

Mémoire de Maîtrise en médecine No 247

Respecte-t-on les bonnes pratiques de prescriptions des anti-inflammatoires non stéroïdiens en Suisse?

Etudiante

Alexandra SCHNEIDER

Tutrice

Patricia HALFON
IUMSP, CHUV

Expert

Olivier BUGNON
Pharmacien chef
Polyclinique Médicale Universitaire, Lausanne

Lausanne, décembre 2011

Je remercie Mme Patricia Halfon pour l'opportunité qu'elle m'a offerte d'acquérir des connaissances et des compétences dans le domaine des contrôles de qualité en médecine, ainsi que pour son encadrement, ses conseils et son expérience qui m'ont permis de réaliser ce travail de maîtrise.

Je remercie également les assureurs maladies, l'office fédéral de la santé publique et l'office fédéral de la statistique pour les données qu'ils nous ont aimablement mises à disposition dans le cadre du projet KOLE.

Abstract/Résumé

Introduction :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une classe de médicaments fréquemment utilisée. Bien qu'ils soient utiles pour leurs propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires, ils sont à l'origine d'effets indésirables nombreux et potentiellement graves. Neuf recommandations de bonne pratique ont été établies en France en 1994 dans le but de limiter les prescriptions inutiles ou dangereuses. Nous avons examiné ces recommandations, pour savoir si elles sont encore pertinentes, et avons évalué leur suivi en Suisse.

Méthode :

La population étudiée consiste en 53 891 patients de plus de 16 ans, suivis en 2005 et 2006, qui ont eu au moins une fois la délivrance d'un AINS (voie non locale).

Résultats :

60% des prescriptions d'AINS excèdent 14 jours de traitement standard et 25% des renouvellements de traitement surviennent avant le nombre de jours correspondant à une prescription journalière standard. 2,7% des prescriptions contiennent deux ou plus d'AINS. Un tiers des prescriptions d'AINS sont associées à un protecteur gastrique dans les 3 mois. Cette proportion augmente avec les facteurs de risque des complications gastro-intestinales : l'âge, la prescription d'autres médicaments gastro-toxiques et la dose d'AINS prescrite. Toutefois, moins d'un patient sur deux de plus de 70 ans bénéficie d'un protecteur gastrique. Une prescription d'AINS sur mille concerne une femme au 3^{ème} trimestre de grossesse. La prescription concomitante d'un médicament susceptible d'augmenter la fréquence des événements indésirables des AINS est fréquente : 25% d'anticoagulant ou anti-thrombotique, 30,5% d'inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique ou antagoniste des récepteurs à l'angiotensine II, et 5,3% de corticothérapie. Ces proportions augmentent avec l'âge. La plupart des taux définis ci-dessus varient en fonction du canton de résidence, après ajustement sur le sexe et l'âge.

Conclusion:

Nos résultats suggèrent qu'en Suisse, les AINS sont fréquemment prescrits à doses trop élevées ou pendant une trop longue durée et souvent associés à d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'effets secondaires, et ce particulièrement chez les sujets les plus âgés. La fréquence de prescriptions chez les femmes au 3^{ème} trimestre de grossesse est inférieure à celles publiées ailleurs. Il est probable que les protecteurs gastriques soient sous-utilisés chez les personnes âgées. Les variations inter-cantoniales suggèrent que certaines pratiques pourraient être améliorées.

Mots-clés :

Prescription, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), référence médicale opposable, recommandation.

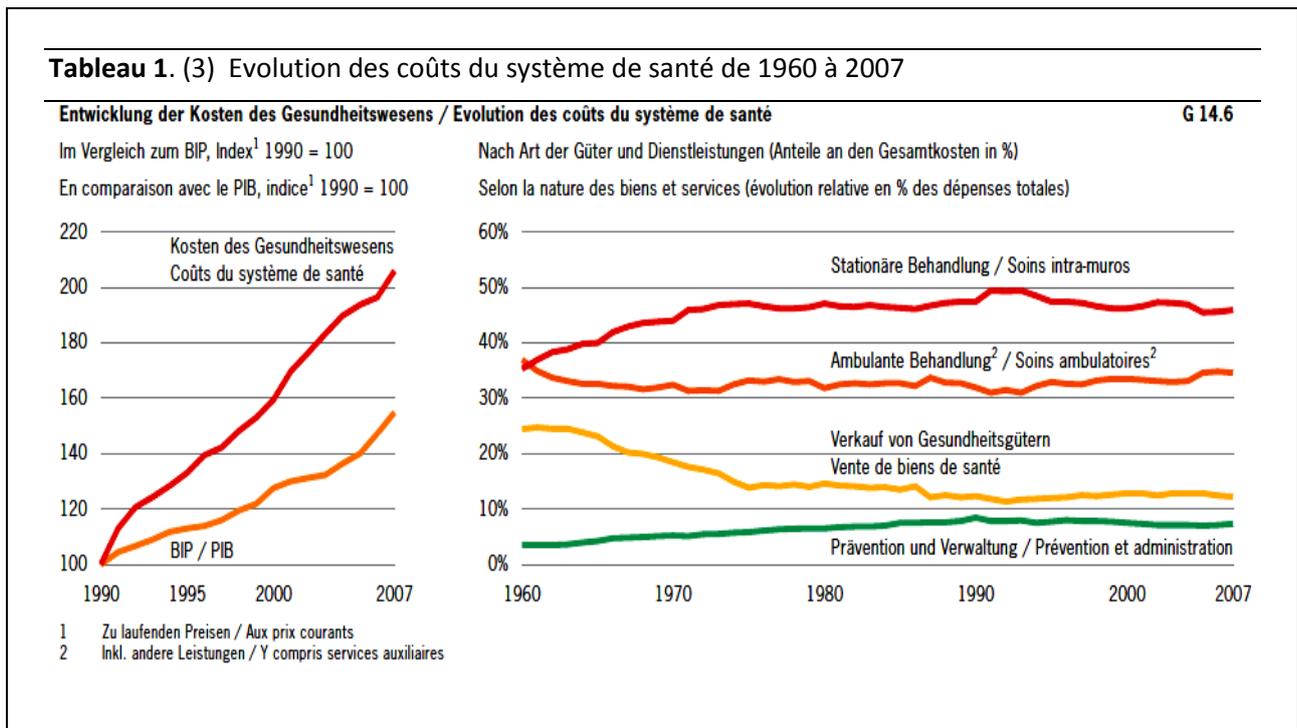
Table des matières

Introduction.....	1
1) Qualité des soins et coûts de la santé	1
2) Les références médicales opposables.....	4
3) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	5
Matériel et méthode	8
Système ATC/DDD	8
Les 9 références médicales opposables	10
1) RMO-01	10
2) RMO-02	11
3) RMO-04	13
4) RMO-05	17
5) RMO-06	18
6) RMO-08	20
7) RMO-09	22
8) RMO-10	24
9) RMO-11	27
Conclusion	30
Bibliographie.....	31
Annexes	I
Annexe 1 : liste des codes CIM10 des rhumatismes inflammatoires (RMO 1)	I
Annexe 2 : liste des codes ATC des AINS.....	VII
Annexe 3 : liste des codes ATC des DMARD (traitement de fond des rhumatismes inflammatoires, RMO1)	VII
Annexe 4 : liste des codes ATC des protecteurs gastriques (RMO 4).....	VIII
Annexe 5 : liste des codes ATC des corticothérapies	VIII
Annexe 6 : liste des codes ATC des anticoagulants et anti-thrombotiques	VIII
Annexe 7 : liste des codes CIM des ulcères gastro-intestinaux.....	VIII
Annexe 8 : liste des codes ATC du traitement contre Helicabacter Pylori.....	IX
Annexe 9 : liste des codes CIM des accouchements (RMO 5).....	IX
Annexe 10 : liste des codes ATC des AINS, indométhacine exclue (RMO 5).....	X
Annexe 11: liste de doses maximales conseillées pour chaque AINS (RMO 6).....	XI
Annexe 12 : liste des codes ATC des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, diurétiques (RMO10).....	XI
Annexe 13 : graphique.....	XII

Introduction

1) Qualité des soins et coûts de la santé

Les dépenses de santé en Suisse sont en constante augmentation (tableau 1) et croissent plus vite que l'économie générale. (1) En 2007, elles atteignaient 10,6% du PIB (55,2 milliards de francs), avec une dépense par habitant de 7247 francs. (2) Le financement des dépenses de santé était réparti entre différents acteurs comme suit: 31,7% par les ménages privés (participation aux frais de l'assurance maladie, paiement direct des prestations non-couvertes), 16,2% par les pouvoirs publics (prestations et subventions), 35,3% par les assurances maladies, 9,2% par les assurances privées, 6,7% par d'autres assurances sociales. (3)

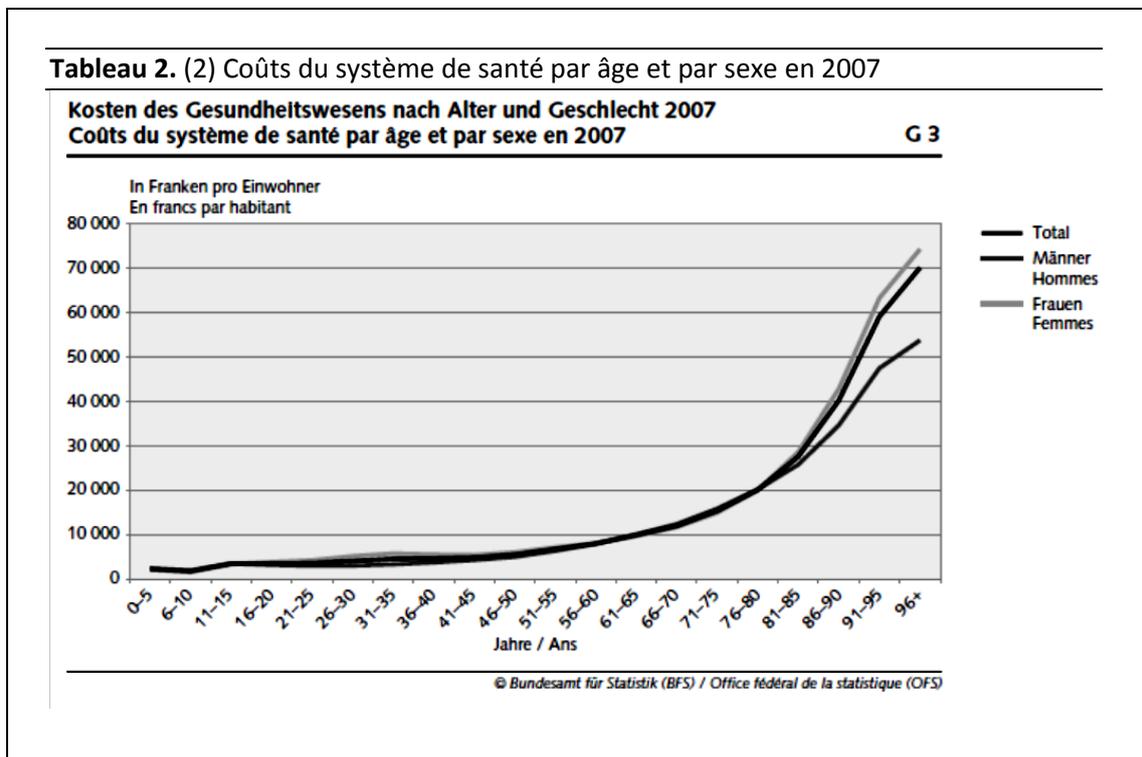


Il existe plusieurs hypothèses qui tentent d'expliquer cette augmentation, mais il est difficile de toutes les identifier et de mesurer le rôle de chacune dans la croissance des dépenses de santé, car elles s'imbriquent largement les unes dans les autres (1):

- 1) Le vieillissement de la population : La proportion de personnes âgées a augmenté ces dernières décennies et les personnes âgées coûtent en moyenne plus chères en terme de santé que les jeunes (tableau 2). (2) Avec l'âge, la probabilité de recourir au système de santé et le volume de soins augmentent. (1) Toutefois, une étude de l'office fédérale de la statistique (OFS) sur les «coûts du système de santé et démographie» entre 1985 et 2002 conclue que le vieillissement de la population n'est responsable que de 16% de l'augmentation des dépenses de santé. (4)
- 2) Le progrès technologique : les nouvelles techniques médicales et les nouvelles méthodes de traitement sont plus chères et augmentent par conséquent les coûts de la santé. Toutefois, elles peuvent aussi contribuer dans une faible mesure à diminuer les dépenses de santé en augmentant l'efficacité du système de santé: diagnostics plus précis et précoces, traitements plus efficaces et avec moins d'effets secondaires, interventions mieux ciblées. (1, 2)

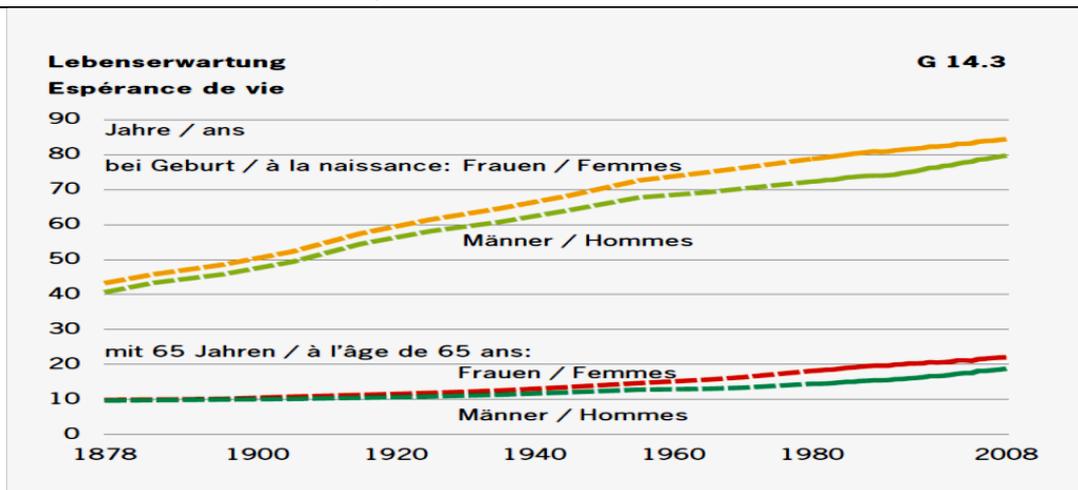
- 3) Les pathologies : le progrès technique et la recherche ont permis de mettre en évidence de nouvelles maladies, de découvrir des traitements parfois onéreux pour des pathologies considérées jusque-là comme incurables, de diagnostiquer des maladies encore asymptomatiques et de les traiter. (1)
- 4) Augmentation de la taille de la population : une population plus grande signifie plus de patients. Ce facteur augmente les coûts de la santé en général, mais pas la dépense par habitant. (1)
- 5) La hausse de la demande : de nombreux facteurs influencent le recours aux soins d'une population, notamment la facilité d'accès aux soins, le degré de couverture des frais par l'assurance, l'état de santé de la population (qui tend à s'améliorer), les attentes des patients en matière de santé, l'abaissement du seuil pathologique, la prévalence des pathologies et le contexte institutionnel. (1, 2)
- 6) La modification de la pratique médicale : la pratique médicale évolue en fonction du progrès technologique, des attentes des patients et du comportement des médecins, et a tendance à engendrer une augmentation du volume des soins. (1)

Toutes ces hypothèses sont encore débattues dans la littérature et, en l'absence de données quantitatives, leur impact réel sur les dépenses de santé est incertain. (1)



Le système suisse de santé coûte cher, mais «la population suisse bénéficie de prestations médicales de haut niveau, accessibles à tous les assurés de manière égale» selon l'office fédéral de la santé publique (OFSP). (5) L'Organisation de Coopération et de Développement Economique (OCDE) estime qu'il est « accessible à tous et toutes, de haute qualité et hautement performant, tout en attirant également l'attention sur d'autres pays membres, qui disposent d'un système de santé offrant des prestations comparables avec des ressources moindres». (2) En Suisse, l'espérance de vie a augmenté de 10,8 ans entre 1960 et 2008. (6) En 2008, elle est l'une des plus élevée d'Europe, atteignant 84,4 ans pour les femmes et 79,9 ans pour les hommes (tableau 3). (3) En bref, le système suisse de santé est de qualité, mais cher.

Tableau 3. (3) Evolution de l'espérance de vie de 1878 à 2008



Les études de prévision démographique prévoient une accélération de l'augmentation du vieillissement de la population, avec des conséquences sur les dépenses de santé. L'espérance de vie va également continuer à augmenter, mais les répercussions sur les dépenses de santé dépendront de l'état de santé et du degré d'incapacité durant les années de vie gagnées. (1) Alors que certains problèmes de santé publique, tels que la consommation de tabac et d'alcool, ont diminué ces dernières années, d'autres sont en pleine expansion. (1, 6) On peut citer pour exemple l'augmentation de la prévalence de l'obésité morbide, qui est passée de 5,4% en 1992 à 8,1% en 2007. Comme l'obésité morbide engendre, après un temps de latence, de nombreuses maladies chroniques, celles-ci augmenteront ces prochaines années et auront des conséquences sur les dépenses de santé. (6)

Cette inquiétante croissance des coûts de la santé n'est pas récente. De nombreux pays ont engagé des réflexions sur ce sujet et mis en place des projets afin de diminuer les coûts et d'augmenter l'efficacité du système de santé. On peut notamment citer les travaux de JE Wennberg qui ont mis en évidence la présence de variations dans la pratique médicale (taux d'interventions chirurgicales, prescriptions médicamenteuses, tests diagnostiques, hospitalisations, durées des séjours, etc...). (7) Ces variations sont visibles non seulement d'un pays à l'autre, mais également entre différentes régions ou différents établissements, et même d'un praticien à l'autre. JM Eisenberg, dans son livre *Doctors' decision and the cost of medical care* (8), explique que ces variations de pratiques peuvent être le reflet d'une sur-utilisation, menant à l'augmentation des coûts. Elles peuvent également être le reflet de sous-utilisations, pouvant engendrer une diminution de la qualité des soins et donc de la santé au sens large de la population. L'intérêt n'est pas l'homogénéité de la pratique médicale en soi, mais l'identification et la réduction de soins non-nécessaires, car ils contribuent fortement à l'augmentation des coûts de la santé et peuvent potentiellement engendrer de nombreux effets secondaires.

