

UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**État des lieux de la prescription des Anti Inflammatoires Non
Stéroïdiens par les médecins généralistes des Hauts de France**

Présentée et soutenue publiquement le 14 septembre 2022 à 18h00
au Pôle Recherche

Par Floriane SLAWEK – GHILAIN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre FONTAINE

Madame le Docteur Charlotte DAPVRIL

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Marc BAYEN

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

- AINS Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens
- AHA American Heart Association
- AIT Accident ischémique transitoire
- AMM Autorisation de Mise sur le Marché
- AOMI Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- ARA II Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2
- ATCD Antécédent(s)
- AVC Accident Vasculaire Cérébral
- AVK Anti vitamine K
- BNPV Base nationale de pharmacovigilance
- Cox Cyclo-oxygénase
- CRPV Centre Régional de Pharmacovigilance
- DREES Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
- EHPAD Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
- EI Effet indésirable
- HAS Haute Autorité de Santé
- HTA Hypertension artérielle
- IDM Infarctus du myocarde
- IEC Inhibiteur de l'enzyme de conversion
- ISRS Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
- LED Lupus érythémateux disséminé
- MG Médecins généralistes
- MICI Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- MSP Maison de Santé Pluriprofessionnelle
- MSU Maître de stage des universités
- PA Pression artérielle

- PAC Pneumopathie aigüe communautaire
- PG Prostaglandines
- PO *Per os*
- PRAC Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance
- RCP Résumé des Caractéristiques du Produit
- RMO Références Médicales Opposables
- RR Risque relatif
- SFORL Société Française d'ORL et de la chirurgie de la face et du cou

Table des matières

Table des matières

Résumé	9
Introduction	10
I. Chiffres et généralités	10
II. La réaction inflammatoire : quelques généralités.....	12
A. Les anti inflammatoires.....	12
1. Définition.....	12
2. Mécanisme d'action	12
3. Différentes classes d'AINS	13
1) En fonction de leur sélectivité ou non pour les COX.....	13
2) En fonction de leur famille chimique	14
3) En fonction de leur demi-vie d'élimination	14
4. Formes galéniques	14
5. Indications.....	15
6. Contre-indications des AINS.....	16
1) Contre-indications générales	16
2) Contre-indications spécifiques.....	16
7. Précautions avant prescription	17
8. Interaction médicamenteuses	18
1) Anti inflammatoires non stéroïdiens entre eux	18
2) Anticoagulants et anti agrégant plaquettaire	18
3) Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.....	19
4) Les anti hypertenseurs	19
5) Corticothérapie	19
6) Médicaments susceptibles de favoriser une hyperkaliémie.....	19
7) Autres	19
9. Effets indésirables	20
1) Troubles digestifs.....	20
2) Troubles rénaux.....	21
3) Troubles cardiovasculaires	22
4) Troubles cutanéomuqueux et allergiques.....	24
5) Troubles infectieux	25
i. Pulmonaire	25
ii. Infections ORL.....	26
6) Troubles hépatiques	27
7) Troubles obstétricaux et fœtaux	28
8) Autres	28
B. Cas des AINS en pédiatrie	28
1. Recommandations de prescription.....	28
2. Quels AINS sont disponibles ?.....	29
3. Contre-indications.....	30
4. Qu'en dit la littérature.....	31
C. Objectifs de l'étude.....	33
Matériels et méthodes.....	34
I. Type d'étude.....	34
II. Population cible.....	34
A. Critères d'inclusion et d'exclusion	34

B.	Recueil de la population cible	34
III.	Mode de recueil des données.....	35
IV.	Élaboration du questionnaire	35
A.	Première partie	36
B.	Deuxième partie	36
C.	Troisième partie	36
1.	Le dossier médical était étudié	36
1)	L'âge	36
2)	Les antécédents.....	37
3)	Les traitements.....	37
2.	Le dossier médical n'était pas étudié.....	38
D.	Quatrième partie	38
V.	Cadre légal et déontologique	38
VI.	Analyse statistique	38
Résultats	40	
I.	Analyse de la population source.....	40
A.	Effectifs.....	40
B.	Taux de sondage, de participation et d'achèvement.....	43
C.	L'âge	43
D.	Genre	43
E.	Mode d'exercice	44
F.	Lieu d'exercice	44
G.	Maitre de Stage.....	45
II.	Objectif principal de l'étude	45
A.	Fréquence de prescription des AINS.....	45
1.	Selon l'âge des patients.....	45
2.	Selon la galénique	46
3.	Selon les indications de prescription	47
4.	Contrôle avant la prescription des AINS	49
1)	Les antécédents.....	49
i.	Troubles rénaux	50
ii.	Troubles digestifs.....	51
iii.	Troubles cardiovasculaires.....	52
2)	Les traitements.....	53
III.	Objectifs secondaires de l'étude.....	55
A.	Analyse bivariable de la relation entre la régularité de prescription des AINS et les modalités de celle-ci	55
1.	Descriptif de la population des deux sous-groupes.....	55
2.	Caractéristiques socio-démographiques des deux groupes	56
3.	Lien entre la régularité de prescription des AINS et les tranches d'âge pour lesquelles ils sont prescrits	57
4.	Lien entre la régularité de prescription des AINS et la galénique prescrite	58
5.	Lien entre la régularité de prescription des AINS et les indications pour lesquelles ils sont prescrits	59
6.	Lien entre la régularité de prescription des AINS et les éléments regardés avant leur prescription	63
1)	Analyse des éléments du dossier médical qui sont une contre-indication à la prescription des AINS	65
i.	Troubles rénaux	65
ii.	Troubles digestifs.....	66
iii.	Troubles hépatiques	67
iv.	Troubles cardiovasculaires.....	67
v.	Grossesse.....	69

2) Analyse des traitements du patient	69
B. Analyse bivariée de la relation entre le territoire d'exercice des médecins et les modalités de prescription des AINS	70
1. Descriptif de la population des deux sous-groupes	70
2. Lien entre le territoire d'exercice et les tranches d'âge pour lesquelles les AINS sont prescrits....	71
3. Lien entre le territoire d'exercice et la galénique des AINS	72
4. Lien entre le territoire d'exercice et les indications dans lesquelles sont prescrits les AINS	73
5. Lien entre le territoire d'exercice et les éléments vérifiés avant la prescription des AINS.....	74
1) Analyse des éléments du dossier médical qui sont une contre-indication à la prescription des AINS 74	
i. Troubles rénaux	76
ii. Troubles digestifs	76
iii. Troubles hépatiques	77
iv. Troubles cardiovasculaires.....	78
2) Analyse des traitements du patient	79
Discussion.....	80
I. Objectif principal	80
A. Population étudiée	80
B. Prescription des AINS selon les tranches d'âges.....	81
C. Prescription des AINS selon la galénique.....	83
D. Prescription des AINS selon diverses indications	83
1. Indications les plus fréquentes	83
2. Indication antalgique	84
3. Indications infectieuses.....	84
E. Vérifications avant prescription des AINS.....	85
1. Antécédents cardio-rénaux.....	86
2. Antécédents digestifs	87
3. Traitements	87
II. Forces et faiblesses de l'étude	88
A. Forces de l'étude.....	88
B. Faiblesses de l'étude	89
III. Objectifs secondaires	90
A. Analyse bivariée de la relation entre la régularité de prescription des AINS et les modalités de celle-ci 90	
1. Indications dans lesquelles ils sont prescrits	91
2. Contrôle antérieur du dossier médical	92
1) Antécédents	92
2) Traitements	93
B. Analyse bivariée de la relation entre le territoire d'exercice et prescription des AINS et ces modalités 94	
1. Indications dans lesquels les AINS sont prescrits	94
2. Contrôle antérieur du dossier médical	96
1) Antécédents	96
2) Traitements	97
C. Pour l'avenir	97
Conclusion.....	99

RESUME

AUTEUR : Nom : SLAWEK-GHILAIN

Prénom : Floriane

Date de Soutenance : 14 septembre 2022

Titre de la Thèse : État des lieux de la prescription des Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens par les médecins généralistes des Hauts de France.

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : médecine générale

DES + spécialité : médecine générale

Mots-clés : anti-inflammatoires non stéroïdiens, médecine générale, prescriptions, utilisation, iatrogénie, effets indésirables, contre-indications

Contexte : Les AINS sont largement prescrits pour leurs effets antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires, et anti agrégants plaquettaires, en dépit des effets indésirables (surtout digestifs, rénaux et infectieux connus de la littérature).

Méthode : Étude épidémiologique, quantitative, descriptive, transversale, réalisée en 2022 auprès de 300 MG des Hauts de France. Un questionnaire a été envoyé par mail via le logiciel LimeSurvey®. Les résultats ont été analysés grâce au tableur Excel®. Un seuil de significativité a été fixé avec un risque alpha de 5%.

Résultats : 49 questionnaires étaient complets. Les AINS sont prescrits souvent par 55,5% des MG. Rhumatismes aigus (85,7%), migraines (61,2%) et dysménorrhées (59,2%) sont les principales indications. Ils vérifient surtout les troubles rénaux et digestifs (98%), moins ceux cardiovasculaires (60,4%). Le contrôle des traitements à risques d'insuffisance rénale ou d'hyperkaliémie (diurétiques, IEC et sartans) n'est pas fait régulièrement. Être prescripteur régulier n'implique pas toujours de mieux prescrire les AINS. Ils sont prescrits similairement en Picardie et dans le NPDC mais avec des différences comme entre les pays à l'échelle internationale.

Conclusion : Les AINS non dépourvus d'EI, sont souvent prescrits en médecine générale, motivant une amélioration des contrôles avant prescription.

Composition du Jury :

Président : Professeur René-Marc Flipo

Assesseurs :

Professeur Pierre Fontaine

Docteure Charlotte Dapvril

Directeur de thèse : Professeur Marc Bayen

INTRODUCTION

I. Chiffres et généralités

Depuis le 1er janvier 2016, a été créée la région des Hauts de France depuis la fusion des régions Nord Pas-de-Calais et Picardie(1).

Au 1er janvier 2021, on dénombrait en France 312 172 médecins inscrits à l'Ordre des médecins dont 85 362 médecins généralistes exerçant une activité régulière(2). L'âge médian des médecins généralistes était de 49,9 ans, on constatait une féminisation de la profession avec une proportion de femme de 51,5%(2). Le territoire de la région de Hauts de France comptait 7733 médecins généralistes selon la Direction de de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques(3) (DREES) (au cumul des 262 travaillant en centre de santé, 3255 en cabinet individuel et 4216 en cabinet de groupe, société).

L'utilisation d'ibuprofène reste bien inférieure à celle de nos voisins européens et ne représente que 11% des antalgiques non opiacés contre 59% en Allemagne par exemple ou 32% en Espagne(4).

Une étude réalisée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et des produits de santé en 2013(5), montrait que l'ibuprofène était la deuxième substance la plus vendue en officine en France après le paracétamol.

En 2017, les antalgiques les plus utilisés en France étaient non opioïdes (paracétamol, aspirine, antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) (78%)(6).

Selon les séries labelisées de 2020 de l'Assurance Maladie regroupant tous les régimes de santé, la classe ATC MO1A (antiinflammatoires, antirhumatismaux, non stéroïdiens) représentait 36,6 millions de boîtes remboursées quel que soit le taux de remboursement(7) auxquelles il faut ajouter les boîtes disponibles en vente sans ordonnance (ibuprofène, kétoprofène).

Une étude publiée en mars 2018 dans *The British Journal of Pharmacology*(4) a permis d'analyser sur dix ans l'évolution de l'utilisation des antalgiques en France, en procédant au recueil de boîtes d'antalgiques vendues en France entre 2006 et 2015. Il a été constaté que la prise d'antalgiques toutes substances confondues a baissé de 7% ; alors que la prise de paracétamol a augmenté, celle de l'aspirine à but antalgique a diminué de moitié et celle de l'ibuprofène et autres AINS est restée stable. Cette tendance à la baisse d'utilisation des AINS n'est pas retrouvée à l'international : dans le National Health Interview Survey de 2010, environ 43 millions d'adultes américains prenaient régulièrement de l'aspirine, soit une augmentation globale de 57 % par rapport à 2005(8).

En 2019 est paru un rapport d'expertise à la demande de l'ANSM confié aux Centres régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours et de Marseille concernant les infections bactériennes graves (de la peau et des tissus mous, pleuropulmonaires, neurologiques et ORL) rapportées avec l'ibuprofène ou le kétoprofène dans le traitement symptomatique de la fièvre ou de la douleur non rhumatologique. L'étude a été réalisée de juin 2018 au 31/12/2018(9). Dans ce rapport, une extraction de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) des cas graves d'infections bactériennes déclarés au CRPV entre juin et décembre 2018 où l'ibuprofène ou le kétoprofène étaient imputés suspects a été faite. Parmi les 639 cas déclarés, 337 cas de complications infectieuses avec l'ibuprofène ont été retenus parmi lesquels : 129 (38%) étaient des infections compliquées de la peau et des tissus mous, 113 (34%) étaient des PAC compliquées, 34 (10%) des infections ORL compliquées, 38 (11%) des sepsis sévère (+/- syndrome du choc toxique), et 23 (7%) des empyèmes, abcès cérébraux et méningites bactériennes, ainsi que 49 cas avec le kétoprofène. Il s'agissait essentiellement de complications à Streptocoque et Pneumocoque après de très courtes durées de traitement (2 ou 3 jours) y compris lorsque la prise d'AINS avait été associée à une antibiothérapie(10,11).

A la suite de ce rapport c'est en avril 2020, que le Comité européen de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en charge de l'évaluation des risques et de la pharmacovigilance (PRAC) a conclu que lors de certaines infections, la prise d'ibuprofène ou de kétoprofène (par voie orale rectale ou injectable) pouvait être responsable de complications liées au masquage de la fièvre ou de la douleur,

notamment en cas d'infections bactériennes(10). Il a également conclu que ce risque a été observé pour des infections bactériennes dans un contexte de varicelle et de pneumonies. C'est dans ce contexte qu'une demande de mise à jour des résumés des caractéristiques des produits contenant de l'ibuprofène ou du kétoprofène a été faite, ainsi qu'un rappel du bon usage de ces médicaments lorsqu'ils sont utilisés pour traiter une fièvre et/ou une douleur ponctuelle.

II. La réaction inflammatoire : quelques généralités

A. Les anti inflammatoires

1. Définition

Les anti inflammatoires non stéroïdiens sont des molécules qui inhibent la synthèse des prostaglandines. Ce mécanisme d'action leur confère leurs mécanismes d'action et effets indésirables éventuels(12,13).

Certains sont disponibles sans ordonnance et ne sont dans ce cas pas remboursés par la sécurité sociale (aspirine, certaines posologies d'ibuprofène, et le flurbiprofène)(14).

Depuis le 15 janvier 2020, l'ANSM a décidé que leur délivrance ne pourra plus se faire en libre accès en officine mais sera soumise au contrôle ultime par le pharmacien(15)

2. Mécanisme d'action

Les AINS possèdent 4 propriétés pharmacologiques(12) :

- Action antipyrétique : liée à l'inhibition de la synthèse de la prostaglandine PGE₂ au niveau du centre de thermorégulation (hypothalamus)

- Action antalgique : actifs sur les syndromes douloureux par excès de nociception (aigus ou chroniques)
- Action anti-inflammatoire : ils agissent sur la composante vasculaire de la réaction inflammatoire caractérisée par la tétrade œdème, douleur, rougeur, chaleur (essentiellement retrouvée dans les accès aigus microcristallins et les rhumatismes inflammatoires chroniques). La posologie nécessaire est plus élevée.
- Action anti-agrégante(16) : tous les anti-Cox-1 interfèrent avec l'action des plaquettes. L'aspirine allonge le plus nettement le temps de saignement en inhibant la formation du thromboxane A2 et pour de faible posologie comprise entre 100 et 250mg/j, avec un effet persistant 8 à 10 jours selon la durée de vie des plaquettes.

3. Différentes classes d'AINS

1) En fonction de leur sélectivité ou non pour les COX

Schématiquement, une réaction inflammatoire est le résultat d'un stimuli extérieur (virus/bactéries, lésions mécaniques des tissus, etc.) entraînant une multitude de réactions biochimiques permettant de former des prostaglandines. Les AINS agissent tous en inhibant la formation de ces prostaglandines en empêchant la transformation de l'acide arachidonique une enzyme appelée cyclo-oxygénase (Cox) (Annexe 1), dont il existe deux types(12) :

- Cox 1 : présente de façon ubiquitaire, impliquée dans la formation de prostaglandines permettant une protection de la muqueuse gastrique, la préservation de la fonction rénale et la production de thromboxane (ayant une action vasoconstrictrice et agrégante)
- Cox 2 : impliquée dans la formation de prostaglandines avec un rôle inflammatoire (fièvre, douleur, inflammation, prolifération cellulaire) mais aussi un rôle bénéfique (cicatrisation, la fonction rénale, les ovaires, etc.). Elle gouverne la formation de prostacyclines permettant une action anti-agrégante et vasodilatatrice

Ainsi, ils peuvent être classés en fonction de leur sélectivité plus ou moins importante pour l'une des Cox.

On distingue :

- Les *anti Cox 1 préférentiels* : comprenant l'aspirine à faible dose (300mg ou moins par jour) utilisée comme antiagrégant à visée antithrombotique, ainsi que l'indométacine et le piroxicam
- Les *anti-Cox 2 préférentiels* : méloxicam (Mobic®), nimésulib (Nexen®)
- Les *anti-Cox 2 sélectifs* (appelés Coxibs) : célécoxib (Celebrex®), parécoxib (Dynasta®), ayant une activité moins ulcérogène et l'absence d'effet anti agrégant plaquettaire
- Les *AINS non sélectifs* : inhibant tous les Cox 2 et peu ou prou la Cox 1 aux doses thérapeutiques

2) En fonction de leur famille chimique

Les AINS peuvent être classés en fonction de leur famille chimique(12) : les salicylés, l'acide arylcarboxylique, acides anthraniliques ou fénamates, les coxibs, les oxicams, les indoliques, les pyrazolés et les autres AINS (Nimésulide). (Annexe 2).

3) En fonction de leur demi-vie d'élimination

Les AINS peuvent être classés en fonction de leur demi-vie d'élimination(12) : courte (< 6 heures), intermédiaire, longue (< 24 heures), ou libération prolongée (Annexe 3).

4. Formes galéniques

Il existe différentes formes par voie générale :

- *Per os* : adaptée aux traitements prolongés
- Voie rectale : ajoute une toxicité locale surajoutée aux effets indésirables connus (diclofénac, indométacine (Indocid®), morniflumate (Nifluril®), ténoxicam (Tilcotil®))

- Voie intramusculaire : ils sont utiles lorsque la voie orale n'est pas possible pour une durée de 2 à 3 jours(12,17) : selon les Références Médicales Opposables (RMO) de 2012 « *il n'y a pas lieu de prescrire un AINS par voie intramusculaire au-delà des trois premiers jours de traitement la voie orale prenant le relais* ».
- Voie intraveineuse : elle est réservée à certains AINS ayant l'AMM, pour des indications particulières telles que le traitement de la douleur postopératoire ou le traitement des crises de colique néphrétique.

5. Indications

Les différentes familles pharmacologiques d'AINS n'ont pas toutes les mêmes mécanismes d'action. Ainsi, chaque spécialité a des indications particulières qu'il est nécessaire de vérifier avant la prescription.

On distingue classiquement quatre familles de spécialités(12,18) :

- Les phénylbutazone (liste I) : depuis 1983 du fait d'effets toxiques notamment médullaires son utilisation est restreinte aux arthrites aiguës microcristallines pour une durée de moins de 7 jours et aux spondylarthropathies inflammatoires ne répondant pas aux AINS habituels.

- Les autres AINS de la liste I : les indoliques, propioniques, arylacétique et oxicams, pour les affections rhumatologiques douloureuses et/ou invalidantes, uniquement sur prescription médicale (rhumatismes inflammatoires aigus ou chroniques, arthrose, tendinite, bursite, radiculalgies aiguës)

- Les AINS de la liste II : certains arylacétiques, fénamates et quelques propioniques (les plus utilisés sont le diclofénac (Voltarène®), le kétoprofène Profénid®) et le naproxène (Naprophyne®). En plus des précédentes ils sont utilisables en traumatologie (entorse), Oto-Rhino-Laryngie (ORL) en stomatologie (sinusite, otite, douleur dentaire), gynécologie (dysménorrhées), pathologies digestives (coliques néphrétiques) et les états fébriles.

- Les AINS hors liste : aspirine (max 3g/j chez l'adulte), ibuprofène à faible dose (200mg max 1,2g/j), kétoprofène 25mg (max 75mg/j), avec une certaine sécurité d'emploi justifiant leur possible vente sans ordonnance pour certaines affections douloureuses ou fébriles. L'aspirine est également largement utilisée pour

son activité anti-agrégante plaquettaire à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde (IDM) et en prévention cardiovasculaire secondaire.

Les AINS ayant l'AMM dans l'indication de migraine sont le kétoprofène dans « le traitement de la crise de migraine avec ou sans aura » et l'ibuprofène dans « le traitement de la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura »(19,20).

6. Contre-indications des AINS

1) Contre-indications générales

L'utilisation d'AINS est strictement contre indiquée en cas d'allergie ou d'asthme provoquée par une prise ultérieure d'AINS, d'ulcère gastro-duodéal évolutif, d'antécédent d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (au moins deux épisodes documentés), d'insuffisance hépatocellulaire sévère, d'antécédent d'hémorragie ou de perforation digestive survenu après la prise d'AINS, d'insuffisance cardiaque sévère, d'insuffisance rénale sévère, et chez la femme enceinte à partir de la 24ème semaine d'aménorrhée (sauf les coxibs qui sont contre-indiqués durant toute la durée de la grossesse(21).

2) Contre-indications spécifiques

Les coxibs et le diclofénac (Voltarène®) ont des contre-indications qui leurs sont propres à savoir une insuffisance cardiaque congestive classée NYHA 3 ou 4, une cardiopathie ischémique avérées, une artériopathie périphérique, un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris les accident ischémique transitoire), et durant toute la durée de la grossesse. Une étude nationale danoise réalisée à partir de 252 cohortes à partir des registres de santé danois a montré que le taux d'évènements cardiovasculaires après initiation d'un traitement par diclofénac par rapport aux non-initiateurs a augmenté de 50% (IC 95% de 1,4 à 1,7) par rapport aux initiateurs de paracétamol ou ibuprofène et de 30% par rapport au naproxène(22).

L'étoricoxib (Arcoxia®) est contre-indiqué en cas d'hypertension artérielle non contrôlée.

Le célécoxib (Célébrex®) et le parécoxib (Dynasta®) sont contre-indiqués en cas d'allergie aux sulfamides.

Le célécoxib (Célébrex®) est contre-indiqué chez la jeune femme en âge de procréer du fait de son risque tératogène.

Enfin, les AINS sous forme injectable sont contre-indiqués en cas de troubles de l'hémostase. Une co-prescription à un traitement par méthotrexate à posologie hebdomadaire supérieure à 15mg est à prendre en compte.

7. Précautions avant prescription

En 1992 afin de permettre une diminution des dépenses de santé furent créées les Références Médicales Opposables (RMO) à tous médecin en cas de non application de celles-ci. En 1998 la réglementation sur la prescription des AINS fût publiée au Bulletin Officiel avec 11 RMO(23) (Annexe 4).

En juillet 2013 l'ANSM a rappelé les règles du bon usage des AINS(21) (Annexe 5). Elle préconise l'utilisation des AINS dans les indications qui leurs sont propres et de prendre en compte les profils de sécurité de chacun d'entre eux, les facteurs de risque individuels du patient et ses préférences. Ils doivent être prescrits à la posologie minimale efficace et pour la durée la plus courte possible, avec réévaluation régulière en cas de traitement chronique.

Il est nécessaire d'informer chaque patient sur les risques liés à leur utilisation, et les précautions en cas d'automédication.

C'est en 2020, après la conclusion sur le risque infectieux du PRAC, que l'ANSM rappelle qu'il faut privilégier l'utilisation du paracétamol en cas de douleur et/ou de fièvre, notamment dans un contexte d'infection courante comme une angine, une rhinopharyngite, une otite, une toux, une infection pulmonaire, une lésion cutanée ou la varicelle, en particulier en automédication(10).

Elle a également rappelé les règles de bon usage des AINS aux patients et aux professionnels de santé :

- Prescrire et utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte
- Arrêter le traitement dès la disparition des symptômes
- Éviter les AINS en cas de varicelle
- Ne pas prolonger le traitement au-delà de 3 jours en cas de fièvre
- Ne pas prolonger le traitement au-delà de 5 jours en cas de douleur
- Ne pas prendre deux médicaments AINS en même temps
- Si vous êtes actuellement traité au long cours par un anti-inflammatoire non stéroïdien, par exemple pour une pathologie rhumatismale, n'arrêtez pas votre traitement et rapprochez-vous de votre médecin si vous avez des doutes, notamment en cas de fièvre.

8. Interaction médicamenteuses

1) Anti inflammatoires non stéroïdiens entre eux

Il n'est pas recommandé d'associer la prise concomitante de deux AINS entre eux y compris l'aspirine à faible dose(21).

2) Anticoagulants et anti agrégant plaquettaire

Par leur action anti-agrégante plaquettaire, les AINS ont un risque hémorragique qui leur est propre. Ainsi, en cas d'association à des traitements anticoagulants (anti vitamine K ou héparine) ou anti-agrégants plaquettaires, le risque d'hémorragie augmente conjointement(21).

Il conviendra donc en cas de prise d'AVK, de surveiller de façon rapprochée l'INR.

En cas de co-prescription à un anti agrégant plaquettaire, le risque d'hémorragie digestive augmente du fait de leur action néfaste sur la muqueuse digestive.

3) Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

L'association des AINS et des ISRS augmente le risque hémorragique(21).

4) Les anti hypertenseurs

L'utilisation concomitante des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA2) ou des diurétiques augmente le risque d'insuffisance rénale aigue chez les malades à risques (sujets âgés et/ou déshydratés)(21). Par ailleurs, ils n'interviennent pas avec les inhibiteurs calciques ayant un mécanisme d'action central, rendant ces options thérapeutiques possibles si les AINS ne peuvent être arrêtés ou la dose réduite(24).

5) Corticothérapie

L'utilisation associée à celle des corticoïdes augmente le risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale(21).

6) Médicaments susceptibles de favoriser une hyperkaliémie

Qu'il s'agisse des IEC, ARA II, héparine, ciclosporine, tacrolimus et triméthoprime, et particulièrement les diurétiques hyperkaliémiants, majorent en cas d'association avec des AINS le risque d'hyperkaliémie.

7) Autres

L'association des AINS à une prise hebdomadaire de méthotrexate supérieure à 15mg entraine une toxicité hématologique et hépatique. Du fait du risque d'atteinte de la fonction rénale, l'utilisation concomitante au lithium, acide valproïque, digoxine, et aux sulfamides hypoglycémiantes entraînent un risque de surdosage(25).

9. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables (EI) décrits dans la littérature sont ceux gastro-intestinaux, rénaux et cardiovasculaires.

1) Troubles digestifs

La toxicité digestive est de présentation polymorphe et peut aller de la dyspepsie (nausées et vomissements, douleurs abdominales) très fréquente, aux ulcères gastro-duodénaux (asymptomatiques dans la moitié des cas(12)) et enfin un risque d'hémorragie (hématémèse, méléna) et de perforation digestives potentiellement mortelles(26).

La Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SFNGE) considère que la prise d'AINS multiple le risque de développer un ulcère par 3 ou 4 et qu'ils sont responsables d'un tiers des complications ulcéreuses (hémorragies, perforations)(27). Entre 15 et 40 % des individus développent un ulcère sous AINS, quelle que soit la voie d'administration, intra-rectale, intramusculaire ou orale(26).

Les principaux facteurs prédisposants identifiés sont(12) :

- Une posologie initialement élevée d'AINS
- Un âge avancé de plus de 65 ans
- Une infection associée à *Helicobacter Pylori*
- Un ulcère évolutif ou ancien
- La prise concomitante d'un anticoagulant, d'un corticoïde ou d'un autre AINS (y compris l'aspirine à dose anti-agrégante)

Cette toxicité est due au fait que l'inhibition des Cox ne permet pas la sécrétion de mucus protecteur des parois gastriques et ne réfrène pas la production d'acide chlorhydrique par l'estomac(27). Ainsi, l'intérêt s'est porté sur les AINS sélectifs de la Cox 2 de sorte à conserver l'action de la Cox 1 et donc de protéger la muqueuse digestive.

Deux grandes études cliniques randomisées (VIGOR(28) et CLASS(29) parues en 2000 furent les premières à suggérer l'effet bénéfique des Coxibs au niveau digestif. Cependant l'étude en intention de traiter menée par Chan et al(30). a

comparé chez des patients ayant déjà eu une hémorragie digestive d'origine ulcéreuse la tolérance digestive en cas de traitement associant soit du célécoxib seul soit diclofénac avec oméprazole : le célécoxib seul n'était pas significativement différent de l'association diclofénac + oméprazole pour prévenir la récurrence de l'hémorragie digestive d'origine ulcéreuse.

