies bien entendu et je regarde le reste du traitement pour voir s'il n'y a pas des interactions qui peuvent être dérangeantes, je ne prescris pas de Cox, je prescris principalement des médicaments type voltarène, des choses comme ça sous forme d'arthotec, associé déjà avec des molécules gastro protectrices et j'évite les médicaments avec durée de vie longue.
- Fabien : moi je n'utilise jamais d'AINS, sauf exception, mais dans les 3 dernières années, je n'en ai pas prescrit. Emilie tu me corriges si tu m'as déjà vu prescrire un AINS. Dans mon expérience, on peut s'en passer, pas toujours de façon aisée, mais effectivement avec des antalgiques de pallier 1 – 2 – 3, des corticoïdes sur des cures courtes, l'utilisation de traitements pour des douleurs neurogènes type Lyrica et puis toutes les prises en charge de physiothérapie, chaud, froid, le Tens et prise en charge éventuellement de kiné, ergo, psychomot., balnéo, avec des conseils éventuels du médecin de rééducation fonctionnelle qui intervient chez nous. Moi sur les 3 dernières années, je n'ai pas été obligé d'en prescrire, c'est vrai qu'il y a des situations où le traitement antalgique est très compliqué. Mais compte tenu des difficultés d'utiliser cette classe thérapeutique, des contre-indications, des précautions, j'évite.

- Emma : oui je prescris des anti-inflammatoires chez la personne de plus de 65 ans, en général c'est plus dans des pathologies de type rhumato, les sciatiques, sur lesquelles il y a quand même une bonne efficacité, de préférence demi-vie courte type voltarène, par contre aussi en fonction de ce qu'on a sur l'hôpital, c'est bête à dire mais en fonction de ce que la pharmacie peut mettre à notre disposition on n'est pas être libre de prescrire ce qu'on veut, il y a l'artotec qu'on a ici sur place, mais on n'a pas par exemple de profenid, en général j'y associe presque systématiquement un protecteur gastrique, même s'il n'y a pas forcément d'antécédent, même juste des brûlures gastriques, après la classe : demi-vie courte, ça m'arrive quand même assez fréquemment d'en prescrire. En cabinet aussi, mais j'étais peut être un peu plus regardante sur les possibles interactions médicamenteuses parce qu'ils n'étaient pas à l'hôpital, ce que je regarde aussi beaucoup, c'est s'il y a un traitement anti-agrégant ou anticoagulant associé, là ça me fait déjà un peu plus peur.
- Laurence : On ne peut pas dire que je prescrive en première intention des AINS mais quand les patients sont adressés directement de chirurgie il m'arrive la plupart du temps de leur laisser le traitement mis en place dans le précédent service s'il est efficace. Dans ce cas, je rajoute en systématique un protecteur gastrique. Oui l'artotec est la molécule de choix.

Est-ce que vous vous êtes déjà posé la question d'une surveillance avant de mettre en place le traitement d'anti-inflammatoires, si vous en mettez en place ?

- Marie : avant, je vérifie la fonction rénale et puis ensuite je la surveille, la surveillance clinique forcément et puis la tolérance du traitement, un l'efficacité, deux s'il n'y a pas d'effet secondaire, de symptômes qui se greffent suite à l'introduction du traitement, éventuellement une UNF, mais généralement ils ont aussi des prises de sang pour autre chose.

Et à quelle fréquence justement pour la surveillance de la fonction rénale ?

- Marie : je dirais dans les premiers jours déjà, dans les 3 à 5 jours.
- Fabien : surveillance de l'efficacité bien entendu, surveillance des effets secondaires qui peuvent survenir, si il y a des plaintes du patient, plaintes digestives, etc mais également la clairance que je surveille au bout de 5 jours, ce qui me semble un délai à peu près raisonnable et contrairement à d'autres de mes confrères, et ensuite une fois par semaine, je ne recherche pas forcément des signes de déglobulisation.
- Emma : en premier lieu c'est l'efficacité parce qu'en général on voit les efficacités sur les premières 24 heures, douleurs digestives j'y suis assez attentive, la fonction rénale, c'est vrai que comme le disait Maire, on fait des prises de sang surtout souvent pour autre chose, spontanément je ne vais pas me dire je vais surveiller que la clairance, c'est vrai que je le

fais volontiers plus particulièrement en cabinet, là à l'hôpital je me dis qu'ils auront une prise de sang tôt ou tard pour autre chose, spontanément je ne vais pas me dire il faut que je surveille la clairance parce que je l'ai mis sous anti-inflammatoire à l'hôpital, mais en cabinet oui par contre, c'est discordant mais oui, et puis la tolérance digestive et l'efficacité, mais ça je l'ai dit.

Le but du groupe d'aujourd'hui, si on a pris des gériatres, c'est justement pour voir la différence entre l'ambulatoire et l'hôpital.

- Emma : c'est bien, j'ai double casquette !
- Fabien : joker : je n'utilise pas les AINS !
- Laurence : pareil c'est vrai que nos patients ont souvent des contrôle biologiques donc on a une bonne représentation de la fonction rénale. Surveillance clinique et biologique de la tolérance et de l'efficacité du médicament.

La prochaine question c'est plutôt : est-ce que vous vous êtes déjà posé la question d'une surveillance éventuelle si vous mettiez en place des AINS et si vous avez à en mettre une en place, est ce que vous vous êtes déjà documentés sur le sujet ? Est-ce que c'est quelque chose que tu as fait parce qu'on t'en a parlé ?

- Fabien : ce que je disais tout à l'heure, avant qu'on débute l'enregistrement, ce que Fred cite, puisque comme Fred et moi on a fait notre capacité de gériatrie ensemble, Fred comme moi, on se rappelle bien du cours de capacité par le professeur Courpron, rhumatologue qui nous avait présenté les AINS avec les précautions d'utilisation des AINS, notamment des coxibs, puisque c'était l'année où les coxibs avaient été épinglés. Je peux citer la référence que j'ai trouvé récemment par hasard, il y a une fiche de bon usage de l'ANSM sur le rappel des bons usages des anti-inflammatoires non stéroïdiens de juillet 2013 qui reprend les contre-indications, les précautions d'emploi, sans doute la surveillance, je dois dire, que n'utilisant pas cette classe, je n'ai pas relu en détail cette fiche, je me rappelle effectivement la surveillance de la fonction rénale, les problèmes cardiaques aussi qu'il ne faut pas oublier, avec risques de décompensation cardiaque, des œdèmes des membres inférieurs, surveillance du poids, ce qui était recommandé par notre cher maître le professeur Courpron, les associations avec IEC, les autres anti-inflammatoires, les corticoïdes, l'aspirine puisqu'on a décidé de le mettre un peu à part, est-ce qu'il y a d'autres classes thérapeutiques, je suis en train de réfléchir, alors je peux aller regarder mais je n'en ai pas souvenir. Dans les contre-indications il y a aussi l'insuffisance hépatocellulaire, puisqu'il y a des troubles de coagulation.

- Emma : c'est vrai que spontanément, j'aime bien aller voir sur les sites de l'HAS, c'est vraiment si j'ai une question c'est vrai que, mises à part les grosses contre-indications, dont a parlé Fabien, spontanément je ne vais pas aller me redocumenter sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens, sauf vraiment, et touchons du bois ça ne m'est jamais arrivé, si j'ai un effet indésirable assez marqué chez un patient, mais de toute façon on leur fait un bilan d'entrée assez large et globalement on a une fonction cardiaque, une fonction hépatique d'entrée, donc on sait d'emblée si on peut leur prescrire l'anti-inflammatoire ou pas. Sinon ça fait un moment que je ne suis pas allée voir une documentation sur les anti-inflammatoires, c'est vrai que c'est un médicament de vie courante.
- Laurence : c'est vrai que pendant ma capacité, je n'ai pas bénéficié de cours spécifique sur les AINS, aussi quand je vous entends en parler on se dit quand même que c'est dommage pour nous!! mais bon. Je suis une adepte de PRESCRIRE même si je n'ai malheureusement pas le temps de le lire à fond. Je trouve qu'ils ciblent bien ce genre de sujet en étant neutre. Sinon je vais sur les sites de recommandations mais pls rarement. Et puis j'ai Fabien qui est là pour nous indiquer les nouvelles!!!
- Fred : je voulais juste dire que je veille à une chose c'est que le traitement soit intense, mais court. Je ne laisse pas de traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens au-delà d'une dizaine de jours maximum chez le sujet âgé (documente !) Ma documentation est intracérébrale, parfois je me connecte avec des sources intuitives puisque le monde est un tout et que chaque chose est reliée à tout et au tout divin et donc nous avons comme ça, une interdépendance avec l'univers, dont je me sers lorsque j'en ai besoin (n'oublie pas qu'Emilie va devoir taper le tout !)

Ça va être formidable, je vous remercie ! En fait Fabien on a déjà approché la dernière question, puisque la dernière question c'était les recommandations de l'HAS, moi je n'ai pas fait celle de 2013 puisque les premiers groupes focus sont passés avant, donc les recommandations sont :

1^{er} point : réduire les doses en fonction du poids, éviter les molécules à demi-vie longue, éviter les indolics qui augmentent le risque de chute, s'assurer impérativement que la clairance de la créat. soit supérieure à 30 ml/mn avant de commencer le traitement et d'avoir une clairance qui date de moins d'un an, prescrire un protecteur gastroduodéal efficace, surveiller la pression artérielle si le sujet est hypertendu, ainsi que la prise de poids et la survenue d'œdèmes des membres inférieurs, la surveillance de la tension artérielle doit être journalière durant tout le traitement. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être évités chez les sujets à risque d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, donc les sujets âgés de plus de 75 ans, qui ont un traitement diurétique, un traitement par IEC, une déshydratation, des régimes désodés, une insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique.