Il existe actuellement un grand nombre de revues consacrées à l'étude des systèmes de santé et aux théories expliquant leur évolution. Diverses méthodes visant à augmenter l'efficacité ont été mises en place avec plus ou moins de réussite : le contrôle de l'offre (fermetures hospitalières, numéros clausus, clause du besoin), le mode de rétribution du médecin et des hôpitaux (à l'acte, au temps, à la capitation, la tarification à la pathologie (DRG)), les récompenses et les pénalités, les recommandations de bonne pratique clinique (RCP), l'éducation, le freinage de la demande (ticket modérateur, franchise, participation, paiement avec remboursement) et bien d'autres. (8, 9) Les

références médicales opposables furent l'une des nombreuses méthodes utilisées afin de tenter de maîtriser l'augmentation des coûts de la santé.

2) Les références médicales opposables

Les références médicales opposables (RMO) sont des recommandations apparues en France en 1994, suite à une réflexion sur la «maîtrise médicalisée» des dépenses de santé (MMDS). Elles tentaient d'organiser les rapports entre les médecins libéraux et les caisses d'assurance maladie. Elles avaient pour but de limiter les prescriptions inutiles, redondantes et dangereuses, afin de contrôler les coûts de la santé, permettre une meilleure répartition des ressources et améliorer la qualité des soins. Les RMO avaient également pour objectif de modifier le comportement diagnostique et thérapeutique des médecins praticiens afin d'augmenter l'efficacité du système de soin. (10, 11) Contrairement aux autres recommandations médicales, elles étaient formulées de manière négative en commençant toujours par «Il n'y a pas lieu de...» et elles accompagnaient des recommandations de bonne pratique clinique. Elles ont tout d'abord concerné les médecins généralistes pratiquant en dehors du milieu hospitalier, puis se sont élargies aux spécialistes. Les RMO étaient opposables au praticien qui, s'il ne les respectait pas, était alors passible de sanctions financières. (10, 11)

Les premières RMO furent rédigées par le service médical du régime général d'assurance maladie et ensuite validées par des experts choisis par les syndicats médicaux. Les références pour lesquelles ils se mirent d'accord furent sélectionnées et, en 1993, l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM) élaborait 147 RMO (14 thèmes). Elles entrèrent en vigueur en 1994 et furent révisées en 1995, 1997, 1998 et 2000. (11, 12, 13) La liste complète des RMO fut publiée chaque année dans le *Journal officiel de la République française*. (14) Afin d'être améliorées, les RMO subirent plusieurs modifications tel que (11):

- L'établissement des RMO par l'Agence National d'Accréditation de d'Evaluation en Santé (ANAES) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et non plus par l'ANDEM (1996). (14)
- La possibilité de faire actualiser les RMO, sur demande des partenaires conventionnels ou du ministère, en fonction des études scientifiques.
- La sanction des actes dangereux dès la première transgression (1997).
- Opposabilité possible sur la sommation de plusieurs références (les enquêtes portaient sur l'ensemble des RMO que le médecin n'avait pas respecté alors qu'auparavant les références avaient été traitées séparément).
- La création de deux listes de RMO: la première concernant les généralistes, avec 149 RMO sur 48 thèmes; la seconde concernant les spécialistes, avec 243 RMO sur 60 thèmes (1997). Puis les RMO furent à nouveau rassemblées sous une seule liste pour généralistes et spécialistes (1998). (15)

Le Comité Médical Paritaire Local (CMPL) fut chargé de contrôler l'application des RMO. Le médecin qui ne les respectait pas pouvait être soumis à une sanction qui prenait la forme d'une retenue financière par l'assurance maladie. Toutefois, il existait un certain nombre de règles (10) :

- Le praticien devait être observé sur 2 mois au maximum.
- Le nombre de non-respect devait dépasser un seuil considéré comme acceptable, ce seuil étant déterminé par un indice de gravité médicale.

La retenue financière était calculée en fonction de trois indices dont les valeurs étaient propres à chaque RMO (10) :

- L'indice de gravité : définit le nombre de cas de non-respects acceptables.
- L'indice d'importance numérique
- L'indice d'incidence financière : décidé en fonction du coût de l'acte concerné par la référence.

L'unité de base du calcul de la retenue financière correspondait à un mois du montant de la participation des caisses au financement des cotisations sociales du praticien. Le calcul se faisait comme suit : 1 mois de cotisations sociales x indice de gravité x indice d'importance numérique x indice d'incidence financière. La retenue financière ne pouvait toutefois pas être supérieure au montant annuel des cotisations sociales du praticien.

Le CMPL informait les praticiens mis en examen, étudiait les dossiers, auditionnait les médecins concernés et rendait une décision sur l'existence, le coût et la gravité de la transgression. En cas de dépassement des délais de prise de décision ou de partage des voix au sein du CMPL, le dossier était transmis au Comité Médical Régional (CMR). La décision pouvait faire l'objet d'un recours. (10)

Divers études sur les RMO permirent de constater un impact limité, mais réel. (10) On constata la diminution de prescriptions et pratiques inutiles ou dangereuses concernées par les RMO, entraînant ainsi une augmentation de la qualité des soins. Par contre, la diminution des dépenses de santé fut minime et pas clairement attribuable au RMO en raison de la mise en place, durant la même période, d'autres mesures visant à limiter les coûts de la santé. Les sanctions furent rares avec, par exemple, seulement 0,6% des médecins concernés par les RMO qui furent sanctionnés sur les deux années 1996 et 1997. Ceci s'explique notamment par le fait que les contrôles étaient difficiles, prenaient beaucoup de temps et les procédures engagées allaient rarement jusqu'à leur terme. Il n'existait pas de moyens techniques efficaces permettant de faire des contrôles en routine. (16) Toutefois, il semble que la menace d'une retenue financière en cas de non-respect des RMO augmenta l'impact de ces références sur le changement de comportement des praticiens par rapport à des recommandations «traditionnelles». (12, 14)

Les RMO contenaient des données intéressantes, qui relevaient de «connaissances indispensables à l'exercice cohérent de la médecine générale» et permettaient une clarification de certaines prises en charge. Mais pour que des recommandations soient efficaces, elles doivent être simples, transparentes et directes. Elles doivent répondre à un dysfonctionnement de pratiques médicales qui n'est pas toujours évident à identifier. Or, les RMO devaient régulièrement être modifiées afin de correspondre à l'évolution de la littérature scientifique. Leur pertinence et leur qualité avaient souvent été remises en question, notamment par *La Revue Prescrire* qui souligna la présence d'erreurs et d'omissions, ainsi que l'absence de la validation de certaines RMO par la littérature scientifique. *La Revue Prescrire* souligna l'incohérence des méthodes utilisées lors de la révision des RMO en 2000, ainsi que le manque de transparence et de justification de certaines modifications. (10, 11, 13, 14, 17)

Bien que des aspects positifs fussent constatés, les RMO furent abandonnées dans le courant des années 2000, notamment en raison de leur impact limité et de la difficulté à suivre leur application. De nombreuses RMO n'étaient pas formulées de manière à rendre leur application réellement contrôlable alors que les résultats à long-termes des RMO reposaient en grande partie sur la légitimité et la qualité des contrôles.

3) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Pour notre étude, nous avons sélectionné neuf RMO concernant la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). En effet, les AINS sont fréquemment utilisés, et leur consommation tend à augmenter. Plus de 300 millions de personnes en consomment dans le monde, dont 30 millions tous les jours. (18) Les AINS sont des médicaments forts utiles de par leurs propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Mais, ils sont également connus pour leurs nombreux effets indésirables et potentiellement graves. Les plus importants sont les risques gastro-intestinaux, rénaux et cardiovasculaires. Chez les personnes âgées, en raison des comorbidités et des traitements multiples, les événements indésirables sous AINS sont plus fréquents

et plus graves, avec notamment des hémorragies et des perforations gastro-intestinales potentiellement mortelles. Pour réduire les risques de complication, il est nécessaire de prescrire la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible. (19)

Les AINS sont des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme COX qui permet la synthèse de prostaglandines. Ils ont donc un effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines et sur l'agrégation plaquettaire. L'enzyme COX-1 est produite de manière constitutive et s'exprime dans la plupart des tissus, alors que la production de l'enzyme COX-2 est plutôt inductible, par exemple lors de processus inflammatoires. La plupart des AINS sont dit non-sélectifs car ils agissent à la fois sur la COX-1 et la COX-2, et quelques-uns, comme rofécoxib et célécoxib, sont dit sélectifs, car ils agissent uniquement sur la COX-2. (18) Contrairement aux AINS, le paracétamol inhibe surtout l'enzyme COX au niveau cérébral, avec des propriétés principalement analgésiques et antipyrétiques. Son action anti-inflammatoire est faible et il n'agit pas sur la fonction thrombocytaire. (18)

Effets indésirables:

Les perforations, ulcères et saignements gastro-intestinaux sont les événements indésirables les plus fréquents des AINS avec, par exemple, 5% d'effets indésirables gastro-intestinaux avec l'ibuprofène. (19) On observe 15-30% d'ulcères chez les patients prenant régulièrement des AINS. (20) Ces risques augmentent avec la dose administrée, la durée du traitement (30-40% des patients traités par AINS au long court ont des symptômes dyspeptiques et 20-80% ont des lésions endoscopiques asymptomatiques), (21) lors de la prise simultanée de plusieurs AINS ou de leur association à d'autres médicaments tels les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire. Les AINS peuvent également causer une sensation de réplétion, un pyrosis, des douleurs épigastriques, une anorexie, des diarrhées ou constipations, des nausées, des vomissements, une gastrite érosive et des pertes sanguines occultes pouvant engendrer une anémie. (19) Les patients ayant des antécédents gastro-intestinaux ont un risque augmenté de faire un événement indésirable gastro-intestinal sous AINS. On constate de 5 à 10% de mortalité chez les patients hospitalisés pour saignement gastro-intestinal sur AINS. (22) C'est pour cela qu'il est nécessaire d'être prudent et d'évaluer la nécessité d'administrer des protecteurs gastriques chez les patients à risques. Heureusement, le taux de complications gastro-intestinales des AINS nécessitant une hospitalisation a diminué ces dernières années, notamment en raison de campagne d'éducation médicale encourageant les médecins à ne pas prescrire d'AINS aux populations à risques. (22)

Les AINS ont sur les reins des effets indésirables hémodynamiques. Les patients déshydratés doivent donc être réhydratés avant de débiter le traitement. Cette toxicité touche plus particulièrement les patients pour lesquels la sécrétion de prostaglandines rénales est essentielle au maintien d'une bonne perfusion rénale par leur effet vasodilatateur. En effet, l'inhibition des prostaglandines engendre une vasoconstriction rénale conduisant elle-même à une diminution de la perfusion rénale, une diminution du taux de filtration glomérulaire, des troubles électrolytiques et une rétention hydrique. La diminution de la perfusion rénale constitue un risque de décompensation rénale et la rétention hydrique peut mener à la formation d'œdèmes, une hypertension artérielle et la décompensation d'une maladie cardio-vasculaire. Il est donc nécessaire d'être prudent dans l'administration des AINS chez les patients ayant des troubles de la fonction cardiaque, souffrant d'insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique, sous traitement de diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ou de médicaments néphrotoxiques, chez les patients avec un risque élevé d'hypovolémie, lors d'hypercalcémie et chez les personnes âgées. En cas d'hypersensibilité, les AINS peuvent provoquer des néphrites ou glomérulonéphrites interstitielles aiguës. (18, 19)

Les AINS peuvent exacerber une hypertension artérielle traitée par bêtabloquants, diurétiques ou antagonistes du calcium en augmentant les résistances vasculaires systémiques. Ils peuvent péjorer

une insuffisance cardiaque et provoquer des syndromes coronariens aigus et des accidents vasculaires cérébraux. Avant toute administration, il convient d'évaluer avec soins la balance risque-bénéfice chez les patients connus pour une insuffisance cardiaque, une cardiopathie ischémique avérée, une maladie cérébrovasculaire, une artériopathie obstructive périphérique ou ayant des facteurs de risques cardiovasculaires (hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme). Créés au départ dans le but de diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux, les inhibiteurs sélectifs des COX-2 ont plus d'effets indésirables cardiovasculaires que les inhibiteurs non-sélectifs des COX. En 2004, le rofécoxib a été retiré du marché en raison d'effets indésirables importants. (18, 19)

Les AINS ont également des effets indésirables hépatiques, hématologiques, pulmonaires et cutanés mais nous ne les développerons pas dans ce chapitre.

Matériel et méthode

Après avoir recensé les RMO, nous en avons sélectionné neuf parmi onze concernant les AINS (basé sur la pertinence et la possibilité de les évaluer au moyen du matériel à disposition). La RMO 7 n'a pas été retenue, car elle concerne les AINS administrés par voie intramusculaire et nous ne pouvons pas les différencier des administrations orales, tandis que la RMO 3 n'existe plus. Pour chacune d'entre elles, nous allons définir un indicateur (cas et population) et le calculer à partir des données disponibles.

La population source consiste en 711084 assurés résidant en Suisse, assurés auprès d'une parmi 4 grandes caisses maladies en 2005 et 2006. Pour chaque assuré, nous avons des informations sur les médicaments prescrits et les diagnostics hospitaliers. Lorsque le médecin prescrit et délivre lui-même le médicament (pro-pharmacie), nous n'avons pas d'information sur la nature du traitement, mais uniquement sur le montant, qui représente moins de 5% des coûts médicamenteux totaux.

La population étudiée consiste en 53891 patients (7,6% de la population source), qui ont eu au moins une fois la délivrance d'un AINS (voie non locale) ayant donné lieu à un remboursement (moyenne d'âge 51,2 ans, sd 22,3, pourcentage d'hommes: 42,3%). Pour chaque patient, nous disposons des dates et de la nature des prescriptions, celle-ci étant déterminée par un «pharmacode». Le pharmacode permet d'identifier la substance, sa voie d'administration, la dose unitaire et le nombre de doses contenues dans l'emballage. Une table de conversion permet une correspondance des pharmacodes avec les codes de la classification Anatomical Therapeutic Chemical (ATC). On peut ainsi quantifier chaque prescription en nombre de defined daily dose (DDD) pour les patients de plus de 16 ans. Les enfants de moins de 16 ans sont exclus en raison de l'absence de définition claire des DDD pour cette tranche d'âge. (23) (cf. chapitre : système ATC/DDD)

L'identifiant anonyme du patient, généré par l'OFS, permet de faire le lien avec les diagnostics des patients hospitalisés. (24)

Système ATC/DDD

Le système ATC/DDD (23) comprend l'«Anatomical Therapeutic Chemical» (ATC) qui est un système de classification des médicaments et l'unité technique de mesure «Defined Daily Dose» (DDD). Développé afin de rendre possible l'étude de l'utilisation des médicaments, il est utilisé en Norvège depuis le début des années 70s. Dès 1976, le système s'est étendu à tout le marché nordique et, depuis 1981, son usage est recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). En 1982, l'OMS fonde le «WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology», puis en 1996 le «WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology» afin de développer et entretenir le système ATC/DDD. Ils sont notamment chargés de classer les médicaments avec le système ATC et leur attribuer un DDD, favoriser l'utilisation de ce système comme standard international, ainsi qu'évaluer l'origine et la validité des statistiques internationales.

Le système ATC/DDD a pour objectif d'améliorer la qualité de l'utilisation des médicaments en permettant la présentation et la comparaison, au niveau national et international, des statistiques sur la consommation des médicaments. Il permet d'apprécier l'évolution à long terme de la consommation des médicaments, d'évaluer l'impact de certains événements sur leur utilisation et de fournir des données de dénominateur dans les enquêtes sur la sécurité des médicaments. Il peut également servir à mettre en évidence les «doubles médications» (utilisation simultanée de deux médicaments identiques) et les «pseudo-doubles médications» (utilisation simultanée de deux médicaments chimiquement différents, mais ayant les mêmes propriétés pharmacodynamiques) afin de prévenir les consommations médicamenteuses inutiles qui augmentent le risque d'effets

indésirables. Son utilisation pour tout autre objectif serait inappropriée (par exemple pour comparer le prix et le remboursement des médicaments ou pour prendre des décisions de limitation des coûts) et la classification d'une substance dans le système ATC/DDD n'est en aucun cas une recommandation pour son utilisation ou un jugement sur son efficacité. Ce système, actuellement reconnu au niveau international, est de plus en plus utilisé.

Dans le système de classification ATC, les substances actives sont divisées en plusieurs groupes en fonction de l'organe ou du système sur lequel elles agissent et de leurs propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques. Les produits de la médecine complémentaire, de l'homéopathie et de la naturopathie ne sont généralement pas pris en compte dans cette classification. Les médicaments sont classés en fonction de la principale utilisation thérapeutique du composant actif principal. Une substance, disponible sous plusieurs formes, forces ou dosages, ou pouvant être administrée par plusieurs voies, aura plusieurs codes ATCs pour autant que les utilisations thérapeutiques soient clairement différentes. On distingue notamment les formes topiques et systémiques d'une substance.

La DDD représente la dose d'entretien moyenne, estimée par jour, pour une substance utilisée dans sa principale indication chez l'adulte. Elle ne concerne que des substances qui ont déjà un code ATC. La DDD est une unité de mesure et ne reflète pas nécessairement la dose journalière recommandée ou prescrite. La dose administrée aux patients diffère souvent de la DDD, car elle dépend des caractéristiques individuelles et des considérations pharmacocinétiques. Or, il n'y a qu'une seule DDD par code ATC et voie d'administration. La DDD est donc le reflet de la dose global. La DDD n'est pas dépendante du prix, de la taille des emballages ou de sa force, ce qui permet de suivre l'évolution de la consommation des médicaments et d'effectuer des comparaisons entre des groupes de populations. Les produits médicamenteux utilisés chez les enfants ont des posologies qui varient en fonction de l'âge et du poids. De plus, de nombreux médicaments utilisés chez l'enfant ne sont pas homologués pour cet usage et ne disposent pas de documentation sur la posologie pédiatrique. Le WHO International «Working Group for Drug Statistics Methodology» considère donc qu'il est impossible, dans la plupart des cas, d'établir des DDDs pour l'âge pédiatrique.

Les 9 références médicales opposables

1) RMO-01

«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.»