En 2002, une analyse de la diffusion des anti-Cox 2 dans la prescription des médecins réalisée par le Centre de recherche, d'études et de documentation en économie de la santé (CREDES) concluait que l'utilisation des anti-Cox 2 était associée à une augmentation de la co-prescription à un protecteur gastrique(31).

En 2013 l'ANSM rappelle que la survenue d'épigastriques ou d'autres symptômes digestifs impose l'arrêt du traitement(21).

2) Troubles rénaux

L'utilisation des AINS peut être responsable d'une atteinte hémodynamique et organique au niveau rénal. L'utilisation d'AINS double le risque d'insuffisance rénale aiguë(32).

Il existe au niveau du rein deux prostaglandines (PGE2 et prostacycline) qui agissent physiologiquement peu, mais en cas de situation à risque d'hypoperfusion rénale (apport sodé ou hydrique diminué) et/ou d'inhibition du système rénine-angiotensine, l'expression de la Cox-2 et des prostaglandines qui en résulte sont « sur-régulées »(32) ce qui permet de maintenir le débit de filtration glomérulaire en permettant une vasodilatation mais aussi de réguler la réabsorption de l'eau et du sodium.

Ces situations à risque sont particulièrement présentes chez les sujets âgés(33) du fait d'une déshydratation ou d'une polymédication fréquente (notamment par anti-HTA comme les IEC et ARA II). Ainsi en bloquant l'enzyme Cox, les AINS ne permettent pas cette régulation par vasodilatation et entraînent :

- Une réduction de la natriurèse et de la diurèse, responsable d'une rétention hydro-sodée et ainsi des œdèmes avec possible décompensation cardiaque congestive allant parfois jusqu'à d'œdème aigu du poumon. Dans l'étude Rotterdam de 2002, il était montré que les

AINS augmentaient le risque d'OAP chez des patients déjà connus pour insuffisance cardiaque, avec un risque relatif de 3,8(34).

- Une vasoconstriction systémique, responsable d'une HTA
- Une diminution de la kaliurèse entraînant une hyperkaliémie
- Une diminution du débit de filtration glomérulaire, responsable d'une insuffisance rénale aigue

L'apparition de ces effets secondaires est précoce, dose-dépendante et réversible à l'arrêt du traitement(35).

Une revue médicale Suisse de 2014 sur les antalgiques utilisables pour les patients âgés rapportait le risque accru de néphrotoxicité après prise d'AINS du fait de leur action sur les COX(36).

La majeure partie des études réalisées sur les risques rénaux étaient effectuées sur des populations de sujets à risques et/ou âgés, mais une large étude publiée en 2019 dans la revue *Prescrire* a analysé la néphrotoxicité des AINS chez des jeunes adultes en bonne santé en incluant 764 228 militaires de l'armée étasunienne : elle concluait à un risque plus grand de 20%, significativement différent, de développer une insuffisance rénale aigue ou une maladie rénale chronique, dans le groupe exposé le plus aux AINS, les auteurs évoquant les situations à risque de déshydratation du fait de l'activité sportive intense en zones chaudes(37).

L'utilisation des AINS peut également être responsable de lésions organiques que sont : une néphropathie interstitielle aigue (avec ou sans syndrome néphrotique), une nécrose tubulaire aigue, une nécrose papillaire ou encore une vascularite rénale(38,39).

3) Troubles cardiovasculaires

Les AINS peuvent être responsables d'une rétention hydrosodée, d'une élévation de la pression artérielle ou d'une décompensation de cardiopathie.

Tous les patients présentant une hypertension artérielle (HTA) non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique avérée, une

artériopathie périphérique et/ou une pathologie vasculaire cérébrale et ceux ayant des facteurs de risques cardiovasculaires doivent faire l'objet d'une évaluation approfondie avant prescription(12).

L'inhibition des prostaglandines (en particulier E2 et I2) par les AINS est responsable d'une augmentation de la rétention hydro-sodée et d'une vasoconstriction entraînant une augmentation de la pression artérielle (PA). Selon la Société Française de l'Hypertension artérielle, les AINS sont à l'origine d'une augmentation moyenne de la PA de 5mmHg(24). Une cohorte rétrospective réalisée en 2012 aux Etats-Unis a apparié 1340 utilisateurs d'AINS avec 1340 utilisateurs de paracétamol et montrait une majoration de la pression artérielle systolique chez les utilisateurs d'ibuprofène(40).

Les effets des AINS chez un sujet atteint d'insuffisance cardiaque et traité par diurétique et AINS ont été évalués dans une cohorte menée de 1986 à 1992 incluant 10579 patients : le risque d'hospitalisation était 2,2 fois supérieur dans ce groupe comparé à ceux recevant le diurétique seul, et le risque relatif de décompenser une insuffisance cardiaque était de 1,8(41).

Les AINS classiques peuvent entraîner une augmentation faible du risque thrombotique artériel (3 à 4 évènements supplémentaires pour 1000 habitants)(12). L'affaire du rofecoxib (Vioxx®) retiré du marché en 2004 après plusieurs études ayant mises en avant un risque majoré d'infarctus du myocarde (IDM) et d'accident vasculaire cérébraux (AVC) (28,42,43) est celle qui a soulevé la question du risque coronarien sous AINS. En effet depuis, multiples études ont été réalisées en comparant l'utilisation de divers coxibs avec certains AINS(29,44–46) amenant une controverse.

En 2005, c'est l'étude randomisée APPROVe réalisée auprès de 2586 patients ayant des antécédents d'adénomes colorectaux, qui a comparé la survenue d'évènements cardiovasculaires thrombotiques entre le groupe recevant du rofécoxib et celui recevant un placebo : les résultats étaient marqués après 18 mois de traitement retrouvant un risque proche de 2 (RR 1,92 IC 95%, 1, 19 à 3,11, p = 0,008) d'EI dans le groupe rofécoxib. Dès 5 mois, on constatait dans ce même groupe un RR de 4,61 dans l'incidence insuffisance cardiaque congestive et l'œdème aigu du poumon(47).

C'est à la suite de cette étude que la Food and Drug Administration a décidé le retrait du rofécoxib (Vioxx®).

Les données actuelles de la littérature suggèrent que les Cox-2 (coxibs) entraînent un surrisque thrombotique artériel chez des sujets présentant des antécédents récents (angor, IDM, AVC, AIT)(12).

Avec les AINS non sélectifs, le surrisque se manifesterait plus particulièrement à posologie plus élevée et utilisation à long terme(12).

4) Troubles cutanéomuqueux et allergiques

Les EI cutanéomuqueux des AINS se manifestent par un prurit, des éruptions diverses, stomatite, rhinite bronchospasme et, dans une bien moindre mesure œdème de Quincke et choc anaphylactique. La forme la plus classique est le syndrome de Widal (décrite pour la première fois en 1922) associant une rhinite, une polypose naso-sinusienne et des crises d'asthme exacerbées par l'ingestion d'aspirine ou d'autres médicaments AINS(48). Tous les AINS sont concernés ce qui traduit une hypersensibilité soit authentiquement immuno-allergique soit liée à un terrain particulier(49).

Ils peuvent également entraîner des lésions cutanées rarissimes mais graves (mortalité 40%) comme une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell)(49).

Une étude réalisée en 2011 rétrospective analysant 195 dossiers de patients suspects de réactions cutanées aux AINS a montré que dans un quart des cas (25,7%) l'ibuprofène était l'AINS causal le plus suspecté. L'œdème de Quincke et/ou l'urticaire étaient les réactions cutanées les plus fréquentes(50).

En 2021, une étude rétrospective menée en Tunisie à Sousse a recensé 15 cas d'érythème pigmenté fixe lié aux AINS après confirmation par patch test(51).

5) Troubles infectieux

Afin de réduire le risque infectieux suite au rapport des CRPV de Tours et de Marseille, le PRAC a fait modifier en 2020 les documents d'informations concernant l'ibuprofène et le Kétoprofène pour y mentionner(10) :

- Le risque de masquer les symptômes d'une infection bactérienne en prenant des AINS
- Une recommandation aux médecins de suivre l'évolution de l'infection en cas d'utilisation de ces médicaments dans un tel contexte
- Une consigne pour les patients de consulter leur médecin si les symptômes de fièvre et/ou de douleur persistent ou s'aggravent, et d'utiliser l'ibuprofène et le kétoprofène à la dose minimale efficace durant la durée la plus courte nécessaire au soulagement de ces symptômes.

Les principales complications infectieuses des AINS concernent les infections pulmonaires, celles de la sphère ORL et les infections cutanéomuqueuses. Les diverses sociétés savantes (SPLF, SFORL) confirment ce risque(52,53).

L'un des principaux mécanismes responsables mis en avant serait l'effet des AINS sur la fonction des neutrophiles : divers rapports d'études effectuées in vitro et in vivo montrent que la prise d'AINS entraînerait une diminution de la fonction des neutrophiles, et ainsi une aggravation générale des infections(54).

i. Pulmonaire

La majorité des études réalisées ont montré un lien associatif entre l'exposition à un AINS et un effet indésirable pulmonaire (empyèmes pleuraux, cavitations pulmonaires, surinfections bactériennes), la durée d'hospitalisation ou le temps avant instauration d'une antibiothérapie (30–33) .

Les données de la littérature divergent concernant le risque de complications infectieuses après prise d'AINS puisque certaines études ne retrouvent pas de lien.

Une étude observationnelle rétrospective menée entre 2009 et 2012 au sein des services de pneumologie des hôpitaux Bichat à Paris et René Dubois à Pontoise

a permis de mettre en évidence un probable effet délétère de la prise d'AINS dans la survenue de complications sévères au cours des pneumopathies aiguës communautaires (PAC). En effet, on constatait par exemple que le risque d'admission en réanimation en cas de prise d'AINS chez des patients ayant des symptômes de PAC était significativement plus important (groupe AINS : 21% groupe contrôle : 4% avec $p < 0,01$), de même que le temps de séjour hospitalier (groupe AINS 11 +/- 7,9j vs contrôle 6,7 +/- 4,3j avec $p < 0,0001$)(59).

A contrario en 2009, une étude cas-témoins multicentrique incluant 152 paires appariées de patients de plus de 15 ans réalisée en France au sein de 8 unités de soins intensifs cherchait à établir que la prise d'AINS au cours d'une infection communautaire bactérienne évolutive chez l'adulte était associée à une septicémie sévère ou à un choc septique(60). Les résultats ne retrouvaient pas de différence entre les deux groupes, seul le délai entre le début des symptômes et l'utilisation d'antibiotique était plus long dans le groupe des cas (médiane [IC 95%] : 6 jours, 3 jours à 7 jours pour les utilisateurs d'AINS versus 2 à 3 jours pour les non-utilisateurs d'AINS ; $p = 0,02$). Les hypothèses émises permettant d'expliquer cette différence avec les précédentes études de la littérature étaient un biais d'échantillonnage, une sous-estimation de la consommation d'AINS par les cas ou encore une différence dans la méthode utilisée.

Au niveau pédiatrique plusieurs études ont également été menées et concluaient à la même chose : une étude visant à analyser l'effet de la prise d'AINS préhospitalière en cas de PAC montrait un effet néfaste chez les enfants (36,7% des enfants hospitalisés présentant une pneumonie compliquée avait reçu de l'ibuprofène contre 14,6% en cas de pneumonie non compliquée(61) et mettait en avant l'exposition aux AINS comme le facteur le plus fortement associé à une pneumonie compliquée avec un odds ratio à 2,57.

ii. Infections ORL

Là aussi les diverses études de la littérature divergent, avec des recommandations internationales différentes.

Si l'on s'intéresse au cas de la pharyngite (représentant 5,5% des motifs de consultations selon le rapport de la DRESS de 2004(62)), les recommandations aux États Unis d'Amérique et au Royaume-Unis sont de traiter par des AINS y compris les infections à Streptocoques du Groupe A(63,64). En France, l'étude rétrospective longitudinale en soins primaires de Piroulas et al. (mars 2017) s'intéressant au risque d'abcès périamygdaliens montrait un risque supérieur avec la prescription d'AINS (OR 2,9 95% CI = 1,6=5,2)(65).

Une étude de 2015 réalisée à Rabat issue des annales françaises d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale a analysé 70 cas de cellulites cervico-faciales de 2007 à 2012 dont la gravité avait nécessité une hospitalisation : dans 80% des cas la prise d'AINS était retrouvée(66).

6) Troubles hépatiques

Les AINS peuvent être responsables d'hépatites cholestatiques (plutôt d'origine immuno-allergique, en général réversible à l'arrêt du traitement, mais une réaction générale d'hypersensibilité avec rash, troubles hématologiques, néphrite interstitielle peut menacer le pronostic vital), d'hépatites cytolytiques (d'origine toxique) ou mixtes(18).

Une revue systématique de la littérature publiée en 2020 sur les effets indésirables hépatiques induits par l'ibuprofène reportés entre 1976 et 1998 retrouvait 22 cas authentifiés d'hépatotoxicité liée à la prise d'ibuprofène, survenant après un court délai moyen de 12 jours après l'initiation du traitement(67).

Une revue systématique d'essais cliniques randomisés chez des patients arthéritiques effectuée à partir des bases de données bibliographies MEDLINE et EMBASE et des archives publiques de la Food and Drug Administration a montré que sur les 142 études, le diclofénac (3,55 % ; intervalle de confiance [IC] à 95 %, 3,12 % à 4,03 %) entraînait des taux plus élevés d'aminotransférase supérieurs 3 fois la limite supérieure de la normale que le placebo (0,29 ; IC 95 %, 0,17-0,51) et les autres AINS (tous < ou = 0,43 %). Aucun des AINS étudiés n'entraînaient d'effets indésirables graves liés au foie, d'hospitalisation ou de décès.(68)

7) Troubles obstétricaux et fœtaux

Les AINS exposent le fœtus à une fermeture du canal artériel et une insuffisance rénale au cours du troisième trimestre de la grossesse. D'où une contre-indication absolue de ces produits à ce stade d'autant qu'ils favoriseraient en outre les hémorragies fœtales et néonatales(18).

Tous les AINS (y compris les inhibiteurs sélectifs de COX-2 et l'aspirine ≥ 500 mg/j) peuvent provoquer une toxicité fœtale et /ou néonatale cardio-vasculaire et/ou rénale, parfois irréversible, voire fatale, en particulier à partir du début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée). Une augmentation des fausses couches (multiplication par 2) est décrite en cas d'exposition aux AINS en début de grossesse(69).

8) Autres

Il a également été observé des troubles neurosensoriels (céphalées, vertiges, acouphènes) et très rarement des cytopénies.

B. Cas des AINS en pédiatrie

1. Recommandations de prescription

En janvier 2016, la Haute Autorité de Santé (HAS) a rédigé une fiche mémo suite aux recommandations de l'ANSM en 2013 de ne plus utiliser la codéine chez les enfants de moins de 12 ans, sur la prise en charge de la douleur chez l'enfant(70). Les AINS sont recommandés en antalgie de l'enfant dans de nombreuses situations, dès que le paracétamol est insuffisant pour soulager. L'ibuprofène est l'AINS à recommander en première intention en pédiatrie dans la plupart des douleurs aiguës modérées à intenses. Le rapport de l'OMS de 2012 précise « *qu'aucun autre AINS n'a été suffisamment étudié en pédiatrie, en termes d'efficacité et de sécurité, pour être recommandé comme une alternative à*

l'ibuprofène » et que « *l'ibuprofène a montré une efficacité supérieure à celle du paracétamol dans la douleur aiguë* ». En cas d'insuffisance d'efficacité du paracétamol seul ou de l'ibuprofène seul, leur association, et non leur alternance, est recommandée.

En 2019, la société française d'ORL a de son côté précisé les indications des AINS lors des infections ORL courantes. Le seul objectif de l'utilisation des AINS dans les infections ORL de l'enfant est le traitement de la douleur.

Elle rappelle les indications des AINS dans les infections ORL courantes en pédiatrie non compliquées (otite moyenne aiguë (OMA), angine, rhinopharyngite, sinusite maxillaire) en fonction de la douleur (échelles d'analyse utilisées : Échelle Visuelle Analogique (EVA) ou Évaluation ENfants DOuLeurs (EVENDOL))(53) :

- En cas de douleur d'intensité moyenne (EVA entre 3 et 5 ou EVENDOL entre 4 et 7), il est recommandé de prescrire du paracétamol en première intention, complété par de l'ibuprofène en cas d'insuffisance de cette première molécule (ordonnance évolutive).
- En cas de douleur modérée à intense (EVA entre 5 et 7 ou EVENDOL entre 7 et 10), ou résistant au paracétamol, les AINS sont recommandés en association avec le paracétamol (1).
- Lorsqu'ils sont associés, paracétamol et ibuprofène sont idéalement pris simultanément toutes les 6 heures. Ils peuvent aussi être administrés en alternance toutes les 3 heures (chaque molécule devant être prise toutes les 6 heures), ce qui augmente toutefois les risques d'oublis de prise médicamenteuse.

Ils sont alors indiqués à une posologie comprise entre 20 et 30mg/kg/jour, pour une durée ne dépassant pas 72h.

2. Quels AINS sont disponibles ?

Le site internet Pédiadol recense les divers AINS utilisables en pédiatrie(71).

L'ibuprofène est l'AINS de référence en pédiatrie et doit être utilisé à une posologie comprise entre 20-30mg/kg/jour réparti en 2 ou 3 prises avec maximum 400mg/prise. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'ibuprofène concerne

les enfants de plus de 3 mois en cas de fièvre ou de douleur d'intensité légère à modérée d'origine variée selon les AMM des différentes spécialités commercialisées.

Les galéniques disponibles sont :

- Les sirops : Advilmed® 7,5mg/kg/prise, Nurofenpro® 10mg/kg/prise
- Les comprimés : Nurofenflash®, Advil®, Brufen®, Antarène®, Nureflex®, etc. et génériques (100mg, 200mg, 400mg)
- Les comprimés oro-dispersibles : Nurofentabs® 200mg

Le **kétoprofène** à l'AMM à partir de 6 mois en cas de fièvre pour la forme sirop, sous forme de comprimés à partir de 15 ans. La forme intra-veineuse a l'AMM à partir de 15 ans cas de douleurs liées à une colique néphrétique ou aux douleurs post-opératoires. La posologie quelle que soit la galénique est 0,5-1mg/kg/8h.

L'**acide niflumique** (Nifluril®) a l'AMM en cas de douleurs ORL ou stomatologique et arthrite juvénile, dès 6 mois pour les suppositoires et 12 ans pour les gélules.

Le **diclofénac** (Voltarène®) et génériques) a l'AMM dans les rhumatismes inflammatoires et les dysménorrhées, à une posologie de 1mg/kg/8h.

L'**acide tiaprofénique** (Surgam®) a l'AMM dès 15kg ou 4 ans en cas de douleur ORL, stomatologique, post-traumatique, rhumatisme (arthrite juvénile), dysménorrhée.

Le **naproxène** (Apranax®, Naprosyne®et génériques) a pour AMM l'arthrite juvénile dès 25 kg (6-8ans) et les douleurs rhumatologiques à partir de 15 ans.

L'**acide méfénamique** (Ponstyl®) sous forme de gélule de 250mg est essentiellement utilisé en cas de dysménorrhées.

3. Contre-indications

Contre-indications officielles figurant dans les RCP pour tous les AINS en pratique pédiatrique(70,71) :

- insuffisance cardiaque, hépatique, ou rénale sévère
- ulcère gastrique ou antécédent de saignement gastrique avec AINS
- hypersensibilité ou intolérance à la molécule (antécédent de réaction allergique, de crise d'asthme déclenchée par la prise...) ; lupus
- ne jamais associer deux AINS entre eux

Contre-indications infectieuses(53) :

- Varicelle en cours
- Infection ORL bactérienne sévère (en particulier mastoïdite aiguë extériorisée, abcès rétropharyngé, rétrostylien ou préstylien, cellulite faciale, cervicale ou cervico-médiastinale, sinusite aiguë non maxillaire) ou ayant évolué vers une complication (en particulier labyrinthite, paralysie faciale, méningite, infection orbitaire ou intracrânienne, abcès locorégional ou à distance, thrombophlébite septique, métastase septique, choc septique)
- Toute infection bactérienne sévère associée à l'infection ORL, en particulier pleuropulmonaire, cutanée ou des tissus mous

4. Qu'en dit la littérature

Les AINS ont en France une « mauvaise réputation », en particulier en pédiatrie, contrairement à beaucoup d'autres pays où l'ibuprofène est préféré au paracétamol (ce dernier étant redouté à cause de ses complications hépatiques).

Le risque d'insuffisance rénale aiguë existe également chez l'enfant comme le démontre une étude de 2004, dans laquelle il a été rapporté 7 cas d'enfants ayant développé une insuffisance rénale aiguë après prise antérieure d'ibuprofène, survenue dans un contexte d'hypovolémie dont 1 cas ayant nécessité une transplantation rénale avec possible sous-estimation des cas puisque l'IRA est bien souvent sous diagnostiquée lorsqu'elle est asymptomatique et que la diurèse est conservée(72).

Une étude de 2010 visant à analyser l'effets de la prise d'AINS préhospitalière en cas de PAC montrait un effet néfaste chez les enfants (36,7% des enfants

hospitalisés présentant une pneumonie compliquée avait reçu de l'ibuprofène contre 14,6% en cas de pneumonie non compliquée(61) et mettait en avant l'exposition aux AINS comme le facteur le plus fortement associé à une pneumonie compliquée avec un *odds ratio* à 2,57), ainsi que chez les adultes.

Les effets indésirables restent rares, voire exceptionnels si les contre-indications et précautions sont bien respectées. Plusieurs études de cohorte enregistrant les effets indésirables après prise d'ibuprofène ou de paracétamol (étude de Lesko SM à Boston sur un essai clinique randomisé en double aveugle contrôlé par l'acétaminophène sur une population de 84 192 enfants issus de cabinets de pédiatrie et de médecine familiale ambulatoire(73), ainsi que deux synthèses récentes (Méta-analyse de Southey 2009(74), de Pierce 2010(75)) évaluant l'efficacité et le risque d'effets indésirables de l'ibuprofène par rapport au paracétamol l'ont bien démontré.

Cependant de nombreuses études (cohorte et cas témoins) ont montré un risque de développer des infections bactériennes graves de la peau et des tissus mous causées par les streptocoques du groupe A (abcès, cellulite, fasciite nécrosante) en cas de prise ultérieure (30–32) ou concomitante à une varicelle. Parmi elles, l'étude multicentrique prospective ayant durée 1 an dans le Nord de la France en 2003 et publiée en 2008 chiffrait ce risque à presque 5% (aOR 4,8; 95% CI :1,6-14,4)(30). Dans le rapport de pharmacovigilance du 17 mai 2016(31), les rapporteurs proposaient d'effectuer une modification de la rubrique 4.4 des RCP des AINS ayant une indication dans la fièvre et/ou la douleur non rhumatologique de l'adulte et de l'enfant avec comme proposition de libellé « *La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections est confirmé. L'utilisation du "xx" est donc contre-indiquée en cas de varicelle* » (avec xx le nom de l'AINS). Cependant, le dernier rapport de l'enquête nationale de l'ANSM mis à jour le 20/05/2020 sur les AINS et le risques de complications infectieuses graves(10) réalisé à la suite de l'enquête de 2018 menée auprès des centre de PV de Tours et de Marseille(11) ne rappelle aux patients et aux professionnelles de santé que d'éviter de prendre des AINS en cas de varicelle mais ne les contre-indique pas. A ce jour dans les RCP des AINS tels que l'ibuprofène(80)

et kétoprofène(81) les rubriques précisant les contre-indications (rubrique 4.3) les mises en garde et précautions d'emploi (rubrique 4.4) et les effets indésirables (rubrique 4.8) ne tiennent pas compte de la demande des rapporteurs de 2016.

C. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de réaliser un état des lieux des habitudes de prescription des antiinflammatoires non stéroïdiens par des médecins généralistes installés de la région des Hauts de France, sous forme *per os* ou injectable.

Les objectifs secondaires de cette étude étaient d'identifier s'il existait un lien significatif entre la régularité de prescription des AINS et les vérifications effectuées avant prescription ainsi que la recherche d'un lien entre le territoire d'exercice des médecins et les modalités de prescriptions des AINS.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude

L'étude réalisée était une étude épidémiologique, quantitative, descriptive, transversale, effectuée auprès de 300 médecins généralistes installés dans la région des Hauts de France, en activité libérale, salariée ou mixte, du 30 avril 2022 au 24 juin 2022.

II. Population cible

A. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient d'être un médecin généraliste installé dans la région des Hauts de France, en activité libérale salariée ou mixte.

Les critères de non inclusion étaient d'être un médecin généraliste ne travaillant pas au sein d'un cabinet médical (EHPAD, médecine scolaire, spécialisés, conseil départemental, etc...).

Les critères d'exclusion étaient les questionnaires non complétés ou insuffisamment complétés.

B. Recueil de la population cible

Il a été défini de proposer l'étude à 300 médecins généralistes parmi les 7733 recensés par la DRESS.

Pour les recruter, le site annuaire santé a été utilisé. Il s'agit d'un site internet qui recense les professionnels de santé grâce à leur identifiant national RPPS ou

ADELI selon les données qui lui sont transmises par les autorités chargées de l'enregistrement de ces professionnels au répertoire national.

Les régions Nord Pas de Calais et Picardie n'étaient pas encore fusionnées sur le site.

Le recueil de l'échantillon de population a été effectué le 11 février 2022. On comptait trois listes différentes disponibles pour l'activité de médecine générale : médecine générale [SM54], médecine générale [SCH37], spécialiste en médecine générale [SM53], soit pour la région des Hauts de France 6 listes.

Une sélection a été mise en place aléatoirement pour obtenir l'échantillon de 300 médecins souhaité.

Pour satisfaire l'un des objectifs secondaires de cette étude, il a été conservé une équité territoriale et sélectionné 72% de l'effectif de la Picardie et 72% de l'effectif du Nord Pas de Calais soit respectivement 139 et 161 médecins.

III. Mode de recueil des données

Un questionnaire (Annexe 6) comportant 18 questions a été envoyé à chaque médecin sélectionné.

Celui-ci a été formaté via le logiciel en ligne Limesurvey® puis envoyé via ce même logiciel par courriel. Les données ont été secondairement exportées vers le tableur Excel®.

IV. Élaboration du questionnaire

Les recherches bibliographiques ont permis d'établir le plan du questionnaire en quatre parties.

Pour les questions à choix multiples, l'échelle utilisée était une échelle de fréquence de Likert avec des réponses proposées sous forme de texte : souvent, parfois, rarement, jamais. Nous avons choisi d'utiliser une échelle paire afin de ne pas permettre de choix de neutralité au questionné.

A. Première partie

Elle était axée sur la prescription des AINS afin de savoir si cette classe médicamenteuse était prescrite ou non par l'interrogé, dans la négative le questionnaire était alors terminé. En cas de prescription des AINS, nous avons étudié la fréquence de celle-ci en fonction des tranches d'âge et de la forme galénique.

B. Deuxième partie

L'objectif était de connaître pour quelle(s) indication(s) les praticiens prescrivaient-il des AINS en s'appuyant sur les données présentées dans le VIDAL, et à quelle fréquence cela était-il fait : à visée antipyrétique, antalgique, pour les rhumatismes inflammatoires chroniques, les rhumatismes aigus, en cas d'état grippal, de douleurs musculo-tendineuses, d'otite, d'angine, d'odontalgies ou de parodontalgies, de varicelle, de bursite, de virose, de pneumopathie, de dysménorrhées et de migraine.

C. Troisième partie

La troisième partie permettait d'étudier les vérifications faites en amont de la prescription et de demander si le dossier médical du patient était étudié.

1. Le dossier médical était étudié

Nous nous sommes intéressés à l'âge, aux antécédents et aux traitements du patient.

1) L'âge

Il était demandé à quelle fréquence l'âge du patient était vérifié.

2) Les antécédents

Si les antécédents étaient vérifiés, on s'intéressait alors à savoir à quelle fréquence cela était fait pour chacun d'entre eux.

Les antécédents listés étaient : les allergies, un diabète de type 2, une grossesse en cours, un allaitement, des troubles rénaux, des troubles digestifs, la fonction hépatique, l'état cardiovasculaire, l'existence d'un antécédent d'effet indésirable lors d'une prescription antérieure d'AINS, ou encore un lupus érythémateux disséminé.

Certaines sous catégories d'antécédents ont été étudiés de façon plus précise :

- si les antécédents rénaux étaient vérifiés, à quelle fréquence cela était fait pour une néphropathie ou une insuffisance rénale
- si les antécédents digestifs étaient vérifiés à quelle fréquence cela était fait pour un antécédent d'ulcère actif ou d'ulcère digestif compliqué, une hémorragie digestive, une perforation digestive ou une MICI
- si les antécédents l'état cardiovasculaire, à quelle fréquence cela était fait pour l'existence d'une insuffisance cardiaque sévère, d'un infarctus du myocarde, d'une artériopathie périphérique, d'un accident vasculaire cérébrale ou accident ischémique transitoire, d'une hypertension artérielle non contrôlée ou enfin d'œdème.

3) Les traitements

Si les traitements étaient vérifiés, nous avons étudié à quelle fréquence cela était fait pour la prise concomitante d'anticoagulants, d'antiagrégants plaquettaire, d'aspirine, de diurétiques, d'IEC ou sartans, d'ISRS, de corticothérapie, d'héparine, de tacrolimus, de ciclosporine, de triméthoprime, de lithium ou de méthotrexate.