Donc la dernière question était de savoir si ces recommandations vous semblent applicables en ambulatoire, je dis en ambulatoire, parce que vous avez la possibilité de prendre la tension journalière, est-ce que vous pensez que ce sont des recommandations justes et applicables ?

- Fred : je voulais seulement dire que les AINS sont un formidable produit, qu'il est facile de les utiliser à l'hôpital parce qu'en effet nous avons déjà des examens et une surveillance qui est systématique, ce qui rend la tâche très facile, en ambulatoire, j'ai peur que ces recommandations paraissent un peu rédhitoires pour des confrères isolés qui travaillent dans des caravanes ! qui font de la médecine, non pas ambulatoire mais foraine et je pense que c'est beaucoup plus difficile pour eux, car ils sont très isolés d'un laboratoire à proximité et il est très difficile pour eux de faire des prises de sang répétées à un patient juste pour surveiller sa clairance quand on est hors du milieu hospitalier. Voilà je passe la parole à Marie.

- Marie : en ambulatoire ça me paraît un peu compliqué, on va dire que la prise de tension, il peut y avoir un passage infirmier, ça ça n'est pas très difficile, mais ne serait-ce que la surveillance du poids, on se rend compte que c'est quand même difficile en ambulatoire, surtout chez des gens qui sont quand même douloureux et à qui on a donné des AINS, ils n'ont pas de balance ou alors la balance n'est pas adaptée, il y a ça et puis après, nous on est en ville donc les surveillances laboratoires, en dehors des médecins forains, c'est faisable ! mais il y a quand même la surveillance clinique, et ça n'est pas toujours évident.

- Emma : en ambulatoire oui, clairement ça n'est pas vraiment applicable, il y a toujours les dynamaps automatiques, les patients peuvent s'en servir mais, déjà d'une part il faut qu'ils puissent se lever pour aller le chercher, et il faut qu'ils puissent l'interpréter, quand on t'appelle pour un 14/8 de tension, alors que ça va ! le poids effectivement, il faut que la personne soit bien cognitivement, alors en ambulatoire, avec tout ce qu'on sait là, j'aurais tendance à être frileuse pour prescrire des anti-inflammatoires, peut-être plus se rabattre sur des options paramédicales entre guillemets de la kiné, de la balnéo ce genre de choses, après chez un patient de plus de 65 ans, qui n'a aucun antécédent, j'aurais peut-être plus facilement tendance à lui en parler, à lui en prescrire, surtout s'il est bien cortiqué, une surveillance artérielle par une infirmière si c'est possible, je n'avais pas notion qu'il fallait contrôler le poids, après je ne sais pas si je l'appliquerais en libéral, la tension oui et la fonction cardiaque, après en ambulatoire, sur un carnet un peu chargé, j'aurais tendance à dire revenez me voir dans 48 heures, mais en fonction du planning c'est peut-être un peu compliqué aussi, tout dépend où on travaille encore, surtout en médecine rurale et non pas foraine !(rires)

- Laurence: Pour avoir fait des remplacements, effectivement ça me semble difficilement applicable en médecine ambulatoire d'autant plus en rural! En plus, l'intérêt de la prise tensionnelle quotidienne à part stresser le patient à la maison car après il faut pouvoir interpréter la mesure! Et puis faire venir une IDE (Note: infirmière diplômée d'état) ça coûte cher pour un intérêt limité. Si vraiment on a peur pour la tension, on ne met pas d'AINS en ambulatoire. c'est sûr que pour nous c'est plus facile à surveiller. Pour la fonction rénale, comme je l'ai dit pour nous c'est plus facile. En ambulatoire j'essayais d'avoir une référence récente.

- Emilie: c'est à dire?
- Laurence : ben entre un an et 6 mois pas plus. Pour la demi-vie, je suis d'accord et c'est applicable. J'avais pas la notion pour les indoliques.
- Fabien : par rapport aux recommandations, les premiers points que tu as cités Emilie, ils me semblent assez logiques et ils ne sont pas remis en question, en tout cas pas par moi, ce qui peut poser problème, comme mes collègues l'ont signalé, c'est la surveillance tensionnelle, du poids, les œdèmes et puis effectivement une surveillance biologique. Peut-être faire un petit aparté pour dire que dans nos services de gériatrie, on a des patients moyenne d'âge 87 ans, tous polypathologiques, avec beaucoup de troubles cognitifs, ça n'est quand même pas la population gériatrique standard du domicile, en ambulatoire et cette population gériatrique à partir de 65 ans elle est effectivement très variable, nous on a les patients sans doute les plus fragiles, les plus polypathologiques et pour lesquels la surveillance clinique et paraclinique peut être la plus compliquée. Alors à domicile, s'ils sont bien au niveau cognitif, sans doute ils peuvent savoir s'ils ont des oedèmes des membres inférieurs, mais le poids, la tension : pas toujours facile et la prise de sang peut poser problème. Moi je rappelle que je n'utilise toujours pas, mais pour notre population hospitalière polypathologique.
- Fred : je veux dire qu'il s'agit de recommandations de l'ARS, donc de types qui sont assis dans un bureau, ce sont simplement des recommandations de bon sens, après on n'est pas obligé forcément de les appliquer à la lettre. On voit notamment, contrairement aux recommandations de l'OMS sur des tensions artérielles chez des sujets de plus de 85 ans, on a une marge de manœuvre comme sur le diabète parce qu'on a une population fragile, et le but à long terme n'est pas le même que chez un homme ou une femme de 30 ans, donc on n'est pas là pour éviter notamment des troubles et des complications à long terme, donc j'aurais un peu tendance à m'asseoir dessus et avoir une plus grande tolérance là-dessus et je rappelle que pour l'HAS, il y a des recommandations qui ont été faites sur la nutrition, ça n'a rien à voir, mais sans aucune preuve scientifique, simplement par des revues de littérature et qu'on a jamais été capable notamment de définir un taux d'albuminémie considéré comme normal, donc je considérerais que ce sont des recommandations, point barre.
- Merci d'avoir pu répondre à ces questions, il y avait un problème qui avait été soulevé lors du premier groupe focus, simplement pour savoir par rapport au topique comme le flector par exemple, est ce que vous avez beaucoup de demandes de vos patients, parce que moi je n'ai que 6 mois de remplacements derrière moi, mais c'est quelque chose qui revient, et les gens pour eux c'est de la pommade et ils s'en mettent souvent, régulièrement, est ce que c'est quelque chose qui vous interpelle ou au contraire vous êtes plus tolérants sur ce genre de topic, que ce soit en crème ou autre, est ce que vous faites attention ou pas du tout ? Et s'ils sont associés à d'autres anti-inflammatoires, est-ce que pour vous c'est quelque chose d'absurde ou pas ?

- Fred : il y a un passage cutané certain, en fait c'est que certains produits anti-inflammatoires vendus sous forme de pommade se font sans ordonnance et que c'est ce qu'on maîtrise mal et c'est vrai qu'on est confrontés à de nombreux remaniements thérapeutiques dans une hospitalisation de personnes âgées, ceux-ci sont souvent mal tolérés par le patient et par la famille, avec des médications des fois prises depuis 30 ans et j'ai tendance à fermer un peu les yeux sur ce type de traitements, qui pour les malades eux-mêmes sont considérés comme non dangereux, parce qu'ils ne sont pas absorbés ou injectés.

- Marie : je partage assez l'avis de Fred, parfois j'essaie quand même d'ouvrir la discussion autour de ça pour faire prendre conscience que ça n'est pas non plus une crème juste hydratante, mais c'est vrai que je ne vais pas non plus aller me battre parce qu'on est déjà tellement en train de changer leurs traitements, leurs habitudes que c'est vrai que c'est de produits que l'on sent que les personnes y sont vraiment accrochées, donc j'imagine qu'en ambulatoire ça n'est pas évident.

- Emma : moi j'essaie systématiquement si je leur donne des AINS per os, de leur faire arrêter l'AINS cutané, le problème est que souvent on ne sait pas ce qu'ils font chez eux, moi je m'étais posé la question de la dose cumulée parce qu'ils peuvent faire 10 applications par jour quelquefois, il y en a certains, ça arrive ! j'avoue qu'en ambulatoire, je n'aime pas prescrire ce genre de truc parce que justement ils peuvent s'en mettre et ils peuvent en mettre à n'importe qui, alors que le comprimé ils auraient moins tendance à le passer au voisin. Ici à l'hôpital, j'avoue que je n'en prescris jamais. Dans notre service on en donne pas trop, les infirmières n'ont pas tendance, le kiné oui a tendance à pas mal en donner. Même si les patients y sont attachés, après c'est vendu sans ordonnance donc ils peuvent s'en acheter sans qu'on leur prescrive, mais s'ils demandent mon avis, moi je ne suis pas trop pour.

- Laurence : Alors moi ce n'est vraiment pas quelque chose qui me dérange les topiques en plus la plupart le font sans nous le demander. Et oui les infirmières en donnent et les kiné pendant les séances de rééduc aussi mais bon ça sert à rien de se battre je préfère encore ça à la prise per os.

- Fabien : sur ces AINS d'application locale, je l'utilise exceptionnellement, c'est vrai que souvent les patients en ont l'habitude comme l'ont signalé mes collègues et je ne vais pas non plus aller me battre pour arrêter ces traitements qui seront souvent repris à domicile, j'essaie d'expliquer que l'efficacité est souvent limitée et si exceptionnellement c'est prolongé à l'hôpital, c'est maximum deux applications par jour et c'est géré par les soignants et c'est ce qui limite aussi le nombre d'applications dans le service. (du coup avec les infirmiers et les kinés qui interagissent vous leur avez expliqué la problématique ou au final c'est dans les mœurs ?)