Introduction :

Les AINS sont couramment utilisés dans le traitement des douleurs ostéoarticulaires d’origines diverses. Ils sont souvent considérés par les patients comme plus efficaces que l’acétaminophène (paracétamol) pour diminuer les douleurs. (25, 26) Toutefois, les recommandations actuelles conseillent de donner en priorité d’autres analgésiques comme l’acétaminophène ou des AINS topiques et de donner des AINS systémiques uniquement lorsque la douleur n’est pas contrôlable avec ces médicaments. (27, 28)

Les AINS font partie du traitement symptomatique de base dans les rhumatismes psoriasiques, les polyarthrites rhumatoïdes, les spondylarthropathies indifférenciées et les spondylarthropathies juvéniles. Ils sont donnés en première intention pour diminuer les symptômes et soulager les douleurs. Par contre, ils ne font pas partie du traitement de fond qui comprend principalement des immunomodulateurs. (29, 30) De plus, dans les rhumatismes psoriasiques, bien que diminuant les douleurs et l’atteinte articulaire, les AINS n’ont pas d’effet sur le psoriasis et tendent même à l’augmenter. (31) En ce qui concerne les spondylarthropathies associées aux entérocolopathies inflammatoires, les AINS peuvent déclencher ou aggraver les symptômes digestifs. Les AINS sont donc surtout utiles au début, en raison de leur effet antalgique et il est nécessaire de les utiliser avec prudence. (32)

Une consommation importante d’anti-inflammatoires pourrait refléter, chez les patients souffrant de rhumatismes inflammatoires chroniques ou dégénératifs, des soins sous optimaux tels qu’un usage insuffisant des DMARD (disease modifying antirheumatic drugs) ou le maintien inapproprié des AINS alors qu’une antalgie par l’acétaminophène est suffisante. Par contre, les AINS restent le traitement principal des arthrites réactionnelles, permettant le contrôle de la douleur et de l’inflammation articulaire. (19, 31, 32) Par conséquent, nous avons choisi d’exclure les arthrites réactionnelles de notre étude. Dans la spondylarthrite ankylosante, lorsque les poussées le justifient, les AINS peuvent être donnés au long court. (18, 33) Mais de telles prescriptions ne devraient pas être fréquentes et systématiques. Dans la littérature scientifique, il est spécifié que les AINS doivent en tout temps être utilisés aux doses les plus faibles possibles et pour une durée la plus courte possible, nécessaires à obtenir l’effet désiré. (34)

En l’absence de diagnostic ambulatoire, nous ne pouvons évaluer le suivi de cette RMO que chez les patients ayant une hospitalisation permettant de disposer du codage des diagnostics. De plus, l’identification des patients souffrant d’un rhumatisme dégénératif, qui constituent un groupe hétérogène, est difficile. Ils sont souvent hospitalisés pour un traitement chirurgical (d’une arthrose du genou ou de la hanche par exemple) et correspondent donc à une population très particulière. C’est pourquoi nous limitons notre étude aux patients atteints d’un rhumatisme inflammatoire, comprenant la polyarthrite rhumatoïde et les spondylarthrites (spondylarthrites indifférenciées, associées aux entérocolopathies inflammatoires, arthrites psoriasiques, SAPHO, spondylarthropathies juvéniles et spondylarthrites ankylosantes).

Méthode :

La population étudiée comprend les assurés de plus de 16 ans, hospitalisés avec un diagnostic principal de rhumatisme inflammatoire chronique (annexe 1), sortis entre le 01.01.2005 et le 31.12.2005 afin d'obtenir pour tous les patients un suivi de 12 mois après leur hospitalisation. Nous comparons les moyennes de doses d'AINS prescrites les 6 premiers mois, et entre 6 et 12 mois par un test sur série appariée (annexe 2). Les doses sont exprimées en nombre de DDD. (23) Nous observons l'influence de plusieurs variables : l'âge, le sexe, le canton de résidence et la prescription d'un traitement de fond des maladies rhumatismales (annexe 3). (29, 30)

Résultats :

Vingt cinq assurés répondent aux critères d'inclusion, dont 15 femmes et 10 hommes. La moyenne du nombre de DDD est significativement plus petite entre 6 et 12 mois, qu'entre 0 et 6 mois (56,4 versus 93,3, $p=0,01$). Les cinq assurés pour lesquelles la moyenne du nombre de DDD a augmenté entre 6 et 12 mois, par rapport aux 6 premiers mois de traitement, sont plus jeunes et quatre d'entre eux ont une prescription concomitante de DMARD (versus 9/20 dans le groupe d'assurés dont la moyenne des DDD entre 6 et 12 est inférieure à celle des 6 premiers mois).

Discussion:

Les assurés hospitalisés pour un rhumatisme inflammatoire reçoivent moins d'AINS entre 6-12 mois que dans les 6 premiers mois suivant l'hospitalisation, ce qui parle plutôt pour un bon respect de la recommandation. Les patients pour lesquels nous constatons une augmentation de la prescription d'AINS après les six premiers mois, ont probablement une maladie plus sévère et plus difficile à contrôler. Cette augmentation est associée à une élévation de la moyenne de DDD d'AINS et à d'avantage de prescriptions concomitantes de DMARD. Ces informations nous permettent de rejeter l'hypothèse d'une sous-utilisation des traitements de fond dans ce groupe. Et nous ne pouvons pas considérer ces patients comme étant en rémission complète, ou en dehors d'une période douloureuse. Nous tenons toutefois à souligner que la population étudiée est relativement petite, avec uniquement 25 assurés, nous obligeant à relativiser l'interprétation de ces résultats. De plus, nous n'avons pas trouvé de données de comparaison dans la littérature.

2) RMO-02

«Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement par un AINS au-delà d'une période d'une à deux semaines dans les lombalgies aiguës et/ou lombosciatalgies aiguës et rhumatismes abarticulaires en poussée sans réévaluation clinique.»

Introduction :

Les AINS sont couramment utilisés dans le traitement des douleurs ostéoarticulaires aiguës ou chroniques du dos. Une étude de 1992 et 1993 aux Etats-Unis révèle que 69% des patients reçoivent une prescription d'AINS lors d'une première visite pour un épisode de lombalgie. (35) Ils auraient un effet analgésique plus efficace que le paracétamol, bien que ce dernier ait l'avantage de provoquer beaucoup moins d'effets indésirables. (26) En effet, les AINS sont efficaces pour diminuer les douleurs dorsales et les fourmillements dans les jambes lors de lombalgies aiguës et chroniques sans sciatalgies et leur utilisation est justifiée par leur double effet analgésique et anti-inflammatoire. (36) En 1997, à la polyclinique de médecine de Genève, 53% des patients consultant pour des lombalgies aiguës avaient reçu une prescription d'AINS, contre seulement 33% du paracétamol. (37) Or, les AINS ont une plus grande toxicité, notamment gastro-intestinale. Les recommandations conseillent d'utiliser en première ligne le paracétamol, et de considérer l'utilisation d'AINS (ou d'opioïdes faibles) lorsque la douleur n'est pas suffisamment diminuée. Il est ensuite nécessaire d'adapter le traitement selon les réactions individuelles. (38, 39)

La littérature scientifique actuelle recommande de limiter la durée de traitement par AINS lors de lombalgie aiguë ou de poussée de rhumatisme abarticulaire. Bien que les études ne soient pas toutes d'accord sur la durée des symptômes, une grande partie des lombalgies sont rapidement résolutive. (40, 41) Dans le cas où les symptômes perdurent au-delà d'un délai fixé à deux semaines, cette RMO autorise une nouvelle prescription d'AINS pour autant que le patient soit réévalué cliniquement. Ce tri permet que seuls les patients qui en ont vraiment besoin reçoivent des AINS à plus long terme (balance risque-bénéfice). Les douleurs dorsales affectent 60-80% de la population dans les pays industrialisés et sont une cause fréquente de prescriptions d'AINS. (41, 42) La mise en place d'une telle référence peut engendrer une diminution des prescriptions inutiles ou dangereuses et, par conséquent, une diminution des dépenses de santé et une amélioration de la qualité des soins.

Méthode :

Les données à disposition ne nous permettent pas d'identifier la population à risque visée par cette RMO. En effet, nous ne disposons pas des diagnostics ambulatoires et les lombalgies simples donnent rarement lieu à une hospitalisation. C'est pourquoi, nous décidons d'étudier la prescription d'AINS en ambulatoire dans l'ensemble de la population de plus de 16 ans, enregistrée dans la base de données (annexe 2), ainsi que la proportion de prescriptions d'AINS excédant 14 DDD (une prescription est définie par la délivrance d'un ou plusieurs AINS datés du même jour). Nous observons également l'influence de plusieurs variables sur cette proportion : sexe, âge et canton de résidence.

Résultats :

Il y a 126484 prescriptions d'AINS, avec une dose moyenne de 26,41 DDD. Dans 59,56% des cas, la prescription d'AINS est de dose supérieure à 14 DDD. Cette proportion ne varie pas significativement selon le sexe ($p=0,371$) dans l'analyse univariée (table 2.1) mais elle est plus basse chez les femmes (OR 0,97, CIOR 0,95-0,99, $p=0,16$) dans l'analyse multivariée (table 2.2). Elle est plus élevée dans deux cantons et plus faible dans treize cantons selon l'analyse univariée, mais uniquement douze selon l'analyse multivariée. Elle augmente significativement pour chaque tranche de 10 ans, à l'exception des plus de 90 ans.

Discussion :

La proportion importante de prescriptions excédant 14 jours de traitement standard suggère que les AINS soient prescrits à des doses trop élevées ou pour une trop longue durée. Nous constatons que cette proportion augmente avec l'âge, alors que les effets secondaires des AINS sont plus fréquents chez les personnes âgées. Après ajustement sur l'âge et le sexe, il persiste des variations inter-cantonaux du taux de prescriptions de plus de 14 DDD d'AINS (OR variant de 0,68 à 1,24), ce qui suggère la présence de pratiques non optimales dans certains cantons. Toutefois, l'absence de diagnostics ambulatoires et des caractéristiques cliniques des patients ne nous permet pas de conclure à une utilisation inadéquate des AINS.

Table 2.1. Analyse univariée de la prescription d'AINS à dose supérieure à 14 DDD^a

Variable	Effectif total	Doses d'AINS > 14 DDD (%)	p
Sexe			
M	48204	59.71	0.371
W	78280	59.46	-
Age			
16-19 ans	1915	28.15	<0.001
20-29 ans	7557	31.67	<0.001
30-39 ans	14142	41.00	<0.001
40-49 ans	17791	55.58	<0.001
50-59 ans	22412	62.25	-
60-69 ans	23972	66.67	<0.001
70-79 ans	22202	68.14	<0.001
80-89 ans	13969	70.76	<0.001
> 90 ans	2524	69.89	<0.001
Canton^b			
A	7740	66.01	-
B	11594	64.59	0.043
C	1447	56.05	<0.001
D	4685	59.81	<0.001
E	334	53.59	<0.001
F	11025	60.05	<0.001
G	24635	55.99	<0.001
H	590	55.08	<0.001
I	655	58.93	<0.001
J	2652	68.21	0.038
K	883	71.35	0.001
L	1117	58.10	<0.001
M	12452	59.21	<0.001
N	25953	55.87	<0.001
O	12668	62.20	<0.001
P	7449	62.13	<0.001

^aLa catégorie de référence est les femmes entre 50 et 59 ans résidant dans le canton A.

^bElimination des cantons pour lesquels l'effectif total est inférieur à 300 prescriptions.

Table 2.2. Analyse multivariée de la prescription d'AINS à dose supérieure à 14 DDD^a

Variable indépendante	Odds ratio	CI OR	P
Sexe			
W	0.97	0.95-0.99	0.16
Age			
16-19 ans	0.24	0.22-0.27	<0.001
20-29 ans	0.28	0.27-0.30	<0.001
30-39 ans	0.43	0.41-0.44	<0.001
40-49 ans	0.79	0.73-0.79	<0.001
60-69 ans	1.21	1.17-1.26	<0.001
70-79 ans	1.29	1.24-1.34	<0.001
80-89 ans	1.45	1.38-1.51	<0.001
> 90 ans	1.40	1.28-1.53	<0.001
Canton^b			
C	0.68	0.60-0.76	<0.001
H	0.70	0.59-0.83	<0.001
G	0.72	0.68-0.76	<0.001
N	0.73	0.69-0.77	<0.001
D	0.74	0.68-0.80	<0.001
E	0.75	0.60-0.94	0.014
M	0.77	0.73-0.82	<0.001
L	0.81	0.71-0.92	0.002
O	0.84	0.79-0.89	<0.001
F	0.85	0.80-0.91	<0.001
B	0.89	0.84-0.95	<0.001
P	0.92	0.86-0.99	0.016
J	1.21	1.10-1.33	<0.001
K	1.23	1.06-1.44	0.008

^aLa catégorie de référence sont les hommes entre 50 et 59 ans résidant dans le canton A.

^bSeuls les cantons avec un OR significativement différent ($p < 0.05$) sont indiqués.

3) RMO-04

«Il n'y a pas lieu d'associer un antiulcéreux à un AINS à dose anti-inflammatoire sans avoir évalué le risque digestif individuel (âge >65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodéal, antécédents d'intolérance aux AINS).»

Introduction :

L'apparition d'événements digestifs consécutifs à un traitement par AINS est un phénomène bien documenté dans la littérature scientifique et le lien de cause à effet est établi. Les AINS, notamment lors de traitement de longue durée, peuvent causer les événements gastro-intestinaux suivants : ulcère peptique, hémorragie, perforation intestinale et sténose cicatricielle. Le plus fréquent est l'ulcère gastroduodénal, avec une prévalence de 15-30% chez les patients prenant régulièrement des AINS. (20) Durant un traitement par AINS, 5-10% des patients ont une dyspepsie. On retrouve 5-10% de mortalité chez les patients hospitalisés pour saignement gastro-intestinal sur AINS. (22) Des facteurs de risque, augmentant l'apparition de complications gastro-intestinales, ont été identifiés (20, 22, 26) :

- L'âge est le facteur de risque le plus important, avec un risque digestif qui augmente linéairement par rapport à l'âge. De plus, les personnes âgées présentant un ulcère gastroduodénal ont un risque d'hémorragie et une mortalité plus élevés que les jeunes.
- Les antécédents d'ulcère gastroduodénal. Mais seule une minorité des patients présentant une complication gastroduodénale sous traitement d'AINS a un antécédent de dyspepsie. Chez les patients sous AINS ayant eu un épisode d'ulcère hémorragique, il y a 19% de récurrence à 6 mois. (43)
- Les antécédents d'hémorragie gastro-intestinale.
- Une prise de corticostéroïde (cf. RMO 10).
- Un traitement anticoagulant / antiagrégant plaquettaire (cf. RMO 9).
- Les comorbidités.

Selon une étude sur la prescription des AINS chez les personnes âgées, les AINS à courte demi-vie provoquent moins d'événements digestifs. Malgré les espoirs fondés sur les inhibiteurs sélectifs des Cox-2, toutes les études ne s'accordent pas pour dire que leur utilisation réduit le nombre d'événements digestifs. (26) La délivrance d'une prophylaxie antiulcéreuse permet de diminuer le nombre d'événements gastro-intestinaux (diminution de l'apparition d'ulcère de 40%) et les symptômes dyspeptiques. (20, 44) Lors d'un traitement de longue durée avec un AINS, l'apparition d'ulcère gastroduodénale passe de 12% (placebo) à 10% avec le misoprostol et 3% avec l'oméprazole, et l'apparition d'ulcère gastrique de 32% (placebo) à 10% avec le misoprostol et 13% avec l'oméprazole. (22) Mais l'utilisation systématique de protecteurs gastriques augmente les coûts de la santé. En France, le marché des antiulcéreux et antiacides a fortement augmenté, en passant de 128 millions en 1980 à 696 millions en 2000. (45)

Chez les patients à haut risque, l'incidence d'ulcères hémorragiques sur 13 mois passe de 8,9% avec le celecoxib seul à 0% lors d'administration concomitante de celecoxib et d'oméprazole. (43) Le Number Needed to Treat (NNT) pour la prévention d'événements gastro-intestinaux lors d'administration de rofecoxibe est de 10-12 dans la classe à haut risque, alors qu'il s'élève à 42-106 dans la classe à faible risque. (46) Les recommandations encouragent donc à associer un IPP (un antiulcéreux) au traitement d'AINS chez les patients présentant d'autres facteurs de risques gastro-intestinaux. (22, 43) Pour cela, il est nécessaire de faire une anamnèse digestive avant de prescrire un AINS, puis d'utiliser une échelle afin d'évaluer le risque de faire un événement gastro-intestinal et de déterminer si la prescription d'un antiulcéreux et/ou le monitoring du patient sont indiqués. (22, 26)

Pour qu'une recommandation soit efficace, il faut non seulement qu'elle soit validée par des études scientifiques, mais également qu'elle ait une formulation simple et un contenu clair. Ceci n'est pas réellement le cas pour cette RMO, car elle n'identifie pas formellement les situations dans lesquels il est recommandé de prescrire un protecteur gastrique. D'un autre côté, elle laisse une liberté d'interprétation au médecin, tout en l'encourageant à évaluer les risques et les bénéfices d'une prescription d'antiulcéreux chez son patient. Contrairement aux autres recommandations, ce n'est pas le taux le plus bas qui est nécessairement le plus optimale, car une sous-utilisation de protecteurs gastriques dans les populations à risque serait néfaste. Le principal danger d'une telle

référence est le rationnement de la prescription des protecteurs gastriques plutôt que la rationalisation.

Méthode :

La population étudiée est limitée aux assurés de plus de 16 ans, ayant eu une prescription d'AINS (annexe 2) entre le 01.01.2006 et le 30.09.2006, afin d'avoir un recul d'un an précédant la prescription et de trois mois de suivi après la prescription. L'unité d'observation est la prescription d'un ou plusieurs AINS à un assuré, identifiée par sa date de délivrance. Un assuré ayant reçu plusieurs prescriptions d'AINS à des dates différentes, est à l'origine de plusieurs unités d'observations. Dans cette population, nous mesurons la proportion de prescriptions d'AINS, suivie dans les trois mois par la prescription d'un IPP ou misprostol (annexe 4). Les variables explicatives disponibles sont les suivantes : âge ; sexe ; prescription dans les deux mois précédant ou suivant la prescription de l'AINS d'un corticoïde (annexe 5), d'un anticoagulant ou d'un anti-thrombotique (annexe 6) ; hospitalisation avec un diagnostic principal d'ulcère dans les douze mois précédant la prescription d'AINS, ou hospitalisation pour une intervention sur l'estomac ou l'œsophage (annexe 7) ; prescription d'un traitement contre une infection à *Helicobacter Pylori* (annexe 8) (32) ; hospitalisation dans les douze mois précédant la prescription d'AINS ; prescription d'un coxibe ; dose d'AINS délivrée (en fonction des percentiles du nombre de DDD).