2. Le dossier médical n'était pas étudié

Nous avons demandé pour quelles raisons le contrôle du dossier médical n'était pas fait et proposé un questionnaire à choix multiple parmi le manque de temps, la connaissance du dossier du patient, l'absence d'intérêt et laissé une réponse libre.

D. Quatrième partie

Cette partie concernait les données socio-démographiques des médecins généralistes interrogés : âge, genre, mode d'exercice, lieu d'exercice et formation de maître de stage universitaire.

V. Cadre légal et déontologique

Une demande de déclaration des traitements des données personnelles liées à cette étude a été faite auprès du service de Protection des Données de l'Université de Lille (DPO), portant le numéro 2022-014 (Annexe 7).

VI. Analyse statistique

L'analyse des données a été effectuée en utilisant le logiciel Excel® et le logiciel R 3.4®.

Les variables quantitatives sont exprimées en « moyenne » et en « pourcentage ».

Il n'y avait pas de variables qualitatives.

Une analyse univariée a été effectuée pour chacune des questions, avec des résultats fournis sous forme de tableaux et de graphiques.

Les analyses bivariées ont été faite grâce au test du Chi-2 lorsque les conditions d'applications étaient remplies. Si elles ne l'étaient pas, un test exact de Fisher ou de Wilcoxon a été utilisé.

Le risque alpha utilisé était de 5%.

RESULTATS

I. Analyse de la population source

A. Effectifs

Parmi les 3 listes de médecins généralistes obtenues pour la Picardie, on obtenait 390 médecins recensés : 20 étaient inscrits sur plusieurs listes et considérés comme en double, 162 ne remplissaient pas le critère de « médecin généraliste installé » (spécialistes d'organes, travail en EHPAD, éducation nationale, travaille au Conseil Départemental, etc.) et 15 n'avaient pas de numéro de téléphone répertorié même après recherche sur internet grâce à leur nom, prénom et lieu d'exercice. Un total de 193 médecins a été obtenu.

Pour le Nord Pas-de-Calais, on obtenait 390 médecins recensés, 9 étaient en double, 155 ne remplissaient pas le critère de sélection de la population souhaitée, et les coordonnées n'ont pas été obtenues pour 3 d'entre eux, soit un total de 223 médecins.

Nous avons ainsi obtenu 416 médecins pour la région des Hauts de France. 72% de cet effectif a été conservé de façon aléatoire pour obtenir l'échantillon souhaité de 300 médecins.

Parmi notre échantillon, 29 numéros étaient incorrects dans les données du site annuaire santé et il n'a pas été possible de retrouver les coordonnées complètes via internet, soit un total de 271 médecins contactés (90,3% de l'échantillon initial).

Après contact initial à J0, une première relance à J15 et une seconde relance à J30, nous avons obtenu 119 mails du fait de 45 refus de participation (16,6%), et 108 appels restés sans réponses (39,8%).

Il y a eu une erreur d'envoi pour 1 mail, et 2 médecins se sont désinscrits soit un total de 116 questionnaires envoyés.

Après relance par mail à J15 et J30 du premier envoi, soixante-deux questionnaires ont été ouverts : 5 fiches ont été ouvertes mais aucunes données

n'ont été validées, 4 ne comportaient pas de données sur la description du répondant ni sur les questions concernant le dossier médical, 4 fiches n'avaient pas de données sur la description du répondant et elles n'étaient que partielles concernant les questions du dossier médical. Quarante-neuf questionnaires ont été ainsi inclus dans l'étude.

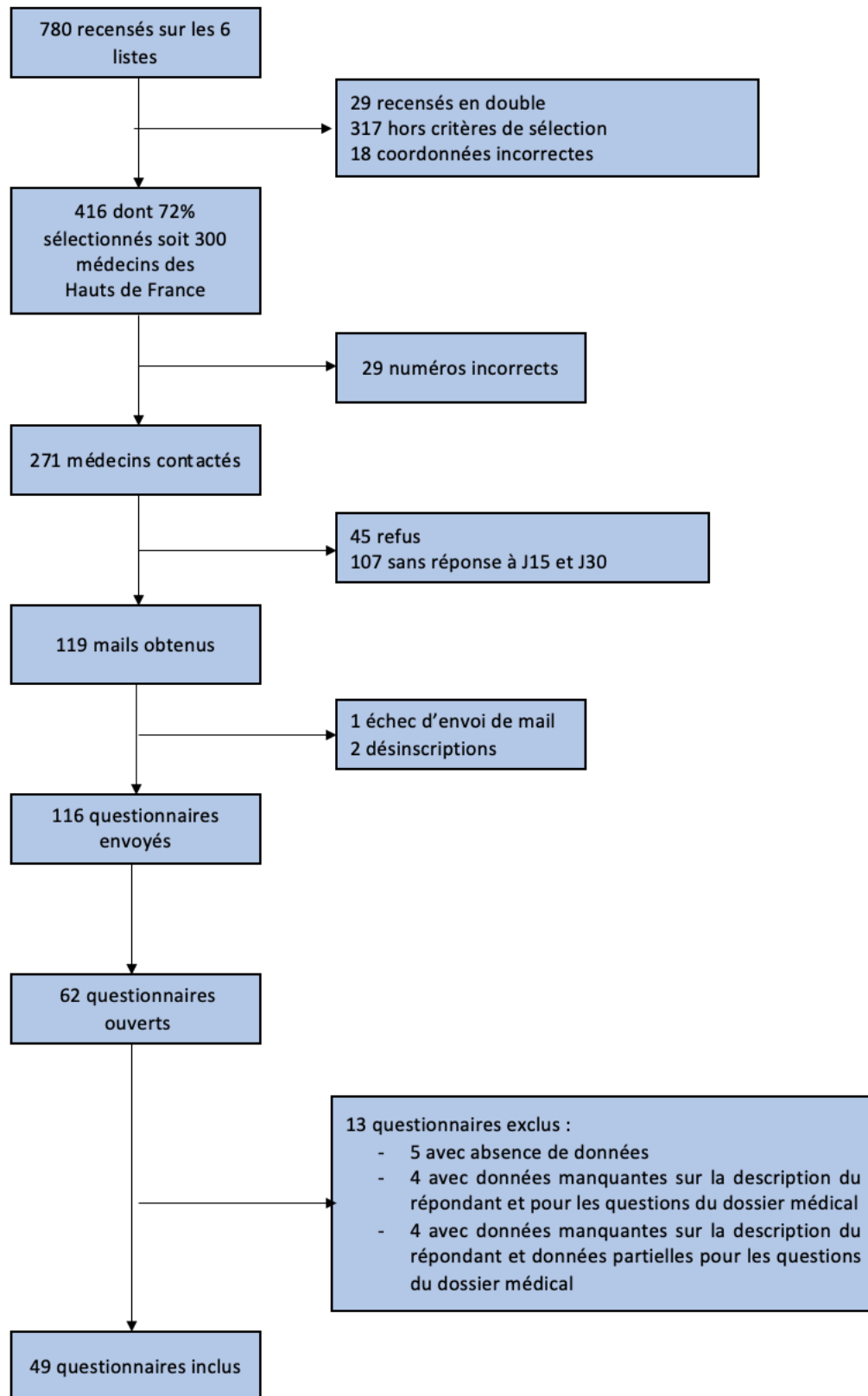


Figure 1 : Diagramme de flux des questionnaires inclus dans l'étude

B. Taux de sondage, de participation et d'achèvement

En ayant sondé 300 médecins généralistes des Hauts de France installés parmi les 7733 référencés, le taux de sondage de cette étude était de 3,8%.

Le taux de participation était de 52,4%, avec 62 réponses sur les 119 mails envoyés.

Le taux d'achèvement était de 79%, avec 49 questionnaires complétés sur les 62 réponses.

C. L'âge

L'âge médian de la population était de 54 (40 – 60) ans (Figure 2).

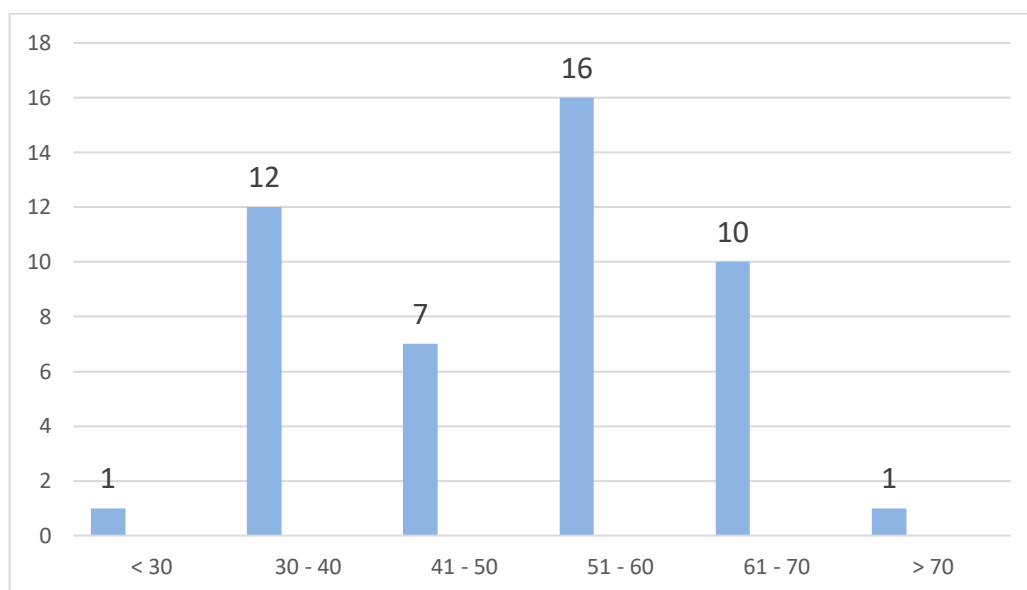


Figure 2 : Répartition de la population selon l'âge (n = 49)

D. Genre

La population analysée comportait 21 personnes de genre féminin (42,9%) et 28 de genre masculin (57,1%).

E. Mode d'exercice

Vingt médecins exerçaient en cabinet de groupe (40,8%), 14 en maison de santé pluriprofessionnelle (28,6%), et 15 exerçaient seul (30,6%) (Figure 3).

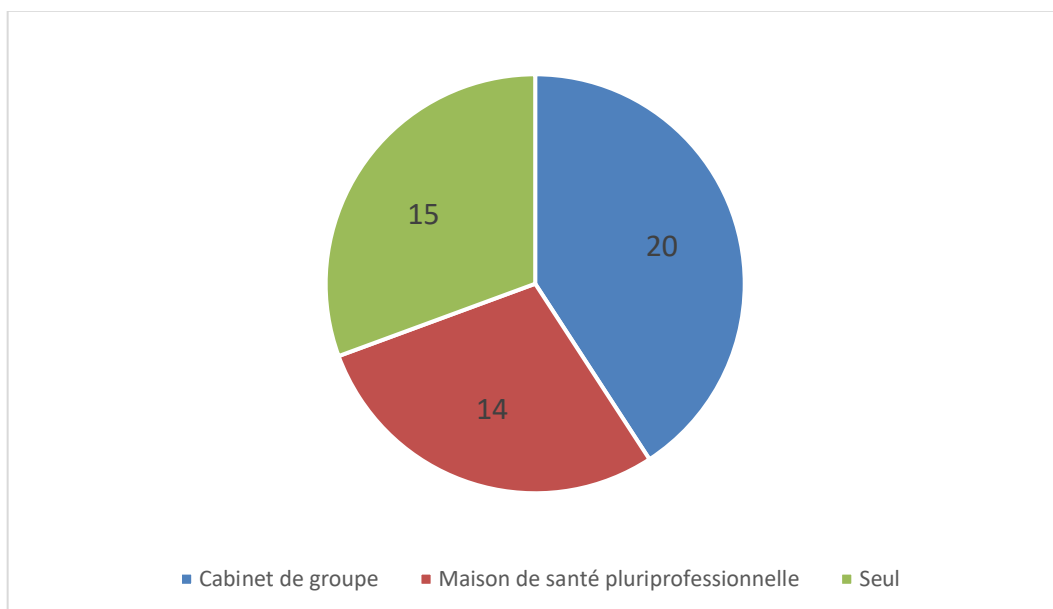


Figure 3 : Répartition de la population en fonction du mode d'exercice (n = 49)

F. Lieu d'exercice

Le milieu rural était le lieu d'exercice de 10 médecins (20,4%), et le milieu urbain était celui de 39 médecins (79,6%) (Figure 4).

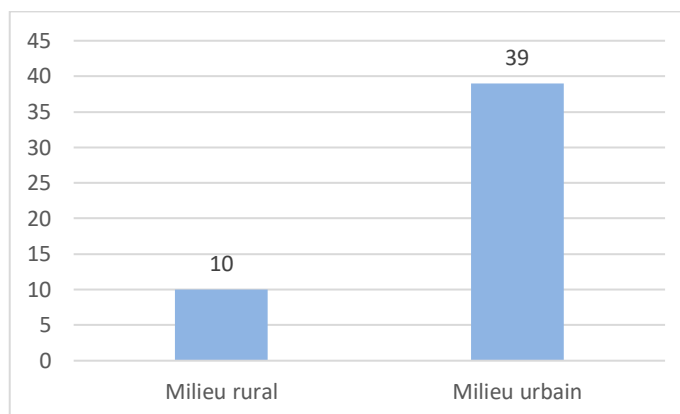


Figure 4 : Analyse du mode d'exercice (n = 49)

G. Maitre de Stage

Trente-neuf médecins n'étaient pas maître de stage (79,6%).

II. Objectif principal de l'étude

L'objectif principal de notre étude était de réaliser un état des lieux des habitudes de prescription des AINS par des médecins généralistes installés de la région des Hauts de France, sous formes per os et injectable

A. Fréquence de prescription des AINS

Plus d'un médecin sur deux ayant participé à notre étude déclarait prescrire souvent des AINS (Tableau 1).

Caractéristique	N = 49 ¹
Jamais	0 (0,0%)
Rarement	3 (6,1%)
Parfois	19 (38,8%)
Souvent	27 (55,1%)
¹ n (%)	

Tableau 1 : Analyse de la fréquence de prescription des AINS

1. Selon l'âge des patients

Notre étude a révélé que la tranche d'âge 15 – 65 ans est celle pour laquelle les médecins ont le plus déclaré utiliser « souvent » des AINS puisque 29 (59,2%) médecins ont répondu en ce sens. Ils ne sont pas prescrits régulièrement aux plus de 65 ans, 42 (85,7%) ne les utilisant que « parfois » voire « rarement » mais 5 (10,2%) disent le faire souvent. Il en est de même pour les 4 – 14 ans avec 44 (89,8%) prescripteurs qui ne les utilisent pas régulièrement, et une majorité (29 soit près de 6 médecins sur 10, 59,2%) ne prescrivent jamais d'AINS aux enfants de moins de 3 ans. (Tableau 2).

Caractéristique	N = 49 ¹
Age < 3 ans	
Jamais	29 (59,2%)
Rarement	2(40,8%)
Parfois	0 (0,0%)
Souvent	0 (0,0%)
4 – 14 ans	
Jamais	5 (10,2%)
Rarement	37 (75,5%)
Parfois	7 (14,3%)
Souvent	0 (0,0%)
15 – 65 ans	
Jamais	0 (0,0%)
Rarement	1 (2,0%)
Parfois	19 (38,8%)
Souvent	29 (59,2%)
>65 ans	
Jamais	2 (4,1%)
Rarement	13 (26,5%)
Parfois	29 (59,2%)
souvent	5 (10,2%)
¹ n (%)	

Tableau 2 : Analyse de la prescription des AINS en fonction de l'âge du patient

2. Selon la galénique

Il existe une nette prédominance de prescription de la forme *per os* des AINS, qualifiée de « souvent » par 42 (85,7%) des médecins alors qu'aucun ne déclare le faire à cette fréquence pour la forme injectable, et 10 (20,4%) d'entre eux n'utilisent jamais cette dernière (Tableau 3).

Caractéristique	N = 49 ¹
AINS PO	
Jamais	0 (0,0%)
Rarement	1 (2,0%)
Parfois	6 (12,2%)
Souvent	42 (85,7%)
AINS injectables	
Jamais	10 (20,4%)
Rarement	27 (55,1%)
Parfois	12 (24,5%)
Souvent	0 (0,0%)
¹ n (%)	

Tableau 3 : Analyse de la prescription des AINS selon leur galénique

3. Selon les indications de prescription

Les indications pour lesquelles les AINS sont les plus souvent prescrits sont celles du rhumatisme aigu, suivie des migraines et des dysménorrhées par respectivement 42 (85,7%), 30 (61,2%) et 29 (59,2%) médecins.

Dans l'indication « antalgique » ils ne sont que 21 (42,9%) à les prescrire « souvent », 20 (40,8%) à les prescrire « parfois » voire même jamais pour 2 (4,1%) d'entre eux.

Il y a une répartition uniforme des réponses dans l'indication des rhumatismes inflammatoires chroniques, entre les fréquences « parfois » et « souvent ».

On constate un consensus concernant la varicelle puisqu'ils ne sont jamais prescrits dans cette pathologie.

Concernant les indications infectieuses, plus des trois quarts des médecins ne les prescrivent soit « jamais » ou « rarement » ce qui représente 45 (91,8%) d'entre eux dans la grippe, 39 (79,6%) dans les otites, 44 (89,8%) dans les angines, 47 (95,9%) dans les viroses, et 48 (98%) dans les pneumopathies. Un peu plus d'un médecin sur 2 (50 (51,0%)) ne les utilise jamais à visée antipyrétique et à contrario un seul (2%) les utilise souvent.

Les réponses sont plus variées dans les indications de bursites, d'odontalgies, et de douleurs musculaires (Tableau 4).

Caractéristique	N = 49 ¹
Antipyrétiques	
Jamais	25 (51,0%)
Rarement	19 (38,8%)
Parfois	4 (8,2%)
Souvent	1 (2,0%)
Antalgique	
Jamais	2 (4,1%)
Rarement	6 (12,2%)
Parfois	20 (40,8%)
Souvent	21 (42,9%)
Rhumatisme inflammatoire chronique	
Jamais	1 (2,0%)
Rarement	2 (4,1%)
Parfois	23 (46,9%)
Souvent	23 (46,9%)
Rhumatisme aigu	
Jamais	0 (0,0%)
Rarement	1 (2,0%)
Parfois	6 (12,2%)

Souvent	42 (85,7%)
Grippe	
Jamais	34 (69,4%)
Rarement	11 (22,4%)
Parfois	4 (8,2%)
Souvent	0 (0,0%)
Douleur musculaire	
Jamais	3 (6,1%)
Rarement	10 (20,4%)
Parfois	25 (51,0%)
Souvent	11 (22,4%)
Otite	
Jamais	23 (46,9%)
Rarement	16 (32,7%)
Parfois	8 (16,3%)
Souvent	2 (4,1%)
Angine	
Jamais	28 (57,1%)
Rarement	16 (32,7%)
Parfois	5 (10,2%)
Souvent	0 (0,0%)
Odontalgie	
Jamais	20 (40,8%)
Rarement	14 (28,6%)
Parfois	9 (18,4%)
Souvent	6 (12,2%)
Varicelle	
Jamais	49 (100,0%)
Rarement	0 (0,0%)
Parfois	0 (0,0%)
Souvent	0 (0,0%)
Bursite	
Jamais	8 (16,3%)
Rarement	11 (22,4%)
Parfois	24 (49,0%)
Souvent	6 (12,2%)
Virose	
Jamais	35 (71,4%)
Rarement	12 (24,5%)
Parfois	2 (4,1%)
Souvent	0 (0,0%)
Pneumopathie	
Jamais	44 (89,8%)
Rarement	4 (8,2%)
parfois	1 (2,0%)
Souvent	0 (0,0%)
Dysménorrhée	
Jamais	1 (2,0%)
Rarement	6 (12,2%)
Parfois	13 (26,5%)
Souvent	29 (59,2%)

Migraine	
Jamais	0 (0,0%)
Rarement	2 (4,1%)
Parfois	17 (34,7%)
souvent	30 (61,2%)
¹n (%)	

Tableau 4 : Analyse des indications de prescription des AINS

4. Contrôle avant la prescription des AINS

Le dossier médical est étudié par tous les médecins. L'âge est regardé par 46 médecins (93,9%), les antécédents ainsi que la prise de traitements par tous des médecins interrogés.

1) Les antécédents

Parmi les éléments vérifiés dans le dossier médical, on note que les troubles rénaux, la présence d'une grossesse et les troubles digestifs sont les trois catégories les plus fréquemment regardées avec respectivement 48 (98%), 48 (98%) et 47 (95,9%) de médecins répondant « souvent ». Ils sont suivis par l'antécédent d'EI après prise d'AINS (46 (95,8%)), les allergies (46 (93,9%)), l'allaitement (45 (93,8%)), le diabète (38 (77,6%)), les troubles cardiovasculaires (29 (60,4%)), les troubles hépatiques (18 (38,3%)) et enfin un lupus érythémateux disséminé (LED) (12 (25,0%)) (Tableau 5).

Caractéristiques	N = 49 ¹
Allergie	
Jamais	0 (0,0%)
Rarement	0 (0,0%)
Parfois	3 (6,1%)
Souvent	46 (93,9%)
Diabète	
Jamais	1 (2,0%)
Rarement	3 (6,1%)
Parfois	7 (14,3%)
Souvent	38 (77,6%)
Grossesse	
Jamais	0 (0,0%)
Rarement	1 (2,0%)
Parfois	0 (0,0%)
Souvent	48 (98,0%)

Allaitement	
Jamais	1 (2,1%)
Rarement	0 (0,0%)
Parfois	2 (4,2%)
Souvent	45 (93,8%)
Troubles rénaux	
Jamais	0 (0,0%)
Rarement	0 (0,0%)
Parfois	1 (2,0%)
Souvent	48 (98,0%)
Troubles digestifs	
Jamais	0 (0,0%)
Rarement	0 (0,0%)
Parfois	2 (4,1%)
Souvent	47 (95,9%)
Troubles hépatiques	
Jamais	1 (2,1%)
Rarement	10 (21,3%)
Parfois	18 (38,3%)
Souvent	18 (38,3%)
Troubles cardiovasculaires	
Jamais	0 (0,0%)
Rarement	3 (6,2%)
Parfois	16 (33,3%)
Souvent	29 (60,4%)
ATCD d'effet indésirable après AINS	
Jamais	0 (0,0%)
Rarement	0 (0,0%)
Parfois	2 (4,2%)
Souvent	46 (95,8%)
Manquant	1
LED	
Jamais	15 (31,2%)
Rarement	10 (20,8%)
Parfois	11 (22,9%)
Souvent	12 (25,0%)
¹n (%)	

Tableau 5 : Analyse des éléments du dossier médical vérifiés avant la prescription des AINS

i. Troubles rénaux

Lorsque l'antécédent de trouble rénal est regardé, la recherche d'une néphropathie est faite souvent par 44 médecins (89,8%) parfois par 3 médecins (6,1%) et rarement par 2 médecins (4,1%). Les réponses sont presque unanimes concernant la vérification d'une insuffisance rénale puisque 48 (98%) médecins déclarent le faire « souvent » (Figure 5).

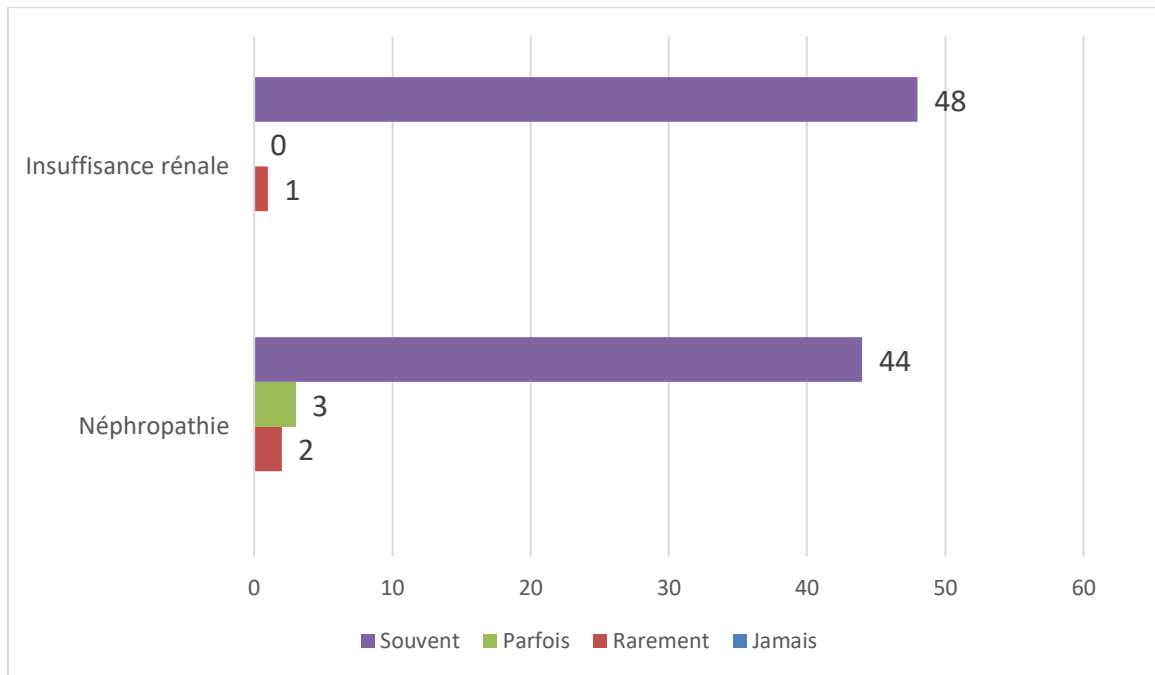


Figure 5 : Analyse des différents troubles rénaux vérifiés avant prescription des AINS (n = 49)

ii. Troubles digestifs

Lorsque l'antécédent de troubles digestifs est regardé, toute la population de l'étude s'intéresse aux antécédents d'hémorragie digestive et d'ulcère. Quarante-cinq médecins (91,8%) vérifient souvent l'antécédent de perforation digestive mais 4 (8,2%) ne le font que rarement, tandis que 35 (71,4%) vérifient souvent l'antécédent d'une MICI, 10 (20,4%) ne le font que parfois, 2 (4,1%) rarement et 2 (4,1%) jamais (Figure 6).

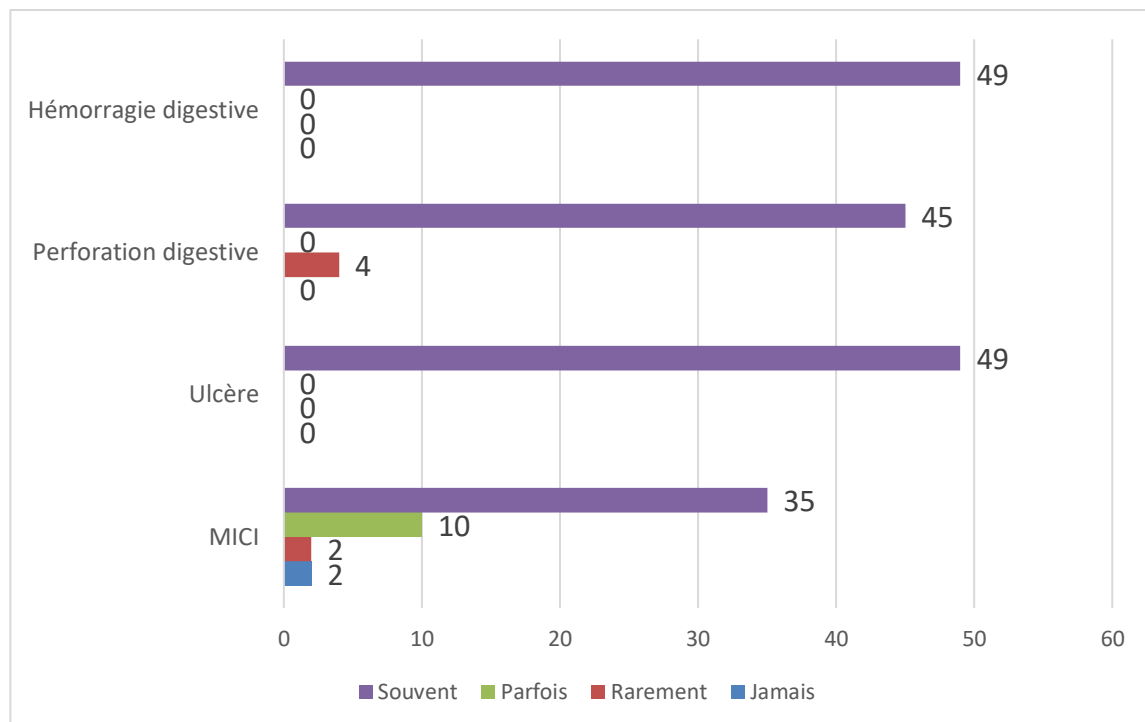


Figure 6 : Analyse des troubles digestives vérifiés avant prescription des AINS (n = 49)

iii. Troubles cardiovasculaires

L'antécédent d'hypertension artérielle est celui le plus souvent regardé (32 médecins (66,7%)) suivi de l'infarctus du myocarde (31 (64,6%)), de l'insuffisance cardiaque (30 (62,5%)), de l'accident vasculaire cérébral transitoire ou non (27 (56,2%)), de l'existence d'œdème (19 (39,6%)) et enfin d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (15 (31,2%)) (Figure 7).