- Marie: C'est vrai que je n'ai pris le temps de refaire le point avec le kiné ou les infirmières, spontanément c'est plus le kiné qui le fait et pas les infirmières.
- Fabien : moi je pense que le kiné ne l'utilise pas, l'infirmière peut être de temps en temps, elle peut en donner. C'est exceptionnel de toute façon.

Quand tu ouvres un tiroir ! Mais ça c'est pareil qu'en ambulatoire. Parfois ils nous disent ah non non pas d'anti-inflammatoires, les anti-inflammatoire jamais ! Mais au final ils en ont. De toute façon vos réponses sont en adéquation avec mes confrères d'ambulatoire, vous avez soulevé aussi le fait que nous aussi on se repose beaucoup sur les gériatres, puisque que quand on est en ambulatoire, on a une liste de 30 médocs qui sont là depuis 30 ans, on a beau essayer de les enlever, de toute façon ça ne marchera pas, ils viendront nous voir 3 jours après en nous disant ça ne marche pas, alors que soit à la suite d'une hospitalisation ou s'ils vont chez un spécialiste autre, parce que moi j'en envoyais beaucoup chez des neurologues pour d'autres raisons, l'épuration d'ordonnance se fait plus facilement. Donc c'est aussi pour ça qu'on avait choisi avec le docteur Delasalle, un groupe focus de gériatres pour avoir votre ressenti et pour faire le parallèle avec certains généralistes qui n'étaient pas forcément au clair avec ça, du moins qui ne voyaient pas forcément l'intérêt d'une hospitalisation d'un patient et au final on est dos au mur pour adapter le traitement.

- Fred : il y a un problème qui n'a pas été évoqué c'est celui du suppositoire, le suppositoire de nifluril, pour ne citer que lui, ça n'est pas parce qu'on le met dans les fesses que l'effet en va pas se faire sentir jusque dans l'estomac.

C'est vrai que c'était primordial... merci beaucoup !

- Fred : si tu veux mon avis, quand on voit le nombre d'accidents par traitement par AVK sans AINS et qu'on regarde le nombre d'incidents réels et sérieux que l'on a, c'est du pipi de chat, on peut y aller gaiement ! (c'est peut-être du pipi de chat parce qu'on est particulièrement prudent, c'est ça aussi) oui mais on utilise d'autres molécules, je parlais des AVK tout à l'heure, de manière bien excessive, avec une surveillance pourtant rapprochée , mais où en réalité quand on sait comment se termine un traitement aux AVK au long cours (oui mais les AINS tu les laisses 10 jours, les AVK tu les mets au long cours comme tu dis, donc c'est ça aussi, tu as peut-être moins d'effets indésirables parce que tu les laisses seulement 10 jours). Mais il y a un rapport bénéfice / risque, qui dans bien des cas, si c'est bien surveillé et bien réfléchi, qui est en faveur des AINS ; moi je ne suis pas d'accord avec toi quand tu dis je les proscriis !
- Fabien: si tu veux je n'y pense même pas, finalement maintenant c'est tellement sorti de mon champ thérapeutique que je m'en passe, je ne vais pas me poser la question : est-ce que je vais rajouter ou pas un AINS, est ce que je vais switcher avec un AINS ? je vais la question : est-ce que j'augmente les antalgiques, est ce que je mets du lyrica, est-ce que

Claude, ma kiné, peut faire de la physiothérapie, de la balnéo, Vivianne Béléoud quand je suis coincé, et Vivianne je ne crois pas qu'elle nous ait vraiment orienté, et l'osthé, parce qu'on n'a pas parlé de l'osthé, on fait appel à lui, peut-être que je ne l'utilise pas assez, je n'en sais rien. Dans certaines situations, j'ai l'impression que je me débrouille sans.

- Fred : On retrouve une population où ils sont à 60 % sous cardégic, et on oublie qu'il y a un effet de classe sur les prostaglandines et qu'on ne regarde pas la clairance, et en réalité on devrait être aussi à cheval et j'ai tendance souvent chez des gens qui ont des clairances très basses, à virer le cardégic et à mettre du plavix. J'ai peut-être tort, peut-être qu'un jour il y aura une étude qui dira, vous êtes un dangereux psychopathe !

En fait en néphrologie, il n'y a pas de recommandations propres par rapport à l'aspirine. Ils la mettent toujours de côté, sauf dans des textes de néphrologie et de gastro, pour les gastro-entérologues, il faut forcément associer un gastro protecteur chez les patients de plus de 65 ans, ils sont catégoriques là-dessus et pour les néphros c'est pareil, il faut regarder la clairance. On a mis de côté volontairement parce que sinon ça allait être beaucoup trop compliqué de poser la question chez nos confrères en ambulatoire parce que c'est un sujet à part

- Fred : cela dit on a une population à part dans ceux qu'on reçoit comme le disait Laurent, qui sont des patients polypathologiques très particuliers, qui ne sont pas forcément représentatifs des classes vieilles de notre population, qui sont déjà des gens bien malades bien souvent, on a chez ces gens-là, à vue de nez, 50 voire 60 % qui sont sous AINS, sous forme de salicylés et ils ont tous leur IPP, je veux dire on est dans un monde de fou ! moi j'étais, dans ma génération, avec des professeurs qui existent toujours en gastroentérologie comme Monsieur Vial, et qui disait que l'IPP fait de l'atrophie gastrique et fait le lit du cancer de l'estomac et vous verrez dans 30 ou 40 ans, pour le moment, on n'entend pas encore parler, peut-être qu'il n'y aura rien, ils sont tous sous IPP, dès qu'ils arrivent j'en ai plus un qui ne soit pas sous IPP, on ne sait même plus pourquoi !

C'est vrai que chacun prêche un peu pour sa paroisse, si on regarde les gastros, ils préconisent cela parce que pour eux il y a un risque d'hyperacidité qui est non négligeable, donc ils ont peur de l'ulcère très clairement, dans tous les articles c'est ça, ils se protègent mais quand on lit Prescrire, au fur et à mesure, ils nous disent, il faut éviter les interactions et les interactions il y en a énormément avec les IPP, de plus en plus d'ailleurs.

- parce que l'hyperacidité a un rôle physiologique, c'est de tuer les bactéries et on est dans un monde où on voudrait un risque zéro et on y arrive pas alors il faut faire des choix et sur une fracture, sur un tassement de vertèbres, je ne vois pas comment on peut s'en sortir en écartant les AINS.

Justement, une nouvelle fois, le but de la thèse n'est pas de mettre à charge le travail sur les anti-inflammatoires, loin de là, c'est de savoir comment on les manie.

- Fred: Ici il y a une chose dont les plus jeunes ne sont pas tout à fait au courant de la genèse, c'est que c'est un peu moi qui ai imposé le fait qu'on ait que de l'arthotec sur l'hôpital, demi-vie courte et accompagné de cytotec, même si cytotec est maintenant considéré comme un truc abortif, mais l'arthotec ça peut être pris par une infirmière, par une jeune élève, mais le fait qu'il n'y ait quasiment que de l'arthotec, j'y suis vraiment pour quelque chose à tort ou à raison.

Emilie: Oui mais ça c'est aussi bien les manier et bien connaître, parce que nous, si on regarde dans notre génération, au final on sort de l'Internat, ça dépend des stages qu'on a fait, savoir qu'il y a 8 classes d'anti-inflammatoires, on n'est pas sensibilisé alors on met voltarène ; après, même les rhumatos que j'ai vus, et à qui j'ai posé deux-trois questions, c'est vrai qu'on a nos habitudes de prescriptions aussi, je ne pense pas non plus que tout le monde sache comment manier tous les anti-inflammatoires, voilà le but était vraiment de savoir qu'elles étaient les pratiques de chacun, quel était le ressenti, moi je trouve ça très bien justement d'avoir deux avis sur les anti-inflammatoires (sur la formation actuelle de la Capa Géria justement, on en parle de la sortie d'école où effectivement on nous parle des anti-inflammatoires par rapport à ce que tu avais appris, par rapport au cursus d'internat, à la Capa, ils remettent une couche de cette problématique actuellement ?)

- Fred: Et bien, je n'ai pas de souvenir de cela. Mais le professeur Courpron maintenant il a pris sa retraite, ça ne sont plus les mêmes internats.
- Fabien: Moi je me rappelle mes stages d'interne aux urgences, où on balançait de façon quasi systématique, dès qu'on avait une entorse, un traumatisme, soit des perfs, soit les patients passaient aux urgences et sortaient avec un antalgique et un anti-inflammatoire, on ne se posait jamais la question (il y en a beaucoup qui sont revenus avec un gros problème ?) mais on ne les revoit jamais aux urgences ! même s'ils revenaient quelques jours plus tard, on était incapable de la savoir puisque ça n'était pas moi qui suis aux urgences quelques jours après.
- Emma: Toi tu as eu un exemple typique avec Mme T. qui est décédée, qui est allée chez le coiffeur l'avant-veille de venir, qui avait un lumbago, qui a pris des anti-inflammatoires, qui est arrivée chez nous avec une déglobulisation, qui a fait un truc bizarre et qui est décédée ! (je pense qu'ils avaient été prescrits à mauvais escient). Là oui, ça a été une utilisation abusive même si pour le coup la patiente elle avait 80 ans et pas d'antécédents majeurs.
- Fred: On a un bilan d'entrée, s'il y a une microcytose, je demande toujours une ferritine, ça fait partie de mes lubies, même si ça n'est pas quelque chose qui est recommandable auprès d'internes et dans un bilan d'entrée, si il y a une curitine qui est basse, si j'ai le moindre doute sur un saignement digestif, je serais beaucoup plus prudent, mais à l'hôpital, c'est tellement facile ! En cabinet on ne va pas prescrire la vitamine D, maintenant la clairance ils le font systématiquement. D'ailleurs la clairance elle est faite sur un MDRD, ce qui m'énerve parce que normalement ça n'est pas une recommandation, ça doit être une clairance de Cockcroft en gériatrie et MDRD était faite pour des gens qui allaient sur des greffons rénaux et en fait ça a été extrapolé parce que c'est très précis, à la population âgée.

