

Étude descriptive portant sur l'utilisation
d'anti-inflammatoires non stéroïdiens
et sur les hémorragies
et les perforations digestives
survenues en présence de ces médicaments

Rapport d'étude • Février 2004

Recherche, conception et rédaction

Louise Barnard
Épidémiologiste
Nancy Lajeunesse
Pharmacienne

Traitement informatique

Dominic Lavoie et Serge Morel
Analystes en informatique

Révision scientifique

Anick Bérard
Épidémiologiste
Claudine Laurier
Pharmacienne
Pierre Paré
Gastro-entérologue

Traitement de texte

Line Bertrand et Louise Barnard

Révision linguistique

Diane Grégoire

Conception et réalisation de la page couverture

Studio Grafoli

**Conception et réalisation graphiques
de la grille typographique et de l'édition électronique**

Gaétane Lessard, Solo communication graphique

Impression

Imprimerie Vitray Inc.

Tout renseignement sur le présent rapport ou tout autre rapport produit par la Direction du suivi et de l'utilisation optimale du Conseil du médicament peut être obtenu en communiquant avec le :

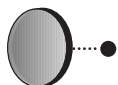
Conseil du médicament
Direction du suivi et de l'utilisation optimale
Édifice Iberville 1
1195, avenue de Lavigerie
1^{er} étage, bureau 100
Sainte-Foy (Québec) G1V 4N3
Téléphone : (418) 644 8282
Télécopie : (418) 646 8349
Courriel : cdm@msss.gouv.qc.ca
Site Web : <http://www.cdm.gouv.qc.ca>

Afin de faciliter la lecture du texte, le masculin est utilisé pour désigner à la fois les femmes et les hommes. Toute reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Dépôt légal

Bibliothèque nationale du Québec, 2004
ISBN 2-550-40751-2

© Gouvernement du Québec



PRÉAMBULE

Le Conseil du médicament a été constitué le 26 février 2003 par le gouvernement du Québec à la suite de l'adoption des modifications législatives à la Loi sur l'assurance médicaments. Il assume les responsabilités qui étaient jusque-là dévolues au Conseil consultatif de pharmacologie (CCP), au Comité de revue de l'utilisation des médicaments (CRUM) et au Réseau de revue d'utilisation des médicaments (RRUM). Le rôle du Conseil du médicament consiste, d'une part, à assister le ministre de la Santé et des Services sociaux dans la mise à jour de la liste des médicaments dont le coût est garanti par le régime général d'assurance médicaments et, d'autre part, à favoriser l'utilisation optimale des médicaments au Québec.

Les études entreprises dans le cadre du mandat du CRUM au cours de l'année 2002 ont été achevées par le Conseil qui en assure la publication. L'expertise et la crédibilité acquises par le CRUM auprès des divers intervenants de la santé et de la population du Québec depuis sa création en 1997 sont des atouts précieux pour assurer la poursuite des travaux du Conseil du médicament.

LISTE DES MEMBRES DU CRUM (2002)

Michelle Lussier-Montplaisir, M.D., omnipraticienne
Présidente
Montréal (Québec)

Diane Lamarre, B. Pharm., pharmacienne propriétaire
Vice-présidente
Saint-Lambert (Québec)

Élie Assal, D.P.H., M.B.A., pharmacien propriétaire
Laval (Québec)

Régis Blais, Ph. D., professeur titulaire
Groupe de recherche interdisciplinaire en santé (GRIS)
Université de Montréal, Montréal (Québec)

Danielle Doyon, D.P.H., M.A.P., pharmacienne
Directrice, Direction des affaires pharmaceutiques
Régie de l'assurance maladie du Québec, Sillery (Québec)

Yvon Grand'Maison, M.D., omnipraticien
Centre hospitalier Notre-Dame-de-la-Merci, Montréal
(Québec)

Serge Langlois, M.D., néphrologue, FRCP (C)
Centre hospitalier universitaire de Québec
Pavillon l'Hôtel-Dieu de Québec (Québec)

Pierre Madore, D.P.H., pharmacien
Chef de département
Complexe hospitalier de la Sagamie, Chicoutimi (Québec)

LISTE DES MEMBRES DU CONSEIL DU MÉDICAMENT (2003)

Robert Goyer, Ph. D., pharmacien, professeur émérite
Président
Université de Montréal, Montréal (Québec)

Louise Roy, M. D., néphrologue et interniste
Vice-présidente
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Montréal (Québec)

Régis Blais, Ph. D., professeur titulaire
Groupe de recherche interdisciplinaire en santé (GRIS)
Université de Montréal, Montréal (Québec)

Hubert Doucet, Ph. D., professeur titulaire
Directeur de programme en bioéthique
Université de Montréal, Montréal (Québec)

Jean-François Guévin, pharmacien communautaire
Brossard (Québec)
Membre jusqu'en juin 2003

Bernard Keating, Ph. D., professeur agrégé
Faculté de théologie et de sciences religieuses
Université Laval, Québec (Québec)

Roger Ladouceur, M. D., omnipraticien
Centre hospitalier de Verdun, Montréal (Québec)

Lise Lamothe, M. Sc., pharmacienne, professeure agrégée
Université de Montréal, Montréal (Québec)

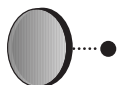
Sylvie Perreault, Ph. D., pharmacienne, professeure adjointe
Université de Montréal, Montréal (Québec)