Résultats :

Il y a 40392 prescriptions d'AINS, dont 37,1% sont associées à une prescription d'IPP dans les trois mois (table 4.1). La moyenne des DDD d'AINS en l'absence de prescriptions d'IPP dans les trois mois est de 23,75 DDD versus 31,55 DDD en cas de prescriptions d'IPP. Le taux de prescriptions d'IPP est plus élevé chez les femmes (37,81% versus 36,09%) et augmente significativement avec l'âge. Il est plus élevé dans deux cantons suisse-romands et plus faible dans deux autres. La proportion de prescriptions d'IPP augmente avec la présence d'une prescription d'anticoagulant (43,54% versus 33,51%), de corticoïde (59,83% versus 35,90%) et de coxibe (43,82% versus 36,82%). Elle augmente également lors d'antécédents d'hospitalisation pour ulcère ou d'intervention sur l'estomac ou l'œsophage (72,41% versus 37,00%), et lors de traitement contre *helicobacter pylori* (76,21% versus 36,91%). Mais contrairement à l'analyse univariée, l'analyse multivariée montre que la prise d'un coxibe n'influence pas la proportion de prescription d'IPP (table 4.2), et qu'un troisième canton a une proportion plus élevée et un canton une proportion moindre.

Variable	Nombre effectif de prescriptions	Proportion d'IPP (%)	P
Total	40392	37.1	
sexe			
M *	15906	36.09	-
W	24486	37.81	0.001
Age			
16-19 ans *	740	11.22	-
20-29 ans	2727	17.02	< 0.001
30-39 ans	4256	24.01	< 0.001
40-49 ans	5577	35.54	< 0.001
50-59 ans	6916	40.21	< 0.001
60-69 ans	7571	41.37	< 0.001
70-79 ans	7200	44.22	< 0.001

80-89 ans	4500	44.04	< 0.001
> 90 ans	905	40.66	< 0.001
Canton ^b			
A *	3136	37.12	-
B	4759	37.59	0.67
C	665	35.94	0.568
D	1914	39.71	0.066
F	3232	31.62	< 0.001
G	5863	41.82	< 0.001
J	693	43.00	0.004
L	596	36.07	0.629
M	4330	38.18	0.352
N	7853	35.99	0.266
O	3185	34.66	0.042
P	3032	36.08	0.399
Anticoagulant			
Sans *	29156	33.51	-
Avec	11236	46.54	< 0.001
Corticoïdes			
Sans *	38311	35.90	-
Avec	2081	59.83	< 0.001
Coxibe			
Sans *	38587	36.82	-
Avec	1805	43.82	< 0.001
Hospitalisation pour ulcère ou intervention			
Sans *	40247	37.00	-
Avec	145	72.41	< 0.001
Traitement HP			
Sans *	40165	36.91	-
Avec	227	76.21	< 0.001
Dose d'AINS (percentile)			
P 10*	4212	22.34	-
P 20	4510	31.95	< 0.001
P 30	6318	33.49	< 0.001
P 40	780	36.92	< 0.001
P 50	6904	33.66	< 0.001
P 60	1361	46.29	< 0.001
P 70	5126	41.85	< 0.001
P 80	2742	47.12	< 0.001
P 90	3616	44.39	< 0.001
P 100	3876	49.48	< 0.001

^a La catégorie de référence est les hommes de 16 à 19 ans sans médication concomitante, résident dans le canton A et ayant une dose d'AINS prescrit inférieure au percentile P 20

^b Elimination des cantons ayant un effectif total inférieur à 500 prescriptions.

Discussion :

Le taux de prescriptions de protecteurs gastriques augmente en présence des différents facteurs de risques gastro-intestinaux identifiés. Ceci nous montre que, comme recommandé par cette RMO, les prescripteurs tiennent compte du risque digestif individuel et évaluent la nécessité à administrer un protecteur gastrique. Quant à l'administration de coxibes (AINS sélectif des COX-2), elle ne modifie pas la proportion de prescriptions de protecteurs gastriques selon l'analyse multivariée. Toutefois, cette proportion augmente dans l'analyse univariée. La présence d'autres facteurs de risques gastro-intestinaux influence probablement les praticiens à prescrire plutôt un coxibe, connu pour avoir moins d'effets indésirables gastro-intestinaux. Quatre cantons sur douze sont significativement différents du canton de référence. Après ajustement sur les facteurs de risque liés aux patients, trois cantons prescrivent plus fréquemment des protecteurs gastriques. Dans la mesure où notre modèle multivarié prend en compte les principaux facteurs de risque d'apparition d'événements gastro-intestinaux (âge, posologie, médicaments associés, antécédents gastro-intestinaux), ces variations inter-cantonaux peuvent être le reflet de différences de pratique. Alors que la présence d'antécédents gastro-intestinaux (ulcères, intervention, traitement contre *helicobacter pylori*) élève le taux de prescriptions de protecteurs gastriques à 70%, ce taux n'atteint pas plus de 45% chez les patients de plus de 70 ans. Or, l'âge étant un facteur de risque important de l'apparition d'événements gastro-intestinaux, on peut se demander s'il n'y a pas plutôt une sous-utilisation de ces médicaments dans la population âgée.

Table 4.2. Analyse multivariée de la proportion de prescriptions de protecteurs gastriques (IPP) ^a

Variabiles	Odds ratio	CI OR	P
sexe			
femme	0.86	0.82-0.90	< 0.001
Age			
20-29 ans	1.65	1.27-2.15	< 0.001
30-39 ans	2.36	1.83-3.03	< 0.001
40-49 ans	3.98	3.10-5.10	< 0.001
50-59 ans	4.48	3.50-5.74	< 0.001
60-69 ans	4.43	3.56-5.68	< 0.001
>70 ans	4.59	3.59-5.87	< 0.001
Canton ^b			
M	1.13	1.02-1.24	0.018
O	1.14	1.01-1.25	0.004
G	1.46	1.33-1.61	<0.001
J	1.49	1.25-1.78	<0.001
Dose d'AINS (percentile)			
P 40	1.25	1.17-1.35	< 0.001
P 60	1.29	1.21-1.38	< 0.001
P 80	1.64	1.53-1.76	< 0.001
P 100	1.84	1.72-1.97	< 0.001
Anticoagulant	1.47	1.40-1.54	< 0.001
Coxibe			0.12
Corticoïde	2.42	2.20-2.67	< 0.001
Hospitalisation pour ulcère ou intervention	3.46	2.38-5.03	< 0.001
Traitement HP	5.75	4.18-7.92	< 0.001

^aAprès élimination des cantons ayant moins de 500 prescriptions, il reste 33337 prescriptions d'AINS. La catégorie de référence est les hommes entre 16-19 ans, ayant une dose d'AINS prescrit inférieure au percentile P 20, sans médication concomitante et résidant dans le canton A.

^b Seuls les cantons avec un OR significativement différent ($p < 0.05$) sont indiqués.

4) RMO-05

«Il n'y a pas lieu, car dangereux et contre-indiqué, de prescrire un AINS à partir du 6^{ème} mois de grossesse, sauf utilisations obstétricales très limitées.»

Introduction :

Selon une étude publiée en 2003, 5% des femmes disent avoir pris des AINS durant la grossesse. (47) Or l'effet délétère des AINS durant le 3^{ème} trimestre de grossesse est documenté depuis longtemps, et des études plus récentes mettent en doute leur innocuité déjà durant le premier trimestre. Les AINS peuvent notamment avoir les effets suivants : interférence avec l'implantation, fausse-couche spontanée, anomalie du septum cardiaque (communication interauriculaire et communication interventriculaire), fermeture prématurée du canal artériel, hypertension artérielle pulmonaire sur vasoconstriction cardio-pulmonaire, insuffisance cardiaque droite, détresse cardio-respiratoire, insuffisance rénale néonatale, oligoamnios, anamnios, gastroschisis, mort fœtale in-utéro et mort néonatale. (47, 48, 49, 50, 51, 52, 53) Ces effets sont principalement dus à l'inhibition des prostaglandines fœtales. (46)

Selon les recommandations actuelles, les AINS sont contre-indiqués à partir du 6^{ème} mois de grossesse. Plus tôt dans la grossesse, ils sont à éviter et, en cas de nécessité absolue, la posologie doit être limitée au minimum. (53) Il est évidemment conseillé de préférer le paracétamol ou d'autres médicaments non contre-indiqués durant la grossesse. (50, 54) En Haute-Garonne (France), le nombre de femmes enceintes ayant reçu une prescription d'AINS après le 6^{ème} mois de grossesse est passée de 6,6% à 5,1%, puis 4,4% après la diffusion d'une lettre d'information sur cette contre-indication (selon une étude faite entre 2003 et 2005). (55) Il est également indispensable de bien informer les patientes afin de prévenir l'automédication d'AINS.

Méthode :

La population étudiée se limite aux femmes de plus de 16 ans ayant reçu une prescription d'AINS entre le 01.01.2005 et le 01.10.2006. Nous avons identifié les femmes ayant accouché à l'hôpital, dans les trois mois suivant la prescription (annexe 9). Pour l'étude de cette RMO, nous excluons l'indométhacine de la liste des AINS (annexe 10), car il est utilisé comme agent tocolytique pour prévenir la prématurité et pour traiter l'hydramnios. (56, 57, 58, 59)

Résultats et discussion :

Nous recensons 183 prescriptions concernant 161 patientes. Seul 1/1000 prescriptions d'AINS concerne une femme au 3^{ème} trimestre de la grossesse. Les données ne nous permettent pas mesurer le taux de prescriptions d'AINS chez les femmes enceintes au 3^{ème} trimestre, car notre population d'étude est définie par la présence d'une prescription d'AINS. Toutefois, en sachant que le taux de naissance en 2005 et 2006 était de 9,8/1000 habitants (60) et en faisant l'hypothèse qu'il n'y a pas eu d'accouchements multiples, de morts nés ou d'accouchements en milieu extrahospitalier et que la population source est représentative de la population suisse, nous calculons qu'il y a eu 12195,1 accouchements dans notre population source entre le 01.01.2005 et le 31.10.2006 (711084 assurés* (9,8/1000)*2 ans*(21/24 mois)). Il y a donc 1,32% des femmes au 3^{ème} trimestre de grossesse qui ont reçu un AINS. Bien que ce taux doive idéalement être proche de zéro, celui que nous calculons s'avère largement inférieur à ceux relevés dans la littérature. Toutefois, les résultats de la littérature sont issus d'enquêtes auprès des femmes. Par conséquent, ils tiennent également compte de l'auto-médication, contrairement à notre étude. Nos résultats sont probablement sous-estimés par rapport à la prise réelle d'AINS durant la grossesse.

5) RMO-06

«Il n'y a pas lieu de prescrire un AINS à des doses supérieures aux doses recommandées.»

Introduction :

Les effets indésirables des AINS, tels que la toxicité gastro-intestinale, les risques cardio-vasculaires et la toxicité rénale, augmentent avec la dose et la durée d'administration. (26) Les recommandations actuelles conseillent de respecter la posologie et d'administrer la plus petite dose thérapeutique efficace, pour la durée la plus courte possible. (22)

Méthode :

La population étudiée comprend les assurés de plus de 16 ans ayant eu aux moins deux délivrances d'AINS (annexe 2). Nous considérons le nombre d'unités de DDD journalier en divisant la dose prescrite, elle-même exprimée en DDD, par le nombre de jours qui se sont écoulés entre la prescription et son renouvellement (annexe 11). Nous observons l'influence de plusieurs variables : l'âge, le sexe et le canton de résidence. Comme nous analysons les prescriptions, un assuré ayant reçu plusieurs prescriptions d'AINS est compté plusieurs fois. Nous considérons que la posologie est respectée pour les prescriptions dont la dose totale est inférieure ou égale à la DDD multipliée par l'intervalle en jours séparant la prescription et son renouvellement. Et nous la considérons comme non respectée dans le cas contraire.

Résultats :

Parmi les 78828 prescriptions, 25,10% remplissent les critères choisis pour être considérées à dose excessive. Ce taux est plus élevé chez les hommes (25,69% versus 24,77%) (table 6.1). Il y a significativement plus de prescriptions à dose excessive vers les tranches d'âge moyen (50 à 69 ans) et moins de prescriptions à dose excessive chez les plus jeunes. Trois cantons suisse-romands ont un taux significativement plus élevé que la moyenne et un canton un taux significativement plus bas. Mais contrairement à l'analyse univariée, l'analyse multivariée montre une différence non significative entre les hommes et les femmes (OR 1,02, CI 0,99-1,06, p = 0,249) et une proportion de prescriptions excessives augmentant

progressivement avec l'âge, jusqu'à environ 69 ans, puis se stabilisant (table 6.2). Aux trois cantons ayant déjà une proportion de prescriptions excessives significativement plus élevée, s'ajoutent deux cantons (suisse-romands) lors de l'analyse multivariée.

Table 6.1. Analyse univariée de la proportion de prescriptions d'AINS à dose excessive ^a

Variable	Nombre effectif de prescription	Proportion de dose excessive (%)	P
sexe			
M	28436	25.69	0.004
W*	50392	24.77	
âge			
16-19 ans	857	11.32	<0.001
20-29 ans	3174	15.50	<0.001
30-39 ans	7235	19.32	<0.001
40-49 ans	10980	25.24	-
50-59 ans	14642	28.25	<0.001
60-69 ans	15843	27.60	<0.001
70-79 ans	15061	24.75	NS ^c
80-89 ans	9388	25.63	NS
> 90 ans	1648	23.36	NS
Canton ^b			
A*	5082	24.26	-
B	7119	24.53	NS
C	762	21.13	0.06
D	3015	23.71	NS
F	7057	26.12	NS
G	15383	27.39	<0.001
I	431	28.07	NS
J	1806	32.00	<0.001
K	517	22.82	NS
L	479	24.22	NS
M	7692	16.52	<0.001
N	15909	24.67	NS
O	8631	29.24	<0.001
P	4204	24.55	NS

^a La catégorie de référence est les femmes entre 40 et 49 ans résidant dans le canton A.

^b Elimination des cantons ayant un effectif total inférieur à 300 prescriptions.

^c Non significatif

Discussion :

Suivant nos critères, environ un quart des prescriptions sont considérées à dose excessive. Il est vrai que cela représente les prescriptions et non les doses réellement ingérées par le patient. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour déterminer la cause de ce taux très élevé. Nous pouvons imaginer qu'une partie des comprimés prescrits n'est pas ingérée par le patient. On peut donc encourager les médecins à prescrire de plus petits emballages, afin d'éviter de donner des comprimés surnuméraires et diminuer les coûts inutiles. Les cinq cantons ayant une plus grande proportion de prescriptions à dose excessive sont suisse-romands, tandis que les cantons suisse-allemands ne varient pas de manière significative. Alors que l'analyse univariée montre une différence significative en fonction du sexe, ce n'est pas le cas de l'analyse multivariée où les autres variables sont prises en considération. Cela signifie que les tranches d'âge et les cantons ne sont pas représentés de manière égale dans les deux sexes.

Table 6.2. Analyse multivariée des prescriptions d'AINS à dose excessive ^a

Variable indépendante	Odds ratio	CI OR	P
Sexe			
Hommes	1.02	0.99-1.06	0.249
Age			
16-19 ans	0.39	0.31-0.49	<0.001
20-29 ans	0.54	0.49-0.60	<0.001
30-39 ans	0.71	0.66-0.76	<0.001
50-59 ans	1.19	1.12-1.26	<0.001
60-69 ans	1.15	1.08-1.21	<0.001
70-79 ans	1	0.94-1.05	0.934
80-89 ans	1.04	0.98-1.11	0.226
> 90 ans	0.92	0.81-1.04	0.192
Canton ^b			
M	0.62	0.57-0.68	<0.001
F	1.13	1.04-1.23	0.003
G	1.21	1.13-1.31	<0.001
I	1.29	1.03-1.61	0.024
O	1.3	1.20-1.41	<0.001
J	1.5	1.33-1.69	<0.001

^a La catégorie de référence est les femmes de 40 à 49 ans résidant dans le canton A.

^b Seuls les cantons avec un OR significativement différent ($p < 0.05$) sont indiqués.

6) RMO-08

«Il n'y a pas lieu d'associer deux AINS par voie générale, y compris l'aspirine (sauf lorsque celle-ci est prescrite à visée anti-agrégante à des doses <500 mg). Cette recommandation concerne toutes les classes des AINS, qu'ils soient prescrits comme antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires.»

Introduction :

L'utilisation simultanée de deux AINS augmente l'apparition d'effets indésirables, notamment les ulcères gastroduodénaux et les hémorragies gastro-intestinales. (22, 44) Les recommandations actuelles préconisent d'éviter l'utilisation concomitante de deux AINS. (19)

Méthode :

Dans notre population d'étude, c'est-à-dire les assurés de plus de 16 ans qui ont eu au moins une fois la délivrance d'un AINS (annexe 2), nous considérons les prescriptions simultanées (= pour une même date de délivrance) de deux ou plus AINS différents par rapport à l'ensemble des prescriptions (un ou plusieurs AINS). Un assuré qui a reçu plusieurs prescriptions compte pour plusieurs fois. Nous avons éliminé les prescriptions du 01.01.200x car elles comportent fréquemment plusieurs AINS et posent

des problèmes de date de délivrance, de régularisation, etc. Nous observons l'influence de plusieurs variables sur la proportion de prescriptions comportant plusieurs AINS : le sexe, l'âge et le canton de résidence.

Résultats :

Nous répertorions 114381 prescriptions AINS, dont 2,69% contiennent deux ou plus AINS prescrits. Les prescriptions sont réparties comme suit : 97,31% prescriptions de 1 AINS, 2,58% prescriptions de 2 AINS, 0,10% prescription de 3 AINS et <0,01% prescription de 4 AINS. Nous ne constatons pas de prescriptions contenant plus de 4 AINS différents. Nous relevons également que 0,5% des prescriptions sont associées à une prescription concomitante (sur la même prescription) d'aspirine à dose antalgique. Dans l'analyse univariée, la proportion de prescriptions de deux ou plus AINS différents est plus élevée chez les femmes (2,86% versus 2,39%), et est significativement plus faible dans sept cantons et plus élevée dans un seul canton. Elle est la plus élevée entre 50 et 69 ans puis diminue à nouveau à partir de 70 ans (table 8.1). L'analyse multivariée donne des résultats comparables (table 8.2), excepté que seuls cinq cantons ont significativement moins de prescriptions multiples.