En réalité il n'y a jamais eu d'étude avec MDRD et gériatrie, je parle de Cockcroft parce que c'est moins complexe et que ça risque de majorer éventuellement la problématique rénale et donc ça rend plus prudent.

Et en fait dans le dernier article que j'ai lu, qui était sur les précautions sur la mise en place d'un traitement sur les personnes âgées qui date de mars 2013, ils disaient justement de prendre le Cockcroft parce que, pour tous les médicaments, ils avaient été testés sur du Cockcroft. Comme il le dit dans l'article il faut prendre sa calculatrice... (Et c'est qui le génie qui a écrit ça ?) C'est un interne de Paris (ça n'est pas un de mes élèves ?) je n'ai pas son nom en tête, mais ça ça a été bien noté. Et pour le coup, j'ai eu cette idée de thèse en sortant d'ici. quand c'est fait à bon escient, une dose d'ibuprofène à 200 chez une dame d'un certain poids, d'un certain âge, mais fait en toute connaissance de cause et si on sait que, comme tu disais Emilie, elle est cortiquée et on peut la faire revenir, pourquoi pas, après le souvenir que j'en ai c'était une aberration, du nexène pendant 15 jours chez une dame de 94 ans (insurveillable), j'ai envie de dire c'est pour mettre aussi en évidence ces incohérences de traitement.

- C'est vrai que j'utilise beaucoup de corticoïdes aussi, et ça m'est arrivé d'utiliser les deux conjointement.

E. ANNEXE 5: Groupe Focus 3

Bonsoir, on se voit ce soir dans le cadre de ma thèse qualitative de médecine générale qui consiste à débattre de la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients de plus de 65 ans, en médecine générale. Juste un petit rappel pour dire si j'ai choisi ce sujet, c'est que les anti-inflammatoires comptent parmi les médicaments les plus prescrits en France et que 90 % de ces prescriptions sont faites par des médecins généralistes, donc on est quand même les plus concernés. J'ai choisi tranche d'âge de 65 ans, de façon assez arbitraire, car il n'y a aucune recommandation faite par la SAPS, qui parle plus des patients de 75 ans, mais quand on reprend tous les textes de gastroentérologie ou de néphrologie, c'est toujours sur des patients de 65 ans, avec le docteur Delasalle qui est mon Directeur de thèse, on a préféré choisir 65 ans. Donc aujourd'hui ça sera un groupe focus de 2 personnes où je vais vous poser des questions et on va ouvrir éventuellement un débat s'il y a lieu, si vous êtes d'accord, c'est que les choses ont été claires.

La première question sera de vous décrire en quelques mots. A chaque fois que vous prendrez la parole je vous demanderai juste de donner votre nom et puis de donner votre réponse et la première question sera de donner votre cadre d'exercice, de donner votre âge et si vous avez des formations complémentaires comme des DU ou des DIU.

- Sarah, médecin remplaçant depuis peu, j'ai fait un DU de gynéco l'année dernière. J'ai 27 ans $\frac{3}{4}$! (c'est encore un âge où on compte les quarts !) (et tu as fait des remplacements dans un seul cabinet ou plusieurs ?) Deux cabinets (plutôt en zone rurale ?) plutôt oui. Ça m'est déjà arrivé d'avoir des patients qui avaient besoin d'anti-inflammatoires.
- Pierre, médecin généraliste en milieu rural depuis 20 ans, j'ai comme formation un DU d'oxylogie, et puis j'ai 52 ans.
- Simon, 58 ans installé en cabinet de médecine rurale depuis euh 25 ans déjà je crois! J'ai une capacité de médecine d'urgence et je suis également médecin des pompiers et coordinateur SAMU pour la plateau (NB du haut doubs).
- Ben, je suis installé dans une nouvelle maison médicale depuis peu mais j'avais mon cabinet dans ce même village depuis 20 ans environ. J'ai une capacité d'urgence, je suis également médecin des pompiers. voilà. (votre âge?) ah oui pardon j'ai 54 ans.
- Rose: médecin généraliste, encore remplaçante mais je dois reprendre un cabinet dans quelques mois. Je suis actuellement en cours de formation pour l'obtention d'un DIU de pédiatrie. Et j'ai 31 ans.
- Jacques: comme mon confrère, je viens de transférer mon cabinet dans une magnifique maison de santé mais je suis installé depuis 28 ans. Mon âge, j'ai 60 ans. J'ai un diplôme de médecine sportive. et voilà.
- Paul, 63 ans, installé depuis 30 ans dans un cabinet seul en milieu rural. J'ai une capacité en gériatrie et je suis coordinateur de l'EHPAD du plateau.

Est-ce que dans votre patientèle, vous avez beaucoup de patients âgés de plus de 65 ans ? A peu près quel pourcentage ?

- Pierre : il aurait fallu ramener les relevés, mais je dirais 30 %

Et toi dans les deux cabinets où tu as été ?

- Sarah : je n'en sais rien, c'est hyper compliqué et là je commence, donc ...je trouve qu'il y en a quand même plus de 30 %, je dirais bien la moitié.
- Pierre : c'est-à-dire qu'il n'y en a peut-être pas plus de 30 % mais comme ils consultent un peu plus, ça représente 30 % de l'activité. Il doit y avoir deux tranches, plus de 60 et plus de 75 ans
- Sarah: Je pense qu'ils consultent plus, mais je n'ai pas beaucoup de recul.
- Simon: oui c'est vrai que c'est difficile d'apprécier en pourcentage mais je pense 45 %.
- Ben: pareil 50%
- Paul: je dirais 50% mais je suis d'accord avec toi Pierre, ils consultent plus et en plus avec l'EHPAD c'est difficile d'apprécier tout cela mais je dirais quand même 50%.
- Rose: en étant remplaçante, je vais me baser sur le cabinet actuel puisque c'est celui dans lequel je vais rester et je dirai bien 45 à 50 %
- Jacques: avec la médecine du sport je vois quand même pas mal de jeunes d'autant que je suis presque le seul sur le plateau donc ouais pas plus de 30 à 35 %.

Ça change des entretiens que j'ai eus précédemment où ils n'en avaient que 10 % donc forcément ça va me changer ! Est-ce que vous prescrivez des anti-inflammatoires dans cette population de personnes ? Si oui, est ce que vous prenez des précautions particulières lors de l'installation du traitement ? Pourquoi ? Et selon vous est ce que la classe d'AINS a une importance ?

- Sarah : généralement, au-dessus de 65 ans, systématiquement, je vais leur mettre un IPP, après je ne pense que je ne vais pas leur mettre en continu, je vais leur mettre sur une quinzaine de jours si ça à INS court, après s'ils ont plus de 65 ans, je ne vais pas leur mettre de manière systématique, par contre s'ils ont des antécédents de reflux ou d'intolérance minime à l'AINS, je vais leur mettre je pense sur 15 jours, pareil (et la classe d'AINS a une importance pour toi ?) Alors, ça dépend dans quelle mesure je la prescris, dans quelle pathologie, après j'avais notion, il n'y a pas longtemps, qu'il y en avait une qui était mieux pour les plus de 65 ans et je pense que je ne la retrouverai pas. Il y en a un qu'on prescrivait beaucoup les 6 derniers mois, mais je ne sais plus lequel, je ne me rappelle plus ce que

c'était. Je pense qu'il y en a probablement qui sont plus agressifs que d'autres, en tout cas il y a des études qui ont été faites.

- Pierre : moi je ne me suis jamais fixé de limite d'âge, ma limite psychologique je vais dire, serait plutôt autour de 70 ans, c'est vrai qu'entre 65 et 70 je n'ai pas vraiment l'impression de faire attention, je fais un peu attention à l'âge physiologique, mais ça c'est l'expérience, c'est un peu empirique, mais c'est un peu l'expérience de médecin de terrain, ceci dit après 70 ans, j'ai l'impression de pratiquement n'en prescrire jamais, quelle que soit la classe, je dis pratiquement parce que je sais que ça m'est déjà arrivé. J'utilisais beaucoup le diclofénac que je n'utilise plus depuis quelque temps et je ne fais jamais des cures de plus d'une semaine. Quand je suis vraiment coincé, entre 65 et 70 ans, si je fais une cure d'une semaine, je demande aux gens de revenir me voir si ça n'est pas mieux.
- Simon: j'avoue ne pas m'être posé la question, d'un premier abord comme ça je dirai comme Pierre que je n'ai pas de limite d'âge enfin je prescris plus en fonction de l'état général mais comme tu dis c'est l'expérience qui parle et ça c'est pas dans les bouquins.
- Paul: c'est sûr c'est l'école de la vie...
- Simon: mais je prescris volontiers sur une période courte d'environ 5 jours. J'aime bien le Diclofénac, pourquoi? je pense par habitude, il est facile à manier. (des précautions?) oui je met un IPP en systématique.
- Rose: Je suis plutôt frileuse avec les AINS peut être parce que je ne les maîtrise pas vraiment. Mais bon comme tout le monde il m'arrive d'en prescrire mais sur 3 ou 4 jours. A choisir de l'ibuprofène en plus en vente libre donc pratique.
- Sarah: je ne sais pas si c'est c'est vraiment un argument que de dire qu'il est en vente libre parce que ça ne diminue pas sa dangerosité...
- Rose: non mais oui c'est pas ce que je voulais dire mais c'est dans le sens que les patients le connaissent, enfin non c'est l'habitude. en tout cas je met un IPP.
- Paul: j'en prescris de l'ibuprofène ça rend bien service dans les douleur d'arthrose. Souvent plusieurs cures courtes de 7 jours. Après oui comme vous je ne me pose pas vraiment la question de l'âge civil, je regarde l'état général; Et oui je pense quasi tout le temps un protecteur gastrique surtout s'il y a une sensibilité préalable.
- Ben: Pas grand chose à ajouté, oui j'en prescris de la même façon et à 65 ans on est en général en bonne santé!!! hein Paul!!!
- Paul: ah
- Ben: non sans rire, je ne me suis pas fixé de limite s'ils ont mal que l'indication est justifiée alors oui je ne me gêne pas pour en mettre. Peut être à la réflexion c'est vrai que je rajoute de façon systématique un IPP.