Lucie Robitaille, B. Pharm., pharmacienne
Directrice générale
Conseil du médicament, Sainte-Foy (Québec)

Stéphane Roux, M. Sc., pharmacien
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Montréal (Québec)

Jeannine Tellier-Cormier, infirmière
Trois-Rivières (Québec)

Michel White, M.D., cardiologue
Institut de cardiologie, Montréal (Québec)
Membre jusqu'en novembre 2003



REMERCIEMENTS

Les membres du Conseil du médicament tiennent à remercier mesdames Anick Bérard, épidémiologiste et Claudine Laurier, pharmacienne ainsi que monsieur Pierre Paré, gastro-entérologue pour leurs commentaires. Les recommandations du Conseil du médicament formulées à la fin du présent document ne représentent pas nécessairement la position de chacune des personnes consultées.

Les membres du Conseil du médicament remercient également la Régie de l'assurance maladie du Québec qui a assuré le soutien administratif du Comité de revue de l'utilisation des médicaments (CRUM) de mai 1997 à février 2003 et qui a fourni les données pour mener à terme la présente étude. Ils offrent enfin leurs remerciements aux membres du Comité scientifique du suivi et de l'utilisation optimale relevant de la Direction du même nom du Conseil du médicament pour leur appui et leurs commentaires.

LISTE DES MEMBRES DU COMITÉ SCIENTIFIQUE DU SUIVI ET DE L'UTILISATION OPTIMALE

Claudine Laurier, Ph. D., pharmacienne, professeure titulaire

Présidente

Université de Montréal, Montréal (Québec)

Régis Blais, Ph. D., professeur titulaire

Groupe de recherche interdisciplinaire en santé (GRIS)

Université de Montréal, Montréal (Québec)

Danielle Doyon, D.P.H., M.A.P., pharmacienne

Directrice scientifique, Direction du suivi et de l'utilisation optimale

Conseil du médicament, Sainte-Foy (Québec)

Diane Lamarre, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne propriétaire

Saint-Lambert (Québec)

Maurice St-Laurent, M. D., gériatre

Professeur agrégé de clinique

Centre hospitalier de l'Université Laval, Sainte-Foy (Québec)

Jeannine Tellier-Cormier, infirmière

Trois-Rivières (Québec)

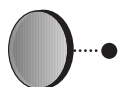
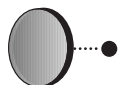


TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	7
LISTE DES TABLEAUX	11
RÉSUMÉ	19
INTRODUCTION	23
1. RECENSION DES ÉCRITS	25
1.1 Pharmacologie	25
1.1.1 Système gastro-intestinal	26
1.1.2 Système rénal	26
1.1.3 Système cardiovasculaire	27
1.2 Prévalence de l'utilisation d'AINS	28
1.3 Efficacité	28
1.4 Innocuité	29
1.4.1 Innocuité gastro-intestinale	29
1.4.2 Innocuité rénale	33
1.4.3 Innocuité cardiovasculaire	33
1.4.4 Effets indésirables sérieux	34
1.5 Transferts d'AINS	34
1.6 Consensus et recommandations quant à l'utilisation d'AINS	34
1.7 Coûts directs de l'utilisation d'AINS	36
2. MÉTHODOLOGIE	39
2.1 Source des données	39
2.1.1 Données relatives aux personnes assurées	39
2.1.2 Données relatives aux médicaments	39
2.1.3 Données relatives aux diagnostics et aux actes médicaux	40
2.1.4 Données relatives aux prescripteurs	40
2.2 Population à l'étude	40
2.3 Médicaments à l'étude	40
2.3.1 AINS	41
2.3.2 Gastro-protecteurs	41
2.3.3 Autres médicaments	41
2.4 Variables à l'étude	42

2.5	Diagnostics et actes utilisés pour repérer les personnes à risque de complications gastro-intestinales	45
2.6	Facteurs de risque de complications gastro-intestinales	46
2.7	Résultat à l'étude : hémorragie ou perforation digestive	48
2.8	Analyses	48
2.9	Traitement des données	49
3.	RÉSULTATS	51
3.1	Population à l'étude	51
3.2	Prévalence de l'utilisation d'AINS	51
3.3	Utilisateurs	53
3.3.1	Types de périodes de traitement	54
3.3.2	Types d'AINS	55
3.3.3	Facteurs de risque de complications gastro-intestinales	56
3.3.4	Principaux constats relatifs à l'utilisation d'AINS	57
3.4	Utilisateurs ayant connu une période de traitement chronique	59
3.4.1	Types d'AINS reçus au cours des périodes de traitement chroniques	60
3.4.2	Facteurs de risque de complications gastro-intestinales chez les utilisateurs ayant connu une période de traitement chronique	62
3.4.3	Gastro-protection au cours des périodes de traitement chroniques	63
3.4.3.1	Gastro-protection et première ordonnance d'AINS	63
3.4.3.2	Gastro-protection au cours des périodes de traitement chroniques	66
3.4.3.3	Gastro-protection avant et après un transfert d'un type d'AINS à l'autre	67
3.4.4	Nouveaux utilisateurs ayant connu une période de traitement chronique	69
3.4.5	Principaux constats relatifs aux utilisateurs ayant connu une période de traitement chronique	70
3.5	Utilisateurs ayant connu une période de traitement aiguë isolée	71
3.5.1	Types d'AINS reçus au cours des périodes de traitement aiguës isolées	72