Discussion :

Moins de 3% des prescriptions contiennent plusieurs AINS différents. Ce taux étant relativement bas et ne sachant pas quels types de pathologies sont concernés par ces prescriptions multiples, nous estimons que le respect de cette RMO est satisfaisant. La proportion diminue dans l'âge plus avancé (> 80 ans) par rapport à l'âge moyen. Les médecins sont probablement plus prudents dans la prescription des AINS en raison des comorbidités, de la polymédication et de la grande vulnérabilité de cette tranche de la population. Bien que nous n'ayons pas analysé la présence d'autres prescriptions, nous pouvons supposer qu'une grande partie de ces patients âgés reçoivent d'autres médicaments pouvant contre-indiquer l'utilisation des AINS (cf RMO 9, 10 et 11). Tous les cantons suisse-romands ont une proportion de prescriptions de plusieurs AINS significativement plus faible que le canton de référence, alors que dans les cantons de Suisse-Allemande, elle ne varie pas.

Table 8.1. Analyse univariée de la proportion de prescriptions de deux ou plus AINS ^a

Variable	Nombre effectif de prescription	Proportion 2 ou plus AINS (%)	P
Sexe			
M	42852	2.39	<0.001
W*	71529	2.86	-
Age			
10-19 ans	1595	1.69	0.014
20-29 ans	6407	1.47	<0.001
30-39 ans	12612	1.70	<0.001
40-49 ans*	15905	2.75	-
50-59 ans	20167	3.10	0.044
60-69 ans	21772	3.22	0.007
70-79 ans	20470	2.98	0.18
80-89 ans	13085	2.32	0.026
> 90 ans	2368	2.45	0.348
Canton ^b			
A*	7108	3.32	-
B	10283	2.82	0.059
C	1083	3.32	0.995
D	4307	2.95	0.273
E	344	1.16	0.035
F	10516	1.87	<0.001
G	22349	2.18	<0.001
H	417	3.84	0.569
I	614	1.79	0.042
J	2625	1.64	<0.001
K	723	4.15	0.242
L	609	2.46	0.254
M	11043	5.60	<0.001
N	23530	2.07	<0.001
O	12318	2.26	<0.001
P	6185	3.07	0.418

^a La catégorie de référence est les femmes entre 40 et 49 ans résidant dans le canton A.

^b Elimination des cantons ayant un effectif total inférieure à 300 prescriptions.

Table 8.2. Analyse multivariée de la proportion de prescriptions de deux ou plus AINS^a

Variable indépendante	Odds Ratio	CI OR	P
Sexe			
homme	0.8	0.74-0.86	<0.001
âge			
20-29 ans	0.9	0.58-1.38	0.622
30-39 ans	1.05	0.70-1.58	0.8
40-49 ans	1.72	1.16-2.55	0.007
50-59 ans	1.92	1.30-2.84	0.001
60-69 ans	1.96	1.33-2.90	0.001
70-79 ans	1.77	1.20-2.61	0.004
80-89 ans	1.36	0.91-2.03	0.13
> 90 ans	1.4	0.88-2.22	0.159
Canton^b			
J	0.49	0.35-0.68	<0.001
F	0.58	0.47-0.70	<0.001
N	0.64	0.54-0.75	<0.001
G	0.66	0.57-0.78	<0.001
O	0.68	0.57-0.81	<0.001
M	1.73	1.48-2.02	<0.001

^a La catégorie de référence est les femmes entre 16 et 19 ans résidant dans le canton A.

^b Seuls les cantons avec un OR significativement différent ($p < 0.05$) sont indiqués.

7) RMO-09

«Il n’y a pas lieu, car généralement déconseillé en raison du risque hémorragique, de prescrire un AINS chez un patient sous anti-vitamine K. ou sous héparine ou ticlopidine.»

Introduction :

Les AINS en association avec un anticoagulant ou un antiplaquettaire augmentent le risque de faire des hémorragies gastroduodénales et gastro-intestinales, ou des ulcères gastroduodénaux. (19, 22, 26, 52) Selon une étude cohorte publiée en 2009, le risque relatif ajusté d’hospitalisation due à un saignement gastro-intestinal était de 3,58 ($p < 0,001$) pour la warfarin (un anti-vitamine K) associée à un AINS non-sélectif par rapport à la warfarin seule et de 1,71 ($p = 0,31$) pour la warfarin associée à un inhibiteur de la COX-2 par rapport à la warfarin seule. (61) Une autre étude analysant l’association entre les hospitalisations pour une hémorragie gastro-intestinale chez des patients traités par warfarin et la prise d’AINS dans les 90 jours précédant, a calculée un odd ratio de 1,9 (95% CI, 1,4-3,7) pour les AINS non sélectifs, de 1,7 (95% CI, 1,2-3,6) pour le celecoxib et de 2,4 (95% CI, 1,7-3,6) pour le rofecoxib. (62) De plus, les AINS et l’anti-héparine étant des médicaments hyperkaliémiants, leur prescription simultanée majore le risque d’hyperkaliémie. (52)

En 1998 et 1999 à Enschede (Pays-Bas), 2,5% des patients traités par un dérivé de la coumarine avaient également une prescription d'AINS. (63) Or, d'après les recommandations actuelles, l'association d'AINS et d'anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire est à éviter, voire contre-indiquer dans certaines situations. Par conséquent, il est conseillé d'administrer d'autres analgésiques comme le paracétamol ou des opioïdes. (52) Si leur utilisation s'avère toutefois indispensable, il est recommandé de mettre en place une surveillance clinique et biologique (monitoring de l'International Normalized Ratio, INR) et d'informer le patient des risques liés à cette association de médicaments. (26, 64) Attention toutefois car, bien que le monitoring de l'INR soit recommandé, le fait qu'il se situe dans la zone thérapeutique ne permet pas d'exclure un risque accru d'hémorragie. (52)

Méthode :

Nous considérons comme étant une prescription concomitante, toute prescription d'anti-thrombotique ou anticoagulant ayant lieu dans les deux mois qui précèdent ou suivent la délivrance d'un AINS. Afin d'avoir ces deux 2 mois de recul pour toutes les prescriptions d'AINS, la population étudiée comprend donc les assurés de plus de 16 ans ayant reçu une prescription d'AINS (annexe 2) entre le 01.03.2005 et le 31.10.2006. Nous mesurons la proportion de prescriptions concomitantes d'anti-thrombotique ou anticoagulant (annexe 6) et évaluons l'influence de plusieurs variables : sexe, âge et canton de résidence.

Résultats :

Il y a 103455 prescriptions d'AINS, dont 25% sont associées à une prescription d'anticoagulant ou anti-thrombotique. Cette proportion est significativement plus élevée chez les hommes (29,60% versus 22,16%) et augmente progressivement avec l'âge, avec un minimum de 5,27% entre 20 et 29 ans (table 9.1). Dans le modèle univarié, deux cantons ont un taux de prescriptions concomitantes plus élevé et huit cantons ont un taux plus bas. L'analyse multivariée montre que la proportion de prescriptions concomitantes diminue avec la dose d'AINS prescrite, qu'elle augmente avec l'âge, et que seuls six cantons ont un taux

Table 9.1. Analyse univariée de la proportion de prescriptions d'AC et d'AT ^a

Variable	Effectif total	Proportion d'AC et AT (%)	p
sexe			
M	39546	29.60	<0.001
W*	63909	22.16	-
âge			
16-19 ans	1575	9.90	<0.001
20-29 ans	6244	5.27	<0.001
30-39 ans	11423	6.21	<0.001
40-49 ans	14375	9.86	<0.001
50-59 ans*	18295	19.95	-
60-69 ans	19531	30.90	<0.001
70-79 ans	18326	40.63	<0.001
80-89 ans	11582	44.47	<0.001
> 90 ans	2104	46.29	<0.001
Canton ^b			
A*	6431	30.82	-
B	9624	32.77	0.009
C	1140	32.63	0.223
D	3921	30.25	0.540
F	8971	21.49	<0.001
G	19794	20.82	<0.001
H	483	25.67	0.018
I	532	27.44	0.105
J	2149	24.24	<0.001
K	717	34.03	0.078
L	882	31.07	0.882
M	10403	23.76	<0.001
N	21311	22.49	<0.001
O	10245	25.37	<0.001
P	6104	28.96	0.023
Doses d'AINS (percentile)			
P 25	39499	22.27	-
P 50	21254	23.79	<0.001
P 75	17895	27.77	<0.001
P 100	24807	28.39	<0.001

^a La catégorie de référence est les femmes entre 50 et 59 ans, résidant dans le canton A et dont la dose d'AINS prescrit est inférieure à P 25.

^b Elimination des cantons dont l'effectif total est inférieur à 300 prescriptions.

significativement différent (table 9.2). Nous notons que la dose d'AINS prescrite augmente avec l'âge (graphique 2), ce qui peut être le facteur de confusion permettant d'expliquer qu'il y a plus de prescriptions concomitantes avec la dose prescrite dans l'analyse univariée, alors que ce n'est pas le cas après ajustement sur l'âge et le sexe.

Table 9.2. Analyse multivariée de la proportion de prescriptions d'AC et d'AT^a

Variable indépendante	Odds ratio	CI OR	P
sexe			
M	1.61	1.56-1.66	<0.001
âge			
16-19 ans	0.43	0.36-0.51	<0.001
20-29 ans	0.22	0.20-0.25	<0.001
30-39 ans	0.28	0.25-0.30	<0.001
40-49 ans	0.44	0.41-0.47	<0.001
60-69 ans	1.84	1.75-1.93	<0.001
70-79 ans	2.86	2.73-3.00	<0.001
80-89 ans	3.49	3.31-3.68	<0.001
> 90 ans	3.84	3.49-4.22	<0.001
Canton ^b			
F	0.69	0.65-0.74	<0.001
O	0.7	0.66-0.74	<0.001
G	0.7	0.67-0.74	<0.001
M	0.73	0.69-0.78	<0.001
N	0.77	0.73-0.81	<0.001
J	0.85	0.76-0.96	0.006
Dose d'AINS (percentile)			
P 50	0.9	0.86-0.94	<0.001
P 75	0.94	0.89-0.98	0.002
P 100	0.86	0.82-0.89	<0.001

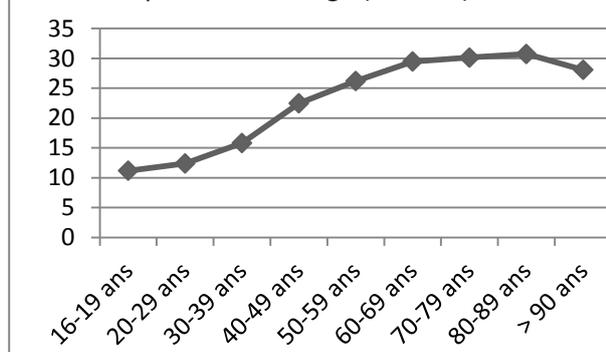
^a La catégorie de référence est les femmes entre 50 et 59 ans, résidant dans le canton A et dont la dose d'AINS prescrite est inférieure à P 25.

^bSeuls les cantons avec un OR significativement différent (<0.05) sont indiqués.

Discussion :

Un quart des prescriptions d'AINS sont associées à une prescription d'anticoagulant ou anti-thrombotique dans les deux mois qui précèdent ou qui suivent. Ce taux est élevé, avec une grande variation en fonction de la tranche d'âge, le taux étant multiplié par neuf chez les plus âgés. Cette évolution du taux perdure dans l'analyse multivariée, qui prend en compte les influences des autres variables. Dans l'analyse multivariée, seuls six cantons ont une proportion de prescriptions concomitantes plus basse, contre huit dans l'analyse univariée. Cela suggère une inhomogénéité des âges ou des doses d'AINS d'un canton à l'autre. Cela est également le cas pour les cantons ayant une proportion plus élevée, avec deux cantons dans l'analyse univariée et aucun dans l'analyse multivariée. Nous pouvons donc dire que les six cantons ayant une proportion significativement différente du canton de référence reflètent un meilleur respect de cette RMO et sont, à l'exception d'un canton, suisse-romands.

Graphique 2. Dose moyenne d'AINS par tranche d'âge (en DDD)



8) RMO-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 par inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, sans les précautions nécessaires.»

Introduction :

La toxicité rénale des AINS se voit particulièrement chez les patients dont la perfusion glomérulaire dépend des prostaglandines rénales, c'est-à-dire lors d'insuffisance fonctionnelle hépatique, rénale ou cardiaque. (52) Les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines rénales ce qui provoque une diminution de la perfusion rénale et peut engendrer une décompensation rénale. (19) Il y a 5% d'effets indésirables rénaux dans la population générale, contre 20% dans la population à risque, c'est-à-dire les personnes âgées en raison d'une insuffisance rénale liée au vieillissement naturel et les patients connus pour une perturbation hémodynamique d'origine cardiovasculaire (décompensation cardiaque), rénale (syndrome néphrotique, insuffisance rénale secondaire à une néphropathie), hépatique (insuffisance hépatique) ou volémique (déshydratation). (64, 65) Les effets indésirables rénaux sont donc plus fréquents chez les personnes âgées, notamment en raison de la diminution du taux de filtration glomérulaire avec l'âge. (26) Les diurétiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II exposent à un risque d'insuffisance rénale fonctionnelle. (52) La prise concomitante d'un AINS et d'un de ces médicaments augmente le risque d'effets indésirables rénaux. (52, 67) Cette association va aussi augmenter le risque d'hyperkaliémie (les diurétiques d'épargne potassique, les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les AINS sont hyperkaliémisants), d'hypertension artérielle (diurétique, IEC, AINS), et de photosensibilité (IEC et AINS). (26, 52, 65) Lors d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste du récepteur à l'angiotensine II, le diclofénac diminue la filtration glomérulaire, le flux urinaire, l'excrétion rénale de potassium et de sodium. (68, 69, 70) Chez les patients hypertendus, la prise d'AINS augmente la pression diastolique de 3,5-5 mmHg. Or, une augmentation de la pression diastolique de 5 mmHg augmente le risque de coronaropathie de 15%, d'infarctus de 30-40% et d'accidents cérébraux de 67%. (71)

Selon les recommandations actuelles, les AINS sont contre-indiqués chez les patients prenant des diurétiques et devraient être évités chez les patients prenant des IEC et des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II. Si l'utilisation d'un AINS s'avère indispensable, il est alors nécessaire de mettre en place une surveillance par la clinique (symptômes de surdosage), la clairance de la créatinine et la prise de tension. De plus, il est important d'informer le patient traité par l'un de ces médicaments des risques de l'automédication d'AINS. (19, 26, 52)

Méthode :

Nous considérons comme prescription concomitante, toute prescription d'IEC, diurétique ou ARA II ayant lieu dans les deux mois qui précèdent ou suivent la délivrance d'un AINS, car nous voulons tenir compte du fait que le patient ne reçoit pas forcément les traitements à la même date. Afin d'avoir ces deux mois de recul pour toutes les prescriptions d'AINS, la population étudiée comprend les assurés de plus de 16 ans ayant reçu une prescription d'AINS (annexe 2) entre le 01.03.2005 et le 31.10.2006. Nous mesurons le taux de prescription concomitante d'IEC, diurétique ou ARA II (annexe 12) et évaluons l'influence de plusieurs variables : sexe, âge et canton de résidence.

Résultats :

Il y a 103455 prescriptions d'AINS, dont 30,49% sont associées à une prescription concomitante d'IEC, diurétique ou ARA II. La proportion de prescriptions concomitantes est plus élevée chez les hommes (31,63% versus 29,78%), augmente fortement avec l'âge dès 30-39 ans et augmente progressivement avec la dose d'AINS prescrite (table 10.1). L'analyse univariée montre deux cantons ayant une proportion significativement plus élevée et huit une proportion plus faible. Par contre, dans l'analyse multivariée, seul un canton a une proportion plus élevée et un canton une proportion plus basse (table 10.2). Le collectif d'assurés étudiés étant le même que pour la RMO précédente, nous savons que la dose moyenne d'AINS augmente avec l'âge.

Table 10.1. Analyse univariée de la proportion de prescriptions d'IEC, diurétique et ARA II^a

Variable	Effectif total	Proportion d'IEC, diurétique et ARA II (%)	p
sexe			
M	39546	31.63	<0.001
W*	63909	29.78	-
âge			
16-19 ans	1575	0.70	<0.001
20-29 ans	6244	0.70	<0.001
30-39 ans	11423	3.20	<0.001
40-49 ans	14375	10.37	<0.001
50-59 ans*	18295	25.90	-
60-69 ans	19531	38.46	<0.001
70-79 ans	18326	51.84	<0.001
80-89 ans	11582	57.66	<0.001
> 90 ans	2104	57.08	<0.001
Canton^b			
A*	6431	33.07	-
B	9624	39.21	<0.001
C	1140	31.75	0.382
D	3921	36.47	<0.001
F	8971	29.84	<0.001
G	19794	26.89	<0.001
H	483	26.71	0.004
I	532	27.26	0.006
J	2149	28.48	<0.001
K	717	36.68	0.052
L	882	30.16	0.084
M	10403	29.65	<0.001
N	21311	27.91	<0.001
O	10245	33.82	0.32
P	6104	28.77	<0.001
Dose d'AINS (percentile)			
P 25*	39499	23.27	-
P 50	21254	28.14	<0.001
P 75	17895	34.99	<0.001
P 100	24807	40.74	<0.001

^aLa catégorie de référence est les femmes entre 50 et 59 ans résidant dans le canton d'Argovie, ayant une prescription d'AINS dont la dose se trouve au percentile P 25.

^bÉlimination des cantons dont l'effectif total est inférieur à 300 prescriptions.

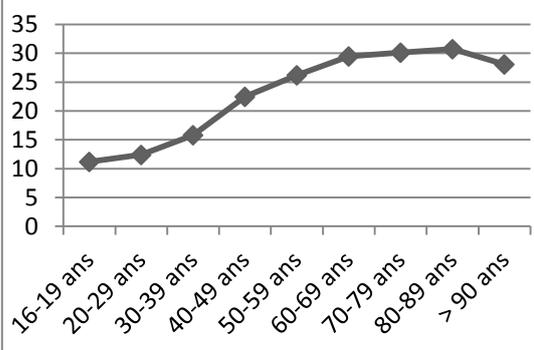
Table 10.2. Analyse multivariée de la proportion de prescriptions d'IEC, diurétique et ARA II^a

Variable indépendante	Odds ratio	CI OR	p
sexe			
M	1.16	1.13-1.20	<0.001
âge			
16-19 ans	0.02	0.01-0.04	<0.001
20-29 ans	0.02	0.02-0.03	<0.001
30-39 ans	0.10	0.09-0.12	<0.001
40-49 ans	0.33	0.31-0.36	<0.001
60-69 ans	1.77	1.70-1.85	<0.001
70-79 ans	3.04	2.91-3.18	<0.001
80-89 ans	3.89	3.70-4.09	<0.001
> 90 ans	3.89	3.54-4.27	<0.001
Canton^b			
F	1.08	1.02-1.14	0.011
B	1.19	1.13-1.26	<0.001
Dose d'AINS (percentile)			
P 50	1.05	1.00-1.10	0.024
P 75	1.16	1.11-1.21	<0.001
P 100	1.34	1.29-1.39	<0.001

^aLa catégorie de référence est les femmes entre 50 et 59 ans résidant dans le canton A, ayant une prescription d'AINS dont la dose est au percentile P25.