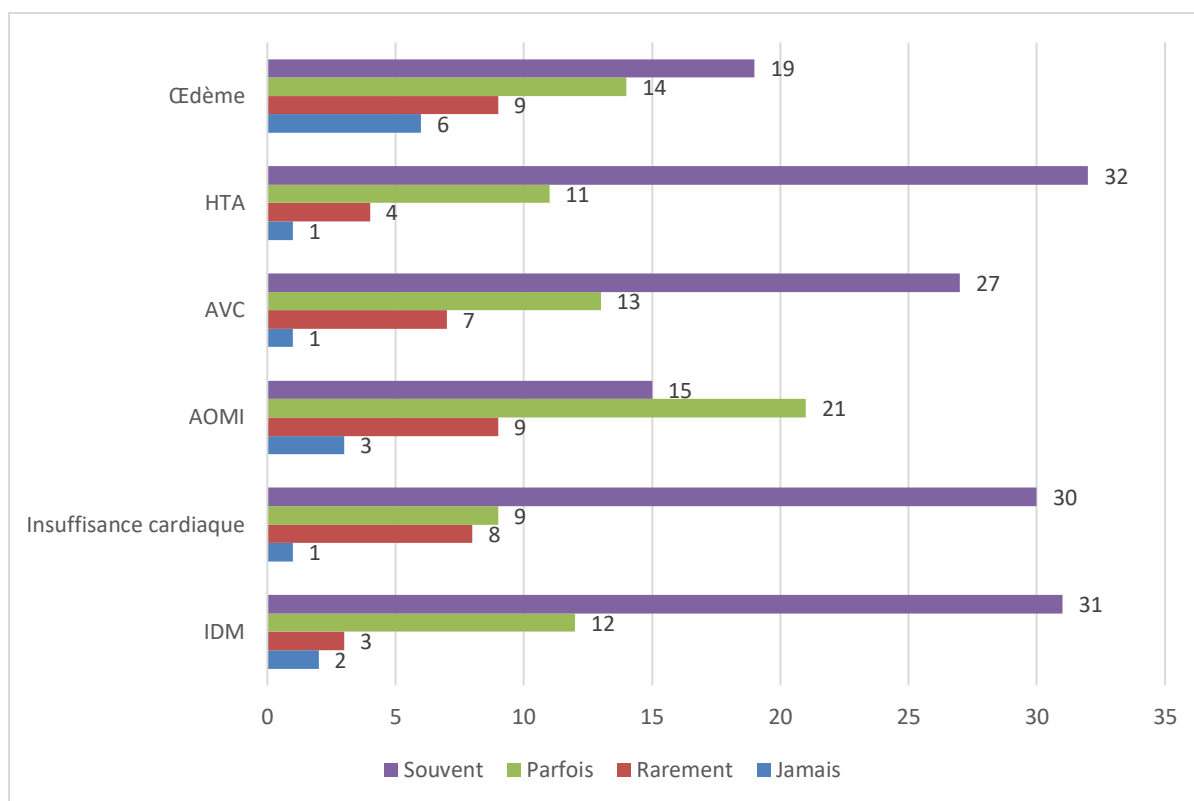


Figure 7 : Analyse des troubles cardiovasculaires vérifiés avant prescription des AINS (n = 49)

2) Les traitements

La vérification des traitements avant prescription des AINS est majoritairement centrée sur ceux augmentant le risque hémorragique : 49 (100%) des médecins vérifient souvent la présence d'un anticoagulant, 46 (95,8%) celle d'un anti agrégant, de même pour l'aspirine, et 44 (91,7%) celle d'héparine (Tableau 6).

Il en est de même concernant une prise concomitante de corticoïdes, avec un effectif de 47 médecins (87,9%) qui la vérifient souvent (Tableau 6).

Les fréquences de vérification de la prise de traitement par diurétique ou sartans/IEC sont plus variables avec près des deux tiers des médecins qui vérifient souvent les traitements diurétiques (33 (70,2%)) et sartans/IEC (32 (65,3%)), un cinquième vérifient parfois les diurétiques (8 (17%)) et sartan/IEC (10 (20,4%)), un dixième ne vérifient que rarement les diurétiques (5 (10,6%)) et sartans/IEC (6 (12,2%)) et enfin 1 (2%) ne vérifie jamais la présence de diurétique ni de sartan/IEC (Tableau 6).

La fréquence de vérification des traitements par tacrolimus, méthotrexate et ciclosporine était beaucoup plus variée au sein de l'échantillon. Cette disparité se retrouve aussi au sujet des ISRS, du lithium et du triméthopime (Tableau 6).

Caractéristique	N = 49¹
Anticoagulant	
Jamais	0 (0,0%)
Rarement	0 (0,0%)
Parfois	0 (0,0%)
Souvent	49 (100,0%)
Anti agrégant	
Jamais	0 (0,0%)
Rarement	0 (0,0%)
Parfois	2 (4,2%)
Souvent	46 (95,8%)
Aspirine	
Jamais	0 (0,0%)
Rarement	0 (0,0%)
Parfois	2 (4,2%)
Souvent	46 (95,8%)
Diurétique	
Jamais	1 (2,1%)
Rarement	5 (10,6%)
Parfois	8 (17,0%)
souvent	33 (70,2%)
Sartans / IEC	
Jamais	1 (2,0%)
Rarement	6 (12,0%)
Parfois	10 (20,4%)
Souvent	32 (65,3%)
ISRS	
Jamais	7 (14,6%)
Rarement	14 (29,2%)
Parfois	12 (25,0%)
Souvent	15 (31,2%)
Corticoïde	
Jamais	0 (0,0%)
Rarement	0 (0,0%)
Parfois	1 (2,1%)
Souvent	47 (97,9%)
Héparine	
Jamais	2 (4,2%)
Rarement	1 (2,1%)
Parfois	1 (2,1%)
Souvent	44 (91,7%)
Tracrolimus	
Jamais	9 (19,1%)
Rarement	13 (27,7%)
Parfois	11 (23,4%)
Souvent	14 (29,8%)

Ciclosporine	
Jamais	9 (18,8%)
Rarement	15 (31,2%)
Parfois	9 (18,8%)
Souvent	15 (31,2%)
Triméthoprime	
Jamais	9 (18,8%)
Rarement	16 (33,2%)
Parfois	11 (22,9%)
Souvent	12 (25,0%)
Lithium	
Jamais	9 (18,8%)
Rarement	18 (37,5%)
Parfois	10 (20,8%)
Souvent	11 (22,9%)
Méthotrexate	
Jamais	4 (8,3%)
Rarement	8 (16,7%)
Parfois	14 (29,2%)
Souvent	22 (45,8%)
¹n (%)	

Tableau 6 : Analyse des traitements du patient avant prescription des AINS

III. Objectifs secondaires de l'étude

Les objectifs secondaires de cette étude étaient dans un premier temps de voir s'il existait un lien significatif entre la régularité de prescription des AINS et les vérifications effectuées avant prescription et dans un second temps la recherche d'un lien entre le territoire d'exercice des médecins et les modalités de prescriptions des AINS.

A. Analyse bivariée de la relation entre la régularité de prescription des AINS et les modalités de celle-ci

1. Descriptif de la population des deux sous-groupes

Les deux sous-groupes ont été répartis en fonction de leur fréquence de prescription : nous avons étudié ceux ayant une « prescription régulière » c'est-à-dire

jugeant prescrire des AINS « souvent, » et ceux ayant une prescription « non régulière » et ayant répondu par « rarement » ou « parfois » (Figure 8).

Le groupe 1 était le groupe « prescripteurs réguliers » et le groupe 2 les « prescripteurs non réguliers ».

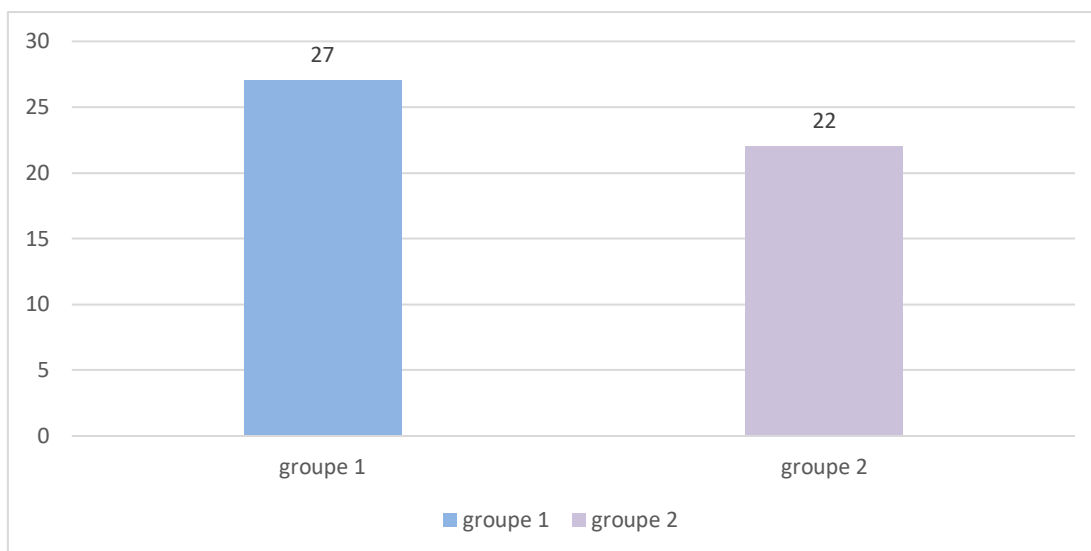


Figure 8 : Répartition de la population en sous-groupes selon leur fréquence de prescription des AINS ; groupe 1 (n = 27) prescription régulière, groupe 2 (n = 22) prescription non régulière

2. Caractéristiques socio-démographiques des deux groupes

L'âge médian était le même dans les deux groupes soit 54 ans.

Il y avait une différence significative dans le genre avec une prédominance du genre féminin dans le groupe des prescripteurs non réguliers (16 (72,7%)) alors le groupe prescripteurs réguliers comprenait 22 (81,5%) personnes de genre masculin, avec $p < 0,001$ (Tableau 7).

Le mode d'exercice n'est pas significativement différent entre les deux groupes, il y a autant de médecins travaillant en cabinet de groupe et en maison de santé professionnelle dans les deux groupes, respectivement 10 (45,5%) et 7 (25,9%). Plus des trois quarts de la population des deux groupes travaillent en milieu urbain ce qui nous permet de dire que le mode et le type d'exercice d'influencent pas la prescription des AINS (Tableau 7).

Le fait d'être maître de stage n'influence pas de manière significative la prescription puisque plus de la majorité des médecins de chaque groupe n'ont pas cette qualification. (Tableau 7).

Caractéristiques	Groupe 1, N = 27 ¹	Groupe 2, n = 22 ¹	p-valeur ²
Sexe			< 0,001
Féminin	5 (18,5%)	16 (72,7%)	
Masculin	22 (81,5%)	6 (27,3%)	
Mode d'exercice			0,6
En cabinet de groupe	10 (37,0%)	10 (45,5%)	
En MSP	7 (25,9%)	7 (31,8%)	
Seul	10 (37,0%)	5 (22,7%)	
Lieu d'exercice			>0,9
Milieu rural	6 (22,2%)	4 (18,2%)	
Milieu urbain	21 (77,8%)	18 (81,8%)	
MSU			0,3
Non	23 (85,2%)	16 (72,7%)	
Oui	4 (14,8%)	6 (27,3%)	

¹n (%)
²Test de Wilcoxon-Mann-Whitney; test du Khi-2 indépendance; test exact de Fisher

Tableau 7 : Tableau descriptif des deux populations

3. Lien entre la régularité de prescription des AINS et les tranches d'âge pour lesquelles ils sont prescrits

Notre étude révèle une différence significative entre le type de prescripteur et la fréquence de prescription des AINS pour la tranche d'âge 15-65 ans car les prescripteurs réguliers les prescrivent plus souvent (23 (85,2%)) que les prescripteurs non réguliers (6 (27,3%) p <0,001) (Tableau 8).

Cette différence est également marquée et significative lorsque la prescription concerne les personnes de plus de 65 ans, puisqu'ils sont là aussi dans le groupe 1 5 (18,5%) à prescrire souvent des AINS tandis qu'aucun des médecins du groupe 2 ne le fait à cette fréquence. L'étude montre que la moitié des prescripteurs du groupe 2 (11 (50%)) ne les prescrivent soit « jamais » ou « rarement », soit plus de 3 fois plus que pour les prescripteurs du groupe 1, 4 (14,8%), p < 0,010.

L'étude ne montre pas de différence statistique pour les autres tranches d'âge.

Caractéristiques	Groupe 1, N = 27 ¹	Groupe 2, N = 22 ¹	P-valeur ²
15 – 65ans			< 0,001
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	1 (4,5%)	
Parfois	4 (14,8%)	15 (68,2%)	
Souvent	23 (85,2%)	6 (27,3%)	
>65ans			< 0,010
Jamais	0 (0,0%)	2 (9,1%)	
Rarement	4 (14,8%)	9 (40,9%)	
Parfois	18 (66,7%)	11 (50,0%)	
souvent	5 (18,5%)	0 (0,0%)	

¹n (%)
²Test exact de Fisher

Tableau 8 : Analyse de la prescription des AINS des deux groupes pour les tranches d'âges 15-65ans et plus de 65 ans

4. Lien entre la régularité de prescription des AINS et la galénique prescrite

Il existe une différence significative entre les groupes concernant la galénique utilisée : les prescripteurs réguliers vont statistiquement prescrire plus souvent une forme PO puisque la quasi-totalité de l'effectif (26 (96,3%)) l'utilise souvent, alors que pour les prescripteurs non réguliers la fréquence de prescription est répartie entre souvent pour 16 (72,7%), parfois 5 (22,7%) et rarement 1 (4,5%) (Tableau 9).

Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative entre les deux sous-groupes concernant l'utilisation de la forme injectable (Tableau 9).

Si l'on regarde l'utilisation des deux galéniques entre elles, on constate que les deux groupes prescrivent préférentiellement des AINS sous forme PO puisqu'ils sont « souvent » prescrits par 26 (96,3%) des médecins du groupe 1 et 16 (72,7%) de ceux du groupe 2 alors que la prescription n'est aucune fois jugée régulière pour la forme injectable. De même que plusieurs médecins (groupe 1 : 4 (14,8%), groupe 2 : 6 (27,3%) déclarent ne jamais prescrire de forme injectable (Tableau 9).

Caractéristique	Groupe 1, N=27	Groupe 2, N=22	p-valeur ²
AINS PO			0,047
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	1 (4,5%)	
Parfois	1 (3,7%)	5 (22,7%)	
Souvent	26 (96,3%)	16 (72,7%)	
AINS injectables			0,6
Jamais	4 (14,8%)	6 (27,3%)	

Rarement	16 (59,3%)	11 (50,0%)
Parfois	7 (25,9%)	5 (22,7%)
Souvent	0 (0,0%)	0 (0,0%)
¹n (%)		

Tableau 9 : Analyse de la forme galénique des AINS prescrite en fonction de la régularité de prescription des AINS).

5. Lien entre la régularité de prescription des AINS et les indications pour lesquelles ils sont prescrits

L'indication de varicelle est la seule pour laquelle les 2 groupes déclarent ne jamais utiliser d'AINS.

L'indication « rhumatisme aigu » est celle dans laquelle les médecins des deux groupes déclarent le plus souvent utiliser les AINS, lorsque l'on compare les pourcentages respectifs d'une prescription qualifiée de « souvent » pour chaque indication (Figure 9).

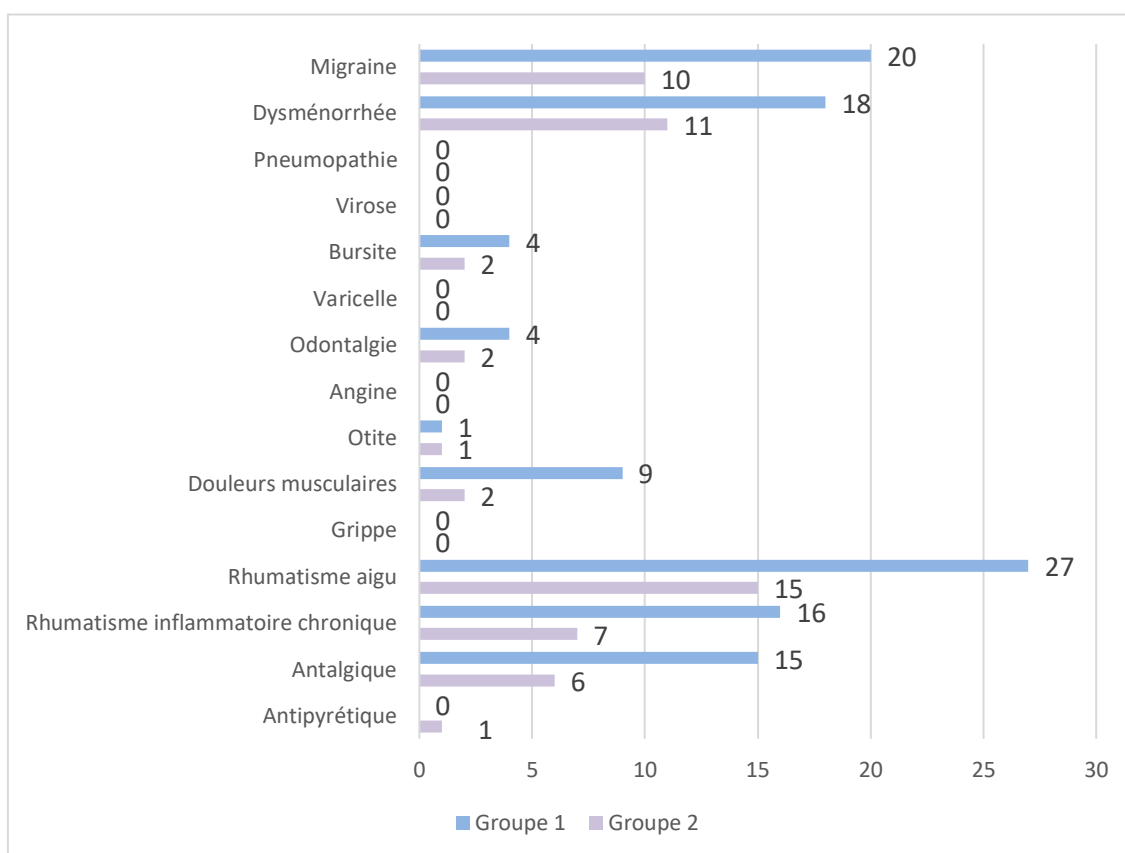


Figure 9 : Étude des diverses indications de prescription des AINS pour lesquelles les médecins ont répondu prescrire « souvent » cette classe médicamenteuse (G1 : n=27 ; G2 : n=22)

Dans l'indication « rhumatisme aigu », il existe une différence statistiquement significative entre les groupes car les prescripteurs réguliers d'AINS 27 (100%) les utilisent souvent dans cette indication alors qu'ils ne sont que 15 (68,2%) chez les prescripteurs non réguliers, $p = 0,002$ (Tableau 10).

Il existe aussi une différence significative dans l'indication des douleurs musculaires : les prescripteurs réguliers d'AINS sont 9 (33,3%) à le faire « souvent » contre 2 (9,1%) pour les prescripteurs non réguliers, $p = 0,023$. Ceci est encore plus marqué si l'on additionne les réponses « souvent » et « parfois » puisque cela concerne presque 9 médecins sur 10 (88,9%) parmi les prescripteurs réguliers, alors qu'ils ne sont qu'un peu plus d'une personne sur deux (54,6%) pour les non réguliers (Tableau 10).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'indication de bursite ou de rhumatisme inflammatoire chronique. Tous les médecins du groupe 1 utilisent des AINS au moins une fois sur deux (« souvent » et « parfois ») en cas de rhumatisme inflammatoire chronique alors qu'ils sont 19 (86,3%) dans le groupe 2.

Caractéristiques	Groupe 1, N = 27	Groupe 2, N = 22	p-valeur ²
Rhumatisme inflammatoire chronique			0,064
Jamais	0 (0,0%)	1 (4,5%)	
Rarement	0 (0,0%)	2 (9,1%)	
Parfois	11 (40,7%)	12 (54,5%)	
Souvent	16 (59,3%)	7 (31,8%)	
Rhumatisme aigu			0,002
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	1 (4,5%)	
Parfois	0 (0,0%)	6 (27,3%)	
Souvent	27 (100,0%)	15 (68,2%)	
Douleurs musculaires			0,023
Jamais	1 (3,7%)	2 (9,1%)	
Rarement	2 (7,4%)	8 (36,4%)	
Parfois	15 (55,6%)	10 (45,5%)	
Souvent	9 (33,3%)	2 (9,1%)	
Bursite			0,6
Jamais	5 (18,5%)	3 (13,6%)	
Rarement	4 (14,8%)	7 (31,8%)	
Parfois	14 (51,9%)	10 (45,5%)	
souvent	4 (14,8%)	2 (9,1%)	

¹n (%)

²Test exact de Fisher

Tableau 10 : Tableau des indications de prescription des AINS dans le rhumatisme aigu, le rhumatisme inflammatoire chronique, les douleurs musculaires et les bursites

Il n'y avait pas de différence significative mise en évidence entre la régularité de prescription des AINS et les indications antalgique, odontalgie, dysménorrhée et migraine.

Si l'on regroupe les fréquences « souvent » et « parfois » (soit une prescription dans plus de 50% des cas), on constate que les prescripteurs réguliers prescrivent plus fréquemment des AINS dans l'indication antalgique (24 (88,9%)) contre 17 (77,3%) pour les prescripteurs non réguliers (Tableau 11). Deux médecins (9,1%) déclarent ne jamais utiliser les AINS l'indication antalgique dans le groupe 2.

De la même façon dans la migraine (Tableau 11), tous les médecins du groupe 1 prescrivent des AINS dans plus d'un cas sur deux alors qu'ils ne sont que 20 (90,0%) pour ceux du groupe 2.

En cas de dysménorrhée les prescripteurs réguliers sont les plus nombreux 24 (88,9%) à utiliser les AINS (groupe 2 : 18 (81,8%)).

Seule l'indication odontalgie est celle dans laquelle les prescripteurs non réguliers utilisent plus fréquemment les AINS 8 (36,4%) contre 7 (28,9%) dans ceux du groupe non réguliers.

Caractéristiques	Groupe 1, N = 27	Groupe 2, N = 22	p-valeur ²
Antalgique			0,12
Jamais	0 (0,0%)	2 (9,1%)	
Rarement	3 (11,1%)	3 (13,6%)	
Parfois	9 (33,3%)	11 (50,0%)	
Souvent	15 (55,6%)	6 (27,3%)	
Odontalgie			0,4
Jamais	13 (48,1%)	7 (31,8%)	
Rarement	7 (25,9%)	7 (31,8%)	
Parfois	3 (11,1%)	6 (27,3%)	
Souvent	4 (14,8%)	2 (9,1%)	
Dysménorrhées			0,6
Jamais	0 (0,0%)	1 (4,5%)	
Rarement	3 (11,1%)	3 (13,6%)	
Parfois	6 (22,2%)	7 (31,8%)	
Souvent	18 (66,7%)	11 (50,0%)	
Migraine			0,053
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	2 (9,1%)	
Parfois	7 (25,9%)	10 (45,5%)	
Souvent	20 (74,1%)	10 (45,5%)	

¹n (%)

²Test exact de Fisher

Tableau 11 : Tableau de contingence de la prescription des AINS à visée antalgique, dans les odontalgie, dysménorrhées et dans les migraines

Il n'y avait pas de différence significative entre le fait d'être prescripteur régulier ou non régulier et la fréquence de prescription des AINS dans les indications de grippe, d'otite, d'angine, de virose, de pneumopathie ou à visée antipyrétique.

Lorsque l'on regroupe les réponses « jamais » et « rarement » (soit une fréquence de prescription inférieure à une fois sur deux), 25 (92,6%) prescripteurs réguliers prescrivent les AINS dans l'indication grippe moins d'une fois sur deux et 20 (90,9%) le font dans le groupe 2. Dans l'indication de pneumopathie tous les médecins du groupe 1 et 21 (95,5%) du groupe 2 le font dans moins de la moitié des cas. Les prescripteurs réguliers prescrivent donc moins régulièrement les AINS en cas de grippe ou de pneumopathie. En revanche dans l'indication virose, tous les prescripteurs non réguliers n'utilisent les AINS que dans moins de 50% des cas alors qu'ils ne sont que 25 (92,6%) à le faire pour les prescripteurs réguliers.

Pour les indications infectieuses ORL (otite et angine), plus de prescripteurs réguliers 22 (81,4%) n'utilisent des AINS qu'une fois sur deux en cas d'otite que les prescripteurs non réguliers 17 (77,3%), ainsi qu'en cas d'angine (groupe 1 : 25 (92,6%) ; groupe 2 19 (86,2%).

L'indication antipyrétique n'est que rarement retenue par les médecins des deux groupes, avec des résultats superposables (Tableau 10).

Caractéristiques	Groupe 1, N = 27 ¹	Groupe 2, N = 22 ¹	p-valeur ²
Antipyrétique			0,5
Jamais	12 (44,4%)	13 (59,1%)	
Rarement	12 (44,4%)	7 (31,8%)	
Parfois	3 (11,1%)	1 (4,5%)	
Souvent	0 (0,0%)	1 (4,5%)	
Grippe			>0,9
Jamais	19 (70,4%)	15 (68,2%)	
Rarement	6 (22,2%)	5 (22,7%)	
Parfois	2 (7,4%)	2 (9,1%)	
Souvent	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Otite			>0,9
Jamais	13 (48,1%)	10 (45,5%)	
Rarement	9 (33,3%)	7 (31,8%)	
Souvent	4 (14,8%)	4 (18,2%)	
Parfois	1 (3,7%)	1 (4,5%)	
Angine			0,8
Jamais	16 (59,3%)	12 (54,4%)	
Rarement	9 (33,3%)	7 (31,8%)	
Parfois	2 (7,4%)	3 (13,6%)	

souvent	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Virose			0,4
Jamais	20 (74,1%)	15 (68,2%)	
Rarement	5 (18,5%)	7 (31,8%)	
Parfois	2 (7,4%)	0 (0,0%)	
Souvent	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Pneumopathie			0,8
Jamais	25 (92,6%)	19 (86,4%)	
Rarement	2 (7,4%)	2 (9,1%)	
Parfois	0 (0,0%)	1 (4,5%)	
Souvent	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
¹ n (%)			
² Test exact de Fisher			

Tableau 10 : Tableau de contingence de prescription des AINS dans les indications antipyrétique, grippe, otite, angine, virose, et pneumopathie

6. Lien entre la régularité de prescription des AINS et les éléments regardés avant leur prescription

L'ensemble des effectifs des deux groupes a déclaré regarder le dossier médical du patient avant la prescription.

Tous les médecins des deux groupes regardent « souvent » les traitements du patient ainsi que les antécédents. L'âge, les allergies et un antécédent d'EI après prise d'AINS sont regardés par tous les médecins prescripteurs non réguliers.

Il n'y avait aucune différence significative entre la régularité de prescription des AINS et les autres éléments du dossier médical vérifiés en amont (Tableaux 11-12-13-14).

Si l'on regroupe les réponses « souvent » et « parfois » (soit une prescription d'AINS faite dans plus de 50% des cas), les prescripteurs non réguliers 21 (95,5%) vérifient plus fréquemment un antécédent de diabète dans le dossier médical que les prescripteurs réguliers (24 (88,9%). Les antécédents d'allaitement et d'effet indésirable après prise d'AINS sont contrôlés dans plus de 50% des cas par tous les médecins des deux groupes (Tableau 11).

L'antécédent de LED est vérifié plus souvent 7 (31,8%) par les médecins du groupe 2 que les médecins du groupe 1 5 (19,2%) et moins de médecins du groupe 2 5

27,3%) déclarent ne jamais le vérifier que dans ceux du groupe 1 9 (34,6%) (Tableau 11).

Caractéristiques	Groupe 1, N = 27 ¹	Groupe 2, N = 22 ¹	p-valeur ²
Diabète			0,6
Jamais	1 (3,7%)	0 (0,0%)	
Rarement	2 (7,4%)	1 (4,5%)	
Parfois	5 (18,5%)	2 (9,1%)	
Souvent	19 (70,4%)	19 (86,4%)	
Allaitement			0,7
Jamais	0 (0,0%)	1 (4,5%)	
Rarement	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Parfois	1 (3,8%)	1 (4,5%)	
Souvent	25 (96,2%)	20 (90,9%)	
Manquant	1	0	
EI après prise d'AINS			0,5
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Parfois	2 (7,4%)	0 (0,0%)	
Souvent	25 (92,6%)	21 (100,0%)	
Manquant	0	1	
LED			0,4
Jamais	9 (34,6%)	6 (27,3%)	
Rarement	4 (15,4%)	6 (27,3%)	
Parfois	8 (30,8%)	3 (13,6%)	
Souvent	5 (19,2%)	7 (31,8%)	
Manquant	1	0	
¹ n (%)			
² Test exact de Fisher			

Tableau 11 : Tableau de contingence du contrôle des éléments du dossier médical diabète, allaitement, EI après prise d'AINS et LED, selon la régularité de prescription des AINS

Nous avons choisi de nous intéresser à ceux pour lesquels il existe une contre-indication absolue à la prescription des AINS ainsi qu'un risque d'interaction médicamenteuse dans des parties séparées.