3.5.2	Facteurs de risque de complications gastro-intestinales chez les utilisateurs ayant connu une période de traitement aiguë isolée	74
3.5.3	Gastro-protection au cours des périodes de traitement aiguës isolées	75
3.5.4	Principaux constats relatifs aux utilisateurs ayant connu une période de traitement aiguë isolée	78
3.6	Hémorragies et perforations digestives non fatales (H&PDNF) ..	79
3.6.1	H&PDNF survenues en présence d'AINS	81
3.6.2	Utilisation d'AINS postérieure aux H&PDNF	89
3.6.3	Principaux constats relatifs aux H&PDNF	90
3.7	Coûts directs des AINS	92
4.	DISCUSSION	93
4.1	Limites de l'étude	93
4.2	Popularité des AINS	95
4.3	Inquiétudes quant à l'utilisation d'AINS	96
	CONCLUSION	99
	RECOMMANDATIONS DU CONSEIL DU MÉDICAMENT	100
	BIBLIOGRAPHIE	101
	ANNEXE	109



LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1

Répartition des personnes d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le sexe et le groupe d'âge, RAMQ, 1999 (%)51

Tableau 2

Prévalence de l'utilisation d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le sexe et le groupe d'âge, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 respectivement, et de 1999 à 2001 (%)52

Tableau 3

Prévalence de l'utilisation d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon la région sociosanitaire, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)53

Tableau 4

Répartition des utilisateurs d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le nombre d'années d'utilisation et le groupe d'âge, RAMQ, de 1999 à 2001 (%)54

Tableau 5

Pourcentage d'utilisateurs d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 ayant connu une période de traitement chronique ou aiguë isolée, RAMQ, 1999, 2000 et 200154

Tableau 6

Répartition des utilisateurs d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le type de période de traitement et le groupe d'âge, RAMQ, 2001 (%)55

Tableau 7

Pourcentage d'utilisateurs d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 ayant reçu au moins un AINS sélectif selon le type de période de traitement, RAMQ, 1999, 2000 et 200155

Tableau 8

Pourcentage de prescripteurs ayant prescrit un seul type d'AINS aux utilisateurs d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon la discipline du prescripteur et le type d'AINS, RAMQ, 200156

Tableau 9

Pourcentage des utilisateurs d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales et le type de période de traitement, RAMQ, 200157

Tableau 10

Prévalence de l'utilisation chronique d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le sexe et le groupe d'âge, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)59

Tableau 11

Durée moyenne d'une période de traitement chronique en jours d'utilisation chez les utilisateurs d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999, RAMQ, 1999, 2000 et 200160

Tableau 12

Répartition des utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le sexe et le type d'AINS reçus au cours de l'année, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)61

Tableau 13

Répartition des utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le ratio jours-ordonnances/jours d'utilisation d'AINS au cours de l'année et le type d'AINS, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)61

Tableau 14

Pourcentage d'utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 ayant reçu un AINS sélectif comme première ordonnance de l'année selon la discipline du prescripteur, RAMQ, 2000 et 200162

Tableau 15

Pourcentage des utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales, RAMQ, 1999, 2000 et 200163

Tableau 16

Pourcentage d'utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 avec une gastro-protection (GP) concomitante à la première ordonnance d'AINS de l'année selon le type d'AINS de la première ordonnance et la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales, RAMQ, 1999, 2000 et 200164

Tableau 17

Répartition des utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le type d'AINS de la première ordonnance, la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales et la présence ou non de gastro-protection (GP), RAMQ, 2001 (%)65

Tableau 18

Répartition des utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le type d'AINS de la première ordonnance et pourcentage d'entre eux avec une gastro-protection (GP) concomitante à la première ordonnance d'AINS selon la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales et le type d'AINS, RAMQ, 2001 (%)66

Tableau 19

Répartition des utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le pourcentage de jours d'utilisation de gastro-protection/jours d'utilisation d'AINS et le type d'AINS reçus au cours de cette période, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)67

Tableau 20

Répartition d'utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 ayant reçu des deux types d'AINS au cours de l'année selon le type de transfert, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)67

Tableau 21

Répartition d'utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 dont le seul transfert au cours de l'année en est un des AINS non sélectifs aux AINS sélectifs selon le pourcentage de jours d'utilisation de gastro-protection/jours d'utilisation d'AINS avant et après le transfert, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)68

Tableau 22

Répartition d'utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 dont le seul transfert au cours de l'année en est un des AINS sélectifs aux AINS non sélectifs selon le pourcentage de jours d'utilisation de gastro-protection/jours d'utilisation d'AINS avant et après le transfert, RAMQ, 2000 et 2001 (%)69

Tableau 23

Répartition des nouveaux utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le type d'AINS de la première ordonnance, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)69

Tableau 24

Pourcentage de nouveaux utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 ayant utilisé de l'acétaminophène pendant au moins 90 jours sur les 180 jours qui ont précédé la prise d'AINS selon le groupe d'âge, RAMQ, 2000 et 200170

Tableau 25

Répartition des utilisateurs d'AINS ayant connu une période de traitement aiguë isolée d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le sexe et le groupe d'âge, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)72

Tableau 26

Durée moyenne en jours d'utilisation de la première ordonnance et de l'ensemble des ordonnances d'une période de traitement aiguë isolée chez les utilisateurs d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le type d'AINS, RAMQ, 1999, 2000 et 200172