- Jacques: Moi avec le sport je suis amené à en prescrire facilement car ce sont des molécules très efficaces! Sur une période courte en association avec un palier I le plus souvent. L'ibuprofène reste ma molécule préférée. Et puis oui IPP.

-

Et vous prenez d'autres précautions ?

- Sarah: Je mets une protection gastrique toujours et si ce sont des gens qui ont une fonction rénale limite, je me renseigne avant

La question d'après, c'était est ce qu'il y a une surveillance particulière lors de l'introduction du traitement ? Vous la surveillance, vous la faites aussi après lorsque vous consultez, mais prenez-vous aussi des précautions lors de l'instauration du traitement ?

- Pierre : pour ma part, non, je m'inquiète de la fonction rénale avant, mais une fois que je l'ai mis en route, non, c'est-à-dire tous mes patients de plus de 65 ans, ils ont au moins une Créat. par an, ça fait partie du bilan. Et je leur dis simplement de boire, de ne pas être déshydratés.
- Simon: non pas de précautions autre que l'état général et les ipp
- Paul: pas mieux
- Rose: j'aime pas cette classe médicamenteuse mais je ne prendrai pas plus de précaution que cela, IPP surtout et voilà, maintenant que tu le dis Pierre je ferai bien une créat mais je n'y aurai pas pensé avant donc...
- Ben: IPP et conseils de prise à prendre lors d'un repas, reconsulter si problème ou mauvaise tolérance.
- Jacques: tout est dit. enfin là je vois pas plus
- Sarah : moi c'est pareil, je vais faire attention qu'on ait une Créat. de base, dans le cadre des plus de 65 ans, je regarde qu'il y a bien une fonction rénale et s'il n'y en a pas, j'en redemande une.

Justement vous êtes-vous déjà posé la question de savoir s'il faut faire une surveillance rénale ou pas ? Ou une surveillance autre ? et si oui quelles sont vos sources?

- Pierre : jamais
- Sarah : non
- Paul: évidemment on est peut être plus vigilants inconsciemment chez ces personnes. Pour la surveillance de la fonction rénale, je prescris une créatininémie assez régulièrement après tout est dans la pratique et la surveillance constante du patient. Non je ne le fais pas de façon systématique en cas de prescription d'AINS. Les FMC m'aide aussi à me remettre à jour si j'ai des questions sur les prescriptions.

- Ben: c'est vrai que je n'y pense pas non plus
- Rose: étant sur la défensive avec ces traitements je prends des précautions mais pas forcément prescrire une nouvelle surveillance biologique.
- Jacques:...euh... ben oui en fait je pense être à jour dans mes surveillances biologiques après est ce que je vais expressément regarder le dernier résultat avant d'introduire un AINS, en toute franchise non. Tu demandais les sources tu veux dire là où on cherche nos info?
- Emilie: oui tout à fait.
- Jacques: Et bien je vais quand même rarement sur internet (rires..) non ce sont plutôt les FMC qui m'aident car quand un sujet va y être abordé je le travaille un peu en amont histoire de ne pas être trop perdu.
- Sarah: je consulte les sites de l'HAS, ANSM, mes cours, mes inter mémo
- Rose: pareil
- Simon: moi je me colle à prescrire de temps en temps c'est bien fichu.
- Ben: c'est quand même des fois très spécialisé
- Sarah: oui mais tu fais le tri.
- Simon: enfin la principale source reste quand même les FMC

En fait, vous misez plus sur la durée du traitement, et quand je disais la classe, est ce que la forme topique, la forme de distribution est importante ou pas ? Par exemple si quelqu'un vous dit je mets du fector six fois par jour, est ce que c'est quelque chose à laquelle vous allez faire attention ou pas du tout ?

- Pierre : pour moi la diffusion sanguine est quasiment négligeable si on s'en tient à la posologie habituelle de deux fois par jour, après s'il y a des abus, j'ai eu le cas avec une patiente qui consommait quatre tubes de voltarène grand modèle par mois, je lui ai quand même dit de faire attention, ça m'est arrivé une fois seulement.
- Sarah : tu veux dire en association avec le per os aussi ? moi je ne mets pas les deux et puis généralement je m'en tiens à la posologie qui est indiquée, enfin qui est la posologie de base.
- Pierre : alors que moi je mets volontiers les deux pour avoir une concentration un peu plus importante localement, pour avoir une durée de traitement un peu plus courte. Je ne dis pas que c'est bien !...
- Rose: Moi je me suis posée la question récemment et je me suis dit est ce qu'on ne pourrait pas mettre effectivement du per os et un peu de local ?
- Pierre : localement sur des petites articulations, il faudrait préciser parce que par exemple si ce sont des douleurs rachidiennes, ça n'est pas la peine.

- Sarah : j'avoue que j'ai trop peu d'expérience du coup je suis un peu frileuse !
- Ben: pff pour ce que ça agit est ce que c'est pas un effet placebo aussi?
- Pierre: non je crois sincèrement à l'utilité de cette association peut être à tort.
- Jacques : le Flector nous rend quand même bien service en plus je suis quasiment certain que les kiné l'utilisent sans nous demander notre avis
- Sarah : ah c'est vrai que je ne m'étais pas posé cette question mais en effet ils doivent l'utiliser, c'est ce qu'il se passe à l'hôpital en tout cas.
- Paul : Moi comme Pierre, j'utilise les deux de façon concomitante, si ça n'a pas plus d'efficacité scientifiquement en tout cas pour le vécu du patient il y a du mieux.

Pour le coup l'HAS a essayé de faire des recommandations qui fluctuent un peu d'une année sur l'autre, donc leurs recommandations, c'est : de 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 Créat. Soit supérieure à 30 ml/mn avant de commencer le traitement, ou une clairance qui date de moins d'un an, prescrire un protecteur gastro-duodéal efficace, surveiller la pression artérielle si le sujet est hypertendu, ainsi que la prise de poids, la survenue d'œdèmes des membres inférieurs, la surveillance de la tension doit se faire de façon journalière pendant toute la durée du traitement. Les anti-inflammatoires doivent être évités chez les patients à risque d'insuffisance rénale aiguë, donc les personnes de plus de 75 ans, qui ont un traitement diurétique, un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion, une déshydratation, des régimes désodés, une insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique. Que pensez-vous de ces recommandations, est ce que vous en aviez notion, est ce que c'est quelque chose à laquelle vous faites attention ou est-ce que pour vous c'est vraiment inapplicable ? On peut revenir sur certains points.

- Pierre : moi je fais pratiquement attention à tout ça, sauf deux-trois car il y en a quand même beaucoup.
- Sarah : tu as tout cité d'un coup mais, la tension journalière clairement ça non !
- Pierre : ça c'est quasiment inapplicable, réduire les doses en fonction du poids, je ne sais pas, éviter les molécules à demi-vie longue : je le fais ; éviter les indoliques : je le fais ; s'assurer de la créat. : je n'en prescris quasiment pas si j'ai une créat. en dessous de 50, 30 c'est très bas pour moi, je dirais même 50-60, prescrire un protecteur : je le fais toujours ; surveiller la pression artérielle si le sujet est hypertendu : alors chez le sujet âgé hypertendu, qui est sous diurétiques ou IEC, on dit âgé de plus de 65 ans, mais même chez les jeunes, je n'en prescris pas, 50 ans s'il est sous IEC et diurétiques, je ne prescris pas d'anti-inflammatoires.
- Paul : après ça reste de la logique thérapeutique! j'ai pas forcément besoin que quelqu'un me fasse une liste aussi longue et fastidieuse pour que je prescrive les AINS en toute tranquillité. Ça reste la base de notre métier aussi. Et puis on est bien d'accord que surveiller

la tension quotidiennement même à l'EHPAD je pense que ça pourrait compliquer les choses.