^bUniquement les cantons dont la proportion est significativement différente ($p < 0.05$) sont indiqués.

Graphique 3. Dose moyenne d'AINS selon l'âge



Discussion :

Les IEC, diurétiques ou ARA II étant rarement prescrits chez les jeunes, il est normal de constater des taux de prescriptions concomitantes inférieurs à 1% chez les moins de 30 ans. De plus, il nous paraît cohérent que la prescription de ces médicaments augmente avec l'âge, étant donné l'incidence des maladies cardiaques et rénales dans la population âgée. Mais, les taux deviennent très élevés, atteignant plus d'un patient sur deux chez les plus de 70 ans. Ces patients ont également des doses d'AINS plus élevées. Il serait important de sensibiliser les médecins à prescrire avec parcimonie les AINS chez les patients âgés, particulièrement lorsqu'ils sont traités avec des médicaments cardiovasculaires.

9) RMO-11

«Il n'y a pas lieu d'associer un traitement AINS à la corticothérapie sauf dans certaines maladies inflammatoires systémiques évolutives (lupus érythémateux disséminé, angéites nécrosantes, cas résistants de polyarthrite rhumatoïde,...)»

Introduction :

Selon la littérature scientifique, l'administration concomitante d'AINS et de corticostéroïdes augmente la survenue d'événements indésirables gastro-intestinaux comme les hémorragies et les ulcères gastroduodénaux. (19, 22, 26, 72)

Méthode :

Les auteurs de la RMO excluent les maladies inflammatoires systémiques évolutives. On s'attendrait donc à trouver des taux assez bas lors de son contrôle. Mais comme nous ne les avons pas éliminées dans notre étude, nous accepterons un petit taux de prescriptions concomitantes d'AINS et corticothérapie. Nous définissons une prescription concomitante comme étant une prescription de corticothérapie ayant lieu dans les deux mois qui précèdent ou suivent une prescription d'AINS. Afin d'avoir au moins deux mois de recul pour toutes les prescriptions d'AINS, la population étudiée comprend les assurés de plus de 16 ans ayant reçu une prescription d'AINS (annexe 2) entre le 01.03.2005 et le 31.10.2006. Nous mesurons la proportion de prescriptions d'AINS pour lesquelles nous observons une prescription concomitante de corticothérapie (annexe 5) et évaluons l'influence de plusieurs variables : sexe, âge et canton de résidence.

Résultats :

Il y a 103455 prescriptions d'AINS, dont 5,26% sont associées à une corticothérapie. La moyenne des DDD d'AINS est plus élevée lors de prescriptions concomitantes de corticothérapie (25,20 DDD versus 27,66). La proportion de prescriptions concomitantes de corticothérapie n'est pas significativement différente selon le sexe (table 11.1). Elle varie légèrement, mais toutefois de manière significative selon l'âge, avec son maximum entre 70 et 79 ans. Selon l'analyse univariée, la proportion de prescriptions de corticothérapie est significativement plus élevée dans un seul canton et plus faible dans cinq cantons. Dans l'analyse multivariée, un canton supplémentaire montre également une proportion plus élevée (table 11.2). Ces différences de proportion de prescriptions de corticothérapie suivant le canton et la moyenne d'âge par canton ne sont pas corrélées (annexe 13). La proportion augmente également avec la dose d'AINS prescrite, mais s'abaisse un peu dans les doses les plus élevées (percentile 100).

Discussion :

Le taux de prescriptions concomitantes d'AINS et de corticothérapie n'est pas élevé. L'augmentation de la dose d'AINS lors de prescriptions concomitantes suggère qu'il s'agit de maladies particulièrement sévères, car elles nécessitent à la fois des doses élevées d'AINS et la prise d'une corticothérapie. L'augmentation des taux de prescriptions de corticothérapie en fonction de l'âge peut être causée par l'augmentation de la prévalence de maladies graves et difficilement contrôlables ou par l'apparition de comorbidités dans ces tranches d'âge. En effet, le lupus érythémateux apparaît vers 20-40 ans et la polyarthrite rhumatoïde a son pic de prévalence vers 40 ans, ce qui correspond au début de l'augmentation des taux de prescriptions de corticothérapie. Il y a d'avantage de cantons ayant une proportion de prescriptions de corticothérapie plus basse que le canton de référence, que de cantons ayant une proportion plus élevée. Seuls deux cantons (suisse-romands) ont une proportion plus élevée que le canton de référence.

Nous signalons que, potentiellement, tout renouvellement d'une prescription d'AINS à moins de deux mois peut engendrer une surévaluation des résultats. C'est-à-dire qu'un assuré ayant reçu deux prescriptions d'AINS et une de corticothérapie en l'espace de deux mois comptabilise deux prescriptions concomitantes d'AINS et corticothérapie. Nous ne savons pas la part d'influence de cette surévaluation.

Table 11.1 Analyse univariée de la proportion de prescriptions de corticothérapie ^a

Variable	Effectif total	Proportion de corticothérapie (%)	P
Sexe			
M	39546	5.29	0.749
W*	63909	5.24	-
Âge			
16-19 ans	1575	2.03	<0.001
20-29 ans	6244	2.03	<0.001
30-39 ans	11423	3.83	<0.001
40-49 ans	14375	5.11	0.018
50-59 ans*	18295	5.71	-
60-69 ans	19531	5.94	0.346
70-79 ans	18326	6.29	0.02
80-89 ans	11582	5.55	0.559
> 90 ans	2104	5.13	0.276
Canton^b			
A*	6431	5.64	-
B	9624	5.77	0.744
C	1140	3.60	0.005
D	3921	3.83	<0.001
F	8971	3.50	<0.001
G	19794	6.18	0.115
H	483	6.21	0.604
I	532	6.58	0.373
J	2149	6.24	0.31
K	717	5.16	0.593
L	882	5.56	0.914
M	10403	5.90	0.487
N	21311	3.77	<0.001
O	10245	7.74	<0.001
P	6104	4.08	<0.001
Dose d'AINS (percentile)			
P 25*			-
P 50			<0.001
P 75			<0.001
P 100			<0.001

^aLa catégorie de référence est les femmes entre 50 et 59 ans résidant dans le canton A, ayant une prescription d'AINS dont la dose est inférieure au percentile P 25.

^bElimination des cantons dont l'effectif total est inférieur à 300 prescriptions.

Table 11.2. Analyse multivariée de la proportion de prescriptions de corticothérapie^a

Variable	Odds ratio	CI OR	P
Sexe			
W	0.98	0.93-1.03	0.481
âge			
16-19 ans	0.38	0.26-0.53	<0.001
20-29 ans	0.36	0.30-0.44	<0.001
30-39 ans	0.67	0.60-0.76	<0.001
40-49 ans	0.90	0.81-0.99	0.036
60-69 ans	1.02	0.94-1.11	0.616
70-79 ans	1.08	0.99-1.18	0.067
80-89 ans	0.95	0.86-1.05	0.317
> 90 ans	0.88	0.72-1.08	0.212
Canton ^b			
F	0.63	0.54-0.74	<0.001
C	0.64	0.46-0.89	0.008
D	0.67	0.55-0.81	<0.001
N	0.69	0.61-0.79	<0.001
P	0.74	0.63-0.88	<0.001
G	1.16	1.02-1.31	0.016
O	1.41	1.24-1.60	<0.001
Dose d'AINS (percentile)			
P 50	1.12	1.04-1.21	0.004
P 75	1.22	1.13-1.32	<0.001
P 100	1.11	1.03-1.19	0.006

^aLa catégorie de référence est les femmes de 50 à 59 ans, résidant dans le canton A et ayant une prescription d'AINS dont la dose inférieure au percentile P 25.

^bSeuls les cantons avec un OR significativement différente ($p < 0.05$) sont indiqués.

Conclusion

Nos résultats suggèrent qu'en Suisse, les AINS sont fréquemment prescrits à des doses élevées, ou pendant trop longtemps et associés à d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque d'effets secondaires, particulièrement chez les sujets les plus âgés. De plus, il semble y avoir une sous-utilisation des protecteurs gastriques chez les patients à risques. Il est rare que les médecins prescrivent plusieurs AINS ou une corticothérapie concomitante. Et il y a moins de prescriptions d'AINS au troisième trimestre de la grossesse que dans la littérature.

Parmi les hommes ayant reçu une prescription d'AINS, on retrouve des proportions de prescriptions concomitantes d'anticoagulant ou anti-thrombotique et d'IEC, diurétique ou ARA II plus élevées que chez les femmes. Ils ont également d'avantage de prescriptions à dose excessive. Par contre, les femmes ont plus de prescriptions de plusieurs AINS et reçoivent plus souvent des protecteurs gastriques.

Globalement, les RMO paraissent de moins en moins respectées avec l'âge. Ceci peut s'expliquer par la fréquence accrue des comorbidités avec l'âge et donc la nécessité d'une polymédication. Par conséquent, une certaine variation des taux avec l'âge est acceptable. Toutefois, plusieurs taux nous semblent trop élevés : plus de deux tiers de prescriptions de plus de 14 DDD chez les assurés de plus de 60 ans, plus de 40% de prescriptions concomitantes d'anticoagulant ou anti-thrombotique dès 70 ans et plus de la moitié ont une prescription concomitante d'IEC, diurétique ou ARA II à partir de 70 ans. A l'inverse, moins de la moitié des patients de plus de 70 ans ont une prescription concomitante de protecteurs gastriques. Nous pensons que cette recommandation, qui cherche à diminuer les prescriptions inutiles de protecteurs gastriques, est contestable, car elle pourrait mener à une sous-utilisation de ces médicaments.

Les cantons suisse-romands ont plus souvent des taux significativement différents du canton de référence par rapport aux cantons suisse-allemands. Cela peut refléter une plus grande homogénéité dans la pratique médicale en Suisse-Allemande. Il y a de grandes variations inter-cantoniales dans la prescription de doses d'AINS excédant 14 DDD et de doses trop élevées. Ces variations se constatent également dans la prescription d'AINS multiples, ainsi que lors de prescriptions concomitantes de protecteurs gastriques, d'anticoagulant, d'antithrombotique et de corticothérapie. L'impossibilité de mettre en évidence d'autres variables d'ajustement, tel que les diagnostics ambulatoires ou la gravité des maladies et des symptômes, ne nous permet pas de conclure à un problème de qualité. Toutefois, ces variations inter-cantoniales suggèrent que certaines pratiques pourraient être améliorées.

Notre étude montre que les données de prescriptions ambulatoires, récoltées de routine, permettent de suivre la plupart des RMO. Toutefois, il est actuellement difficile de fixer des taux recommandés en l'absence de données dans la littérature. Nos résultats prennent en compte uniquement les AINS prescrits et la part d'automédication dans la consommation de ces médicaments n'est probablement pas négligeable.

Bibliographie

1. Wuilleumier M, Pellegrini S, Jeanrenaud C. Déterminants et évolution des coûts du système de santé en Suisse. Revue de la littérature et projections à l'horizon 2030. Office fédérale de la statistique (OFS). Neuchâtel, 2007.
2. Morger M. Coût et financement du système de santé. Résultats détaillés 2007 et évolution récente. Office fédéral de la statistique. Neuchâtel, 2009.
3. PANORAMA. Office fédéral de la statistique. Février 2010.
4. Office Fédéral de la Statistique (2005). Coûts du système de santé et démographie, Coûts détails par âge en 2002 et évolution sur la période 1985-2002. Office fédéral de la statistique. Neuchâtel
5. Office fédéral de la santé publique (OFSP). Le secteur suisse de la santé. Structure. Prestataires de services. Loi sur l'assurance-maladie. Berne 2005
6. Eco-Santé OCDE 2010. Juin 2010.
7. Wennberg JE. Dealing with medical practice variations : a proposal for action. Health Affairs 1984;3(82):6-32
8. Eisenberg JM. Doctor's decisions and the cost of medical care. Health Administration Press Perspectives. Michigan : 1986
9. Widmer D, Herzig L, Bischoff T. Complexité, médecine générale et réformes des systèmes de santé. Rev med Suisse 2011;7:1883-7
10. Les références médicales opposables. Abc-med, la trousse à outils du médecin. [Internet] Dernière mise à jour le 25 juin 1999.[cité en octobre 2010]. Disponible : <http://mach02.chez.com/>
11. Allemand H, Jourdan MF. Sécurité sociale et références médicales opposables. Rev Med Ass Maladie 2000;3:47-53
12. La Pape A, Sermet C. Les références médicales opposables sur le médicament: bilan de trois années d'application. Questions d'économie et de santé 1998:14
13. La Revue Prescrire. Convention: RMO, le retour ? La Revue Prescrire 2001;31(215):222
14. Durieux P, Chaix-Couturier C, Durand-Zaleski I, Ravaut P. From clinical recommendations to mandatory practice: The introduction of Regulatory Practice Guidelines in the French Healthcare System. International Journal of Technology Assessment in Health Care 2002;16(4):969-975
15. La Revue Prescrire. Convention. Les références médicales opposables (suite). La Revue Prescrire 1998;18(189):785
16. Castel P, Robelet M. Comment rationaliser sans standardiser la médecine ? Production et usage des recommandations de pratiques médicales. Journal d'Economie Médicale 2009 ;27(3):98-115
17. La Revue Prescrire. Les RMO applicables en 1997. La Revue Prescrire 1997;17(175):508-23
18. Wirth HP, Hürlimann R, Flückiger T. Les AINS et les inhibiteurs des COX-2 : principaux effets indésirables. Forum Med Suisse 2006;6:284-90.
19. Compendium suisse des médicaments.[Internet, cité en juillet 2011] Disponible : www.kompendium.ch
20. Steuerwald M, Meier R. Troubles peptiques (2^e partie) : Ulcères peptiques. Forum Med Suisse 2003;42:1008-12
21. Merle V, Thieffin G, Czernichow P. Epidémiologie des complications gastro-duodénales associées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Gastroentérologie clinique et biologique 2004;28:C27-36
22. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of non steroidal anti inflammatory drugs. The New England Journal of Medicine 1999;340(24):1888-99
23. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2010. Oslo, 2009.
24. Office fédéral de la statistique, Section de la santé. Statistiques des établissements de santé (soins intra-muros). La protection des données dans la statistique médicale. 1997

25. Garner SE, Fidan D, Frankish RR, Judd M, Shea B, Towheed T et al. Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;4
26. Barkin RL, M Beckerman, SL Blum, FM Clark, EK Koh, DS Wu. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) be prescribed to the older adult? *Drugs Aging* 2010;27(10):775-89
27. Towheed T, Maxwell L, Judd M, Catton M, Hochberg MC, Wells GA. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;1
28. Häuselmann HJ, Hedbom E. De la pathogénèse de l'arthrose aux recommandations thérapeutiques et à la substitution de cartilage. *Forum med suisse* 2002;25:610-5
29. Collège Français des Enseignants en Rhumatologie (COFER). *Rhumatologie*. Paris: Masson; 2002
30. Mazières B, Cantagrel A, Laroche M, Constantin A. *Guide pratique de rhumatologie*. Paris: Masson; 2002
31. Bantoux D. *Le livre de l'interne. Rhumatologie*. Paris : Flammarion Medecine-Sciences; 2002
32. Revaz S, Dudler J. Les arthrites réactionnelles. *Revue Médicale Suisse* [Internet]. 2006 [cité en octobre 2010];57. Disponible : <http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=31107>
33. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*. Sixteenth Edition. United States : The Mc-Graw-Hill Companies; 2005
34. National Institute for Health and Clinical Excellence. The management of rheumatoid arthritis in adults. Clinical guideline 79. London: NICE [Internet]; 2009 [cité en octobre 2010]. Disponible : www.nice.org.uk/CG79
35. Cherkin DC, Wheeler KJ, Barlow W, Deyo RA. Medication use for low back pain in primary care. *Spine* 1998 march;23(5):607-14
36. Roelofs PDDM, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJPM, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1
37. Antonini Revaz S, Morabia A, Goehring C, Stalder H. Evaluation de la prescription médicamenteuse de la polyclinique de médecine de Genève en 1997. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:1935-7
38. National Institute for Health and Clinical Excellence. Low back pain : Early management of persistent non-specific low back pain. London : NICE; may 2009. www.nice.org.uk/CG88fullguideline
39. Airaksinen O, Grox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klaber-Moffett J, Kovacs F. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006;15(Suppl.2):S192-S300
40. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med* 2001 february;344(5):363-70
41. Kinkade S. Evaluation and treatment of acute low back pain. *Am Fam Physician*;75:1181-8
42. Hamilton J. Acute back pain. *Medicine* 2009 January;37(1):17-22
43. Ka Leung Chan F, Wai Sun Wong V, Yee Suen B, Che Yuen Wu J, Yuet Ling Ching J, Cheung Tsui Hung L, et al. Combination of cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk : a double-blind, randomised trial. *The Lancet* 2007;369:1621-6
44. Rahme E, Bernatsky S. NSAIDs and risk of lower gastrointestinal bleeding. *The Lancet* 2010;376(9736):146-8
45. Balsan D, Chambaretaud S. Les ventes d'antiacides et d'antiulcéreux depuis 20 ans : substitution en faveur des médicaments les plus récents. *Etudes et résultats*. Direction de la Recherche des Etudes de l'Evaluation Statistique (DREES) [Internet] 2002 [cité en novembre 2010];172 Disponible : www.sante.gouv.fr
46. Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, Davis B, Shapiro D, Brett C, et al. Stratifying the Risk of NSAID-Related Upper Gastrointestinal Clinical Events : Results of Double-Blind Outcomes Study in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Gastroenterology* 2002;123:1006-12
47. DK Li, L Liu, R Odouli. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368
48. La revue prescrire, AINS en début de grossesse et risque de fausse couche, *La Revue Prescrire* Mars 2007;27(281):192-3