Tableau 27

Pourcentage d'utilisateurs d'AINS ayant connu une période de traitement aiguë isolée d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 qui ont reçu un AINS sélectif comme première ordonnance selon le groupe d'âge, RAMQ, 1999, 2000 et 200173

Tableau 28

Répartition des utilisateurs d'AINS ayant connu une période de traitement aiguë isolée d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le sexe et le type d'AINS de la première ordonnance, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)73

Tableau 29

Pourcentage d'utilisateurs d'AINS ayant connu une période de traitement aiguë isolée d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 ayant reçu un AINS sélectif comme première ordonnance selon la discipline du prescripteur, RAMQ, 1999, 2000 et 200174

Tableau 30

Pourcentage des utilisateurs d'AINS ayant connu une période de traitement aiguë isolée d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales, RAMQ, 1999, 2000 et 200175

Tableau 31

Pourcentage d'utilisateurs d'AINS ayant connu une période de traitement aiguë isolée d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 avec de la gastro-protection (GP) concomitante à la première ordonnance d'AINS selon le type d'AINS de la première ordonnance et la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales, RAMQ, 1999, 2000 et 200176

Tableau 32

Répartition des utilisateurs d'AINS ayant connu une période de traitement aiguë isolée d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le type d'AINS de la première ordonnance, la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales et la présence ou non de gastro-protection (GP), RAMQ, 2001 (%)76

Tableau 33

Répartition des utilisateurs d'AINS ayant connu une période de traitement aiguë isolée d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le type d'AINS de la première ordonnance et pourcentage d'entre eux avec de la gastro-protection (GP) concomitante à la première ordonnance d'AINS selon le type d'AINS et la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales, RAMQ, 2001 (%)77

Tableau 34

Nombre de personnes hospitalisées d'une cohorte de 2 052 231 personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale selon la présence ou non d'AINS, RAMQ, 1999, 2000 et 200179

Tableau 35

Répartition des personnes hospitalisées d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale selon la présence ou non d'AINS et le groupe d'âge, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)80

Tableau 36

Taux de personnes hospitalisées d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale par 10 000 personnes assurées selon la présence ou non d'AINS et le groupe d'âge, RAMQ, 200181

Tableau 37

Pourcentage de personnes hospitalisées d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale survenue en présence d'AINS parmi les personnes hospitalisées en raison d'un tel événement selon le groupe d'âge, RAMQ, 1999, 2000 et 200182

Tableau 38

Nombre total de personnes hospitalisées d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale survenue en présence d'AINS selon le groupe d'âge et taux de personnes avec ce type d'événement par 10 000 personnes assurées, RAMQ, 1999, 2000 et 200183

Tableau 39

Répartition de personnes hospitalisées d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale survenue en présence d'AINS selon le type du dernier AINS reçu, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%) ...83

Tableau 40

Taux de personnes hospitalisées d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale par 10 000 personnes assurées selon la présence ou non d'AINS et le type d'AINS, RAMQ, 1999, 2000 et 200184

Tableau 41

Répartition, en nombre et en pourcentage, de personnes hospitalisées d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale survenue en présence d'AINS avec une utilisation concomitante de gastro-protection et au total selon le type d'AINS de la dernière ordonnance reçue et le groupe d'âge, RAMQ, 200185

Tableau 42

Nombre et pourcentage de personnes hospitalisées d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale survenue en présence d'AINS selon la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales, RAMQ, 1999, 2000 et 200186

Tableau 43

Répartition de personnes hospitalisées d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale survenue en présence d'AINS selon la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales, le type d'AINS de la dernière ordonnance et la présence ou non de gastro-protection concomitante à cette dernière ordonnance, RAMQ, 2001 (%)87

Tableau 44

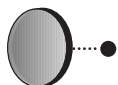
Pourcentage de personnes hospitalisées d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale survenue en présence d'AINS par type d'AINS selon diverses variables, RAMQ, 1999 et 200188

Tableau 45

Coût annuel moyen en AINS par utilisateur d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le type de période de traitement, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (\$)92

Tableau 46

Coût annuel moyen en AINS et en gastro-protection par utilisateur chronique dans une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le type d'AINS, RAMQ, 2001 (\$)92



RÉSUMÉ

Ce rapport traite de l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) délivrés sur ordonnance. Ces médicaments ont été retenus comme sujet d'étude en raison de l'augmentation importante de leur utilisation, des coûts croissants qu'ils entraînent sur le régime d'assurance médicaments administré par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) et de leurs effets secondaires sérieux.

L'étude vise à documenter l'utilisation d'AINS non sélectifs et sélectifs ainsi que l'utilisation concomitante de gastro-protection chez les personnes qui présentent ou non des facteurs de risque de complications gastro-intestinales. Les cinq facteurs de risque pris en considération sont les suivants : 1^{er} - Avoir une histoire d'ulcère gastro-duodéal exploré ou de saignement gastro-intestinal; 2^e - Utiliser de façon concomitante des corticostéroïdes par voie orale; 3^e - Suivre une thérapie anticoagulante concomitante; 4^e - Avoir 75 ans ou plus; 5^e - Avoir de 60 à 74 ans et utiliser de façon concomitante de l'acide acétylsalicylique à doses anti-plaquettaires. Les utilisateurs d'AINS qui ont connu une période de traitement chronique ou aiguë isolée y sont analysés plus en détail. De plus, l'occurrence d'hémorragies et de perforations digestives non fatales traitées en milieu hospitalier y est examinée. L'étude est réalisée de façon rétrospective chez les personnes ayant 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 et inscrites au régime d'assurance médicaments administré par la RAMQ d'une manière continue du 1^{er} janvier 1999 au 31 décembre 2001. La cohorte fermée ainsi constituée compte 2 052 231 personnes, dont 56,2 % sont des femmes et 65,3 % ont moins de 65 ans en 1999.