- Jacques : C'est clair, mais des rappels c'est toujours bon à prendre. Oui on fait attention au traitement déjà instauré et quand les patients ont beaucoup de facteurs de risques on sera d'autant plus méfiants. Après, on ne peut pas tout s'empêcher, si le patient à mal malgré le traitement mis en place, pourquoi ne pas prendre un risque pour lui permettre d'être plus confortable. On est pas en train de parler de passer de la morphine au PSE!!
- Rose : effectivement dans notre pratique quotidienne les recommandations sont applicables même la prise de Tension car un passage de l'infirmière peut être possible.
- Jacques : attends à chaque fois que tu as un doute s'il faut que tu envoie l'infirmière pour vérifier et contrôler la tolérance c'est que tu te trompes dans ta démarche.
- Rose : ce que je veux dire Jacques, c'est que si justement tu prends parti de soulager ton patient avec des AINS mais qu'il a beaucoup de facteurs de risque c'est toujours une solution possible pour s'assurer de la tolérance.
- Jacques : ouais mais je reste convaincu que maintenant les pratiques ne sont pas forcément en faveur du patient mais peut être pour nous protéger nous.
- Pierre : tu pars un peu loin là non?
- Simon : non je pense que Jacques a raison dans un sens. Oui il faut des règles de prescription et de vigilance mais enfin des fois ça va loin et on a l'impression que le patient n'est pas forcément au premier plan mais

Et par rapport aux AVK par exemple ou aux anti-coagulants, c'est quelque chose à laquelle vous faites attention ?

- Pierre : oui, jamais !

accord tacite de tous les autres participants (hochement de tête)

Vous voyez on en revient aux précautions que vous prenez, en fait vous en prenez beaucoup, mais on ne s'en rend pas compte, tout ça ça rentre dans cette question-là, sur la recommandation, c'est vrai que ce qui est difficilement applicable c'est sur la prise de tension et encore là c'est l'HAS et puis d'autres demandent une clairance tous les deux jours. En gros ce que disent les chirurgiens orthopédistes, les rhumatologues, en gros c'est commencer par un pallier 1, voire un pallier II et les AINS en dernier recours, mais sous surveillance stricte. Si on revient sur votre prescription avec les topiques, alors effectivement dans les autres groupes que j'ai interrogés, tout le monde est un peu plus libre sur la prescription de flector, enfin de topiques, mais quand on reprend les textes, il n'y a pas d'amélioration de traitement, en associant les deux, per os et local, il n'y a pas d'amélioration, alors autant leur laisser leur crème, c'est aussi d'un point de vue prescription, parce que si on leur enlève tout, ... ce qui est ressorti des autres groupes c'est que les personnes âgées sont attachées à leur traitement et si on leur enlève tout d'un coup ça sera trop compliqué. Cela dit, moi je trouve, mais je n'ai pas beaucoup d'expérience non plus, dans les 6 mois où j'ai remplacé, quand on leur explique pourquoi on ne leur met plus d'anti-inflammatoires, parce que j'avais beaucoup de patients

qui en avaient, au final ils comprennent et ça marche aussi bien sous paracétamol pur et encore ils en prennent moins.

- Paul : si encore ils le prennent ! le paracétamol, il faut leur répéter 20 fois qu'il faut le prendre plusieurs fois par jour, parce que l'anti-inflammatoire, c'est le matin et après ils sont tranquilles, tandis que le paracétamol, ça marche moins bien ! mais non ça marche aussi bien, mais il faut le prendre plusieurs fois, faut le répéter, faut le répéter ! et puis alors il y a ceux qui viennent dire non, ça ne fait pas d'effet votre truc. Ah bon ? Mais vous en prenez combien ? Et bien j'en prends un le matin ! Ben oui, ça ne suffit pas).
- Rose : La plus grosse difficulté que vous rencontrez, c'est de pouvoir éduquer votre patient, enfin de lui faire entendre qu'il existe plusieurs solutions.
- Emilie : Et l'automédication, vous en avez beaucoup ?
- Pierre : tu parles d'automédication avec l'ibuprofène ? je ne sais pas s'il y en a pour lesquels on n'est pas au courant, mais il faudrait presque interroger les pharmaciens pour savoir s'ils en vendent aux personnes âgées
- Emilie : J'ai pu m'entretenir avec celui d'Avoudrey qui n'en donne pas du tout, mais après c'est la pub qu'on en fait à la télé
- Pierre : en tout cas moi je n'ai pas de patients qui viennent me dire prescrivez moi de l'ibuprofène, je trouve que ça marche bien
- Rose : Moi ils ne me demandent pas de me le prescrire, ils me le disent. Quand vous avez mal au genou, qu'est-ce que vous avez pris ? Le paracétamol ça ne me fait rien, par contre j'ai pris quelque chose qui me fait de l'effet, c'est l'ibuprofène, je suis allé en prendre parce que j'ai vu à la télé que donc voilà.

Ce dont il faut se méfier, les grosses complications qu'on a pu trouver, c'est surtout rénal, parce qu'ils demandent à faire attention, comme vous l'avez dit à la clairance, mais aussi l'été comme ils sont déshydratés, il faudrait diviser encore la dose par deux, or on y pense rarement, donc il y a souvent des incidents

- Pierre : moi j'y pense l'été qu'il y a des risques de déshydratation, mais dans ce cas-là, c'est zéro, ça n'est pas que je fais moitié de la dose, c'est que je ne fais rien du tout.

Et les personnes qui ont l'habitude d'en prendre par exemple l'hiver, est ce qu'elles entendent qu'elles ne doivent pas en prendre l'été ou pas du tout ?

- Pierre : je ne saurais pas répondre à ta question, mais je n'ai pas eu de gros problèmes à ce niveau-là. comme je leur dis déjà de bien boire pendant le traitement, ils sont déjà habitués à ça.

C'est étonnant comme les réponses peuvent changer en zone rurale ou à Lyon presque intra-muros ou au final on a beaucoup de problèmes d'éducation parce que, quand j'ai posé cette question-là, ils m'ont dit c'est catastrophique, ils veulent absolument leur anti-inflammatoire, c'est un problème d'éducation.

- Pierre : c'est-à-dire non, si tu ne fais pas quelque chose qu'ils ont envie, ils essaient de comprendre pourquoi, plutôt que de dire puisque c'est ça je vais chercher ailleurs.

Mais c'est vrai que je trouve que c'est étonnant. Au final, ce que je vous propose, c'est que je vous ferai passer, si ça vous intéresse, ma thèse, mais aussi tous les tableaux d'anti-inflammatoires, là ça n'est qu'une partie des 8 familles des anti-inflammatoires, alors avec les demi-vies, les DCI, je trouve que ça remet un peu les choses au clair, surtout sur la demi-vie, parce que moi j'ai été étonnée sur certains que je ne pensais pas aussi longue, pour le coup vous mettez tous des IPP, c'est parfait, c'est ce qu'ils demandent aussi, théoriquement ça devrait être fait tout le temps. Est-ce que justement vous pensez à la décompensation cardiaque, à la cause d'iatrogénie chez une personne âgée qui viendrait avec une HTA ou des œdèmes et qui aurait été sous ibuprofène quelques jours avant ?

- Pierre : l'insuffisance cardiaque : non ; peut-être l'HTA oui, ça je pourrais poser la question, mais l'insuffisance cardiaque non
- Jacques: l'incidence de survenue? je me pose quand même la question parce que là on tombe un peu dans la paranoïa non?
- Pierre: c'est surtout très exhaustif et des notions qu'on a pas forcément.

L'insuffisance rénale ?

- Pierre : est-ce que je pose la question ? très honnêtement non je ne dois pas le faire, la iatrogénie, dont on n'aurait pas conscience, c'est-à-dire l'automédication, je n'interroge pas assez à ce niveau-là, j'ai trop confiance. Certainement que la prochaine fois j'y penserai.

Bon parfait ! je vous remercie d'être venus.

BIBLIOGRAPHIE

Selon les critères de Chicago

- ¹ 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.
- ² 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.
- ³ 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.
- ⁴ 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.
- ⁵ Moore N., Verschuren X., Montout C., Callens I, Kong S.X., Bégau B. Excess costs related to non-steroidal anti-inflammatory drug utilization in general practice. *Thérapie* 2000 ; 55 : 133-136.
- ⁶ Solomon D.H., Glynn R.J., Bohn R., Levin R., and Avorn 1 The hidden cost of nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in older patients. *The Journal of Rheumatology* 2003 ; 30 : 792-798 .
- ⁷ Blower A.L., Brook 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.
- ⁸ Lazarou I, Pomeroy B.B., Corey P.N. Incidence on adverse drug reactions III hospitalized patients. *JAMA* 1998 April; 279(15) : 1200-1205.
- ⁹ Imbs L., Pouyane P, Haramburu F., Welsch M., Decker N., Blayac I.P., Bégau 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.
- ¹⁰ <http://www.servicesante-urcam.com/ains/index.php> Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Prescriptions chez les sujets âgés de plus de 70 ans. Co prescriptions dangereuses.
- ¹¹ 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.