1) Analyse des éléments du dossier médical qui sont une contre-indication à la prescription des AINS

i. Troubles rénaux

La recherche d'un antécédent de pathologie rénale est faite au moins une fois sur deux par les médecins des deux groupes et les 27 (100,0%) de ceux du groupe 1 déclarent le faire « souvent ».

Tous les médecins du groupe 1 vérifient « souvent » la présence d'une insuffisance rénale aigue dans le dossier du patient. Dans le groupe 2, 21 (95,5%) médecins le font souvent et 4,5% le font rarement. La recherche d'une néphropathie est vérifiée soit « rarement » soit « parfois » par 4 (14,8%) des prescripteurs réguliers et 1 (4,5%) des prescripteurs non réguliers (Tableau 12).

Caractéristiques	Groupe 1, N = 27 ¹	Groupe 2, N = 22 ¹	p-valeur ²
Troubles rénaux			0,4
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Parfois	0 (0,0%)	1 (4,5%)	
Souvent	27 (100,0%)	21 (95,5%)	
Néphropathie			0,3
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	1 (3,7%)	1 (4,5%)	
Parfois	3 (11,1%)	0 (0,0%)	
Souvent	23 (85,2%)	21 (95,5%)	
Insuffisance rénale			0,4
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	1 (4,5%)	
Parfois	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Souvent	27 (100,0%)	21 (95,5%)	
¹ n (%)			
² Test exact de Fisher			

Tableau 12 : Analyse du contrôle des pathologies rénales lorsque les troubles rénaux étaient vérifiés dans le dossier médical du patient selon la régularité de prescription

ii. Troubles digestifs

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le fait de prescrire régulièrement des AINS et les divers antécédents digestifs du dossiers médical vérifiés avant prescription.

Les antécédents digestifs sont contrôlés aussi fréquemment dans les deux groupes et ce contrôle est qualifié de « souvent » par 26 (96,3%) de ceux du groupe 1, et 21 (95,5%) de ceux du groupe 2, et aucun médecin ne le faisait jamais.

Parmi les antécédents digestifs, les antécédents d'hémorragie digestive et d'ulcère sont vérifiés « souvent » par 100% des effectifs de chaque groupe.

Malgré qu'un antécédent de perforation digestive soit vérifié « souvent » par plus de 90% des médecins de chaque groupe, il n'est par contre que « rarement » regardé par 2 (7,4%) des médecins du groupe 1 et 2 (9,1%) des médecins du groupe 2 (Tableau 13).

Un antécédent de MICI est plus souvent recherché par les prescripteurs non réguliers (17 (77,3%)) que les prescripteurs réguliers (18 (66,7%)), et on en dénombre parmi ces derniers 2 (7,4%) qui ne le recherchent jamais (Tableau 13).

Caractéristiques	Groupe 1, N = 27 ¹	Groupe 2, N = 22 ¹	p-valeur ²
Troubles digestifs			>0,9
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Parfois	1 (3,7%)	1 (4,5%)	
Souvent	26 (96,3%)	21 (95,5%)	
MICI			0,2
Jamais	2 (7,4%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	2 (9,1%)	
Parfois	7 (25,9%)	3 (13,6%)	
Souvent	18 (66,7%)	17 (77,3%)	
Ulcère			>0,9
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Parfois	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Souvent	27 (100,0%)	22 (100,0%)	
Perforation digestive			>0,9
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	2 (7,4%)	2 (9,1%)	
Parfois	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Souvent	25 (92,6%)	20 (90,9%)	

Hémorragie digestive			>0,9
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Parfois	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Souvent	27 (100,0%)	22 (100,0%)	
¹ n (%)			
² Test exact de Fisher			

Tableau 13 : Analyse du contrôle des pathologies digestives lorsqu'elles étaient vérifiées dans le dossier médical du patient selon la régularité de prescription

iii. Troubles hépatiques

Au sein des prescripteurs non réguliers la répartition était homogène puisqu'un tiers de la population regarde les antécédents hépatiques « rarement », un tiers « parfois » et un tiers « souvent ». Ils sont plus de 40% (11 soit 42,3%) à le faire « souvent » et en proportion identique « parfois » chez les prescripteurs réguliers soit 84,6% à faire la vérification plus d'une fois sur deux (14 (66,6%) dans le groupe 2) (Tableau 14).

Notre étude ne montrait aucune différence significative entre les groupes.

Caractéristiques	Groupe 1, N = 27¹	Groupe 2, N = 22¹	p-valeur²
Troubles hépatiques			0,3
Jamais	1 (3,8%)	0 (0,0%)	
Rarement	3 (11,5%)	7 (33,3%)	
Parfois	11 (42,3%)	7 (33,3%)	
souvent	11 (42,3%)	7 (33,3%)	
¹ n (%)			
² Test exact de Fisher			

Tableau 14 : Analyse du contrôle des troubles hépatiques dans le dossier médical en fonction de la régularité de prescription des AINS

iv. Troubles cardiovasculaires

La recherche d'un antécédent cardiovasculaire est faite dans plus de la moitié des cas (« souvent » et « parfois ») par tous les médecins du groupe 1 et par 19 (86,3%) des médecins du groupe 2. Trois (13,6%) médecins du groupe 2 ne le font que rarement (Tableau 15).

Caractéristiques	Groupe 1, N = 27 ¹	Groupe 2, N = 22 ¹	p-valeur ²
Troubles cardiovasculaires			0,083
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	3 (13,6%)	
Parfois	11 (42,3%)	5 (22,7%)	
Souvent	15 (57,7%)	14 (63,6%)	
¹ n (%)			
² Test exact de Fisher			

Tableau 15 : Analyse du contrôle des troubles cardiovasculaires dans le dossier médical en fonction de la régularité de prescription des AINS

Au sein de la population de prescripteurs réguliers l'antécédent d'IDM est celui pour lequel la réponse « souvent » est la plus importante (17 (65,4%)) alors qu'il s'agit de l'HTA pour les prescripteurs non réguliers 17 (77,3%) (Annexe 8).

En regroupant les réponses « souvent » et « parfois » comme étant une prescription d'AINS faite dans plus de 50% des cas et les réponses « rarement » et « jamais » comme une prescription d'AINS dans moins de 50% des cas, seul l'antécédent d'IDM est le plus souvent vérifié chez les prescripteurs réguliers (24 (92,3%)) que les prescripteurs non réguliers (19 (86,3%)). Les prescripteurs non réguliers contrôlent dans plus d'une fois sur deux les antécédents d'insuffisance cardiaque (18 : 81,8%), d'AOMI (17 : 77,3%), d'AVC (19 : 86,3%), d'HTA 21 (95,5%) et d'œdème (16 : 77,3%).

Lorsque l'on regarde les antécédents avec risques thrombo-emboliques, près d'un médecin sur dix dans les deux groupes ne contrôlent la présence d'un IDM qu'une fois sur deux (groupe 1 2 (7,7%) ; groupe 2 3 (11,6%)), un peu plus d'un quart des médecins du groupe 1 (7 (26,9%) et un cinquième du groupe 2 (5 (22,7%)) vérifient l'AOMI, et un cinquième des prescripteurs réguliers (5 : 19,2%) et 3 des prescripteurs non réguliers (13,6%) recherchent un antécédent d'AVC.

Pour les facteurs de risques de décompensation cardio-rénale, l'insuffisance cardiaque n'est vérifiée qu'une fois sur deux en proportion similaire entre les deux groupes (5 : 19,2% groupe 1 et 4 : 18,1% groupe 2), 3 fois plus de médecins prescripteurs réguliers recherchent une HTA moins d'une fois sur deux (4 : 15,4% groupe 1 et 1 : 4,5% groupe 2), et près de 40% (10 (38,4%)) de prescripteurs réguliers ne vérifient qu'une fois sur deux la présence d'œdème tandis qu'ils ne sont

qu'un peu plus d'un cinquième à le faire pour les prescripteurs non réguliers (5 (22,7%).

Aucune différence significative n'était mise en évidence entre les deux groupes.

v. Grossesse

Tous les médecins prescripteurs réguliers et 21 (95,5%) des non réguliers vérifient « souvent » la présence ou non d'une grossesse avant de prescrire des AINS.

Il n'y avait pas de différence significative démontrée.

2) Analyse des traitements du patient

Les résultats de l'étude sont présentés en Annexe 9.

Ils montrent une différence significative entre les deux groupes uniquement pour la vérification de la prise de diurétique : ils sont vérifiés plus régulièrement par les prescripteurs non réguliers (18 (85,7%)) que les prescripteurs réguliers (15 (57,7%)), $p = 0,050$.

Il n'y avait pas d'autre différence significative mise en évidence concernant les autres traitements.

Plus de 95% des médecins de chaque groupe vérifient la présence d'un antiagrégant (groupe 1 : 25 (96,2%), groupe 2 21 (95,5%)) et d'aspirine (groupe 1 : 25 (96,2%), groupe 2 21 (95,5%)). Les médecins des deux groupes vérifient tous la présence d'un traitement anticoagulant.

Les anti hypertenseurs (IEC et sartans) sont regardés en fréquence similaire entre les deux groupes avec 19 (86,4%) médecins du groupe 1 et 23 (85,2%) du groupe 2 qui déclarent faire ce contrôle au moins une fois sur deux (« souvent » et « parfois », mais 1 (4,5%) médecin du groupe 2 déclarent ne jamais le faire.

Les traitements augmentant le risque hémorragique autre que les anticoagulants ou anti-agrégants sont vérifiés de façon superposable entre les deux groupes, avec 100% de l'effectif de chaque groupe qui le fait au moins une fois sur deux (« souvent » et « parfois ») pour les corticoïdes, et 14 (63,6%) pour le groupe 1 et 13 (50%) pour le groupe 2 le font pour les ISRS.

Les hyperkaliémiants (tacrolimus, ciclosporine, triméthoprim) sont plus contrôlés par les prescripteurs non réguliers (sauf pour l'héparine) ainsi que ceux avec un risque de surdosage (méthotrexate et lithium).

B. Analyse bivariée de la relation entre le territoire d'exercice des médecins et les modalités de prescription des AINS

Notre étude incluait des médecins installés des Hauts de France. Il existe au sein de cette région deux facultés de médecine (Amiens et Lille) chacune située dans les deux anciennes régions unifiées pour former les Hauts de France : la Picardie et le Nord Pas-de-Calais. Nous avons comparé les réponses des médecins en comparant leur lieu d'installation afin de voir si une différence pouvait exister entre leur façon de prescrire les AINS.

Dans notre étude, 36 des médecins répondants (73,5%) exerçaient dans le NPDC, et 13 (26,5%) en Picardie.

1. Descriptif de la population des deux sous-groupes

On peut constater une différence significative entre les deux territoires concernant le mode d'exercice, puisque l'exercice en cabinet de groupe est celui le plus fréquent pour les médecins du NPDC (15 (41,7%)), alors qu'il s'agit de l'exercice seul qui prédomine en Picardie (7 : 53,8%), $p = 0,050$ (Tableau 15).

Les deux groupes sont comparables pour l'âge médian de leur population (NPDC : 55 (37 – 60) ; Picardie 54 (44 – 59)).

La répartition des genres est superposable au sein des deux groupes.

Aucune autre différence significative n'a été mise en évidence pour la comparaison des autres données socio-démographiques.

Caractéristiques	NPDC, N = 36 ¹	Picardie, N = 13 ¹	p-valeur ²
Age	55 (37 – 60)	54 (44 – 59)	>0,9
Sexe			0,8
Féminin	15 (41,7%)	6 (46,2%)	
Masculin	21 (58,3%)	7 (53,8%)	
Mode d'exercice			0,050
En cabinet de groupe	15 (41,7%)	5 (38,5%)	
En MSP	13 (36,1%)	1 (7,7%)	
Seul	8 (22,2%)	7 (53,8%)	
Lieu d'exercice			>0,9
Milieu rural	7 (19,4%)	3 (23,1%)	
Milieu urbain	29 (80,6%)	10 (76,9%)	
Maitre de Stage			0,7
Non	28 (77,8%)	11 (84,6%)	
Oui	8 (22,2%)	2 (15,4%)	

¹Médiane (EI) ; n (%)
²Test de Wilcoxon-Mann-Whitney ; test du Chi-deux independence, test exact de Fisher

Tableau 15 : Tableau descriptif des deux populations

2. Lien entre le territoire d'exercice et les tranches d'âge pour lesquelles les AINS sont prescrits

Il n'y avait pas de différence significative entre le territoire d'exercice des médecins et la fréquence de prescription des AINS aux différentes tranches d'âge des patients (Tableau 16).

En regroupant les réponses « parfois » et « souvent », les médecins de Picardie prescrivent plus fréquemment des AINS aux personnes de plus de 65 ans (12 : 92,3%) que ceux du NPDC (22 (61,1%)) (Tableau 16). Avec une différence moins importante, ils prescrivent aussi plus souvent des AINS (3 : 23,1%) pour la tranche d'âge 4-14 ans que ceux du NPDC (4 : 11,1%), et celle des 15-65 ans (13 (100,0%) contre 35 (97,2%) dans le NPDC.

Pour la tranche d'âge des moins de 3 ans, en regroupant les réponses « jamais » et « rarement » les deux groupes répondent de façon superposable avec 100% de réponse pour chacun et les médecins du NPDC sont plus nombreux 23 (63,9%) à déclarer ne jamais les utiliser pour cette tranche d'âge.

Caractéristiques	NPDC, N = 36 ¹	Picardie, N = 13 ¹	p-valeur ²
< 3 ans			0,3
Jamais	23 (63,9%)	6 (46,2%)	
Rarement	13 (36,1%)	7 (53,8%)	
Parfois	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Souvent	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
4 – 14 ans			0,6
Jamais	4 (11,1%)	1 (7,7%)	
Rarement	28 (77,8%)	9 (69,2%)	
Parfois	4 (11,1%)	3 (23,1%)	
Souvent	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
15 – 65 ans			0,8
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	1 (2,8%)	0 (0,0%)	
Parfois	13 (36,1%)	6 (46,2%)	
Souvent	22 (61,1%)	7 (53,8%)	
>65 ans			0,2
Jamais	2 (5,6%)	0 (0,0%)	
Rarement	12 (33,3%)	1 (7,7%)	
Parfois	19 (52,8%)	10 (76,9%)	
Souvent	3 (8,3%)	2 (15,4%)	
¹ n (%)			
² Test exact de Fisher			

Tableau 16 : Analyse de la fréquence de prescription des AINS pour chaque tranche d'âge en fonction du territoire d'exercice

3. Lien entre le territoire d'exercice et la galénique des AINS

Il n'y avait pas de différence significative quant à la galénique utilisée entre les deux groupes ; les résultats montrent une prédominance de la forme *per os* dans les deux groupes, prescrite « souvent » par 100% de ceux installés en Picardie et 80,6% de ceux du NPDC (Tableau 17).

Pour la forme injectable, elle est au mieux prescrite « parfois » dans les deux groupes, mais en regroupant « jamais » et « rarement » les médecins du NPDC sont ceux qui prescrivent le moins fréquemment 28 (77,7%) que ceux de Picardie 9 (69,3%) (Tableau 17).

Caractéristiques	NPDC, N = 36 ¹	Picardie, N = 13 ¹	p-valeur ²
AINS PO			0,3
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	1 (2,8%)	0 (0,0%)	
Parfois	6 (16,7%)	0 (0,0%)	
Souvent	28 (80,6%)	13 (100,0%)	
AINS injectables			0,8
Jamais	7 (19,4%)	3 (23,1%)	
Rarement	21 (58,3%)	6 (46,2%)	
Parfois	8 (22,3%)	4 (30,8%)	
Souvent	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

¹n (%)

²Test exact de Fisher

Tableau 17 : Analyse de la fréquence de prescription des galéniques per os et injectables des AINS en fonction du territoire d'exercice

4. Lien entre le territoire d'exercice et les indications dans lesquelles sont prescrits les AINS

Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre le territoire d'exercice et les indications de prescription (Annexe 10).

L'indication « rhumatisme aigu » prédomine pour les deux groupes (NPDC 80,6% ; Picardie : 100,0%).

Le rhumatisme inflammatoire chronique est une indication moins retenue par les médecins des deux groupes puisque moins de la moitié (NPDC 17 : 47,2% , Picardie 6 : 46,2%) prescrivent des AINS « souvent » dans cette indication mais ils restent employés dans plus de 50% des cas par plus de médecins de Picardie (Picardie : 13 (100,0%) , NPDC : 32 (91,6%)).

Les AINS sont aussi plus souvent prescrits dans plus de 50% des cas dans l'indication de douleurs musculaires par les médecins de Picardie 10 (76,9%) NPDC 26 (72,2%) et de bursite (Picardie 10 (76,9%) ; NPDC 20 (55,5%)).

Ils sont moins utilisés dans l'indication antipyrétique par ceux du NPDC car 33 (91,7%) n'utilisent des AINS que dans un cas sur deux à visée antipyrétique contre 11 (84,6%) en Picardie.

Les résultats sont superposables entre les deux groupes pour les indications ORL (otite, angine, odontalgie) avec plus des trois quarts des effectifs des deux groupes à

n'utiliser les AINS que dans moins de 50% des cas (« jamais » + « rarement »). Les médecins du NPDC les utilisant le moins dans ces indications (otite : 29 (80,6%, angine 33 (91,7%), odontalgie 27 (75%)) qu'en Picardie (otite 10 (76,9%), angine 11 (84,7%), odontalgie (7 (53,9%)).

Les réponses sont superposables entre les deux groupes pour les indications de grippe et de virose, avec majoritairement une abstention d'utilisation des AINS dans ces indications. L'indication de prescription d'AINS dans la varicelle n'est jamais retenue par tous les médecins interrogés, de même que celle de pneumopathie pour ceux de Picardie alors qu'ils ne sont que 31(86,1%) à ne jamais les utiliser dans cette indication pour ceux exerçant dans le NPDC.

Les résultats sont superposables pour l'indication de migraine avec utilisation des AINS dans plus de 50% (« souvent » + « parfois ») des cas par plus de 9 médecins sur 10 des deux groupes (NPDC 35 (97,2%) ; Picardie 12 (92,3%)).

En cas de dysménorrhées, ils sont plus utilisés en Picardie 13 (100,0%) au moins une fois sur deux, que dans le NPDC 29 (80,5%).

5. Lien entre le territoire d'exercice et les éléments vérifiés avant la prescription des AINS

1) Analyse des éléments du dossier médical qui sont une contre-indication à la prescription des AINS

Il n'y avait pas de différence significative entre les divers éléments du dossier médical vérifiés et le territoire d'exercice.

Les médecins des deux groupes affirment tous vérifier le dossier médical du patient avant la prescription.

Parmi ces éléments du dossier, les antécédents et les traitements éventuels pris par le patient sont systématiquement vérifiés, l'âge l'est quant à lui dans un peu plus de 9 fois sur 10 (NPDC : 34 (94,4%) ; Picardie 12 (92,3%)) (Tableau 19).

La présence d'allergie, de grossesse, d'allaitement et d'effets indésirables anciens après prise d'AINS sont vérifiés de façon superposable entre les deux groupes avec là aussi plus de 90% de réponse « souvent ».

Un antécédent de diabète est plus souvent regardé par les médecins du NPDC 30 (83,3%) que ceux de Picardie 8 (61,5%) et il y a plus de médecins du groupe Picardie 2 (15,4%) qui déclarent ne le faire que dans un cas sur deux (« jamais » + « rarement ») (NPDC 2 : 5,6%) (Tableau 19).

Caractéristiques	NPDC, N = 36 ¹	Picardie, N = 13 ¹	p-valeur ²
Age			>0,9
Non	2 (5,6%)	1 (7,7%)	
Oui	34 (94,4%)	12 (92,3%)	
Antécédents			
Oui	36 (100,0%)	13 (100,0%)	
Traitement			
Oui	36 (100,0%)	13 (100,0%)	
Allergie			>0,9
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Parfois	2 (5,6%)	1 (7,7%)	
Souvent	34 (94,4%)	12 (92,3%)	
Diabète			0,2
Jamais	0 (0,0%)	1 (7,7%)	
Rarement	2 (5,6%)	1 (7,7%)	
Parfois	4 (11,1%)	3 (23,1%)	
Souvent	30 (83,3%)	8 (61,5%)	
Grossesse			>0,9
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	1 (2,8%)	0 (0,0%)	
Parfois	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Souvent	35 (97,2%)	13 (100,0%)	
Allaitement			0,6
Jamais	1 (2,9%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Parfois	1 (2,9%)	1 (7,7%)	
Souvent	33 (94,3%)	12 (92,3%)	
Manquant	1	0	
ATCD EI AINS			>0,9
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Parfois	2 (5,6%)	0 (0,0%)	
Souvent	34 (94,4%)	12 (100,0%)	
Manquant	0	1	

¹n (%)

²Test exact de Fisher

Tableau 19 : Analyse des éléments du dossier médical regardés avant prescription des AINS en fonction du territoire d'exercice

i. Troubles rénaux

L'étude ne mettait pas en évidence de différence significative entre le territoire d'exercice et le fait de vérifier la présence d'un antécédent de troubles rénaux. Tous des médecins du NPDC et 12 (92,3%) de ceux de Picardie recherchent cet antécédent.

L'étude montre cependant une différence significative entre les deux groupes dans la vérification d'une néphropathie puisque 35 (97,2%) médecins du groupe NPDC affirment le faire souvent, contre 9 (69,2%) dans le groupe Picardie, $p = 0,014$ (Tableau 20).

Il n'y avait pas de différence significative pour l'insuffisance rénale, mais un contrôle plus souvent effectué par ceux du NPDC puisque tous affirment la rechercher « souvent » contre 12 (92,3%) pour les médecins de Picardie.

Caractéristique	NPDC, N = 36¹	Picardie, N = 13¹	p-valeur²
Néphropathie			0,014
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	2 (15,4%)	
Parfois	1 (2,8%)	2 (15,4%)	
Souvent	35 (97,2%)	9 (69,2%)	
Insuffisance rénale			0,3
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	1 (7,7%)	
Parfois	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Souvent	36 (100,0%)	12 (92,3%)	
¹ n (%)			
² Test exact de Fisher			

Tableau 20 : Analyse de la recherche d'une néphropathie et d'une insuffisance rénale en fonction du territoire lorsque les antécédents rénaux étaient regardés

ii. Troubles digestifs

Nous n'avons pas montré de différence statistique entre la recherche d'un antécédent de troubles digestifs dans le dossier médical et le territoire d'exercice.

Les antécédents digestifs sont contrôlés « souvent » par 100% des médecins du groupe Picardie, et 34 (94,4%) de ceux du NPDC. Là aussi la recherche d'un antécédent d'ulcère ou d'hémorragie digestive est faite « souvent » par tous les

médecins des deux groupes. C'est aussi le cas pour la perforation digestive pour les médecins installés en Picardie, mais uniquement par 32 (88,9%) de ceux du NPDC et 4 (11,1%) de ce même groupe déclarent ne le rechercher que « rarement » (Tableau 21).

Caractéristiques	NPDC, N = 36 ¹	Picardie, N = 13 ¹	p-valeur ²
MICI			>0,9
Jamais	2 (5,6%)	0 (0,0%)	
Rarement	2 (5,6%)	0 (0,0%)	
Parfois	7 (19,4%)	3 (23,1%)	
Souvent	25 (69,4%)	10 (76,9%)	
			>0,9
Ulcère			
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Parfois	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Souvent	36 (100,0%)	13 (100,0%)	
Perforation digestive			0,6
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	4 (11,1%)	0 (0,0%)	
Parfois	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Souvent	32 (88,9%)	13 (100,0%)	
Hémorragie digestive			>0,9
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Parfois	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Souvent	36 (100,0%)	13 (100,0%)	
¹ n (%)			
² Test exact de Fisher			

Tableau 21 : Analyse de la recherche des antécédents digestifs en fonction du territoire lorsque des troubles digestifs étaient recherchés

iii. Troubles hépatiques

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le contrôle des troubles hépatiques et le territoire d'exercice des médecins.

Si l'on regroupe les réponses « souvent » et « parfois » d'une part et « rarement » et « jamais » d'autre part, on constate que 10 (28,6%) des médecins du NPDC les vérifient moins d'une fois sur deux alors que 11 (91,7%) de ceux de Picardie le font dans plus d'un cas sur deux (Figure 10).

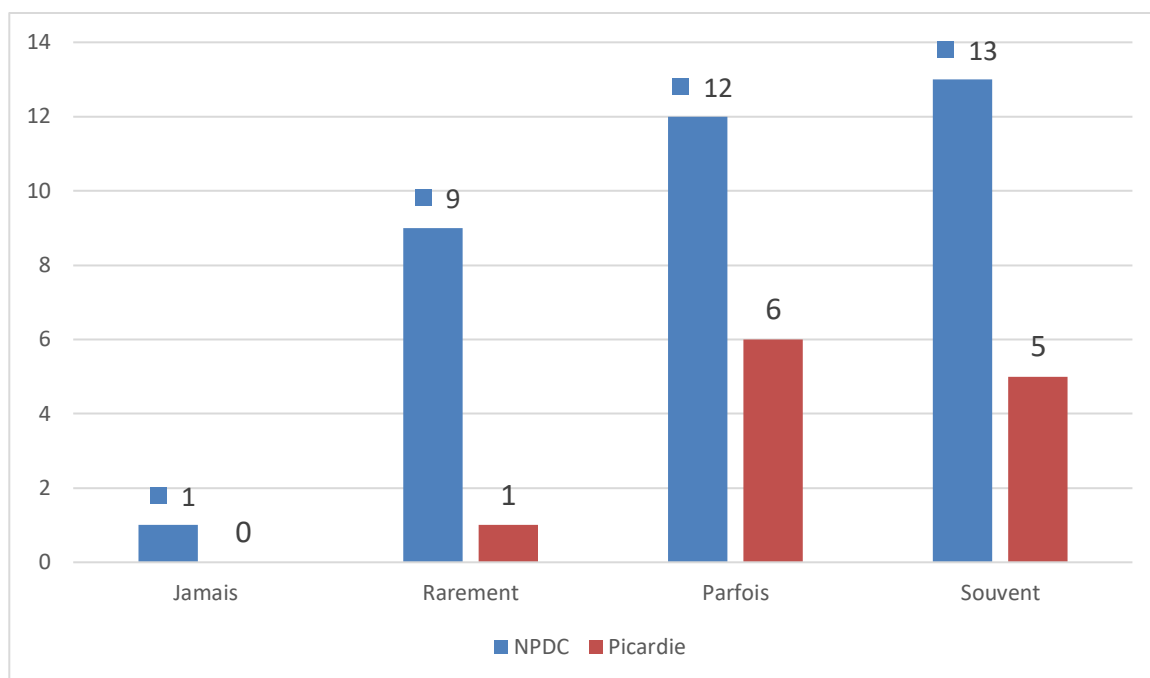


Figure 10 : Analyse de la fréquence de vérification de l'antécédent « troubles hépatiques » en fonction du territoire d'exercice (NPDC : N=36 ; Picardie : N=13)

iv. Troubles cardiovasculaires

Les résultats sont présentés en Annexe 11.

L'étude ne montrait pas de différence significative entre la recherche des troubles cardiovasculaires dans le dossier médical et le lieu d'exercice : tous les médecins de Picardie les contrôlent dans plus d'un cas sur deux (« souvent » + parfois) et ils sont un peu plus de 90% (32 : 91,4%) à le faire dans le groupe du NPDC.

Lorsque les antécédents cardiovasculaires sont vérifiés, les médecins de Picardie vérifient le plus souvent celui d'IDM 10 (76,9%) alors qu'il s'agit de l'HTA dans le NPDC 26 (74,3%).

Pour chaque antécédents proposés, il y a plus de médecins de Picardie déclarant ne jamais les vérifier que dans le NPDC.

Les résultats sont superposables entre les deux groupes, même lorsque l'on regroupe les réponses « souvent » et « parfois » ou « jamais » et « rarement ».

2) Analyse des traitements du patient

Les résultats sont présentés dans l'Annexe 12.

Notre étude révèle que 100% des médecins des deux groupes vérifient « souvent » la prise d'anticoagulants, 34 (97,1%) de ceux du NPDC et 12 (92,3%) de ceux de Picardie le font pour les anti agrégants et l'aspirine.

La contrôle des traitements anti hypertenseurs (diurétiques, IEC et sartans) est superposable entre les deux groupes mais fait plus fréquemment dans le NPDC (diurétiques : 31 (88,5%) vs 10 (83,4%) ; IEC/sartans : 31 (86,1%) vs 11 (84,6%). Les autres traitements hyperkaliémians (héparine, tacrolimus, ciclosporine et triméthoprim) sont plus fréquemment vérifiés par les médecins de Picardie, avec une différence significative entre les deux groupes concernant le triméthoprim, plus vérifié en Picardie 9 (69,3%) contre 14 (40%) NPDC, $p = 0,007$, lorsque l'on additionne les réponses « souvent » et « parfois ».