En ce qui concerne cette cohorte, la prévalence annuelle de l'utilisation d'AINS passe de 19,5 % en 1999 à 25,0 % en 2001, soit une augmentation de 28,2 %. Au cours de la même période, le nombre d'utilisateurs augmente de 27,9 %, c'est-à-dire de 400 919 à 512 831. Le vieillissement de la cohorte ne peut à lui seul expliquer cette hausse. De 1999 à 2001, 837 433 personnes ont utilisé des AINS : 52,3 %, un an seulement; 27,2 %, deux ans; 20,5 %, trois ans.

De 1999 à 2001, la prévalence annuelle de l'utilisation d'AINS prescrits augmente dans chacun des groupes d'âge, tant chez les hommes que chez les femmes. Elle est toujours plus élevée chez celles-ci, peu importe le groupe d'âge. Parmi les utilisateurs, le pourcentage de ceux qui ont connu une période de traitement chronique fait plus que doubler de 1999 à 2001; il passe effectivement de 6,9 % à 16,2 % et augmente avec le groupe d'âge. En 2001, il est de 4,6 % chez les 18-44 ans (âge au 1^{er} janvier 1999), mais de 27,3 % chez les 85 ans ou plus. D'autre part, le pourcentage de ceux qui ont connu une période de traitement aiguë isolée baisse avec le groupe d'âge. En 2001, il s'établit à 28,1 % chez les 18-44 ans (âge au 1^{er} janvier 1999) et à 12,4 % chez les 75-84 ans. Le pourcentage des utilisateurs ayant reçu au moins une ordonnance d'AINS sélectif dou-

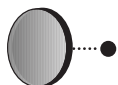
ble de 1999 à 2001, passant de 39,3 % à 78,5 %. En 2001, il est plus élevé chez les utilisateurs ayant connu une période de traitement chronique (88,2 %) plutôt qu'une période de traitement aiguë isolée (61,6 %). Toujours la même année, le pourcentage d'utilisateurs présentant au moins un facteur de risque de complications gastro-intestinales s'élève respectivement à 44,3 % et à 21,6% chez les utilisateurs qui ont connu une période de traitement chronique ou aiguë isolée. Pour les mêmes périodes de traitement, les pourcentages de personnes ne présentant aucun facteur de risque et utilisant des AINS sélectifs sont respectivement de 78,4 % et de 55,7 %.

Au sein de la cohorte, une hémorragie ou une perforation digestive non fatale est survenue chez 743 personnes au cours de l'année 1999. Le nombre passe à 816 en 2000, puis à 855 en 2001, pour un total de 2 414 personnes. Entre 1999 et 2001, l'augmentation est de 15,1 %. Parallèlement à une augmentation de la prévalence de l'utilisation d'AINS de 28,2 % entre 1999 et 2001, il faut noter une augmentation de 78,9 % du nombre absolu d'hémorragies et de perforations digestives non fatales chez les personnes ayant utilisé un AINS dans les 30 jours précédant l'événement par rapport à une augmentation de 4,1 % chez les non-utilisateurs. Des 2 414 personnes ayant eu une hémorragie ou une perforation digestive non fatale, 472 (19,6 %) avaient utilisé des AINS dans les 30 jours précédant l'événement. De ce dernier nombre, 48,3 % avaient 75 ans ou plus, 70,4 % présentaient au moins un facteur de risque de complications gastro-intestinales et 34,1 % utilisaient de la gastro-protection de façon concomitante. En 2001, 75,9 % des 195 personnes ayant fait une hémorragie ou une perforation digestive non fatale en présence d'AINS avaient reçu un AINS sélectif comme dernière ordonnance de ce type de médicament avant l'événement; le pourcentage est respectivement de 81,2 % chez les 65 ans ou plus et de 56,1 % chez les moins de 65 ans.

Pour ce qui est des 2 052 231 personnes qui constituent la cohorte, le coût total des AINS, y compris des services pharmaceutiques, atteint 35,7 M\$ en 1999, 78,1 M\$ en 2000 et 87,9 M\$ en 2001, pour un total de 201,8 M\$.