- ¹² Agence nationale pour le développement et l'évaluation médicale (ANDEM) aujourd'hui Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) puis en 2005 HAS. Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Recommandations pour la pratique clinique et références médicales. Concours Méd. 1996 ; 118 (suppl. 42) : 41-56.
<http://www.has.fr>
- ¹³ VIDAL. Le Dictionnaire des médicaments. 2012. <http://www.vidal.fr>
- ¹⁴ Bannwarth B., Netter P. Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Principes et règles d'utilisation. Rev Prat (Paris) 1992 ; 42: 1165-1170.
- ¹⁵ Pawlotsky P. Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Rev Prat 1995 Apl'; 45: 1019--1027.
- ¹⁶ Prescrire rédaction: Diclofénac: trop d'effets indésirables cardiovasculaires, *Rev Prescrire* 2013, 33 (362) : 899
- ¹⁷ Rappel sur la sécurité d'emploi des coxibs (inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2) -Synthèse (21/08/2013), ansm
- ¹⁸ Bresalier R.S.et al.Cardiovascular events associated with rofecoxib 111 a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2005 ; 352: 1092-1102.
- ¹⁹ Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. Nature New Biol 1971 ; 231 : 232-5.
- ²⁰ Manciaux M.A. Thérapeutiques médicamenteuses en gériatrie. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et antalgiques. Ed Masson 1993 : 115-118.
- ²¹ Escousse A Les prostaglandines et leurs applications thérapeutiques. Lettre du Pharmacol. 1996; 10: 29-35.
- ²² Gilles Lesur, Philippe Lévy, Pierre Bernades. Lésions gastroduodénales et anti-inflammatoires non stéroïdiens. [cited 2013 Aug 29].
- ²³ 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.
- ²⁴ Knodel L.C. NSAID adverse effects and interactions: who is at risk? Am Pharm 1992 ; 32 (Suppl.) : 39-42.
- ²⁵ 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.
- ²⁶ 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.
- ²⁷ Mukherjee D., Nissen S., Topol E. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. JAMA 2001 ; 286 : 954-959.
- ²⁸ 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.
- ²⁹ BRUNE K, RAINSFORD KD, SCHWEITZER A Biodistribution of mild analgesics. *Br J Clin Pharmacol* 1980 ; 10 Suppl 2 : 279S-284S)

- ³⁰ WILSON DE Antisecretory and mucosal protective actions of misoprostol : potential role in the treatment of peptic ulcer disease. *Am J Med* 1987 ; 83 1A : 2-8]
- ³¹ REDFERN JS, LEE E, FELDMAN M Effect of indomethacin on gastric mucosal prostaglandins in humans. Correlation with mucosal damage. *Gastroenterology* 1987 ; 92 : 969-977
- ³² La Corte R., Casel1i M., Castel1ino G., Bajocchi G. and Trotta F. Prophylaxis and treatment of NSAID-induced gastroduodenal disorders. *Drug Safety* 1999 jun ; 20(6) : 527- 543.
- ³³ 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.
- ³⁴ Schoen R.T., Vender RJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug- induce damage. *Am J Med* 1979 ; 86:449-58.
- ³⁵ 1. Rostom A, Dube C, Wells GA, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers [Internet]. In: *The Cochrane Collaboration*, Rostom A, editors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002 [cited 2013 Aug 29].
- ³⁶ Thiéfin G. Complications gastro-intestinales des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l'aspirine à faible dose. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : 498-510.
- ³⁷ 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 ; II: 158-162.
- ³⁸ 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.
- ³⁹ Clinch D., Banerjee A.K., Ostick O. Absence of abdominal pain in elderly patients with peptic ulcer. *Age Ageing* 1984; 13 : 120-3.
- ⁴⁰ Oabriel S.E., Jaakkimen L., Bombardier C. Risk for senous gastrointestinal complications related to use of non steroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann internMed* 1991; 115: 787-796.
- ⁴¹ Henry D., Dobson A., Turner C. Variability in the risk of major complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993 ; 105 : 1078-1088.]
- ⁴² Oriffin 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
- ⁴³ Oarcia-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.
- ⁴⁴ Langman M.J.S., Weil I, 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.
- ⁴⁵ 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.
- ⁴⁶ 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.

- 47 Johanson C., Kollberg B., Nodemar R., Samuelson K., Bergstrom S. Protective effect of prostaglandine E2 in the gastrointestinal tract during indomethacin treatment of rheumatic disease. *Gastroenterology* 1980 ; 78 : 479-483.
- 48 Andrews F.J., Malcontenti-wilson C., O'Brien P.E. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on LFA-I and expression in gastric mucosa. *Am J Physiol* 1994 ; 266 : G657-G664.;
- 49 Brzozowski T., Konturek P.C. , Konturek S.1., Ernst H., Stachura 1., 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.
- 50 Bjarnason L, 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.
- 51 Bjarnason 1., Maspherson A.J.S. Intestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacol Ther* 1994 ; 62 : 145-157 .
- 52 Lang J., Prie AB., Levi A I, Burke M., Gumpel IM., Bjarnason L Diaphragm disease: pathology of disease of the small intestine induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Pathol* 1988 ; 41 : 516-526.
- 53 Gibson G.R., Whitare E.B., Ricotti C.A Colitis induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Report of four cases and reiew of the literature. *Arch Intern Med* 1992 ; 152 : 625-632.
- 54 Halter F., Weber B., Huber T., Eigenam F., Frey M.P., Rutchi C. Diaphragm disease of the aseending colon. Association with sustained-released diclofanac. *J Clin Gastroenterol* 1993 ; 16 : 74-80.
- 55 De Parades V., Sultan S., Bauer P. Complications ano-rectales et cohques de suppositoires et des lavements. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : 446-52
- 56 Colin R., Hochain P., Czernichow P., Petit A, Manchon N.D., Berkelmans L Non-steroidal anti-inflammatory drugs and segmental non-gangrenous colitis : a case control study. *Eur J gastroenterol Hepatol* 1993 ; 5 : 715-9.
- 57 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.
- 58 Felder IB., Korelitz B.L, Rajapakse R., Schwarz S., Horatagis AP., Gleim G. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 1949-54.]
- 59 Doucet I, Massol 1., Leonc 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.
- 60 Castot A, Netter P., Larrey D., Cm'lier P., Gaire M., Bannwarth B. Hépatites aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Thérapie* 1988 ; 43 : 229-33.
- 61 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 ; II. 56-67.
- 62 Hannequin IR., Doffod M., Schmutz G. Les hépatites secondaires aux anti-inflammatoires non stéroïdiens récents. *Rev Du Rhum Mal Ostéoart* 1998 ; 55 (12) : 983-8.
- 63 Biour M. Hépatotoxicité des médicaments (13ème mlse a JOur du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments responsables). *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ; 24 : 1052-91.

- ⁶⁴ Capet C., Bentot C., Druesne L., Chassagne P.B., Doucet J. Les effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez le sujet âgé. *Rev Gériatr* 2001 ; 26: 379- 384.
- ⁶⁵ 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: 3
- ⁶⁶ Hallan S., Astor B., Lydersen S. Estimating glomerular filtration rate in the general population: the second Health Survey of Nord-Trøndelag (HUNT II) *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 1525-1533;
- ⁶⁷ Fliser D., Bischoff I., Hanses A., Block S., Joest M., Ritz E., et al. Renal handling of drugs in the healthy elderly. Creatinine clearance underestimates renal function and pharmacokinetics remain virtually unchanged *Eur J Clin Pharmacol* 1999 ; 55 : 205-211;
- ⁶⁸ Lindeman R.D., Tobin J., Shock N.W. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age *J Am Geriatr Soc* 1985 ; 33 : 278-285
- ⁶⁹ National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification, 2002.
- ⁷⁰ Turnheim K. Drug therapy in the elderly *Exp Gerontol* 2004; 39 : 1731-1738
- ⁷¹ Hilmer S.N., McLachlan A.J., Le Couteur D.G. Clinical pharmacology in the geriatric patient *Fundam Clin Pharmacol* 2007 ; 21 : 217-230 .
- ⁷² Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Toxicité rénale des médicaments. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-066-A-10, 2007
- ⁷³ Collet Ph., Beaune I, 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
- ⁷⁴ O. Moranne, M. Daroux, F. Glowacki, C. Gaxatte, J.-B. Beuscart, F. Puisieux, E. Boulanger. Vieillesse rénale. *EMC - Néphrologie* 2013;10(2):1-6 [Article 18-067-M-10].
- ⁷⁵ Fascicule 'Interactions médicamenteuses' OVP Editions du Vidal, Paris 2; interaction médicamenteuse prescrire
- ⁷⁶ Clive D.M., Stoff IF, Renal syndromes associated with non steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984 ; 310 : 563-72.
- ⁷⁷ 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 Sei* 1995; 310: 188-7.
- ⁷⁸ 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.
- ⁷⁹ Chagnon A Toxicité rénale des AINS. *Concours Méd* 2002 : 124 (8) : 495-496.
- ⁸⁰ 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.

- ⁸¹ Perez Gutthann S., Garcia Rodriguez L.A, Raiford D.S., Duque Oliart A, Ris Romeu I Non steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalisation for acute renal failure. *Arch Int Med* 1996; 156(21) : 2433-2439.
- ⁸² 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
- ⁸³ 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.
- ⁸⁴ 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.
- ⁸⁵ De Leeuw P.W. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hypertension. The risks in perspective. *Drugs* 1996 Feb ; 52(2) : 179-187.
- ⁸⁶ Moore AR., O'Keeffe S.T. Drug - Induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs and Aging* 1999 Jul; 15(1) : 15-28.
- ⁸⁷ Blain H., Jouzeau J.Y., Blain A, Terlain B., Tréchet P., Touchon I, Netter P., Jeandel C. Anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs de la cyclooxygénase-2 pour la maladie d'Alzheimer. *JAMA* 2000; 29 (5) : 267-73.
- ⁸⁸ Etmann 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.
- ⁸⁹ Goodwin I.S., Regan M. Cognitive dysfunction associated with naproxen and ibuprofen in the elderly. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1013-15.
- ⁹⁰ Johnson AG. NSAIDs and blood pressure. Clinical importance for older patients. *Drugs and Aging* 1998 Jan; 12(1): 17-27.
- ⁹¹ Polonia I Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs. *Cardiology* 1997; 88, suppl 3 : 47-51.
- ⁹² 'British National formulary' British Medical Association - Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London September 2001(42) : 636. <http://www.bnf.org>
- ⁹³ Johnson A.G., Simons L.A., Simons I, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based cross-sectional study. *Br Clin Pharmacol* 1993 ; 35 : 455-9.
- ⁹⁴ MacMahon S., Peto R., Cuttler J., Collins R., Sorlie P., Neaton J., Abbott R., Godwin I., 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.
- ⁹⁵ Collins R., Peto R., MacMahon S., Hebert P., Fiebach N.H., Eberlein K.A., Godwin I., Qizilbash N., Taylor IO., 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.
- ⁹⁶ [Mills EH, Whitworth JA, Andrews J, Kincaid-Smith P Non-steroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure. *Aust NZ J Med* 1982 ; 12 : 478-482
- ⁹⁷ Vallotton MB, Favre L Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure and renal function in man. *Adv Nephrol* 1985 ; 14 : 273-283