49. Prescrire redaction, AINS, IEC, sartans, isotrétinoïne. Encore trop de grossesses exposées La Revue Prescrire 2009 ; 29 (313) : 831
50. Afssaps. Lettre aux professionnels de santé. Rappel sur la contre-indication des AINS à partir du début du 6^{ème} mois de la grossesse, quelle que soit la voie d'administration. Février 2009:2 pages
51. Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Bérard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. Birth Defects Research (Part B) 2006;77:268-79
52. La revue prescrire. Interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. La revue prescrire 2009;29(314):127-30
53. Société Suisse de Rhumatologie, Recommandations, Traitement antirhumatismal pendant la grossesse, Société Suisse de Rhumatologie [Internet] 2010 [cité en janvier 2011]. Disponible : http://www.rheuma-net.ch/xwiki/bin/download/Content_attachments/FileBaseDoc/traitement-antirhumatismal-grossesse-04-2010.pdf
54. La revue prescrire, AINS en début de grossesse et risque de fausse couche, La Revue Prescrire Mars 2007;27(281):192-3
55. Hurault C, Lacroix I, Bourrel R, Montastruc JL, Damase-Michel C. Prescriptions et délivrances d'anti-inflammatoires non stéroïdiens après le 6^{ème} mois de grossesse : impact d'une lettre d'information envoyée par les autorités de santé [Writing and dispensing of NSAID prescriptions in late pregnancy : impact of health authorities'advice]. La Presse Médicale 2008;37(5 Pt 1):767-74
56. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Giéstrap III LC, Wenstrom KD. Williams obstetrics. 22^e éd. United States of America : McGraw-Hill Companies ; 2005
57. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. 5^e éd. Baltimore : Williams & Wilkins ; 1998
58. Muench MV, Baschat AA, Kopelman J, Harman CR. Indomethacin therapy initiated before 24 weeks of gestation for the prevention of preterm birth. Obstet Gynecol 2003;101(4s):65S
59. Loudon JA, Groom KM, Bennett PR. Prostaglandin inhibitors in preterm labour. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003;17(5):731-44
60. Office fédéral de la statistique [Internet, cité en avril 2011] Disponible : <http://www.bfs.admin.ch>
61. Cheetham TG, Levy G, Niu F, Bixler F. Gastrointestinal safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs and selective cyclooxygénase-2 inhibitors in patients on warfarin. The Annals of Pharmacotherapy 2009 november;43:1765-73
62. Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of Upper Gastrintestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. Arch Intern Med 2005;165:189-92
63. Knijff-Dutmer EAJ, Schut GE, van de Laar MAFJ. Concomitant coumarin-NSAID therapy and risk for bleeding. Ann Pharmacother 2003;37:12-6
64. Affaps. Mise au point sur le bon usage des médicaments anti-vitamine K (AVK). [Internet] Avril 2009.[cité en novembre 2010] disponible : http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/5e41e9188c8a23330bc0f0461821d691.pdf
65. Martina P-Y, Desmeules J. La toxicité rénale des inhibiteurs sélectifs des cyclooxygénases-2 diffère-t-elle des anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques ? Forum Med Suisse No 35 2001 août:868-74
66. Dubois B, Rorive G. Effets des inhibiteurs sélectif de la cyclooxygénase 2 sur la fonction rénale et l'équilibre hydro-électrolytique. Revue Médicale Suisse [Internet cité en mai 2011]. Disponible : revue.medhyg.ch/article.php3?sid=21575
67. La Revue Prescrire, IEC ou Sartan + Diurétique + AINS : Gare !, La Revue Prescrire 2007;27(279):22
68. Juhlin T, Erhardt LR, Ottosson H, Jönsson BAG, Höglund P. Treatments with losartan or enalapril are equally sensitive to deterioration in renal function from cyclooxygenase inhibition. European Journal of Heart Failure 2007;9:191-196

69. Juhlin T, Björkman S, Gunnarsson B, Fyge A, Roth B, Höglund P. Acute administration of diclofenac, but possibly not long term low dose aspirin, causes detrimental renal effects in heart failure patients treated with ACE-inhibitors. *The European Journal of Heart Failure* 2004;6:909-16
70. Juhlin t, Björkman S, Höglund P. Cyclooxygenase inhibition causes marked impairment of renal function in elderly subjects treated with diuretics and ACE-inhibitors. *The European Journal of Heart Failure* 2005;7:1049-56
71. Meune C, Mourad JJ, Bergmann JF, Spaulding C. Interaction between cyclooxygenase and the rennin-angiotensin-aldosterone system : rational and clinical relevance. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2003 september;4(3):149-54
72. Stockley I. *Drug interaction*. 4^e éd. London : The Pharmaceutical Press ; 1996 : p.601
73. Livio F, Buclin T, Biollaz J, *Pharmacovigilance-Pharmaco-épidémiologie*. *Revue Médicale Suisse* 2006;48

Annexes

Annexe 1 : liste des codes CIM10 des rhumatismes inflammatoires (RMO 1)

M053	Polyarthrite rhumatoïde avec atteinte d'autres organes et appareils
M0530	Polyarthrite rhumatoïde avec atteinte d'autres organes et appareils, sièges multiples
M0531	Polyarthrite rhumatoïde avec atteinte d'autres organes et appareils, articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale et sterno-claviculaire
M0532	Polyarthrite rhumatoïde avec atteinte d'autres organes et appareils, articulation du coude
M0533	Polyarthrite rhumatoïde avec atteinte d'autres organes et appareils, articulation du poignet
M0534	Polyarthrite rhumatoïde avec atteinte d'autres organes et appareils, articulations entre les os du carpe, du métacarpe et des doigts de la main
M0535	Polyarthrite rhumatoïde avec atteinte d'autres organes et appareils, articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0536	Polyarthrite rhumatoïde avec atteinte d'autres organes et appareils, articulation du genou
M0537	Polyarthrite rhumatoïde avec atteinte d'autres organes et appareils, articulations de la cheville et du pied
M0538	Polyarthrite rhumatoïde avec atteinte d'autres organes et appareils, autres articulations
M0539	Polyarthrite rhumatoïde avec atteinte d'autres organes et appareils, siège non précisé
M058	Autres polyarthrites rhumatoïdes séropositives
M0580	Autres polyarthrites rhumatoïdes séropositives, sièges multiples
M0581	Autres polyarthrites rhumatoïdes séropositives, articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale et sterno-claviculaire
M0582	Autres polyarthrites rhumatoïdes séropositives, articulation du coude
M0583	Autres polyarthrites rhumatoïdes séropositives, articulation du poignet
M0584	Autres polyarthrites rhumatoïdes séropositives, articulations entre les os du carpe, du métacarpe et des doigts de la main
M0585	Autres polyarthrites rhumatoïdes séropositives, articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0586	Autres polyarthrites rhumatoïdes séropositives, articulation du genou
M0587	Autres polyarthrites rhumatoïdes séropositives, articulations de la cheville et du pied
M0588	Autres polyarthrites rhumatoïdes séropositives, autres articulations
M0589	Autres polyarthrites rhumatoïdes séropositives, siège non précisé
M059	Polyarthrite rhumatoïde séropositive, sans précision
M0590	Polyarthrite rhumatoïde séropositive, sans précision, sièges multiples
M0591	Polyarthrite rhumatoïde séropositive, sans précision, articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale et sterno-claviculaire
M0592	Polyarthrite rhumatoïde séropositive, sans précision, articulation du coude
M0593	Polyarthrite rhumatoïde séropositive, sans précision, articulation du poignet
M0594	Polyarthrite rhumatoïde séropositive, sans précision, articulations entre les os du carpe, du métacarpe et des doigts de la main
M0595	Polyarthrite rhumatoïde séropositive, sans précision, articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0596	Polyarthrite rhumatoïde séropositive, sans précision, articulation du genou

M0597	Polyarthrite rhumatoïde séropositive, sans précision, articulations de la cheville et du pied
M0598	Polyarthrite rhumatoïde séropositive, sans précision, autres articulations
M0599	Polyarthrite rhumatoïde séropositive, sans précision, siège non précisé
M060	Polyarthrite rhumatoïde séronégative
M0600	Polyarthrite rhumatoïde séronégative, sièges multiples
M0601	Polyarthrite rhumatoïde séronégative, articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale et sterno-claviculaire
M0602	Polyarthrite rhumatoïde séronégative, articulation du coude
M0603	Polyarthrite rhumatoïde séronégative, articulation du poignet
M0604	Polyarthrite rhumatoïde séronégative, articulations entre les os du carpe, du métacarpe et des doigts de la main
M0605	Polyarthrite rhumatoïde séronégative, articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0606	Polyarthrite rhumatoïde séronégative, articulation du genou
M0607	Polyarthrite rhumatoïde séronégative, articulations de la cheville et du pied
M0608	Polyarthrite rhumatoïde séronégative, autres articulations
M0609	Polyarthrite rhumatoïde séronégative, siège non précisé
M068	Autres polyarthrites rhumatoïdes précisées
M0680	Autres polyarthrites rhumatoïdes précisées, sièges multiples
M0681	Autres polyarthrites rhumatoïdes précisées, articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale et sterno-claviculaire
M0682	Autres polyarthrites rhumatoïdes précisées, articulation du coude
M0683	Autres polyarthrites rhumatoïdes précisées, articulation du poignet
M0684	Autres polyarthrites rhumatoïdes précisées, articulations entre les os du carpe, du métacarpe et des doigts de la main
M0685	Autres polyarthrites rhumatoïdes précisées, articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0686	Autres polyarthrites rhumatoïdes précisées, articulation du genou
M0687	Autres polyarthrites rhumatoïdes précisées, articulations de la cheville et du pied
M0688	Autres polyarthrites rhumatoïdes précisées, autres articulations
M0689	Autres polyarthrites rhumatoïdes précisées, siège non précisé
M069	Polyarthrite rhumatoïde, sans précision
M0690	Polyarthrite rhumatoïde, sans précision, sièges multiples
M0691	Polyarthrite rhumatoïde, sans précision, articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale et sterno-claviculaire
M0692	Polyarthrite rhumatoïde, sans précision, articulation du coude
M0693	Polyarthrite rhumatoïde, sans précision, articulation du poignet
M0694	Polyarthrite rhumatoïde, sans précision, articulations entre les os du carpe, du métacarpe et des doigts de la main
M0695	Polyarthrite rhumatoïde, sans précision, articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0696	Polyarthrite rhumatoïde, sans précision, articulation du genou
M0697	Polyarthrite rhumatoïde, sans précision, articulations de la cheville et du pied
M0698	Polyarthrite rhumatoïde, sans précision, autres articulations
M0699	Polyarthrite rhumatoïde, sans précision, siège non précisé
M070	Arthropathie psoriasique distale interphalangienne
M0700	Arthropathie psoriasique distale interphalangienne, sièges multiples
M0704	Arthropathie psoriasique distale interphalangienne, main
M0707	Arthropathie psoriasique distale interphalangienne, pied
M0709	Arthropathie psoriasique distale interphalangienne, siège non précisé
M072	Spondylite psoriasique
M0720	Spondylite psoriasique, sièges multiples
M0729	Spondylite psoriasique, siège non précisé
M073	Autres arthropathies psoriasiques
M0730	Autres arthropathies psoriasiques, sièges multiples

M0731	Autres arthropathies psoriasiques, articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale et sterno-claviculaire
M0732	Autres arthropathies psoriasiques, articulation du coude
M0733	Autres arthropathies psoriasiques, articulation du poignet
M0734	Autres arthropathies psoriasiques, articulations entre les os du carpe, du métacarpe et des doigts de la main
M0735	Autres arthropathies psoriasiques, articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0736	Autres arthropathies psoriasiques, articulation du genou
M0737	Autres arthropathies psoriasiques, articulations de la cheville et du pied
M0738	Autres arthropathies psoriasiques, autres articulations sauf vertébrales
M0739	Autres arthropathies psoriasiques, siège non précisé
M074	Arthropathie au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale]
M0740	Arthropathie au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale], sièges multiples
M0741	Arthropathie au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale], articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale et sterno-claviculaire
M0742	Arthropathie au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale], articulation du coude
M0743	Arthropathie au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale], articulation du poignet
M0744	Arthropathie au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale], articulations entre les os du carpe, du métacarpe et des doigts de la main
M0745	Arthropathie au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale], articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0746	Arthropathie au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale], articulation du genou
M0747	Arthropathie au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale], articulations de la cheville et du pied
M0748	Arthropathie au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale], autres articulations
M0749	Arthropathie au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale], siège non précisé
M075	Arthropathie au cours de colite ulcéreuse
M0750	Arthropathie au cours de colite ulcéreuse, sièges multiples
M0751	Arthropathie au cours de colite ulcéreuse, articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale et sterno-claviculaire
M0752	Arthropathie au cours de colite ulcéreuse, articulation du coude
M0753	Arthropathie au cours de colite ulcéreuse, articulation du poignet
M0754	Arthropathie au cours de colite ulcéreuse, articulations entre les os du carpe, du métacarpe et des doigts de la main
M0755	Arthropathie au cours de colite ulcéreuse, articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0756	Arthropathie au cours de colite ulcéreuse, articulation du genou
M0757	Arthropathie au cours de colite ulcéreuse, articulations de la cheville et du pied
M0758	Arthropathie au cours de colite ulcéreuse, autres articulations
M0759	Arthropathie au cours de colite ulcéreuse, siège non précisé
M076	Autres arthropathies entéropathiques
M0760	Autres arthropathies entéropathiques, sièges multiples
M0761	Autres arthropathies entéropathiques, articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale et sterno-claviculaire
M0762	Autres arthropathies entéropathiques, articulation du coude
M0763	Autres arthropathies entéropathiques, articulation du poignet
M0764	Autres arthropathies entéropathiques, articulations des os du carpe, du métacarpe et des doigts de la main
M0765	Autres arthropathies entéropathiques, articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0766	Autres arthropathies entéropathiques, articulation du genou

M0767	Autres arthropathies entéropathiques, articulations de la cheville et du pied
M0768	Autres arthropathies entéropathiques, autres articulations
M0769	Autres arthropathies entéropathiques, siège non précisé
M080	Polyarthrite rhumatoïde juvénile
M0800	Polyarthrite rhumatoïde juvénile, sièges multiples
M0801	Polyarthrite rhumatoïde juvénile, articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale et sterno-claviculaire
M0802	Polyarthrite rhumatoïde juvénile, articulation du coude
M0803	Polyarthrite rhumatoïde juvénile, articulation du poignet
M0804	Polyarthrite rhumatoïde juvénile, articulations entre les os du carpe, du métacarpe et des doigts de la main
M0805	Polyarthrite rhumatoïde juvénile, articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0806	Polyarthrite rhumatoïde juvénile, articulation du genou
M0807	Polyarthrite rhumatoïde juvénile, articulations de la cheville et du pied
M0808	Polyarthrite rhumatoïde juvénile, autres articulations
M0809	Polyarthrite rhumatoïde juvénile, siège non précisé
M081	Spondylarthrite ankylosante juvénile
M0810	Spondylarthrite ankylosante juvénile, sièges multiples
M0819	Spondylarthrite ankylosante juvénile, siège non précisé
M082	Polyarthrite juvénile avec début systémique
M0820	Polyarthrite juvénile avec début systémique, sièges multiples
M0821	Polyarthrite juvénile avec début systémique, articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale et sterno-claviculaire
M0822	Polyarthrite juvénile avec début systémique, articulation du coude
M0823	Polyarthrite juvénile avec début systémique, articulation du poignet
M0824	Polyarthrite juvénile avec début systémique, articulations entre les os du carpe, du métacarpe et des doigts de la main
M0825	Polyarthrite juvénile avec début systémique, articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0826	Polyarthrite juvénile avec début systémique, articulation du genou
M0827	Polyarthrite juvénile avec début systémique, articulations de la cheville et du pied
M0828	Polyarthrite juvénile avec début systémique, autres articulations sauf vertébrales
M0829	Polyarthrite juvénile avec début systémique, siège non précisé
M083	Polyarthrite juvénile (séronégative)
M0830	Polyarthrite juvénile (séronégative), sièges multiples
M0831	Polyarthrite juvénile (séronégative), articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale et sterno-claviculaire
M0832	Polyarthrite juvénile (séronégative), articulation du coude
M0833	Polyarthrite juvénile (séronégative), articulation du poignet
M0834	Polyarthrite juvénile (séronégative), articulations entre les os du carpe, du métacarpe et des doigts de la main
M0835	Polyarthrite juvénile (séronégative), articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0836	Polyarthrite juvénile (séronégative), articulation du genou
M0837	Polyarthrite juvénile (séronégative), articulations de la cheville et du pied
M0838	Polyarthrite juvénile (séronégative), autres articulations
M0839	Polyarthrite juvénile (séronégative), siège non précisé
M084	Polyarthrite pauci-articulaire juvénile
M0840	Polyarthrite pauci-articulaire juvénile, sièges multiples
M0841	Polyarthrite pauci-articulaire juvénile, articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale et sterno-claviculaire
M0842	Polyarthrite pauci-articulaire juvénile, articulation du coude
M0843	Polyarthrite pauci-articulaire juvénile, articulation du poignet