Depuis 1999, à la faveur de l'arrivée des AINS sélectifs réputés moins nocifs sur le plan gastro-intestinal, la prévalence de l'utilisation d'AINS augmente de 28,2 %, ce que ne peut expliquer le vieillissement des personnes faisant partie de la cohorte, tandis que la prévalence de l'utilisation chronique d'AINS fait plus que tripler, passant de 1,3 % à 4,0 %. Parallèlement, le nombre de personnes hospitalisées en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale et ayant pris des AINS pendant au moins un des 30 jours précédant l'événement augmente de 75,9 %. Il importe de préciser que ces données n'indiquent pas si le

risque d'une hémorragie ou d'une perforation digestive chez les utilisateurs d'AINS a augmenté, car la méthodologie retenue ne permet pas de faire une telle vérification. Elles signalent simplement que l'augmentation du recours aux AINS, un facteur connu de risque de complications gastro-intestinales, influe sur le nombre absolu de ces événements. De la même façon, les données ne permettent pas de calculer le taux de risque de complications gastro-intestinales des AINS sélectifs et non sélectifs, mais elles rappellent que le recours aux premiers ne l'élimine pas et qu'il importe de prescrire les AINS avec circonspection et d'informer les patients, tout particulièrement les personnes âgées, des avantages et des risques liés à l'utilisation de tous les AINS. Il apparaît souhaitable que des études rigoureuses comparent les avantages, les coûts et les risques globaux, dont celui d'éprouver des problèmes gastro-intestinaux sérieux, associés à l'utilisation d'AINS non sélectifs et sélectifs avec ou sans gastro-protection dans la population en général ainsi que chez les différents groupes à risque.



INTRODUCTION

Ce rapport traite de l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sélectifs¹ et non sélectifs. Ces médicaments sont efficaces pour contrôler les symptômes liés au processus inflammatoire et, à cet égard, ils sont utilisés dans le traitement de divers problèmes de santé, dont l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde. Cependant, ils peuvent causer des effets indésirables, parfois très graves, sur plusieurs systèmes (1,2). Il arrive en effet que les AINS entraînent des hospitalisations ou des décès le plus souvent à cause de complications gastro-intestinales et de problèmes cardiovasculaires chez plus de 1 % des utilisateurs (1,3-7). En raison de l'importante augmentation de la prévalence de l'utilisation d'AINS, ces complications sont susceptibles de toucher un nombre croissant de personnes.

L'arrivée sur le marché des AINS sélectifs au cours des dernières années semble avoir eu d'importantes répercussions sur les coûts du régime d'assurance médicaments qu'administre la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). En raison de la popularité et du prix relativement élevé des AINS sélectifs, les coûts totaux en AINS ont augmenté de 243 %, passant de 21 M\$ en 1998 à 72 M\$ en 2001, ce qui exclut le coût des services pharmaceutiques.

Bien que l'efficacité des AINS sélectifs et non sélectifs soit comparable pour traiter des conditions précises, les premiers comptent parmi les produits les plus prescrits. Leur popularité grandissante pourrait découler du marketing intensif qui a eu cours auprès des médecins et des consommateurs ainsi que de la diffusion de données qui soulignent leurs avantages par rapport aux AINS non sélectifs en ce qui a trait à la toxicité gastro-intestinale (3,8). Cependant, étant donné leur prix élevé, plusieurs instances professionnelles ont recommandé que leur usage soit généralement réservé aux personnes qui présentent des facteurs de risque de toxicité gastro-intestinale (13,45,46,72,74). Par ailleurs, depuis 2001, la publication d'articles scientifiques rapportant un risque d'effets indésirables sérieux comparable, voire moins favorable envers les AINS sélectifs que non sélectifs, a divisé la communauté scientifique (6,7,49,68).

Le risque de toxicité gastro-intestinale peut être réduit par l'ajout d'un gastro-protecteur au régime anti-inflammatoire. Peu d'études ont pourtant porté sur l'examen des effets de diverses combinaisons d'AINS sélectifs et non sélectifs en association avec un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ou d'autres gastro-protecteurs.

¹ Les trois AINS sélectifs inclus dans la *Liste de médicaments* publiée par la RAMQ sont le célécoxib depuis le 1^{er} octobre 1999, le rofécoxib depuis le 1^{er} avril 2000 et le méloxicam depuis le 1^{er} janvier 2001.

Dans ce contexte, la présente étude a pour objet :

- de décrire l'utilisation d'AINS au sein d'une cohorte de personnes ayant 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 et inscrites au régime d'assurance médicaments administré par la RAMQ en 1999, 2000 et 2001;
- d'estimer le nombre des utilisateurs d'AINS présentant des facteurs de risque de complications gastro-intestinales;
- de décrire l'utilisation d'AINS non sélectifs et sélectifs ainsi que l'utilisation concomitante de gastro-protection chez les personnes présentant ou non des facteurs de risque de complications gastro-intestinales;
- d'établir le nombre de personnes ayant eu une hémorragie ou une perforation digestive non fatale en ce qui concerne l'ensemble de la cohorte et les utilisateurs d'AINS;
- de décrire l'évolution du coût des AINS.

Ce rapport comporte quatre sections. La première section fournit une recension des écrits. La deuxième expose la méthodologie retenue en traitant de la source des données, de la population et des médicaments à l'étude et des analyses effectuées. La troisième section présente les résultats et les principaux constats. Les limites de l'étude sont décrites dans la quatrième section, et certains problèmes y sont discutés.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) font partie de l'arsenal thérapeutique depuis la découverte de l'acide acétylsalicylique (AAS) il y a plus de 100 ans. Les AINS ont des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques; ils sont couramment utilisés pour soulager les symptômes de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde, sans toutefois modifier le cours de la maladie. Ils servent également à contrôler les douleurs postopératoires ou liées à une grande variété de conditions : entorse, lombalgie et dysménorrhée (2,9-11). À faibles doses, les AINS produisent un effet analgésique, mais, à des doses plus élevées, ils ont une activité anti-inflammatoire.