- ⁹⁸ Oates JA Cyclo-oxygenase inhibitors and blood pressure. In: *Hypertension, pathophysiology, diagnosis and management*. New York : Raven Press: 1990; 1910; 1905
- ⁹⁹ Rubin P, Jackson G, Blaschke T Studies of the clinical pharmacology of prazosin. II: The influence of indomethacin and of propranolol on the action and disposition of prazosin. *Br J Clin Pharmacol* 1980 ; 10 : 33-39
- ¹⁰⁰ Sahloul MZ, Al-Kiek R, Ivanovich P, Mujais SK Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. *Nephron* 1990 ; 56 : 345-352
- ¹⁰¹ Prescrire Rédaction 'Prendre en compte l'effet hypertenseur des AINS ' *Revue Prescrire* 2001 ; 21 (223) : 835-836.
- ¹⁰² Gurwitz IH., Avorn J., Bohn R.L., Glynn R.I, Monane M., Mogun H. Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA* 1994 ; 272(10) ; 781-6.
- ¹⁰³ Chrischilles E.A., Wallace R.B. Nonsteroidal anti-inflammatory drug and blood pressure in an elderly population. *J gerontol* 1993 ; 48(3) : M91-96.
- ¹⁰⁴ Emery P. Cyclooxygenase - 2 : a major therapeutic advance? *Am J Med* 2001 Jan; 110 (1A) : 42S-45S.
- ¹⁰⁵ Bombardier C., Laine L., Reicin A., Shapiro D., Burgos-Vargas R, Davis B., Day RD., Ferraz M.B., Hawkey C.I, 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.
- ¹⁰⁶ Silverstein F.E., Faich G., Goldstein J.L., Simon L.S., Pincus T., Whelton A., et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284 : 1247-55.
- ¹⁰⁷ 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.
- ¹⁰⁸ Jouzeau IY., 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.
- ¹⁰⁹ 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.
- ¹¹⁰ Blain H., Jouzeau J.Y., Netter P., Jeandel C. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. *Rev Méd Interne* 2000 ; 21 : 978-88.
- ¹¹¹ Jouzeau J.Y., Terlain B. Une nouvelle génération d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Thérapeutique* 2000 Oct; 6(8) : 669-674.
- ¹¹² Thiéfin G. Complications gastro-intestinales des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l'aspirine à faible dose. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : 498-510.
- ¹¹³ Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Eng J Med*, 2001 ; 345 : 433-442.
- ¹¹⁴ 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.
- ¹¹⁵ Thiéfin G. Complications gastro-intestinales des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l'aspirine à faible dose. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : 498-510.

- ¹¹⁶ [Lipsky P.E., Abramson S.B., Crofford L., et al. The classification of cyclooxygenase inhibitors. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 2298-2303.
- ¹¹⁷ Bouvenot G. Histoire des coxibs, précarités des celiitudes. *La Presse Médicale* 2002 ; 31: 1444-5.
- ¹¹⁸ Tonkin A.L., wing L.M.H. Interactions of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Baillière's Clin Rheumatol* 1988; 2: 455-83.
- ¹¹⁹ Landefeld C.S., Beth RJ. Anticoagulant-related bleeding clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993; 95: 315-328.
- ¹²⁰ Beyth RJ., Shorr R.I. Epidemiology of adverse drug reactions in the elderly by drug class. *Drugs and Aging* 1999 Mar; 14(3) : 231-239.
- ¹²¹ Fihn S.D., Callahan C.M., Martin D.C., et al. The risk and severity of bleeding complications in elderly patients treated with wafarin. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 970-9.
- ¹²² Film S.D., McDonell M., Martin D. et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulant: a multicenter study. *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 511-20.
- ¹²³ Messer J., Reitman D., sacks H.S., Smith B., Chalmers T.C. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1983 ; 309 : 21-24.
- ¹²⁴ Bonnabry P. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et interactions médicamenteuses: vers une prescription plus sûre. *Med & Hyg* 1994 ; 52 : 888-93.
- ¹²⁵ Timour Q. , Bui-Xuan B., Sujets à risque physiologique : âge, grossesse et allaitement [23-760-A-02] - Doi : 10.1016/S1283-0860(08)49523-4
- ¹²⁶ Kergoat M,J., Champoux N. Polymédication et médication inadéquate chez la personne âgée. *Rev Gériatr* 1998 ; 23 : 681-688. ; Doucet I, Druesne L. Ordonnance du sujet âgé: les questions à se poser. *Rev Prat (Paris)* 2003 ; 17(624) : 1135-1138.
- ¹²⁷ OMS: Organisation Mondiale de la Santé <http://www.who.int/fr/>
- ¹²⁸ Bannwmih B., Netter P., Manciaux M.A, Royer RJ. Pharmacocinétique des anti- inflammatoires non stéroïdiens chez le sujet âgé. *Thérapie* 1988 ; 43 : 447-50.
- ¹²⁹ 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.
- ¹³⁰ Prescrire Rédaction 'Eviter les interactions médicamenteuses' *Revue Prescrire* 2004 ; 24 (247) : 112-117.
- ¹³¹ Doucet I, Druesne L. Ordonnance du sujet âgé: les questions à se poser. *Rev Prat (Paris)* 2003 ; 17(624) : 1135-1138.
- ¹³² « Prévenir la iatrogenèse médicamenteuse chez le sujet âgé », ANSM, juin 2005.
- ¹³³ Pr Charles CAULIN, : vidal recos 2013
- ¹³⁴ Curatolo N, Cudennec T. 2/10 Modifications de la pharmacocinétique au cours du vieillissement. *Soins Gériatologie*. 2013 3;18(100):43-44.

¹³⁵ 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 Gériatrique. Pathologies digestives du sujet âgé. DELVAUX M. 2000 Ed Serdi, Paris.

¹³⁶ Moreau A, Dedienne MC, Letriliart L, Le Goaziou MF, Labarere J, Terra JL. S'approprier la méthode du focus group. La Revue du praticien Médecine générale. 2004(645):382-4

¹³⁷ Prescrire en questions : quand associer un IPP à un AINS ? *Rev Prescrire* 2001 ; 21 (220) : 634-635

¹³⁸ Prescrire rédaction: Kétoprofène topique: SMR « insuffisant » *Rev prescrire* 2013; 30 (362) : 899

¹³⁹ Cappuccio FP et coll. "Blood pressure control by home monitoring : a meta-analysis of randomized trials" *BMJ* 2004 ; **329** : 145

¹⁴⁰ National Institute for Health and Clinical Excellence "Hypertension : clinical management of primary hypertension in adults" NICE clinical guideline 127, août 2011 : 36

¹⁴¹ "Automesure de la pression artérielle à domicile" *Rev Prescrire* 2012 ; 32 (345) : 526-531.

¹⁴² Blanchet A, Gotman A, de Singly F. L'enquête et ses méthodes : l'entretien. Nathan; 1992.

Emilie COLLEONY née DARNOUX

La prescription d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens chez les patients de plus de 65 ans en médecine ambulatoire.

Étude qualitative autour de trois groupes focus.

p.165

Thèse de Doctorat en Médecine Générale : Lyon 2014; N°04

RÉSUMÉ

Introduction: Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent l'une des classes de médicaments les plus prescrits en France. Leurs nombreux effets secondaires nécessitent une grande précaution lors de leur prescription notamment chez les patients âgés de plus de 65 ans plus vulnérables. Il faut particulièrement rester attentif lors du suivi.

Matériels et Méthodes: Étude qualitative autour de trois groupes Focus constitués de médecins généralistes exerçant en cabinet de ville (69) ou ruraux (25) et de médecins gériatres exerçant à l'hôpital de Fourvière à Lyon (69). Discussion autour de leurs pratiques et de leurs prescriptions d'AINS chez les patients de plus de 65 ans.

Résultats: Les médecins sont toujours très soucieux de la protection gastrique lors d'un traitement par AINS chez les patients de plus de 65 ans. Ils prescrivent donc de façon systématique une association avec un protecteur gastrique. Les autres effets secondaires sont moins bien connus. Aussi leur suivi est plus disparate.

Les recommandations de l'ANSM sont très exhaustives, mises en application globalement.

Discussion: Les recommandations sont applicables dans les grandes lignes. Cependant elles sont plus difficiles à mettre en place en médecine rurale. En effet, si le choix de la molécule est adapté, les contraintes liées à la surveillance sont marquées du fait du manque d'accessibilité aux soins

Conclusion: Ce qu'il ressort de l'étude, c'est que le manque de maîtrise des effets secondaires des AINS qui empêche le plus souvent les praticiens de prescrire ces molécules aux personnes de plus de 65 ans.

MOTS CLÉS :

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Personnes âgées de plus de 65 ans
- Effets secondaires
- Médecine générale
- Recommandations ANSM

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Pierre KROLAK-SALMON

Membres : Madame le Professeur Émérite Lilliane DAIGAND
Monsieur le Professeur Émérite Jean-Alain CHAYVIALLE
Monsieur le Professeur Arnaud HOT
Madame le Docteur Christelle RIVIERE

Date de Soutenance : Lundi 03 Février 2014

Adresse de l'auteur :

18 Rue du Blochier
25620 Mamirolle

emilie.colleony@gmail.com