Les traitements induisant un risque hémorragique (autre que les anticoagulants ou anti-agrégants) que sont les ISRS et les corticoïdes sont aussi vérifiés « souvent » par plus de Picards (ISRS 5 (38,5%), corticoïdes 13 (100,0%)) que les médecins du NPDC (respectivement 10 (28,6%) et 34 (97,1%)).

Enfin, le lithium et le méthotrexate, ayant un risque de surdosage, sont plus fréquemment vérifiés par les médecins Picards (lithium : 7 (43,9%) , méthotrexate : 11 (84,6%)) que ceux du NPDC (lithium : 14 (40,0%) , méthotrexate : 25 (71,5%)).

DISCUSSION

I. Objectif principal

Notre étude a été réalisée afin de mieux connaître comment les AINS étaient prescrits par les médecins généralistes et notamment quelle(s) vérification(s) étaient faites en amont. Elle avait pour objectif principal d'effectuer un état des lieux de la prescription des AINS *per os* ou injectables par des médecins généralistes installés de la région des Hauts de France. Pour se faire, le choix d'une étude épidémiologique descriptive transversale qui par définition s'intéresse à une population donnée à un moment déterminé dans le but de collecter des informations sur des facteurs de risque et/ou certaines données(82), a été faite.

Pour répondre à nos objectifs, une première analyse univariée nous a permis de répondre à l'objectif principal et deux analyses bivariées aux objectifs secondaires.

A. Population étudiée

Le taux de sondage de cette étude était de 3,9%, Le taux de participation était de 52,4% et le taux d'achèvement 79%.

L'âge médian de notre population était de 54 ans [40 – 60].

Notre étude comportait 21 personnes de genre féminin (42,9%) et 28 de genre masculin (57,1%).

A l'échelon national, l'âge médian au premier janvier 2021 était de 49,9 ans avec une répartition pour moitié des effectifs (un quart (26%) avaient 60 ans et plus et un autre quart (27%) ont 40 ans ou moins(2)), l'âge moyen de notre échantillon était proche de celui de l'échantillon national. Cinquante-et-un virgule cinq pourcents des médecins généralistes en activité en 2021 étaient des femmes(2)).

Le mode d'exercice de notre échantillon se rapprochait de celui de la population nationale en comparaison avec les chiffres obtenus d'une étude menée en 2019 par la DRESS sur les conditions de travail des médecins généralistes(83) avec 40,8% des médecins qui exerçaient en cabinet de groupe, (28,6%) en maison de santé pluriprofessionnelle (dont le nombre est passé de 20 en 2008 à 1800 en 2021), et 30,6% exerçaient seul.

Dans notre étude plus de la moitié des médecins interrogés ont déclaré prescrire « souvent » des AINS (55,5%), de même que dans l'étude du projet de thèse du Dr Muller évaluant les habitudes de prescription des AINS en médecine générale et l'impact du SARS-Cov2(84) dans les Bouches-du-Rhône par une étude observationnelle descriptive transversale dans laquelle 54,9% des médecins interrogés déclaraient prescrire aisément des AINS mais en précisant toutefois préférer les éviter. A contrario, dans une précédente étude de thèse du Dr Serre comparant les modalités de prescription des AINS entre médecins urgentistes et médecins généralistes, 48% disaient se sentir démunis ou hésitants lors de la prescription(85).

B. Prescription des AINS selon les tranches d'âges

L'étude a permis de montrer une différence de prescription des AINS en fonction de l'âge du patient. La tranche des 15-65 ans est celle pour laquelle ils sont le plus souvent prescrits à 59,2%.

On constate qu'ils sont prescrits par 10,2% des médecins « souvent » aux personnes de plus de 65 ans, ce qui superposable aux résultats de travail du Dr Gungormez(86) 10,5% de prescriptions d'AINS au plus de 65 ans et du Dr Domange réalisé en 2017(87) dans lequel 10,2% des médecins interrogés sur un cas clinique de prescription d'AINS chez un sujet de 72 ans déclaraient prescrire « souvent » des AINS.

Une étude publiée en 2005 a analysé les bases de données de remboursement des AINS de l'assurance maladie et de la Mutualité Sociale Agricole de la région Pays de la Loire sur une durée de 2 mois des patients ayant bénéficié d'une prescription d'au moins un AINS par un omnipraticien ou un rhumatologue. Parmi les

13,9% de patients d'omnipraticiens concernés par cette prescription, 12,2% appartenaient à la tranche d'âge [65 ; 75ans[et 10,2% à celle [75 ans et + (88).

Ainsi, nos résultats sur la prescription des AINS aux plus de 65 ans concordent avec ceux des précédents travaux réalisés et mettent en avant qu'il persiste encore une prise de risque avec effets indésirables lors de la prescription d'AINS chez le sujet âgé.

La prescription des AINS à la population pédiatrique reste prudente mais présente puisque près de 6 médecins sur 10 (59,2%) des médecins interrogés ne les prescrivent jamais chez les moins de 3 ans, et cela reste rare pour les 4 - 14ans pour 75,5% des médecins.

Une étude réalisée en 2005 à partir des données de la caisse régionale d'assurance maladie sur la comparaison des prescriptions des médecins généralistes et des pédiatres de Franche-Comté(89) montrait une limitation de prescription des AINS par les pédiatres par rapport aux médecins généralistes. Plusieurs études épidémiologiques réalisées depuis 2002 rapportées dans le rapport de surveillance du 17 mai 2016 de pharmacovigilance(90) tendent à démontrer que les AINS majorent le risque de survenues d'Infections Invasives à Streptocoques de type A (IISA). Une recommandation de pratique clinique (RCP) de 2019 de la Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie(53) (SFORL) recommande l'utilisation des AINS à titre antalgique dans les infections ORL non compliquées de l'enfant à condition de respecter des indications et contre-indications très précises et dans un délai de prescription limité. Cette RCP reprenait également les résultats d'une revue de la littérature réalisée en 2014(91) comparant l'efficacité de l'ibuprofène et du paracétamol dans des situations de douleurs élevées, que ce soit chez l'adulte et chez l'enfant, et concluant à une supériorité de l'ibuprofène(53). Ainsi, les AINS conservent un intérêt notable dans l'analgésie et notamment pédiatrique, mais à condition de ne pas les prescrire en cas de fièvre et/ou de douleurs non rhumatologiques chez l'enfant et en cas de varicelle.

C. Prescription des AINS selon la galénique

L'utilisation de la forme *per os* est privilégiée par 85,7% des médecins. Chiffre élevé également retrouvé dans l'étude du Dr Gungormez avec 96% d'utilisation de cette forme en cas de prescription d'AINS chez le sujet âgé(86).

D. Prescription des AINS selon diverses indications

1. Indications les plus fréquentes

Les résultats de notre étude ont montré que les trois indications par ordre de fréquence pour lesquelles les AINS étaient le plus souvent prescrits étaient les rhumatismes aigus (85,7%), les migraines (61,2%) puis les dysménorrhées par 59,2% des MG. Ils ne suivent pas parfaitement ceux du travail de thèse du Dr Muller(84) dans lequel l'ordre décroissant des fréquences de prescription était les douleurs dorso-lombaires et/ou radiculaires (81,3%) suivies des coliques néphrétiques (80,2%) (non proposées dans notre étude), les tendinites/bursites/entorses (67%), les dysménorrhées (63,7%) et les migraines (62,60%). Ces différences peuvent être en partie liées au fait que notre effectif était plus petit (49 MG vs 91 MG) mais aussi au fait que la proposition colique néphrétique ne faisait pas partie de notre questionnaire tandis que certaines de nos indications n'étaient pas dans son questionnaire. Par ailleurs, les données chiffrées sont superposables pour les indications de migraines et de dysménorrhées.

Dans notre étude l'utilisation des AINS à visée antipyrétique n'était pas retenue puisque un médecin sur deux (51,0%) ne les utilise jamais dans cette indication, ce qui là aussi est superposable aux résultats de l'étude du Dr Muller(84). On peut expliquer ce résultat par le fait que l'âge n'étant pas précisé, les réponses des médecins interrogés seraient peut-être différentes si l'on avait différencié une indication pédiatrique de celle chez les adultes, ce qui pouvait nous permettre de voir si les recommandations de la SFORL pédiatrique étaient connues ou non.

2. Indication antalgique

Les AINS étaient prescrits souvent par 42,9% des MG à visée antalgique (au 5^{ème} rang par ordre de fréquence). Dans son travail de thèse ancillaire de l'étude ECOGEN en 2017(92) analysant 18647 consultations en médecine générale, le Dr Maisonneuve retrouvait que le motif de douleur aigue dans les consultations de médecine générale était présent dans 36% des cas, parmi lesquels 49% des motifs étaient ostéoarticulaires. Il ne s'est pas intéressé aux types de thérapeutiques utilisés mais concluait que dans les $\frac{3}{4}$ des cas (75%) ces consultations donnaient lieu à une prescription médicamenteuse. L'utilisation d'AINS dans la prise en charge des actes douloureux était de 17% dans le travail d'étude du Dr Mak(93) tandis qu'à l'échelon national elle était de l'ordre de 30% (chez Tajfel et al. 33%(94) et chez Autret et al. 32%(95)).

3. Indications infectieuses

L'indication de varicelle n'était jamais retenue pour la prescription des AINS. En 2004, une étude menée par le Pr Martinot du CHRU de Lille avait pour but d'évaluer les prescriptions ambulatoires dans les varicelles de l'enfant notamment la prescription de poudres et d'AINS. A cette époque, on retrouvait une prescription d'AINS dans 14 à 16% des cas(96). C'est en 2004 que l'AFFSAPS a rendu de nouvelles recommandations(97) concernant l'utilisation des AINS en cas de varicelle chez l'enfant. Une analyse avant/après de ces recommandations a été faite lors de la communication libre de Société Française de Pédiatrie en juin 2008(98), qui concluait en une baisse significative de l'utilisation des AINS en cas de de varicelle compliquée hospitalisée (19,9% de prise d'AINS en cas de varicelle avant la recommandation vs 6% après, $p < 0,0001$) ainsi qu'une baisse de 38,4 à 33,7% ($p = 0,01$) des cas de surinfections cutanées mais sans lien de causalité mis en évidence. On peut ainsi déduire que les médecins de notre étude suivent les recommandations de 2004.

D'une manière générale, les médecins de notre étude ne prescrivent que de façon prudente les AINS en cas d'infections : les réponses regroupées « jamais » et « rarement » représentaient 91,8% des réponses dans l'indication grippe, 79,6%

dans les otites, 89,8% dans les angines, 95,9% dans les viroses, et même 98% dans les pneumopathies. Ces résultats sont inférieurs à ceux retrouvés dans la littérature : un article de la revue maladie respiratoire de 2001 incluant 450 médecins en France chiffrait à 72,5% de prescription d'AINS en cas d'infections des voies respiratoires inférieures(99), l'étude AIR II multicentrique publiée en 2002 objectivait une prescription d'AINS en cas de pneumonies dans 45,8% des cas (32,5% en cas d'exacerbation de bronchite pulmonaire chronique obstructrice et 48,9% en cas de bronchites)(100). Cependant cette dernière étudiait une co-prescription à un antibiotique que nous n'avons pas recherchée dans notre étude et qui peut être une cause de différence entre nos deux études. Cette co-prescription a d'ailleurs été analysée par Muller dans son étude avec 60% de médecins déclarant prescrire des AINS en contexte infectieux uniquement sous couvert d'une antibiothérapie(84). De même dans le cas des otalgies avec seulement 43,5% des médecins généralistes interrogés dans le travail de thèse du Dr Serre qui déclarent ne jamais prescrire d'AINS tandis que parmi les 36% de médecins (généralistes et urgentistes) en prescrivant lors d'une otalgie 41% le font pour une moyenne aiguë uniquement sous couvert d'une antibiothérapie(85).

La différence de nos résultats pourrait être liée au fait que nous n'avons pas cherché à analyser dans notre étude la prescription des AINS sous couvert d'une antibiothérapie ce qui nous aurait permis de rechercher si le fait de la co-prescrire influence la prescription d'AINS en situation d'infection. Il serait intéressant de réaliser un autre travail de recherche sur la co-prescription d'antibiotiques au sein de notre région afin de comparer les résultats ou de réaliser une étude différente (prospective sur le suivi des prescriptions ou qualitative par exemple) afin de pallier au biais de déclaration.

E. Vérifications avant prescription des AINS

Dans notre étude, tous les médecins affirmaient vérifier le dossier médical du patient avant prescription : tous contrôlaient les antécédents et les traitements du patient et 93,9% l'âge. Nos résultats sont supérieurs à ceux de Muller (85,7% pour l'âge, 78% pour l'ordonnance habituelle du patient(84)).

1. Antécédents cardio-rénaux

Dans notre étude, on constate que les troubles rénaux sont les principaux vérifiés comme « souvent » par notre population (98% des MG). En revanche, les troubles cardiaques ne le sont que dans 60,4%. Dans le détail, la quasi-totalité de notre population recherche la présence d'une insuffisance rénale aigue (98%), alors que l'HTA, l'insuffisance cardiaque et les œdèmes ne le sont respectivement que dans 66,7%, 62,5% et 39,6% des cas, pourtant chacun associés à un risque de majoration d'insuffisance rénale aigue. Ces résultats sont superposables chez Muller avec 84,6% de recherche d'insuffisance rénale aigue, seulement 61,8% pour les antécédents cardiaques et à peine 35,2% pour l'existence d'une HTA contrôlée(84).

De plus les AINS augmentent également le risque thromboembolique, particulièrement en cas de pathologies cardiaques prédisposantes(101), mais seuls 56,2% des MG de notre étude ne recherchent un antécédent d'AVC (ou AIT) et 31,2% d'AOMI ; l'AFSSAPS recommande d'ailleurs de ne pas prescrire le célécoxib en cas de maladie cardiaque centrale et/ou périphérique(102).

L'étude publiée dans la revue médicale de l'assurance maladie en 2005 a montré que 2763 omnipraticiens ont prescrit des AINS à des patients ayant un traitement justifiant un renforcement de la fonction rénale, mais que seuls 64,3% ne l'ont effectué. Résultats décrits dans cette même étude comme sous-estimés puisque seules certaines associations néphrotoxiques ont été observées(88).

L'étude qualitative réalisée en 2015 par entretiens semi-dirigés auprès de 6 médecins généralistes localisés en Ile-de-France pour son travail de thèse par le Dr Gungormez sur la prescription des AINS chez les sujets âgés nous montre que la recherche d'une insuffisance rénale aigue n'est faite que dans 40% des cas, celle de facteurs de risques cardiovasculaires dans 67% des cas(86). Onze pourcents des cas des patients avaient reçu un traitement par AINS bien qu'ils avaient une HTA non contrôlée(86).

Dans l'étude observationnelle transversale réalisée par le Dr Domange en 2017 dans la région PACA interrogeant 98 médecins sur la prescription d'AINS chez un homme de 72 ans, hypertendu sous IEC et diurétique, près de 60% des MG

déclaraient prescrire des AINS dans cette situation et parmi eux plus de 90% (91%) de modifiaient pas le traitement anti hypertenseur(87).

Nombreuses études dans la littérature décrivent les EI cardio-rénaux liés à la prise des AINS mais peu d'études s'intéressent au contrôle du risque cardio-rénal effectué en amont de la prescription d'AINS par les MG ou les autres spécialistes d'organes et le peu d'entre elles diffèrent de la nôtre au niveau de la méthode utilisée ce qui ne nous permet pas de comparer nos résultats. Au vu de ces résultats nous pouvons faire le constat d'un manque de régularité de la part des MG dans la recherche de facteurs de risques cardio-vasculaires notamment chez les sujets de plus de 65 ans. Il serait intéressant d'interroger les médecins afin de savoir pourquoi il existe des différences dans le contrôle des antécédents.

2. Antécédents digestifs

Les troubles digestifs étaient recherchés souvent par 95,9% de notre population. Parmi eux, tous recherchaient un antécédent d'ulcère ou d'hémorragie digestive, 91,8% celui de perforation digestive. Aucun de ces 3 antécédents n'étaient jamais vérifiés. Nos résultats sont nettement supérieurs à ceux de l'étude quantitative rétrospective du Dr Gungormez (réalisée en complément de sa première partie qualitative à l'aide d'une grille d'évaluation basée sur les recommandations en vigueur comparant la prescription d'AINS chez 154 patients) puisqu'il obtenait 40% pour l'ulcère gastro-duodéal 16% pour l'hémorragie digestive et 6% pour la perforation digestive(86). Dans son étude, Muller obtenait 96,7% de réponses positives de contrôle des antécédents digestifs(84).

3. Traitements

Le risque hémorragique est le plus vérifié puisque tous les médecins de cette étude s'accordent sur le fait de vérifier souvent une prise d'anticoagulant, 9 médecins sur 10 (95,8%) le font pour les antiagrégants plaquettaires et l'aspirine et 87,5% pour les corticoïdes.

En revanche, les traitements anti-hypertenseurs avec risque d'entraîner une insuffisance rénale ou une dyskaliémie (diurétiques, IEC/sartans) sont moins contrôlés puisque moins des trois quarts de l'échantillon vérifient souvent la prise de diurétique (33 (70,2%)) et de sartans/IEC (32 (65,3%)).

Ces résultats sont supérieurs à ceux de Muller(84) (23,1% et 41,8% respectivement pour diurétique et IEC/sartan) mais dans son étude celui-ci n'analysait pas la fréquence de leur vérification mais uniquement le fait de contrôler ou non ces traitements. Seuls 3 médecins de l'étude de Gungormez(86) évoquaient le risque de résistance au traitement anti-hypertenseur et d'hyperkaliémie, 30% des patients avaient une co-prescription d'IEC/ARAII avec un AINS et 18% d'un diurétique. Plus de la moitié des médecins de l'étude du Dr Domange déclaraient prescrire un AINS au cas-sujet de 72 ans hypertendu sous IEC et thiazidiques et ce sans modifier le traitement.

Les résultats de notre étude et de ces différentes thèses coïncident avec les études de la littérature : dans l'étude de 2005 dans la région Pays-de-la-Loire 93% des omnipraticiens interrogés déclaraient avoir déjà prescrit un AINS chez des patients traités par IEC(88) ; une cohorte belge de 2005 retrouvait dans 25% des cas une prescription d'AINS chez des sujets d'âge compris en 65 et 79 ans et ayant un traitement chronique par IEC ou ARA II(103). En 2012, une étude descriptive rédigée à partir de la base de données française de pharmacovigilance concluait que sur 11 442 déclarations d'EI enregistrés après prise d'anti-HTA, 517 (IC 4,5 et 95 % : 4,1-4,9) incluaient également une exposition aux AINS et dans 20,7% l'EI rapporté après association d'un AINS avec un diurétique, un IEC ou un ARA II était une insuffisance rénale aigue(104).

II. Forces et faiblesses de l'étude

A. Forces de l'étude

La principale force de notre étude et qu'il s'agit de la première étude analysant de façon générale la prescription des AINS par les médecins généralistes, à qui

prescrivent-ils, quelle(s) forme(s), dans quelle(s) indications et surtout quel(s) élément(s) sont vérifiés en amont de cette prescription.

Il s'agit aussi de la première étude à faire cette analyse sur les Hauts de France et pour laquelle nous avons obtenu un taux de participation de 52,4%. Nous avons choisi de ne conserver que les questionnaires complets (soit un taux d'achèvement de 79%) limitant un biais de manque de réponse.

Bien que notre effectif soit faible, plusieurs de nos résultats sont cohérents avec des travaux ultérieurs et publications de la littérature.

B. Faiblesses de l'étude

L'une des faiblesses de notre étude est son petit effectif puisque le taux de sondage était de 3,9%, cependant le taux de participation était de 52,4% et un taux d'achèvement de 79%.

Elle présentait plusieurs biais de sélections :

- base de données du site annuaire santé incomplète
- choix des médecins à sonder fait aléatoirement sans logiciel adapté pour un tirage au sort
- faible effectif obtenu avec 49 questionnaires complets complétés

Le fait de n'avoir obtenu que 119 réponses favorables des médecins pour nous fournir leur mail pouvait être dû à un biais d'intérêt pour notre étude ; nous avons limité ce biais en expliquant notre étude à chacun des 300 médecins contactés initialement par téléphone.

Afin de limiter le biais de non-répondants, nous avons effectué deux relances téléphoniques (à J15 et J30), ainsi que deux relances par mail à J15 et J30.

Il existait également un biais de réponse lié à l'utilisation d'une échelle de Likert, mais le fait d'avoir utilisé une échelle paire permettait de limiter les réponses neutres.

Notre étude est déclarative ce qui entraîne un biais de mémorisation. Ce biais aurait pu être limité si nous avions utilisé une étude qualitative.

Concernant nos objectifs secondaires, les groupes ont été créés à postériori de l'analyse de nos résultats, subjectivement en déclarant que les médecins prescripteurs réguliers seraient ceux prescrivant « souvent » des AINS et les prescripteurs non réguliers prescrivant soit « parfois » soit « rarement ». En effectuant une étude en classant à priori de celle-ci les médecins, nous aurions pu limiter ce biais d'interprétation.

III. Objectifs secondaires

A. Analyse bivariée de la relation entre la régularité de prescription des AINS et les modalités de celle-ci

Les deux groupes étaient comparables pour l'âge médian (54 ans), et les effectifs étaient similaires entre les prescripteurs réguliers (N=27) et les prescripteurs non réguliers (N=22). L'analyse socio-démographique de chaque groupe n'a mise en évidence qu'une différence significative entre les groupes concernant le genre avec plus de 4 médecins sur 5 ($p < 0,001$) dans celui des prescripteurs réguliers alors que le genre féminin représentait près des $\frac{3}{4}$ de l'effectif des prescripteurs non réguliers.

Il existait une différence significative pour la prescription des AINS aux 15 – 65 ans : les prescripteurs réguliers prescrivaient 3 fois plus souvent d'AINS à cette tranche d'âge (85,2%) que les prescripteurs non réguliers (27,3%), $p < 0,001$. L'étude montre aussi qu'ils prescrivaient plus fréquemment des AINS aux plus de 65 ans, et moins fréquemment aux moins de 3 ans que dans l'autre groupe. Si l'on reprend l'étude de l'assurance maladie menée en 2005 et analysant la prescriptions, des AINS par des omnipraticiens et des rhumatologues, celle-ci montrait que les rhumatologues prescrivaient plus d'AINS (1 patient sur 5) que les MG (1 patient sur 7, ils sont donc plus réguliers que les MG. Ils prescrivent aussi plus fréquemment d'AINS aux 15 – 65 ans, et plus de 65ans que les MG(88).

Notre étude montre aussi une différence significative pour la galénique utilisée puisque la forme *per os* est plus utilisée chez les prescripteurs réguliers (26 (96,3%) que les non réguliers 16 (72,7%), $p = 0,047$.

1. Indications dans lesquelles ils sont prescrits

Dans les indications musculosquelettiques, nous avons trouvé une différence significative entre nos deux groupes dans les indications de rhumatisme aigu et de douleurs musculaires : les prescripteurs réguliers prescrivent un tiers de fois plus souvent et 3 fois plus souvent des AINS que les prescripteurs non réguliers dans ces indications respectives.

Les AINS sont utilisés plus d'une fois sur deux par plus de prescripteurs réguliers en cas de bursite, de rhumatisme inflammatoire chronique, de migraine, à visée antalgique et en cas de dysménorrhées. Les prescripteurs non réguliers sont plus nombreux pour l'odontalgie. En cas de grippe, de pneumopathie, d'otite ou d'angine, les prescripteurs réguliers sont plus nombreux à déclarer les utiliser moins d'une fois sur deux, alors que c'est l'inverse en cas de virose.

Nous pouvons émettre l'hypothèse selon laquelle les prescripteurs réguliers sont des prescripteurs utilisant les AINS majoritairement pour leur action antalgique et non anti-inflammatoire, ce qu'il pourrait être intéressant d'étudier dans une autre étude.

Si l'on compare nos résultats à ceux du Dr Serre dans son travail de thèse, elle retrouvait que les médecins généralistes prescrivaient plus fréquemment des AINS que les urgentistes et ce, quelle que soit l'indication de prise en charge initiale d'un épisode douloureux aigu non traumatologique(85). En superposant les prescripteurs réguliers de notre étude avec les médecins généralistes de la sienne, et les prescripteurs non réguliers avec les médecins urgentistes, nos résultats diffèrent pour les indications ORL (otite, odontalgie, douleurs dentaires) : l'explication retrouvée dans l'étude du Dr Serre est que dans son étude les urgentistes étaient plus nombreux à avoir déjà été confrontés à un EI des AINS et notamment une complication infectieuse lorsque des AINS avaient été prescrits dans ces indications, mais aussi que les MG ont la possibilité d'effectuer une réévaluation en cas de besoin alors que les urgentistes n'effectuent pas le suivi.

Aussi il serait intéressant de savoir qu'elles sont les réticences des prescripteurs réguliers à ne pas utiliser les AINS dans les indications ORL et notamment s'il y a un rapport avec leur expérience de travail (l'ancienneté ne pouvant être mise en cause puisque les deux groupes avaient le même âge médian). Le fait de ne pas avoir différencié les indications pédiatriques et adultes peut aussi être responsable d'une tendance de la part des médecins à être prudents suite aux dernières recommandations sur l'utilisation des AINS depuis le rapport des CRPV de Tours et de Marseille alors qu'ils restent recommandés par la SFORL en pédiatrie à visée antalgique uniquement et après échec du paracétamol pour une durée courte.

2. Contrôle antérieur du dossier médical

1) Antécédents

Notre étude n'a pas mise en évidence de différence significative entre les deux groupes concernant la vérification des éléments du dossier médical, mais les antécédents âge, allergie, diabète, lupus érythémateux disséminé et EI après prise d'AINS sont regardés plus fréquemment par les prescripteurs non réguliers.

Au niveau digestif, les réponses des 2 groupes sont superposables avec toujours prédominance de la recherche d'ulcère ou d'hémorragie digestive. La recherche d'antécédents hépatiques est moins fréquente dans les deux groupes par rapport aux autres antécédents, mais ils sont plus contrôlés par les prescripteurs réguliers.

Au niveau cardio-vasculaire, l'antécédent le plus vérifié par les prescripteurs réguliers est l'IDM alors qu'il s'agit de l'HTA pour les non réguliers. De plus, les antécédents thrombo-emboliques (AVC et AOMI) sont le plus souvent vérifiés par les prescripteurs non réguliers de même que ceux à risque de décompensation cardiaque (œdème, HTA). Cela va à l'encontre des résultats pour les troubles rénaux où ils sont plus souvent contrôlés par les prescripteurs réguliers, en particulier l'insuffisance rénale, alors qu'ils devraient être pris en compte conjointement en cas de prescription d'AINS du fait du surrisque de décompensation cardio-rénale.

En 2012, une enquête américaine a analysé l'application des lignes directrices de l'American Heart Association (AHA) de 2007 sur l'utilisation des AINS chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires préexistantes. Un échantillon transversal de 8866 patients de 2006 à 2010 a été analysé et retrouvait la prescription d'un AINS dans un tiers (36,5%) des ordonnances pour une des 4 maladies cardio-vasculaires (HTA, insuffisance cardiaque congestive, cardiopathie ischémique ou maladie cérébrovasculaire), ce qui suggérait une mise en application partielle des recommandations de l'AHA(105).

2) Traitements

Notre étude a mise en évidence une différence significative entre nos groupes dans la vérification d'un traitement par diurétique, plus fréquemment vérifiés par les prescripteurs non réguliers (plus des trois quarts (85,7%)) alors qu'ils ne sont qu'un peu plus de la moitié (57,7%) chez les prescripteurs réguliers, $p = 0,050$.

Nous n'avons pas mis en évidence d'autre différence significative entre les deux groupes. Mais nous avons regroupé les traitements en fonction du risque d'EI qu'ils entraînent en cas d'association aux AINS : ainsi, les traitements augmentant le risque d'hémorragie digestive (corticoïdes et ISRS) sont plus contrôlés par les prescripteurs réguliers, Une étude danoise rétrospective analysant les données de pharmacovigilance entre 1991 et 1995 montrait qu'une utilisation concomitante d'AINS et d'ISRS augmentait le risque d'hémorragie digestive haute de 12,2(106).

Ceux augmentant le risque d'hyperkaliémie (diurétiques, IEC/ARAI, tacrolimus, ciclosporine, triméthoprime, sauf héparine) sont plus fréquemment contrôlés par les prescripteurs non réguliers de même que les traitements à risque de surdosage (méthotrexate et lithium).

B. Analyse bivariée de la relation entre le territoire d'exercice et prescription des AINS et ces modalités

Nos groupes n'étaient pas comparables en termes d'effectifs puisque presque les trois quarts (73,5%) exerçaient dans le NPDC ce qui est lié aux divers biais de sélections. Ainsi, une autre étude analysant des groupes comparables en termes d'effectifs permettrait de venir compléter la nôtre.