Depuis quelques années, de nouvelles molécules mises sur le marché, soit le méloxicam, le célécoxib et le rofécoxib, sont classées différemment selon la source. D'une part, l'American Hospital Formulary Service (AHFS) les regroupe dans la même classe que les AINS non sélectifs. Par contre, elles sont couramment appelées AINS sélectifs dans les milieux cliniques. D'autre part, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le célécoxib et le rofécoxib forment une nouvelle classe de médicaments, les COXIBs, alors que le méloxicam est classé avec les autres AINS. Dans la présente recension, il est question des AINS sélectifs plutôt que des COXIBs.

Au Canada, le célécoxib est indiqué pour le soulagement à court et à long terme des signes et des symptômes de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte. Quant au rofécoxib, il permet de traiter les signes et les symptômes aigus et chroniques de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la dysménorrhée primaire de même que de soulager la douleur chez l'adulte.

1.1 PHARMACOLOGIE

Les effets thérapeutiques des AINS sont obtenus par l'inhibition de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX). Ainsi est supprimée la production de prostaglandines et d'autres médiateurs de la douleur et de l'inflammation (12-14). L'enzyme COX existe sous deux isoformes : la COX-1 et la COX-2. Les AINS non sélectifs les inhibent toutes les deux à divers degrés selon le médicament et le dosage, tandis que les AINS sélectifs inhibent de préférence la COX-2. À des doses thérapeutiques élevées, le méloxicam inhibe aussi la COX-1. Par contre, aux doses thérapeutiques recommandées, le rofécoxib et le célécoxib démontrent une grande sélectivité pour les récepteurs de la COX-2 sans toucher de façon importante la COX-1 (9,11,13,15-17).

La COX-1 est constitutive de la majorité des tissus et stimule la production de prostaglandines qui protègent la muqueuse gastrique, assurent l'activation plaquettaire en contribuant à une hémostasie normale et participent au maintien de la fonction rénale (7,18,19). La COX-2 est elle aussi, bien qu'en plus petites quantités que la COX-1, constitutive de la plupart des tissus, dont le rein où elle jouerait un rôle important dans l'équilibre hydrosodique (14,16,20). La COX-2 est à l'œuvre dans plusieurs processus physiologiques, dont la réparation de tissus endommagés telle la guérison d'ulcères gastriques (9,11,13,21,22). De plus, elle apparaît aux sites d'inflammation lors d'un stimulus inflammatoire et est responsable, entre autres, de la douleur et de l'inflammation associées à l'arthrose et à la polyarthrite rhumatoïde (14,16,20).

1.1.1 Système gastro-intestinal

Les AINS non sélectifs et sélectifs provoquent des lésions gastro-intestinales par des mécanismes locaux ou systémiques, ou par les deux. Localement, l'apparition de ces lésions s'expliquerait par les propriétés acides des AINS. Cependant, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS jouerait un rôle prédominant en abaissant les mécanismes de protection de la muqueuse, notamment en diminuant la production du mucus épithélial et du bicarbonate et en réduisant la prolifération épithéliale, le flux sanguin et la résistance de la muqueuse gastro-intestinale. D'autres mécanismes peuvent aussi être en cause (19,23,24).

Les AINS produisent des effets indésirables gastro-intestinaux légers (dyspepsie, pyrosis, vomissements et douleurs abdominales), modérés (lésions de la muqueuse confirmées par gastroscopie ou rayons X) ou graves (complications gastro-intestinales nécessitant une hospitalisation) (4). La présence de symptômes n'indique pas nécessairement qu'il y a un ulcère ou un risque de complications gastro-intestinales (4,16). De même, les lésions gastro-intestinales confirmées par gastroscopie ne sont pas toujours symptomatiques et n'entraînent pas forcément des complications. En vue de standardiser la définition des complications gastro-intestinales, des experts ont établi qu'elles comprennent les perforations, les obstructions gastro-intestinales, les hémorragies gastro-intestinales, la dyspepsie et l'hospitalisation (4).

Les facteurs de risque de complications gastro-intestinales secondaires à l'utilisation d'AINS sont les antécédents d'ulcères, de perforations ou de saignements gastro-intestinaux, les doses élevées d'AINS, l'utilisation concomitante de plusieurs AINS, l'âge avancé, l'utilisation concomitante de corticostéroïdes et d'anticoagulants ainsi que le tabagisme (25-28).

1.1.2 Système rénal

Les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines produites par l'intermédiaire des COX-1 et COX-2 dans le rein. Le rôle de ces prostaglandines est mal connu. Dans des conditions physiologiques normales, elles joueraient un rôle limité dans la fonction hémodynamique. Par contre, lorsque la perfusion rénale est diminuée,

par exemple chez les personnes âgées ou atteintes d'une maladie rénale ou d'insuffisance cardiaque congestive, les prostaglandines semblent compenser cette baisse en vue de maintenir le taux de filtration glomérulaire. Ainsi, lors d'une baisse de la production de prostaglandines à la suite de l'utilisation d'AINS, une toxicité rénale peut survenir chez certaines personnes à risque à cause de la diminution du taux de filtration glomérulaire (16,18,29-32). Les prostaglandines rénales contrôlent aussi la réabsorption du sodium. Les AINS sélectifs partagent les mêmes effets indésirables rénaux que les AINS non sélectifs, mais le taux de filtration glomérulaire serait moins touché par les AINS sélectifs aux doses thérapeutiques recommandées. Les AINS peuvent enfin causer de la toxicité rénale par l'intermédiaire d'autres mécanismes (9,13,16,32,33).