M0844	Polyarthrite pauci-articulaire juvénile, articulations entre les os du carpe, du métacarpe et des doigts de la main
M0845	Polyarthrite pauci-articulaire juvénile, articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0846	Polyarthrite pauci-articulaire juvénile, articulation du genou
M0847	Polyarthrite pauci-articulaire juvénile, articulations de la cheville et du pied
M0848	Polyarthrite pauci-articulaire juvénile, autres articulations
M0849	Polyarthrite pauci-articulaire juvénile, siège non précisé
M088	Autres polyarthrites juvéniles
M0880	Autres polyarthrites juvéniles, sièges multiples
M0881	Autres polyarthrites juvéniles, articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale et sterno-claviculaire
M0882	Autres polyarthrites juvéniles, articulation du coude
M0883	Autres polyarthrites juvéniles, articulation du poignet
M0884	Autres polyarthrites juvéniles, articulations entre les os du carpe, du métacarpe et des doigts de la main
M0885	Autres polyarthrites juvéniles, articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0886	Autres polyarthrites juvéniles, articulation du genou
M0887	Autres polyarthrites juvéniles, articulations de la cheville et du pied
M0888	Autres polyarthrites juvéniles, autres articulations
M0889	Autres polyarthrites juvéniles, siège non précisé
M089	Polyarthrite juvénile, sans précision
M0890	Polyarthrite juvénile, sans précision, sièges multiples
M0891	Polyarthrite juvénile, sans précision, articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale et sterno-claviculaire
M0892	Polyarthrite juvénile, sans précision, articulation du coude
M0893	Polyarthrite juvénile, sans précision, articulation du poignet
M0894	Polyarthrite juvénile, sans précision, articulations entre les os du carpe, du métacarpe et des doigts de la main
M0895	Polyarthrite juvénile, sans précision, articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0896	Polyarthrite juvénile, sans précision, articulation du genou
M0897	Polyarthrite juvénile, sans précision, articulations de la cheville et du pied
M0898	Polyarthrite juvénile, sans précision, autres articulations
M0899	Polyarthrite juvénile, sans précision, siège non précisé
M090	Polyarthrite juvénile au cours de psoriasis
M0900	Polyarthrite juvénile au cours de psoriasis, sièges multiples
M0901	Polyarthrite juvénile au cours de psoriasis, articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale et sterno-claviculaire
M0902	Polyarthrite juvénile au cours de psoriasis, articulation du coude
M0903	Polyarthrite juvénile au cours de psoriasis, articulation du poignet
M0904	Polyarthrite juvénile au cours de psoriasis, articulations entre les os du carpe, du métacarpe et des doigts de la main
M0905	Polyarthrite juvénile au cours de psoriasis, articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0906	Polyarthrite juvénile au cours de psoriasis, articulation du genou
M0907	Polyarthrite juvénile au cours de psoriasis, articulations de la cheville et du pied
M0908	Polyarthrite juvénile au cours de psoriasis, autres articulations
M0909	Polyarthrite juvénile au cours de psoriasis, siège non précisé
M091	Polyarthrite juvénile au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale]
M0910	Polyarthrite juvénile au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale], sièges multiples
M0911	Polyarthrite juvénile au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale], articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale et sterno-claviculaire
M0912	Polyarthrite juvénile au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale], articulation du coude

M0913	Polyarthrite juvénile au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale], articulation du poignet
M0914	Polyarthrite juvénile au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale], articulations entre les os du carpe, du métacarpe et des doigts de la main
M0915	Polyarthrite juvénile au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale], articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0916	Polyarthrite juvénile au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale], articulation du genou
M0917	Polyarthrite juvénile au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale], articulations de la cheville et du pied
M0918	Polyarthrite juvénile au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale], autres articulations
M0919	Polyarthrite juvénile au cours de la maladie de Crohn [entérite régionale], siège non précisé
M092	Polyarthrite juvénile au cours de colite ulcéreuse
M0920	Polyarthrite juvénile au cours de colite ulcéreuse, sièges multiples
M0921	Polyarthrite juvénile au cours de colite ulcéreuse, articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale et sterno-claviculaire
M0922	Polyarthrite juvénile au cours de colite ulcéreuse, articulation du coude
M0923	Polyarthrite juvénile au cours de colite ulcéreuse, articulation du poignet
M0924	Polyarthrite juvénile au cours de colite ulcéreuse, articulations entre les os du carpe, du métacarpe et des doigts de la main
M0925	Polyarthrite juvénile au cours de colite ulcéreuse, articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0926	Polyarthrite juvénile au cours de colite ulcéreuse, articulation du genou
M0927	Polyarthrite juvénile au cours de colite ulcéreuse, articulations de la cheville et du pied
M0928	Polyarthrite juvénile au cours de colite ulcéreuse, autres articulations
M0929	Polyarthrite juvénile au cours de colite ulcéreuse, siège non précisé
M098	Polyarthrite juvénile au cours d'autres maladies classées ailleurs
M0980	Polyarthrite juvénile au cours d'autres maladies classées ailleurs, sièges multiples
M0981	Polyarthrite juvénile au cours d'autres maladies classées ailleurs, articulations acromio-claviculaire, scapulo-humérale et sterno-claviculaire
M0982	Polyarthrite juvénile au cours d'autres maladies classées ailleurs, articulation du coude
M0983	Polyarthrite juvénile au cours d'autres maladies classées ailleurs, articulation du poignet
M0984	Polyarthrite juvénile au cours d'autres maladies classées ailleurs, articulations entre les os du carpe, du métacarpe et des doigts de la main
M0985	Polyarthrite juvénile au cours d'autres maladies classées ailleurs, articulations de la hanche et sacro-iliaque
M0986	Polyarthrite juvénile au cours d'autres maladies classées ailleurs, articulation du genou
M0987	Polyarthrite juvénile au cours d'autres maladies classées ailleurs, articulations de la cheville et du pied
M0988	Polyarthrite juvénile au cours d'autres maladies classées ailleurs, autres articulations
M0989	Polyarthrite juvénile au cours d'autres maladies classées ailleurs, siège non précisé
M45X	Spondylarthrite ankylosante
M45X0	Spondylarthrite ankylosante, localisations vertébrales multiples
M45X1	Spondylarthrite ankylosante, région occipito-atloïdo-axoïdienne
M45X2	Spondylarthrite ankylosante, région cervicale

M45X3	Spondylarthrite ankylosante, région cervico-dorsale
M45X4	Spondylarthrite ankylosante, région dorsale
M45X5	Spondylarthrite ankylosante, région dorso-lombaire
M45X6	Spondylarthrite ankylosante, région lombaire
M45X7	Spondylarthrite ankylosante, région lombo-sacrée
M45X8	Spondylarthrite ankylosante, région sacrée et sacro-coccygienne
M45X9	Spondylarthrite ankylosante, localisation non précisée

Annexe 2 : liste des codes ATC des AINS

M01AE14	Dexibuprofène
M01AB05	Diclofénac
M01AC05	Lornoxicam
M01AC02	Ténoxicom
M01AC01	Piroxicam
M01AB55	Diclofénac, préparations composées
M01AB16	Acéclofénac
M01AB15	Kétorolac
M01AG01	Acide méfénamique
M01AB08	Etodolac
M01AE02	Naproxène
M01AB01	Indométacine
M01AA01	Phénylbutazone
M01AB11	Acémétacine
M01AH04	Parécoxibe
M01AX99	Autres médicaments anti-inflammatoires / antirhumatismaux non stéroïdiens (divers)
M01AX25	Acide chondroïtine sulfurique
M01AC06	Méloxicam
M01AX01	Nabumétone
M01AE01	Ibuprofène
M01AH03	Valdécoxibe
M01AH02	Rofécoxibe
M01AH01	Célécoxibe
M01AE17	Dexketoprofène
M01AE09	Flurbiprofène
M01AX17	Nimésulide

Annexe 3 : liste des codes ATC des DMARD (traitement de fond des rhumatismes inflammatoires, RM01)

L01BA01	Méthotrexate
A07EC01	Sulfasalazine
M01CB03	Auranofin
M01CC01	Penicillamine
L04AA13	Léflunomide
P01BA01	Chloroquine
P01BA02	Hydroxychloroquine
L01AA01	Cyclophosphamide
L04AX01	Azathioprine
L04AA01	Ciclosporine

Annexe 4 : liste des codes ATC des protecteurs gastriques (RMO 4)

A02BC05	Esomeprazole
A02BA07	Ranitidine citrate de bismuth
A02BC04	Rabéprazole
A02BB01	Misoprostol
A02BA04	Nizatidine
A02BC03	Lansoprazole
A02BC02	Pantoprazole
A02BC01	Oméprazole
A02BA01	Cimétidine
A02BA03	Famotidine
A02BA02	Ranitidine

Annexe 5 : liste des codes ATC des corticothérapies

H02AB08	Triamcinolone
H02AB13	Déflazacort
H02AB09	Hydrocortisone
H02BX01	Méthylprednisolone, préparations composées
H02AA02	Fludrocortisone
H02AB10	Cortisone
H02AB06	Prednisolone
H02AB04	Méthylprednisolone
H02AB02	Dexaméthasone
H02AB01	Bétaméthasone
H02AB07	Prednisone

Annexe 6 : liste des codes ATC des anticoagulants et anti-thrombotiques

B01AC30	Antiagrégants plaquettaires sauf héparine, préparations composées
B01AE04	Melagatran
B01AA07	Acenocoumarol
B01AB09	Danaparoid
B01AD11	Tenecteplase
B01AC17	Tirofiban
B01AE05	Ximelagatran
B01AD02	Altéplase
B01AX05	Fondaparinux
B01AC16	Intrifiban
B01AC14	Anagrélide
B01AC11	Iloprost
B01AC06	Acide acétylsalicylique, y compris acétylsalicylate de lysine
B01AC04	Clopidogrel
B01AB06	Nadroparine
B01AB05	Enoxaparine
B01AB04	Daltéparine
B01AB01	Héparine
B01AA04	Phenprocoumone
B01AD04	Urokinase

Annexe 7 : liste des codes CIM des ulcères gastro-intestinaux

K221	Ulcère de l'oesophage
------	-----------------------

K250	Ulcère de l'estomac aigu, avec hémorragie
K251	Ulcère de l'estomac aigu, avec perforation
K252	Ulcère de l'estomac aigu, avec hémorragie et perforation
K253	Ulcère de l'estomac aigu, sans hémorragie ni perforation
K254	Ulcère de l'estomac chronique ou non précisé, avec hémorragie
K255	Ulcère de l'estomac chronique ou non précisé, avec perforation
K256	Ulcère de l'estomac chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation
K257	Ulcère de l'estomac chronique, sans hémorragie ni perforation
K259	Ulcère de l'estomac non précisé comme étant aigu ou chronique, sans hémorragie ni perforation

K260	Ulcère du duodénum aigu, avec hémorragie
K261	Ulcère du duodénum aigu, avec perforation
K262	Ulcère du duodénum aigu, avec hémorragie et perforation
K263	Ulcère du duodénum aigu, sans hémorragie ni perforation
K264	Ulcère du duodénum chronique ou non précisé, avec hémorragie
K265	Ulcère du duodénum chronique ou non précisé, avec perforation
K266	Ulcère du duodénum chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation
K267	Ulcère du duodénum chronique, sans hémorragie ni perforation
K269	Ulcère du duodénum non précisé comme étant aigu ou chronique, sans hémorragie ni perforation

K270	Ulcère digestif, de siège non précisé, aigu avec hémorragie
K271	Ulcère digestif, de siège non précisé, aigu avec perforation
K272	Ulcère digestif, de siège non précisé, aigu, avec hémorragie et perforation
K273	Ulcère digestif, de siège non précisé, aigu sans hémorragie ni perforation
K274	Ulcère digestif, de siège non précisé, chronique ou non précisé, avec hémorragie
K275	Ulcère digestif, de siège non précisé, chronique ou non précisé, avec perforation
K276	Ulcère digestif, de siège non précisé, chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation
K277	Ulcère digestif, de siège non précisé, chronique, sans hémorragie ni perforation
K279	Ulcère digestif, de siège non précisé, non précisé comme étant aigu ou chronique, sans hémorragie ni perforation

K280	Ulcère gastro-jéjunal aigu, avec hémorragie
K281	Ulcère gastro-jéjunal aigu, avec perforation
K282	Ulcère gastro-jéjunal aigu, avec hémorragie et perforation
K283	Ulcère gastro-jéjunal aigu, sans hémorragie ni perforation
K284	Ulcère gastro-jéjunal chronique ou non précisé, avec hémorragie
K285	Ulcère gastro-jéjunal chronique ou non précisé, avec perforation
K286	Ulcère gastro-jéjunal chronique ou non précisé, avec hémorragie et perforation
K287	Ulcère gastro-jéjunal chronique, sans hémorragie ni perforation
K289	Ulcère gastro-jéjunal non précisé comme étant aigu ou chronique, sans hémorragie ni perforation

Annexe 8 : liste des codes ATC du traitement contre *Helicabacter Pylori*

J01CA04	Amoxicilline
J01FA09	Clarithromycine
J01XD01	Métronidazole parentéral

Annexe 9 : liste des codes CIM des accouchements (RMO 5)

O60	Accouchements avant terme
O632	Accouchement retardé du deuxième jumeau, triplé, etc.

O755	Accouchement retardé après rupture artificielle des membranes
O756	Accouchement retardé après rupture spontanée ou non précisée des membranes
O757	Accouchement par voie vaginale après une césarienne

O800	Accouchement unique et spontané par présentation du sommet
------	--

O801	Accouchement unique et spontané par présentation du siège
O808	Autres accouchements uniques et spontanés
O809	Accouchement unique et spontané, sans précision
O810	Accouchement unique par forceps bas
O811	Accouchement unique par forceps (moyen) à la partie moyenne de l'excavation
O812	Accouchement unique par forceps (moyen) à la partie moyenne de l'excavation, avec rotation
O813	Accouchements uniques par forceps, autres et sans précision
O814	Accouchement unique par extraction pneumatique
O815	Accouchement unique par association d'un forceps et d'une ventouse
O820	Accouchement unique par césarienne programmée
O821	Accouchement unique par césarienne d'urgence
O822	Accouchement unique par césarienne avec hystérectomie
O828	Autres accouchements uniques par césarienne
O829	Accouchement unique par césarienne, sans précision
O830	Accouchement unique avec extraction par le siège
O831	Autres accouchements uniques par le siège avec assistance
O832	Autres accouchements uniques avec l'aide de manipulations
O838	Autres accouchements uniques précisés, avec assistance
O839	Accouchement unique avec assistance, sans précision
O840	Accouchements multiples, tous spontanés
O841	Accouchements multiples, tous avec forceps et ventouse
O842	Accouchements multiples, tous par césarienne
O848	Autres accouchements multiples
O849	Accouchements multiples, sans précision

Annexe 10 : liste des codes ATC des AINS, indométhacine exclue (RMO 5)

M01AE14	Dexibuprofène
M01AB05	Diclofénac
M01AC05	Lornoxicam
M01AC02	Ténoxycam
M01AC01	Piroxicam
M01AB55	Diclofénac, préparations composées
M01AB16	Acéclofénac
M01AB15	Kétorolac
M01AG01	Acide méfénamique
M01AB08	Etodolac
M01AE02	Naproxène
M01AA01	Phénylbutazone
M01AB11	Acémétacine
M01AH04	Parécoxibe
M01AX99	Autres médicaments anti-inflammatoires / antirhumatismaux non stéroïdiens (divers)
M01AX25	Acide chondroïtine sulfurique
M01AC06	Méloxicam
M01AX01	Nabumétone
M01AE01	Ibuprofène
M01AH03	Valdécoxibe
M01AH02	Rofécoxibe
M01AH01	Célécoxibe
M01AE17	Dexketoprofène
M01AE09	Flurbiprofène
M01AX17	Nimésulide

Annexe 11: liste de doses maximales conseillées pour chaque AINS (RMO 6)

Les doses maximales d'AINS d'après le Compendium suisse des médicaments (19, 73):

Substance	Dose journalière maximale	DDD
Acéclofénac	(pas en Suisse)	0.2 g
Acémétacine	600 mg	0.12 g
Acide acétylsalicylique	3000 mg	Orale et rectale : 3 g ;
Acide chondroïtine sulfurique	aucune	aucune
Acide Méfénamique	2000 mg	1 g
Célécoxib	400 mg	0.2 g
Dexibuprofène	1200-1350 mg	0.8 g
Déxkétoprofène (comprimés filmés)	75 mg	75 mg
Déxkétoprofène (solution injectable I.M ou I.V)	150 mg	75 mg
Diclofénac	150-200 mg	0.1 g
Etodolac	1200 mg	0.4 g
Etroricoxib	60 mg	60 mg
Flurbiprofène	300 mg	0.2 g
Ibuprofène	2400 mg	1.2 g
Indométacine	200 mg	0.1 g
Kétorolac Trométhamine (ampoule à 30 mg)	90 mg	30 mg
Kétorolac Trométhamine(comprimé pelliculé à 10	40 mg	30 mg
lornoxicam	16 mg	12 mg
Méloxicam	15 mg	15 mg
Nabumétone	2000 mg	1 g
Naproxène	1250 mg	0.5 g
Nimésulide	200 mg	0.2 g
Parécoxibe	retiré du marché	40 mg
Phénylbutazone	Pas en Suisse	0.3 g
Piroxicam	20 mg	20 mg
Rofécoxibe	retiré du marché	25 mg
Ténoxicom	20 mg (prfs 40 mg)	20 mg
Valdécoxibe	arrêt de commercialisation	10 mg

Annexe 12 : liste des codes ATC des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, diurétiques (RMO10)

C03EA99	Diurétiques 'low-ceiling' avec diurétiques antikaliurétiques (divers)
C03BA08	Métolazone
C03BA11	Indapamide
C03CA01	Furosémide
C03CA03	Pirétanide
C03CA04	Torasémide
C03DA01	Spironolactone
C09CA07	Telmisartan
C09BA06	Quinapril avec diurétiques
C09BA07	Bénazépril avec diurétiques
C09BA08	Cilazapril avec diurétiques
C09BA09	Fosinopril avec diurétiques
C09BB05	Ramipril avec antagonistes du calcium
C09BB10	Trandolapril avec antagonistes du calcium

C09CA01	Losartan
C09CA02	Eprosartan
C09CA03	Valsartan
C03EA01	Hydrochlorothiazide avec diurétiques antikalurétiques
C09CA06	Candesartan
C09BA03	Lisinopril avec diurétiques
C09CA08	Olmesartan médoxomil
C09DA01	Losartan avec diurétiques
C09DA02	Eprosartan avec diurétiques
C09DA03	Valsartan avec diurétiques
C09DA04	Irbesartan avec diurétiques
C09DA06	Candesartan avec diurétiques
C09DA07	Telmisartan avec diurétiques
C09DA08	Olmesartan médoxomil avec diurétiques
C03Z	Stimulants de la fonction rénale, préparations homéopathiques
C03EB01	Furosémide avec diurétiques antikalurétiques
C09CA04	Irbesartan
C09AA04	Perindopril
C09AA01	Captopril
C09BA05	Ramipril et diurétiques
C09AA03	Lisinopril
C09BA04	Perindopril et diurétiques
C09AA05	Ramipril
C09AA06	Quinapril
C09AA07	Bénazépril
C09AA08	Cilazapril
C09AA09	Fosinopril
C09AA10	Trandolapril
C09AA15	Zofenopril
C09BA01	Captopril avec diurétiques
C09BA02	Enalapril avec diurétiques
C09AA02	Enalapril
C03DA04	Eplerenone

Annexe 13 : graphique

Proportion de corticothérapies et de la moyenne d'âge selon les cantons de résidence