Au niveau socio-démographique, nous avons mis en évidence une différence significative quant au mode d'exercice des médecins car l'exercice en cabinet de groupe est celui le plus fréquent pour les médecins du NPDC (15 (41,7%)), alors qu'il s'agit de l'exercice seul qui prédomine en Picardie (7 : 53,8%), $p = 0,050$. Nos deux groupes étaient comparables pour l'âge, le genre et le lieu d'exercice, et plus des trois quarts des médecins du NPDC et de Picardie n'étaient pas des MSU.

La prescription d'AINS aux tranches d'âges 4 – 14 ans, 15 – 65 ans et plus de 65 ans est faite plus fréquemment par ceux de Picardie, et ils sont plus nombreux dans le NPDC à déclarer ne « jamais » prescrire d'AINS aux enfants de moins de 3 ans.

Enfin concernant la galénique, la forme *per os* est préférée dans les deux groupes et moins de médecins du NPDC utilisent la forme injectable.

1. Indications dans lesquels les AINS sont prescrits

Dans notre étude nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes concernant les indications de prescription des AINS et le territoire d'exercice des médecins. Le rhumatisme aigu est l'indication pour laquelle les deux groupes prescrivent le plus d'AINS (NPDC 29 (80,6%) ; Picardie 13 (100,0%).

Dans les indications musculosquelettiques (rhumatisme aigu, rhumatisme inflammatoire chronique, douleurs musculaires et bursite), les médecins de Picardie

utilisent plus fréquemment les AINS. En 2003 fut publiée la première enquête transeuropéenne approfondie sur la prise en charge et la gestion des maladies musculosquelettique, du point de vue des patients et des médecins généralistes. Grâce à une enquête téléphonique, un total de 1483 médecins généralistes ont été interrogés au sein de 8 pays (200/pays : France, Allemagne, Irlande, Italie, Espagne, Suède, Suisse et Grande-Bretagne) : elle montrait une bonne prise en charge par les médecins européens, mais on constatait des différences dans la prise en charge antalgique de première ligne. En effet, la prescription d'AINS seule était plus fréquente en Allemagne (90%) en Suisse et en Italie (50 à 60%), tandis qu'en Grande-Bretagne il s'agissait du paracétamol seul à plus de 90%, et qu'en Espagne, en Irlande et en France il était privilégié une utilisation conjointe(107). Il existe donc des différences de prise en charge en fonction des territoires, sans pour autant en impacter la qualité.

Dans la gonarthrose, l'American College of Rheumatology (ACR) indique que les AINS oraux sont le médicaments de choix dans l'arthrose et sont recommandés par rapports à tous les autres médicaments oraux disponibles(108), alors qu'en Europe The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) recommande leur utilisation chez les patients ne répondant pas au paracétamol (antalgique de première intention)(109).

Dans les indications ORL (otite, angine, odontalgie) les médecins du NPDC utilisaient le moins les AINS. Dans le cas des otites externes douloureuses, la SFORL(53) et l'American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation(110) s'accordent sur le fait que l'utilisation d'un AINS réduit la douleur par rapport au placebo.

Dans l'angine, les littératures internationales divergent : en Ecosse, l'ibuprofène est recommandé à une posologie de 400mg trois fois par jour(111), aux Etats-Unis l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommandait avec un niveau de preuve élevé dans sa dernière ligne directrice de 2012 d'utiliser des AINS pour le traitement des symptômes modérés à sévères ou le contrôle de la fièvre élevée associée à la pharyngite à streptocoques du groupe A en complément d'un antibiotique approprié(112). En France en revanche leur utilisation n'est pas recommandée(113,114).

En cas d'infection autre qu'ORL (grippe, virose), les résultats étaient superposables entre les deux groupes, et l'effet antipyrétique était moins recherché par ceux du NPDC.

Enfin, les AINS étaient plus souvent utilisés en cas de dysménorrhées en Picardie avec presque 20% de différence entre les groupes. A l'échelon national, les recommandations de sociétés savantes sont en faveur de l'utilisation des AINS dans cette indication(115–118).

2. Contrôle antérieur du dossier médical

1) Antécédents

Notre étude ne révélait pas de différence significative entre les éléments du dossier médical vérifiés avant la prescription des AINS et le territoire d'exercice. La recherche d'allergie, de grossesse, d'allaitement et d'effets indésirables anciens après prise d'AINS étaient vérifiés par plus de 9 médecins sur 10 « souvent » dans les 2 groupes. On note une différence pour la recherche d'un diabète qui est recherchée souvent par 20% de plus des médecins du NPDC.

La recherche d'une atteinte rénale était toujours effectuée, mais la fréquence des diverses atteintes était différente entre les groupes : la recherche d'une néphropathie était significativement plus souvent faite dans le NPDC, de même que celle d'une insuffisance rénale (mais non significativement).

Au niveau digestif, aucune différence significative n'était mise en évidence et les résultats étaient superposables,

Les médecins picards contrôlaient plus fréquemment la présence de troubles hépatiques (plus de 9 médecins sur 10 déclaraient le faire au moins une fois sur deux), alors qu'ils sont 7 sur 10 en Picardie.

Enfin au niveau cardiovasculaire, plus de 9 médecins sur 10 de chaque groupe les vérifiaient, avec préférentiellement la recherche d'un IDM pour ceux du NPDC et d'une HTA pour ceux de Picardie.

2) Traitements

Une différence significative a été mise en évidence entre les deux groupes dans la recherche de prise de triméthoprimé dans le dossier médical du patient, plus fréquemment vérifiée par les médecins Picards 9 (69,3%) contre 14 (40%) NPDC, $p = 0,007$.

Les autres résultats n'étaient pas significativement différents : dans le NPDC seuls les traitements anti-hypertenseurs étaient le plus souvent vérifiés en comparaison à la Picardie (ce qui est divergeant avec nos résultats concernant la vérification dans le dossier d'une HTA qui était plus souvent faite par les médecins de Picardie).

Les traitements susceptibles d'augmenter la kaliémie, d'ajouter un risque d'hémorragie digestive, et à risque de surdosage (en cas d'altération de la fonction rénale) étaient mieux contrôlés par ceux de Picardie.

C. Pour l'avenir

Il serait intéressant d'évaluer l'impact de la pandémie à SARS-CoV2 sur la prescription des AINS par les médecins généralistes des Hauts de France, par une nouvelle étude observationnelle telle que celle réalisée dans les Bouches-du-Rhône par le Dr Muller en 2021-22(119) montrant que les alertes de pharmacovigilance ont entraîné 75% des médecins qui prescrivaient des AINS dans d'autres situations infectieuses (ORL notamment) à diminuer voire à arrêter ce type de prescription.

Réaliser une autre étude plus représentative de la région notamment avec un effectif plus important apporterait plus de significativité, et effectuer une étude prospective ou qualitative apporterait un niveau de preuve supérieur.

Nous avons comparé les territoires d'une même région, aussi effectuer une étude à l'échelle nationale en comparant les prescriptions des AINS par les MG de toutes les régions de France, ou en comparant la métropole avec les départements

et régions d'outre-mer permettrait d'analyser l'effet de la territorialité sur les habitudes de prescription.

CONCLUSION

Notre étude avait pour objectif principal de faire un état des lieux des habitudes de prescriptions d'AINS *per os* et injectables par des médecins généralistes des Hauts de France dans leur pratique quotidienne afin d'améliorer et d'optimiser l'utilisation de cette classe médicamenteuse et d'en éviter les abus.

Les médecins des Hauts de France prescrivent des anti-inflammatoires non stéroïdiens le plus souvent aux patients âgés de 15 à 65 ans et le moins souvent à ceux de moins de 3 ans. La forme *per os* est dominante.

Les principales indications de prescriptions sont les rhumatismes aigus, les migraines et les dysménorrhées. L'effet antipyrétique n'est que très peu recherché.

Les recommandations en cas de varicelle sont connues et l'utilisation en ORL reste prudente puisque plus des trois quarts ne déclarent utiliser les AINS que dans moins d'un cas sur deux.

La prescription est faite sous couvert d'analyse du dossier médical, essentiellement concernant les antécédents rénaux et digestifs tandis que le risque cardiovasculaire n'est pas suffisamment contrôlé. Le risque iatrogène le plus vérifié est le risque hémorragique et il existe encore trop peu d'adaptation des traitements concernant les anti-hypertenseurs, en dépit des effets indésirables cardio-rénaux pourtant bien connus de la littérature.

Le premier objectif secondaire s'intéressait au lien entre la régularité de prescription et les modalités de celle-ci : notre étude révèle aussi qu'être prescripteur régulier d'AINS n'implique pas forcément de respecter au mieux les règles de prescriptions, notamment dans le contrôle des facteurs de risques cardio-vasculaires et des traitements à risque rénal, d'hyperkaliémie et de surdosage.

Enfin, le deuxième l'objectif secondaire a mis en avant qu'il existe des différences de pratiques en fonction du territoire d'exercice concernant les tranches d'âge auxquels les AINS sont prescrits et pour certaines indications, ainsi que dans le contrôle antérieur à la prescription des AINS. Différences territoriales qui se retrouvent aussi à l'échelle internationale entre les recommandations des différentes sociétés savantes.

Références bibliographiques

1. Portrait de la région | La préfecture et les services de l'État en région Hauts-de-France [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.prefectures-regions.gouv.fr/hauts-de-france/Region-et-institutions/Portrait-de-la-region>
2. atlas_demographie_medicale_-_cnom_-_2021.pdf [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/1riyb2q/atlas_demographie_medicale_-_cnom_-_2021.pdf
3. Démographie des professionnels de santé - DREES [Internet]. [cité 9 août 2022]. Disponible sur: <https://drees.shinyapps.io/demographie-ps/>
4. Hider-Mlynarz K, Cavalier P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe: Trends in analgesic consumption in France and pattern of use in Europe. *Br J Clin Pharmacol*. juin 2018;84(6):1324-34.
5. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. 2013;36.
6. Consommation des médicaments antalgiques [Internet]. [cité 13 août 2022]. Disponible sur: <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/consommation-des-medicaments-antalgiques>
7. M,dic'AM mensuel labellis, 2020_annuel_tous regimes.xlsx.
8. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. janv 2014;23(1):43-50.
9. Rapport-PV-AINS_Tours-Marseille_2019.pdf [Internet]. [cité 6 août 2022]. Disponible sur: https://document.sfdermato.org/groupe/centre-de-preuves/Rapport-PV-AINS_Tours-Marseille_2019.pdf
10. Actualité - Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - ANSM [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-et-complications-infectieuses-graves>
11. Rapport-PV-AINS_Tours-Marseille_2019.pdf [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: https://document.sfdermato.org/groupe/centre-de-preuves/Rapport-PV-AINS_Tours-Marseille_2019.pdf
12. Cofer CF des E en R. Item 174 : Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. :24.
13. Themes UFO. Anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens | *Medicine Key* [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://clemedicine.com/anti-inflammatoires-steroidiens-et-non-steroidiens/>
14. Utiliser les anti-inflammatoires [Internet]. [cité 13 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/utiliser-medicaments/utiliser-anti-inflammatoires>
15. Actualité - Bon usage du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : ces médicaments ne pourront plus être présentés en libre accès - ANSM [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/bon-usage-du-paracetamol-et-des-anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains-ces-medicaments-ne-pourront-plus-etre-presentes-en-libre-acces>
16. ainsAnti inflammatoires non stéroïdiens, principes et règles de prescription [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <http://www.rhumatologie-bichat.com/ains.html>
17. Références médicales opposables [Internet]. [cité 11 août 2022]. Disponible sur: <http://www.rhumato.info/fiches-pratiques2/145-anti-inflammatoires-non-steroidiens/1597-references-medicales-opposables>

18. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Modalités de prescription. [Internet]. [cité 13 août 2022]. Disponible sur: <http://www.rhumato.info/cours-revues2/87-anti-inflammatoires-non-steroidiens/71-les-anti-inflammatoire-non-steroidiens-modalites-de-prescription>
19. Migraine, névralgie du trijumeau et algies de la face [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 3 août 2022]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/migraine-nevralgie-du-trijumeau-algies-face>
20. Lanteri-Minet M, Valade D, Géraud G, Lucas C, Donnet A. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2013;169(1):14-29.
21. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) – juillet 2013. *J Eur Urgences Réanimation*. oct 2013;25(3-4):197-200.
22. Schmidt M, Sørensen HT, Pedersen L. Diclofenac use and cardiovascular risks: series of nationwide cohort studies. *BMJ*. 4 sept 2018;k3426.
23. Bulletin Officiel n°98/28 [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/1998/98-28/a0281839.htm>
24. AINS_et_HTA_21_12_2015.pdf [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: https://news.utip.fr/newsletter/2015/21_12/AINS_et_HTA_21_12_2015.pdf
25. Prescrire et surveiller les AINS [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/prescrire-et-surveiller-les-ains>
26. Bardou M, Rahme E, Guérard P, Barkun AN. Tolérance digestive des anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs ou non de la COX-2. Quelles conclusions tirer des essais cliniques ? - Gastrointestinal safety of COX-1 and COX-2 inhibitors: what have we learned from clinical trials? *2003*;17:5.
27. Ulcères de l'estomac et du duodénum | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 12 août 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/ulceres-de-lestomac-et-du-duodenum>
28. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 23 nov 2000;343(21):1520-8.
29. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, 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*. 13 sept 2000;284(10):1247.
30. Chan FKL, Hung LCT, Suen BY, Wu JCY, Lee KC, Leung VKS, et al. Celecoxib versus Diclofenac and Omeprazole in Reducing the Risk of Recurrent Ulcer Bleeding in Patients with Arthritis. *N Engl J Med*. 26 déc 2002;347(26):2104-10.
31. Faggionato D, Pigeon M. La diffusion des anti-COX2 dans la prescription des médecins. *2002*;6.
32. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Complications rénales des anti-inflammatoires non stéroïdiens. :6.
33. 23-REIN DU SUJET ÂGÉ - [Manuel de NÉPHROLOGIE 8 e édition] [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <http://cuen.fr/manuel/spip.php?article24>
34. Feenstra J, Heerdink ER, Grobbee DE, Stricker BHC. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with first occurrence of heart failure and with relapsing heart failure: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med*. 11 févr 2002;162(3):265-70.
35. Cofer CF des E en R. Item 174 : Prescriptions et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. :24.
36. Utilisation des AINS chez les patients hypertendus sous traitement : quel est le risque d'insuffisance rénale aiguë ? [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-371/utilisation-des-ains-chez-les-patients-hypertendus-sous-traitement-quel-est-le-risque-d->

insuffisance-renale-aigue

37. Anti-inflammatoires : risques pour les reins même chez des jeunes en bonne santé [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/3/31/57469/0/NewsDetails.aspx>
38. NSAIDS and kidney [Internet]. [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.1066.7269&rep=rep1&type=pdf>
39. Kleinknecht D. Interstitial nephritis, the nephrotic syndrome, and chronic renal failure secondary to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol.* mai 1995;15(3):228-35.
40. Aljadhey H, Tu W, Hansen RA, Blalock SJ, Brater DC, Murray MD. Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* déc 2012;12(1):93.
41. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med.* 25 mai 1998;158(10):1108-12.
42. Revue Prescrire, article en une, Palmarés Prescrire 2004 janvier 2005 [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/aLaUne/dossierPalmares2004Conf.php>
43. Drouet L. Existe-t-il une augmentation du risque cardiovasculaire liée à l'utilisation des inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase-2 comparativement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques (suite) ? Sang Thromb Vaiss [Internet]. 19 juill 2002 [cité 14 août 2022];14(5). Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/stv/e-docs/existe_t_il_une_augmentation_du_risque_cardiovasculaire_liee_a_l_utilisation_des_inhibiteurs_specifiques_de_la_cyclo_oxygenase_2_comparativement_aux_anti_inflammatoires_non_steroidiens_classiques_suite__3174/breve.phtml?tab=texte
44. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA.* 22 août 2001;286(8):954-9.
45. Combe B, Swergold G, McLay J, McCarthy T, Zerbini C, Emery P, et al. Cardiovascular safety and gastrointestinal tolerability of etoricoxib vs diclofenac in a randomized controlled clinical trial (The MEDAL study). *Rheumatology.* 30 janv 2009;48(4):425-32.
46. McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001388.
47. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. *N Engl J Med.* 17 mars 2005;352(11):1092-102.
48. Nouvelles données pathophysiologiques sur l'hypersensibilité à l'aspirine (syndrome de Widal) ; conséquences diagnostiques et thérapeutiques | Lecteur amélioré Elsevier [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0001407919334831?token=F485CEA027C8B32D21E5EC5001115A0386F460EF7D8C7216409C9B52F763B46026E9115BFF86C27080CDF7083034ABE7&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220814202603>
49. Recommandations AINS (traitement par) - VIDAL [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/ains-traitement-par-4022.html#d4516e50>
50. Kasemsarn P, Kulthanan K, Tuchinda P, Dhana N, Jongjarearnprasert K. Cutaneous reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Drugs Dermatol JDD.* oct 2011;10(10):1160-7.
51. Slim R, Ouni B, Sahnoun D, Ghariani N, Denguezli M, Fathallah N, et al. Erythème pigmenté fixe induit par Les anti-inflammatoires non stéroïdiens : expérience de centre régional de pharmacovigilance de Sousse. *Rev Fr Allergol.* mai 2021;61(4):281.
52. wpmaster2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et pleurésies purulentes : il faut limiter,

- voire proscrire leur prescription [Internet]. Société de Pneumologie de Langue Française. 2017 [cité 6 août 2022]. Disponible sur: <https://splf.fr/anti-inflammatoires-non-steroidiens-et-pleuresies-purulentes-il-faut-limiter-voire-proscrire-leur-prescription/>
53. Truffert E, Fournier-Charrière E, Treluyer JM, Blanchet C, Cohen R, Gardini B, et al. Recommandations de la Société française d'otorhinolaryngologie (SFORL) : anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et infections ORL pédiatriques. Version courte. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale*. sept 2019;136(4):287-92.
 54. Mikaeloff Y, Kezouh A, Suissa S. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *Br J Clin Pharmacol*. févr 2008;65(2):203-9.
 55. Byington CL, Spencer LY, Johnson TA, Pavia AT, Allen D, Mason EO, et al. An Epidemiological Investigation of a Sustained High Rate of Pediatric Parapneumonic Empyema: Risk Factors and Microbiological Associations. *Clin Infect Dis*. 15 févr 2002;34(4):434-40.
 56. Messika J, Sztrymf B, Bertrand F, Billard-Pomares T, Barnaud G, Branger C, et al. Risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in undiagnosed intensive care unit pneumococcal pneumonia: Younger and more severely affected patients. *J Crit Care*. oct 2014;29(5):733-8.
 57. Voiriot G, Dury S, Parrot A, Mayaud C, Fartoukh M. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs May Affect the Presentation and Course of Community-Acquired Pneumonia. *CHEST*. 1 févr 2011;139(2):387-94.
 58. Basille D, Plouvier N, Trouve C, Duhaut P, Andrejak C, Jounieaux V. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs may Worsen the Course of Community-Acquired Pneumonia: A Cohort Study. *Lung*. avr 2017;195(2):201-8.
 59. étude effet de la prise préalable des AINS dans les Pneumopathie aigue communautaire [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI15/posters/2015-poster-JNI-RESP_01.pdf
 60. Legras A, Giraudeau B, Jonville-Bera AP, Camus C, François B, Runge I, et al. A multicentre case-control study of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2009;13(2):R43.
 61. François P, Desrumaux A, Cans C, Pin I, Pavese P, Labarère J. Prevalence and risk factors of suppurative complications in children with pneumonia. *Acta Paediatr*. 2010;99(6):861-6.
 62. Les consultations et visites des médecins généralistes.pdf.
 63. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 nov 2012;55(10):1279-82.
 64. Chiappini E, Principi N, Mansi N, Serra A, De Masi S, Camaioni A, et al. Management of acute pharyngitis in children: summary of the Italian National Institute of Health guidelines. *Clin Ther*. juin 2012;34(6):1442-1458.e2.
 65. Piroulas C, Devillers L, Souty C, Sicsic J, Boissault P, François M. Non-steroids anti-inflammatory drugs and risk of peritonsillar abscess in pharyngitis: a French longitudinal study in primary care†. *Fam Pract [Internet]*. 12 nov 2018 [cité 25 févr 2019]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/fampra/advance-article/doi/10.1093/fampra/cmy111/5174880>
 66. Bennani-Baïti AA, Benbouzid A, Essakalli-Hossyni L. Les cellulites cervico-faciales : l'impact de l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens. À propos de 70 cas. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale*. 1 sept 2015;132(4):169-73.
 67. Zoubek ME, Lucena MI, Andrade RJ, Stephens C. Systematic review: ibuprofen-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(6):603-11.

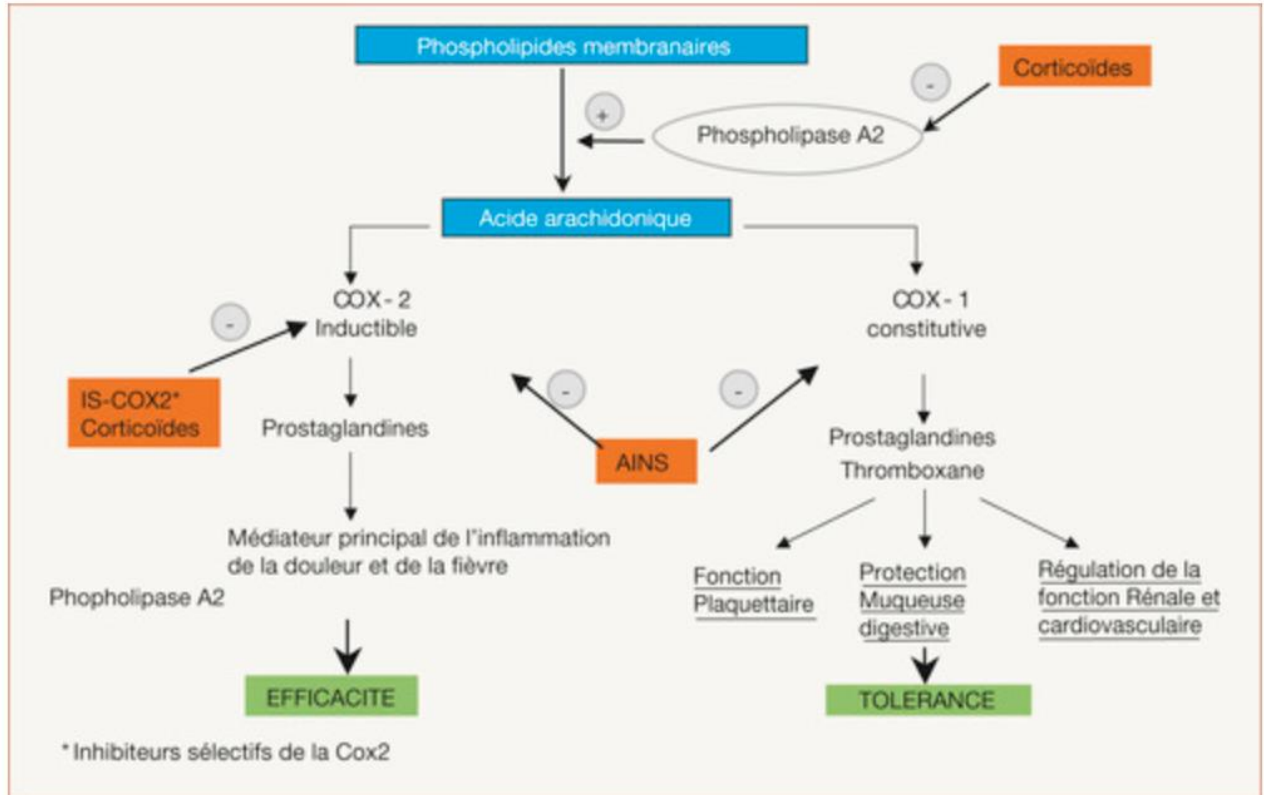
68. Rostom A, Goldkind L, Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* mai 2005;3(5):489-98.
69. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=650 [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=650
70. [prise_en_charge_medicamenteuse_de_la_douleur_chez_l'enfant_alternatives_a_la_codeine_-_fiche_memo.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-02/prise_en_charge_medicamenteuse_de_la_douleur_chez_l'enfant_alternatives_a_la_codeine_-_fiche_memo.pdf) [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-02/prise_en_charge_medicamenteuse_de_la_douleur_chez_l'enfant_alternatives_a_la_codeine_-_fiche_memo.pdf
71. Utilisation des AINS en pédiatrie – *Pediadol* [Internet]. [cité 6 juin 2022]. Disponible sur: <https://pediadol.org/utilisation-des-ains-en-pediatrie/>
72. Ulinski T. Complications rénales des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Arch Pédiatrie* [Internet]. mai 2004 [cité 7 août 2022]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0929693X04002222>
73. Lesko SM, Mitchell AA. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA.* 22 mars 1995;273(12):929-33.
74. Southey ER, Soares-Weiser K, Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of ibuprofen compared with paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin.* 1 sept 2009;25(9):2207-22.
75. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother.* mars 2010;44(3):489-506.
76. Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS, Koutsky LA, Rubens CE. A Case-Control Study of Necrotizing Fasciitis During Primary Varicella. :10.
77. Choo PW, Donahue JG, Platt R. Ibuprofen and skin and soft tissue superinfections in children with varicella. *Ann Epidemiol.* oct 1997;7(7):440-5.
78. Lesko SM, O'Brien KL, Schwartz B, Vezina R, Mitchell AA. Invasive Group A Streptococcal Infection and Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Use Among Children With Primary Varicella. *Pediatrics.* 1 mai 2001;107(5):1108-15.
79. Dubos F, Hue V, Grandbastien B, Catteau B, The Hospital Network for Evaluating the Management of Common Childhood Diseases, Martinot A. Bacterial Skin Infections in Children Hospitalized with Varicella: A Possible Negative Impact of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs? *Acta Derm Venereol.* 2008;88(1):26-30.
80. Résumé des Caractéristiques du Produit Ibuprofène [Internet]. 2017 [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0305073.htm>
81. Résumé des Caractéristiques du Produit Kétoprofène [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0221112.htm>
82. 6.1. Types d'étude – MG TFE [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <http://www.mgtfe.be/guide-de-redaction/6-les-differentes-methodes-dinvestigation/6-1-types-detudes/>
83. Des conditions de travail plus satisfaisantes pour les médecins généralistes exerçant en groupe | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/documents-de-reference/etudes-et-resultats/des-conditions-de-travail-plus-satisfaisantes-pour-les>
84. Muller G. Habitudes de prescription d'AINS en médecine générale et impact du SARS-CoV2. 2022;93.
85. Serre C. Quelles sont les modalités de prescription des AINS chez les médecins généralistes et les médecins urgentistes lors de la prise en charge initiale d'épisodes douloureux aigus non traumatologiques. 2019;88.
86. EVALUATION DE LA PRESCRIPTION DES ANTIINFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS CHEZ LE SUJET ÂGE [Internet]. [cité 8 févr 2020]. Disponible sur:

- http://www.bichat-larib.com/publications.documents/4946_GUNGORMEZ_these.pdf
87. Domange I. Prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens par les médecins généralistes chez les sujets de plus de 65 ans: gestion du risque rénal et iatrogénie. 2018;61.
88. 2005-06_anti-inflammatoires-non-steroidiens_revue-medicale-assurance-maladie-2005-2_assurance-maladie.pdf [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/2005-06_anti-inflammatoires-non-steroidiens_revue-medicale-assurance-maladie-2005-2_assurance-maladie.pdf
89. Bocquet A, Chalumeau M, Bollotte D, Escano G, Langue J, Virey B. Comparaison des prescriptions des pédiatres et des médecins généralistes : une étude en population en Franche-Comté sur la base de données de la caisse régionale d'assurance maladie. Arch Pédiatrie. 1 déc 2005;12(12):1688-96.
90. Compte rendu de séance de pharmacovigilance du 17 mai 2016 [Internet]. [cité 2 août 2022]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/daf518b6d9288723d3e192a9b513415c.pdf
91. Moore R a., Derry S, Wiffen P j., Straube S, Aldington D j. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. Eur J Pain. 2015;19(9):1213-23.
92. Maisonneuve M. La fréquence de la douleur comme motif de consultation en médecine générale: résultats issus de l'étude ECOGEN. 13 avr 2017;53.
93. Sébastien-Ludovic M. Importance de la douleur en consultation de médecine générale. Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines; 2014.
94. Tajfel P, Gerche S, Huas D. La douleur en médecine générale. Douleur Analgésie. 1 mars 2002;15(1):71-9.
95. Allaert FA. La douleur aigüe en médecine générale : une enquête épidémiologique transversale nationale. Rev Prat. 28 déc 2021;16(572):5.
96. Dubos F, Bovet Langlois-Meurinne H, Hue V, Martinot A, Martinot A. Évaluation du traitement ambulatoire de la varicelle de l'enfant. Presse Médicale. 1 sept 2004;33(15):992-6.
97. Recommandations ANSM - EMA 15/07/2004 [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: https://www.theriaque.org/apps/monographie/view/critere_choix.php?critere=CC_RECOMMENDATION&id=203
98. Gaudelus J, Levy C, Lecuyer A, Soubeyrand B, Caulin E, Grimprel E, et al. Pathologie infectieuse AINS et varicelles hospitalisées : impact de la recommandation de l'AFSSAPS ? juin 2008;5:2.
99. Taytard A, Daures JP, Arsac P, Chirumberro JL, Grignet JP, Micoud M, et al. [Management of lower respiratory tract infections by general practitioners in France]. Rev Mal Respir. avr 2001;18(2):163-70.
100. Raheison C, Peray P, Poirier R, Romand P, Grignet JP, Arsac P, et al. Management of lower respiratory tract infections by French general practitioners: the AIR II study. Eur Respir J. févr 2002;19(2):314-9.
101. Risques cardiovasculaires des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez la personne âgée et pour des traitements longs | Lecteur amélioré Elsevier [Internet]. [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0001407919308982?token=9DA702682E6EABE88710D2152AAFBA859348824BD455584B1AFE917C37591BEE5B33072BB30566524C88505E0B1D5C51&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220807190608>
102. CT-14404_CELEBREX_PIS_RI_Avis2_CT14404.pdf [Internet]. [cité 7 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14404_CELEBREX_PIS_RI_Avis2_CT14404.pdf
103. Smets HLE, De Haes JFF, De Swaef A, Jorens PG, Verpooten GA. Exposure of the

- elderly to potential nephrotoxic drug combinations in Belgium. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* oct 2008;17(10):1014-9.
104. Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, Poutrain JC, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, et al. Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol.* avr 2014;28(2):230-5.
105. Pham TT, Miller MJ, Harrison DL, Lloyd AE, Crosby KM, Johnson JL. Cardiovascular disease and non-steroidal anti-inflammatory drug prescribing in the midst of evolving guidelines. *J Eval Clin Pract.* déc 2013;19(6):1026-34.
106. Dalton SO, Johansen C, Mellemkjaer L, Nørgård B, Sørensen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 13 janv 2003;163(1):59-64.
107. Woolf AD. Musculoskeletal pain in Europe: its impact and a comparison of population and medical perceptions of treatment in eight European countries. *Ann Rheum Dis.* 1 avr 2004;63(4):342-7.
108. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):220-33.
109. Recommandations de l'EULAR pour le traitement de la gonarthrose. :1.
110. Rosenfeld RM, Schwartz SR, Cannon CR, Roland PS, Simon GR, Kumar KA. Clinical Practice Guideline. *Head Neck Surg.* :24.
111. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of sore throat and indications for tonsillectomy: a national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2010.
112. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 15 nov 2012;55(10):e86-102.
113. 2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf [Internet]. [cité 19 août 2022]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-recommandations.pdf>
114. Pilly E. Maladies infectieuses et tropicales: prépa ECN, tous les items d'infectiologie. 6e éd. Paris: Alinéa plus; 2019.
115. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* sept 2005;34(5):513.
116. Burnett M, Lemyre M. N° 345-Directive clinique de consensus sur la dysménorrhée primaire. *J Obstet Gynaecol Can.* 1 juill 2017;39(7):596-608.
117. Feng X, Wang X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Mol Pain.* déc 2018;14:1744806918770320.
118. Milsom I, Minic M, Dawood MY, Akin MD, Spann J, Niland NF, et al. Comparison of the efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen and naproxen sodium with ibuprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea: a pooled analysis of five studies. *Clin Ther.* sept 2002;24(9):1384-400.
119. Muller G. Habitudes de prescription d'AINS en médecine générale et impact du SARS-CoV2. 2022;93.
120. Anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens | *Medicine Key* [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://clemedicine.com/anti-inflammatoires-steroidiens-et-non-steroidiens/>

Annexes

Annexe 1 : Schéma simplifié du mécanisme d'action des AINS(120)



Annexe 2 : Tableau de classification des AINS selon leur fonction chimique

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

Tableau issu du Collège Français des Enseignants en Rhumatologie, item 174 « Prescriptions et surveillance des anti inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens »

Annexe 3 : Tableau de classification des AINS selon leur demi-vie d'élimination

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

Tableau issu du Collège Français des Enseignants en Rhumatologie, item 174 « Prescriptions et surveillance des anti inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens

Annexe 4 : Références Médicales Opposables de 1998 parues dans l'arrêté du 14 novembre 1998 du Journal Officiel, annexe 1(17)

RÉFÉRENCES MÉDICALES OPPOSABLES

1. Prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens (1)

1. Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement par un AINS lors des rémissions complètes des rhumatismes inflammatoires chroniques et en dehors des périodes douloureuses dans les rhumatismes dégénératifs.
2. Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement par un AINS au-delà d'une période d'une à deux semaines et sans une réévaluation clinique dans les lombalgies aiguës et/ou lombosciatalgies aiguës et dans les rhumatismes abarticulaires en poussée.
3. Néant.
4. Il n'y a pas lieu d'associer un anti-ulcéreux (2) au traitement par un AINS sauf chez les sujets à risque digestif pour lesquels cette association constitue l'une des précautions possibles.
5. Il n'y a pas lieu, car dangereux, de prescrire un AINS à partir du 6^e mois de la grossesse, sauf indications obstétricales précises.
6. Il n'y a pas lieu de prescrire un AINS à des doses supérieures aux doses recommandées.
7. Il n'y a pas lieu de prescrire un AINS par voie intramusculaire (3) au-delà des tout premiers jours de traitement, la voie orale prenant le relais.
8. Il n'y a pas lieu d'associer un AINS par voie générale à l'aspirine prise à doses supérieures à 500 mg/jour ou de l'associer à un autre AINS, même à doses antalgiques.
9. Il n'y a pas lieu, car généralement déconseillé en raison du risque hémorragique, de prescrire un AINS chez un patient sous antivitamine K, ou sous héparine ou ticlopidine.
10. Il n'y a pas lieu, particulièrement chez le sujet âgé, en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë, de prescrire un AINS chez un patient recevant un traitement conjoint IEC-diurétiques, sans prendre les précautions nécessaires.
11. Il n'y a pas lieu d'associer un traitement AINS à la corticothérapie, sauf dans certaines maladies inflammatoires systémiques évolutives (cas résistants de polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, angéites nécrosantes...).

Annexe 5 : Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens par l'ANSM, juillet 2013



Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)¹

Juillet 2013

Messages clés

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

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

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

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

Tous les AINS sont contre-indiqués dès le début du 6^{ème} mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée)².

Les coxibs (célécoxib, étoricoxib, 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.

¹ Cette information ne concerne pas les AINS utilisés par voie locale (gel, crème...)

² Rappel : Pas d'AINS dès le 6^{ème} mois de grossesse [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Rappel-pas-d-AINS-des-le-6eme-mois-de-grossesse/\(langage\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Rappel-pas-d-AINS-des-le-6eme-mois-de-grossesse/(langage)/fre-FR)

Annexe 6 : Questionnaire de thèse



Bonjour, je suis Madame SLAWEK Floriane, étudiante en sixième semestre du DES de Médecine Générale. Dans le cadre de ma thèse, je réalise un questionnaire sur la prescription des Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens. Il s'agit d'une recherche scientifique ayant pour but d'étudier comment les AINS sont prescrits, et quel(s) contrôle(s) sont effectués en amont. Si vous le souhaitez, je vous propose de participer à l'étude. Pour y répondre, vous devez être un médecin généraliste installé de la région des Hauts de France.

Ce questionnaire est facultatif, confidentiel et il ne vous prendra que 5 minutes seulement !

Ce questionnaire n'étant pas identifiant, il ne sera donc pas possible d'exercer ses droits d'accès aux données, droit de retrait ou de modification.

Aussi pour assurer une sécurité optimale vos réponses ne seront pas conservées au-delà de la soutenance du mémoire/thèse.

Ce questionnaire fait l'objet d'une déclaration portant le n°2022-014 au registre des traitements de l'Université de Lille.

Pour toute demande, vous pouvez contacter le délégué à la protection des données à l'adresse suivante : dpo@univ-lille.fr.

Vous pouvez également formuler une réclamation auprès de la CNIL.

Merci à vous!

Partie A: Prescription des AINS en médecine générale

A1. 1. Prescrivez-vous des AINS?

- Jamais
- Rarement
- Parfois
- Souvent

**A2. 2. A quelle(s) tranche(s) d'âge(s) prescrivez-vous des AINS ?**

	Souvent	Parfois	Rarement	Jamais
< 3 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 - 14 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15 - 65 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
> 65 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A3. 3. Vous prescrivez des AINS :

	Souvent	Parfois	Rarement	Jamais
Per os	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Injectables	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



A4. 4. Dans quelle(s) indication(s) prescrivez-vous des AINS ?

	Souvent	Parfois	Rarement	Jamais
Antipyrétique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antalgique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rhumatismes inflammatoires chroniques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rhumatismes aigus : lombalgies, sciatalgies/cruralgies, poussées arthrose, arthrite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Etat grippal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleurs musculo-tendineuses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleurs post-opératoires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odontalgies ou parodontalgies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Varicelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bursite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Viroses (pharyngite, rhinite, bronchite)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pneumopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dysménorrhées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Migraine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A5. 5. Avant de prescrire, utilisez-vous le dossier médical du patient ?

Oui

Non

A6. 6. Si Oui, vérifiez-vous :

	Oui	Non
Age du patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antécédents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Traitements en cours	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



A4. 4. Dans quelle(s) indication(s) prescrivez-vous des AINS ?

	Souvent	Parfois	Rarement	Jamais
Antipyrétique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antalgique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rhumatismes inflammatoires chroniques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rhumatismes aigus : lombalgies, sciatalgies/cruralgies, poussées arthrose, arthrite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Etat grippal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleurs musculo-tendineuses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleurs post-opératoires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odontalgies ou parodontalgies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Varicelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bursite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Viroses (pharyngite, rhinite, bronchite)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pneumopathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dysménorrhées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Migraine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A5. 5. Avant de prescrire, utilisez-vous le dossier médical du patient ?

Oui

Non

A6. 6. Si Oui, vérifiez-vous :

	Oui	Non
Age du patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antécédents	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Traitements en cours	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



A7. 6.1 Si vous vérifiez les antécédents du patient, regardez vous :

	Souvent	Parfois	Rarement	Jamais
Allergie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabète	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Grossesse actuelle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Allaitement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles rénaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Troubles digestifs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fonction hépatique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fonction cardiovasculaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effets indésirables lors d'une prescriptions ultérieures d'AINS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lupus érythémateux disséminé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A8. 6.2 Si vous vérifiez les antécédents rénaux du patients, regardez-vous si le patient a :

	Souvent	Parfois	Rarement	Jamais
Une néphropathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une insuffisance rénale connue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A9. 6.3 Si vous vérifiez les antécédents digestifs du patients, regardez-vous si le patient a :

	Souvent	Parfois	Rarement	Jamais
Un antécédent de MICI (Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un antécédent d'ulcère actif ou d'ulcère compliqué	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un antécédent de perforation digestive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un antécédent d'hémorragie digestive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



A10. 6.4 Si vous vérifiez les antécédents cardiovasculaires du patients, regardez vous si le patient a :

	Souvent	Parfois	Rarement	Jamais
Un antécédent d'IDM (Infarctus du Myocarde)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un antécédent d'insuffisance cardiaque	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un antécédent d'artériopathie périphérique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un antécédent d'accident vasculaire cérébral (transitoire ou non)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une hypertension artérielle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un antécédent d'œdème	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A11. 6.5 Si vous vérifiez les traitement en cours du patient, regardez-vous si le patient a :

	Souvent	Parfois	Rarement	Jamais
Un anticoagulant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un antiagrégant plaquettaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
De l'aspirine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un diurétique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un sartan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (cymbalta, duloxétine, effexor, venlafaxine)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une corticothérapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
De l'héparine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Du tacrolimus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Une ciclosporine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Du thrimétoprime	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Du lithium	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Du méthotrexate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Merci beaucoup pour votre participation ! Pour accéder aux résultats scientifiques de l'étude, vous pouvez me contacter à cette adresse : floriane.slawek.etu@univ-lille.fr

Annexe 7 : Demande de déclaration des traitements des données personnelles



RÉCÉPISSÉ DÉCLARATION DE CONFORMITÉ

Délégué à la protection des données (DPO) Jean-Luc TESSIER

Responsable administrative Clémentine Dehay

La délivrance de ce récépissé atteste que votre traitement est conforme à la réglementation applicable à la protection des données personnelles. Vous pouvez désormais mettre en œuvre votre traitement dans le strict respect des mesures qui ont été élaborées avec le DPO et qui figurent sur votre déclaration.

Toute modification doit être signalée dans les plus brefs délais: dpo@univ-lille.fr

Responsable du traitement

Nom : Université de Lille	SIREN : 13 00 23583 00011
Adresse : 42 Rue Paul Duez 590000 - LILLE	Code NAF: 8542Z Tél. : +33 (0) 3 62 26 90 00

Traitement déclaré

Intitulé : Prescription des AINS par les MG
Référence Registre DPO : 2022-014
Responsable du traitement / Chargé (e) de la mise en œuvre : M. Dominique LACROIX Interlocuteur (s) : Mme. Floriane SLAWEK

Fait à Lille,

Jean-Luc TESSIER

Le 07 Janvier 2022

Délégué à la Protection des Données

Annexe 8 : Analyse du contrôle des pathologies cardiaques lorsqu'elles étaient vérifiées dans le dossier médical du patient selon la régularité de prescription des AINS

Caractéristiques	Groupe 1, N = 27 ¹	Groupe 2, N = 22 ¹	p-valeur ²
IDM			0,6
Jamais	0 (0,0%)	2 (9,1%)	
Rarement	2 (7,7%)	1 (4,5%)	
Parfois	7 (26,9%)	5 (22,7%)	
Souvent	17 (65,4%)	14 (63,6%)	
Manquant	1	0	
Insuffisance cardiaque			0,6
Jamais	0 (0,0%)	1 (4,5%)	
Rarement	5 (19,2%)	3 (13,6%)	
Parfois	6 (23,1%)	3 (13,6%)	
Souvent	15 (57,7%)	15 (68,2%)	
Manquant	1	0	
AOMI			0,5
Jamais	1 (3,8%)	2 (9,1%)	
Rarement	6 (23,1%)	3 (13,6%)	
Parfois	13 (50,0%)	8 (36,4%)	
Souvent	6 (23,1%)	9 (40,9%)	
Manquant	1	0	
AVC			0,5
Jamais	0 (0,0%)	1 (4,5%)	
Rarement	5 (19,2%)	2 (9,1%)	
Parfois	8 (30,8%)	5 (22,7%)	
Souvent	13 (50,0%)	14 (63,6%)	
Manquant	1	0	
HTA			0,14
Jamais	0 (0,0%)	1 (4,5%)	
Rarement	4 (15,4%)	0 (0,0%)	
Parfois	7 (26,9%)	4 (18,2%)	
Souvent	15 (57,7%)	17 (77,3%)	
Manquant	1	0	
Œdème			0,4
Jamais	3 (11,5%)	3 (13,6%)	
Rarement	7 (26,9%)	2 (9,1%)	
Parfois	8 (30,8%)	6 (27,3%)	
Souvent	8 (30,8%)	11 (50,0%)	
Manquant	1	0	

¹n (%)

²Test exact de Fisher

Annexe 9 : Analyse du contrôle des traitements préalables du patient lorsqu'ils étaient regardés dans le dossier médical du patient selon la régularité de prescription des AINS

Caractéristiques	Groupe 1, N = 27 ¹	Groupe 2, N = 22 ¹	p-valeur ²
Anticoagulants			>0,9
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Parfois	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Souvent	27 (100%)	22 (100,0%)	
Anti agrégant			>0,9
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Parfois	1 (3,8%)	1 (4,5%)	
Souvent	25 (96,2%)	21 (95,5%)	
Manquant	1	0	
Aspirine			>0,9
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Parfois	1 (3,8%)	1 (4,5%)	
Souvent	25 (96,2%)	21 (95,5%)	
Manquant	1	0	
Diurétique			0,050
Jamais	0 (0,0%)	1 (4,8%)	
Rarement	4 (15,4%)	1 (4,8%)	
Parfois	7 (26,9%)	1 (4,8%)	
Souvent	15 (57,7%)	18 (85,7%)	
Manquant	1	1	
IEC/sartans			0,2
Jamais	0 (0,0%)	1 (4,5%)	
Rarement	4 (14,8%)	2 (9,1%)	
Parfois	8 (29,6%)	2 (9,1%)	
Souvent	15 (55,6%)	17 (77,3%)	
ISRS			0,6
Jamais	5 (19,2%)	2 (9,1M)	
Rarement	8 (30,8%)	6 (27,3%)	
Souvent	7 (26,9%)	5 (22,7%)	
Parfois	6 (23,1%)	9 (40,9%)	
Manquant	1	0	
Corticoïde			0,5
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Parfois	0 (0,0%)	1 (4,5%)	
Souvent	26 (100,0%)	21 (95,5%)	
Manquant	1	0	
Héparine			0,6
Jamais	1 (3,8%)	1 (4,5%)	
Rarement	0 (0,0%)	1 (4,5%)	
Parfois	0 (0,0%)	1 (4,5%)	
Souvent	25 (96,2%)	18 (85,7%)	

Tacrolimus			0,6
Jamais	4 (16,0%)	5 (22,7%)	
Rarement	9 (36,0%)	4 (18,2%)	
Parfois	5 (20,0%)	6 (27,3%)	
Souvent	7 (31,8%)	7 (31,8%)	
Manquant	2	0	
Ciclosporine			0,7
Jamais	5 (19,2%)	4 (18,2%)	
Rarement	10 (38,5%)	5 (22,7%)	
Parfois	4 (15,4%)	5 (22,7%)	
Souvent	7 (26,9%)	8 (36,4%)	
Manquant	1	0	
Triméthoprime			0,8
Jamais	6 (23,1%)	3 (13,6%)	
Rarement	9 (34,6%)	7 (31,8%)	
Parfois	5 (19,2%)	6 (27,3%)	
Souvent	6 (23,1%)	6 (27,3%)	
Manquant	1	0	
Lithium			0,5
Jamais	6 (23,1%)	3 (13,6%)	
Rarement	11 (42,3%)	7 (31,8%)	
Parfois	5 (19,2%)	5 (22,7%)	
Souvent	4 (15,4%)	7 (31,8%)	
Manquant	1	0	
Méthotrexate			0,5
Jamais	2 (7,7%)	2 (9,1%)	
Rarement	6 (23,1%)	2 (9,1%)	
Parfois	8 (30,8%)	6 (27,3%)	
Souvent	10 (38,5%)	12 (54,5%)	

¹n (%)²Test exact de Fisher

Annexe 10 : Analyse des indications de prescription des AINS selon le territoire d'exercice

Caractéristiques	NPDC, N = 36 ¹	Picardie, N = 13 ¹	p-valeur ²
Antipyrétique			
Jamais	18 (50,0%)	7 (53,8%)	
Rarement	15 (41,7%)	4 (30,8%)	
Parfois	2 (5,6%)	2 (15,4%)	
Souvent	1 (2,8%)	0 (0,0%)	
Antalgique			
Jamais	2 (5,6%)	0 (0,0%)	
Rarement	6 (16,7%)	0 (0,0%)	
Parfois	15 (41,7%)	5 (38,5%)	
Souvent	13 (36,1%)	8 (61,5%)	
Rhumatisme inflammatoire chronique			
Jamais	1 (2,8%)	0 (0,0%)	
Rarement	2 (5,6%)	0 (0,0%)	
Parfois	16 (44,4%)	7 (53,8%)	
Souvent	17 (47,2%)	6 (46,2%)	
Rhumatisme aigu			
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	1 (2,8%)	0 (0,0%)	
Parfois	6 (16,7%)	0 (0,0%)	
Souvent	29 (80,6%)	13 (100,0%)	
Grippe			
Jamais	25 (69,4%)	9 (69,2%)	
Rarement	9 (25,0%)	2 (15,4%)	
Parfois	2 (5,6%)	2 (15,4%)	
Souvent	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Douleur musculaire			
Jamais	2 (5,6%)	1 (7,7%)	
Rarement	8 (22,2%)	2 (15,4%)	
Parfois	18 (50,0%)	7 (53,8%)	
Souvent	8 (22,2%)	2 (23,1%)	
Otite			
Jamais	20 (55,6%)	3 (23,1%)	
Rarement	9 (25,0%)	7 (53,8%)	
Parfois	6 (16,7%)	2 (15,4%)	
Souvent	1 (2,8%)	1 (7,7%)	
Angine			
Jamais	22 (61,1%)	6 (46,2%)	
Rarement	11 (30,6%)	5 (38,5%)	
Parfois	3 (8,3%)	2 (15,4%)	
Souvent	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Odontalgie			
Jamais	16 (44,4%)	4 (30,8%)	
Rarement	11 (30,6%)	3 (23,1%)	
Parfois	6 (16,7%)	3 (23,1%)	
Souvent	3 (8,3%)	3 (23,1%)	

Varicelle		
Jamais	36 (100,0%)	13 (100,0%)
Rarement	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Parfois	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Souvent	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Bursite		
Jamais	7 (19,4%)	1 (7,7%)
Rarement	9 (25,0%)	2 (15,4%)
Parfois	17 (47,2%)	7 (53,8%)
Souvent	3 (8,3%)	3 (23,1%)
Virose		
Jamais	26 (72,2%)	9 (69,2%)
Rarement	8 (22,2%)	4 (30,8%)
Parfois	2 (5,6%)	0 (0,0%)
Souvent	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Pneumopathie		
Jamais	31 (86,1%)	13 (100,0%)
Rarement	4 (11,1%)	0 (0,0%)
Parfois	1 (2,8%)	0 (0,0%)
Souvent	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Dysménorrhée		
Jamais	1 (2,8%)	0 (0,0%)
Rarement	6 (16,7%)	0 (0,0%)
Parfois	8 (22,2%)	5 (38,5%)
Souvent	21 (58,3%)	8 (61,5%)
Migraine		
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rarement	1 (2,8%)	1 (7,7%)
Parfois	14 (38,9%)	3 (23,1%)
Souvent	21 (58,3%)	9 (69,2%)

¹n (%)²Test exact de Fisher

Annexe 11 : Analyse de la vérification des antécédents cardiovasculaires avant de prescrire des AINS en fonction du territoire d'exercice

Caractéristiques	NPDC, N = 36 ¹	Picardie, N = 13 ²	P-valeur
IDM			0,4
Jamais	1 (2,9%)	1 (7,7%)	
Rarement	3 (8,6%)	0 (0,0%)	
Parfois	10 (28,6%)	2 (15,4%)	
Souvent	21 (60,0%)	10 (76,9%)	
Manquant	1	0	
Insuffisance cardiaque			0,4
Jamais	0 (0,0%)	1 (7,7%)	
Rarement	7 (20,0%)	1 (7,7%)	
Parfois	7 (20,0%)	2 (15,4%)	
Souvent	21 (60,0%)	9 (69,2%)	
Manquant	1	0	
AOMI			0,5
Jamais	1 (2,9%)	2 (15,4%)	
Rarement	7 (20,0%)	2 (15,4%)	
Parfois	16 (45,7%)	5 (38,5%)	
Souvent	11 (31,4%)	4 (30,8%)	
manquant	1	0	
AVC			0,2
Jamais	0 (0,0%)	1 (7,7%)	
Rarement	6 (17,1%)	1 (7,7%)	
Parfois	11 (31,4%)	2 (15,4%)	
Souvent	18 (51,4%)	9 (69,2%)	
Manquant	1	0	
HTA			0,10
Jamais	0 (0,0%)	1 (7,7%)	
Rarement	3 (8,6%)	1 (7,7%)	
Parfois	6 (17,1%)	5 (38,5%)	
Souvent	26 (74,3%)	6 (46,2%)	
Manquant	1	0	
Œdème			0,074
Jamais	2 (5,7%)	4 (30,8%)	
Rarement	8 (22,9%)	1 (7,7%)	
Parfois	12 (34,3%)	2 (15,4%)	
Souvent	13 (37,1%)	6 (46,2%)	
Manquant	1	0	

¹n (%)

²Test exact de Fisher

Annexe 12 : Analyse de la vérification des traitements pris par le patient avant de prescrire des AINS en fonction du territoire d'exercice

Caractéristiques	NPDC, N = 36 ¹	Picardie, N = 13 ¹	P-valeur
Anticoagulants	36 (100,0%)	13 (100,0%)	>0,9
Anti-agrégants			
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,5
Rarement	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Parfois	1 (2,9%)	1 (7,7%)	
Souvent	34 (97,1%)	12 (92,3%)	
Manquant	1	0	
Aspirine			0,5
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Parfois	1 (2,9%)	1 (7,7%)	
Souvent	34 (97,1%)	12 (92,3%)	
Manquant	1	0	
Diurétique			0,5
Jamais	0 (0,0%)	1 (8,3%)	
Rarement	4 (11,4%)	1 (8,3%)	
Parfois	6 (17,1%)	2 (16,7%)	
Souvent	25 (71,4%)	8 (66,7%)	
manquant	1	1	
IEC/Sartan			0,3
Jamais	0 (0,0%)	1 (7,7%)	
Rarement	5 (13,9%)	1 (7,7%)	
Parfois	6 (16,7%)	4 (39,8%)	
Souvent	25 (69,4%)	7 (53,8%)	
ISRS			0,5
Jamais	4 (11,4%)	3 (23,1%)	
Rarement	12 (34,3%)	2 (15,4%)	
Parfois	9 (25,7%)	2 (23,1%)	
Souvent	10 (28,6%)	5 (38,5%)	
Manquant	1	0	
Corticoïdes			>0,9
Jamais	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Rarement	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Parfois	1 (2,9%)	0 (0,0%)	
Souvent	34 (97,1%)	13 (100,0%)	
Manquant	1	0	
Héparine			0,5
Jamais	2 (5,7%)	0 (0,0%)	
Rarement	1 (2,9%)	0 (0,0%)	
Parfois	0 (0,0%)	1 (7,7%)	
Souvent	32 (91,4%)	12 (92,3%)	
Manquant	1	0	
Tacrolimus			0,3
Jamais	6 (17,6%)	3 (23,1%)	
Rarement	12 (35,3%)	1 (7,7%)	
Parfois	7 (20,6%)	4 (30,8%)	
Souvent	9 (26,5%)	5 (38,5%)	

Manquant	2	0	
Ciclosporine			0,12
Jamais	5 (14,3%)	4 (30,8%)	
Rarement	14 (40,0%)	1 (7,7%)	
Parfois	6 (17,1%)	3 (23,1%)	
Souvent	10 (28,6%)	5 (38,5%)	
Manquant	1	0	
Triméthoprime			0,007
Jamais	5 (14,3%)	4 (30,8%)	
Rarement	16 (45,7%)	0 (0,0%)	
Parfois	6 (17,1%)	5 (38,5%)	
Souvent	8 (22,9%)	4 (30,8%)	
Lithium			0,6
Jamais	6 (17,1)	3 (23,1%)	
Rarement	15 (42,9%)	3 (23,1%)	
Parfois	7 (20,0%)	3 (23,1%)	
Souvent	7 (20,0%)	4 (30,8%)	
Manquant	1	0	
Méthotrexate			0,8
Jamais	3 (8,6%)	1 (7,7%)	
Rarement	7 (20,0%)	1 (7,7%)	
Parfois	10 (28,6%)	4 (30,8%)	
Souvent	15 (42,9%)	7 (53,8%)	
Manquant	1	0	

¹n (%)²Test exact de Fisher

AUTEUR : Nom : SLAWEK-GHILAIN**Prénom : Floriane****Date de Soutenance : 14 septembre 2022****Titre de la Thèse : État des lieux de la prescription des Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens par les médecins généralistes des Hauts de France.****Thèse - Médecine - Lille 2022****Cadre de classement : médecine générale****DES + spécialité : médecine générale****Mots-clés : anti-inflammatoires non stéroïdiens, médecine générale, prescriptions, utilisation, iatrogène, effets indésirables, contre-indications**

Contexte : Les AINS sont largement prescrits pour leurs effets antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires, et anti agrégants plaquettaires, en dépit des effets indésirables (surtout digestifs, rénaux et infectieux connus de la littérature).

Méthode : Étude épidémiologique, quantitative, descriptive, transversale, réalisée en 2022 auprès de 300 MG des Hauts de France. Un questionnaire a été envoyé par mail via le logiciel LimeSurvey®. Les résultats ont été analysés grâce au tableur Excel®. Un seuil de significativité a été fixé avec un risque alpha de 5%.

Résultats : 49 questionnaires étaient complets. Les AINS sont prescrits souvent par 55,5% des MG. Rhumatismes aigus (85,7%), migraines (61,2%) et dysménorrhées (59,2%) sont les principales indications. Ils vérifient surtout les troubles rénaux et digestifs (98%), moins ceux cardiovasculaires (60,4%). Le contrôle des traitements à risques d'insuffisance rénale ou d'hyperkaliémie (diurétiques, IEC et sartans) n'est pas fait régulièrement. Être prescripteur régulier n'implique pas toujours de mieux prescrire les AINS. Ils sont prescrits similairement en Picardie et dans le NPDC mais avec des différences comme entre les pays à l'échelle internationale.

Conclusion : Les AINS non dépourvus d'EI, sont souvent prescrits en médecine générale, motivant une amélioration des contrôles avant prescription.

Composition du Jury :**Président :** Professeur René-Marc Flipo**Asseseurs :**

Professeur Pierre Fontaine

Docteure Charlotte Dapvril

Directeur de thèse : Professeur Marc Bayen