Les troubles rénaux associés à la prise d'AINS sont le plus souvent d'ordre électrolytique et hydrique, notamment la rétention hydrosodique, l'œdème, l'insuffisance rénale aiguë et l'hyperkaliémie. D'autres effets indésirables sont moins fréquents, bien qu'ils puissent avoir des conséquences graves comme la néphrite interstitielle aiguë, le syndrome néphrotique et la nécrose papillaire rénale (16,18,29-32).

Les facteurs suivants augmenteraient le risque de complications rénales : une maladie rénale préexistante, l'âge avancé, l'hypoperfusion rénale dans certaines maladies (insuffisance cardiaque congestive, hypertension) et l'utilisation concomitante d'AINS et de certains médicaments, dont les diurétiques ou les antihypertenseurs (2,16,31).

1.1.3 Système cardiovasculaire

Les AINS peuvent, entre autres choses, nuire à l'activité plaquettaire et à la tension artérielle. En inhibant la COX-1, les AINS réduisent la synthèse de la thromboxane, ce qui entraîne une diminution de l'activité plaquettaire. Cette dernière a pour conséquence d'allonger le temps de saignement avec une possibilité d'hémorragie, particulièrement chez les personnes à risque de complications gastro-intestinales (16,17,31). L'AAS est le seul AINS utilisé pour ses propriétés anti-plaquettaires dans la prévention des maladies cardiovasculaires (18). Parmi les autres AINS non sélectifs, seul le naproxène aurait un effet cardioprotecteur; ce qui exclut les AINS sélectifs (5,34). L'AAS se lie à la COX-1 de façon irréversible, de sorte que le rétablissement de l'activité plaquettaire dépend du taux de renouvellement des plaquettes. Les autres AINS non sélectifs inhibent la COX-1 de façon réversible, et l'effet variable sur les plaquettes dépend de la dose et du taux sanguin du médicament (16,31,35).

En inhibant la production des prostaglandines, les AINS sélectifs et non sélectifs peuvent avoir un effet sur la tension artérielle par l'intermédiaire de divers mécanismes, tels que de l'interférence avec le mécanisme de maintien de la tension artérielle par le système cardiovasculaire et de l'interférence dans la réabsorption du sodium par le rein. Ces effets sont plus marqués chez les personnes âgées ou celles qui consomment des antihypertenseurs (16,30,32,36-38).

Certains facteurs augmenteraient le risque de problèmes cardiovasculaires, dont le fait d'être atteint d'une maladie cardiovasculaire, de polyarthrite rhumatoïde ou d'hypertension (1,22,84).

1.2 PRÉVALENCE DE L'UTILISATION D'AINS

Au Québec, la prévalence de l'utilisation d'AINS (au moins une ordonnance facturée) chez les personnes de 18 ans ou plus inscrites au régime d'assurance médicaments administré par la RAMQ passe de 11,1 % au premier semestre de 1999 à 16,3 % au dernier semestre de 2001, ce qui correspond à une augmentation de 46,8 %. La plus forte hausse est observée chez les personnes de 65 ans ou plus (65,2 %) (69).

Selon cette étude, l'augmentation de la prévalence provient principalement de la popularité des AINS sélectifs. À preuve, la prévalence de leur utilisation est de 3,7 % au deuxième semestre de 1999 comparativement à 10,7 % au deuxième semestre de 2001 (69). Quant à la prévalence de l'utilisation d'AINS non sélectifs, elle passe de 11,1 % au premier semestre de 1999 à 4,4 % au deuxième semestre de 2001.

En Alberta, au cours des six premiers mois de 1991, la prévalence de l'utilisation d'AINS chez les personnes de 65 ans ou plus est de 26,7 %; 4,3 % d'entre elles ont reçu, au moins une fois, deux ordonnances d'AINS la même journée (59). En Nouvelle-Écosse, la prévalence annuelle de l'utilisation d'AINS chez les personnes du même âge est d'environ 25 % en 1993 (61). En Ontario, 28 % des personnes de 65 ans ou plus ont reçu au moins une ordonnance d'AINS entre le 17 avril 2000 et le 31 mars 2001 (48). De 1990 à 1994, l'utilisation d'AINS dans la population australienne est passée de 50,1 DDD² par jour par 1 000 personnes à 34,6 DDD. Les personnes souffrant d'arthrose et celles de 50 ans ou plus ont diminué leur consommation dans une plus grande proportion que les autres (70).

1.3 EFFICACITÉ

Les AINS non sélectifs sont reconnus efficaces et comparables entre eux à ce titre. Quant aux AINS sélectifs, leur efficacité se compare dans l'ensemble à celle des AINS non sélectifs pour traiter l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde (12,15,39-41). Quant à l'efficacité des AINS sélectifs dans le traitement de la douleur aiguë, les études sont peu nombreuses et ont porté sur des conditions très diversifiées, dont la chirurgie dentaire et la dysménorrhée primaire. En comparaison avec l'ibuprophène, les AINS sélectifs posséderaient un début d'action plus rapide et soulageraient plus longtemps les douleurs causées par les soins dentaires (13).

2 DDD = dose journalière définie ou Daily Defined Dose. Elle correspond à la dose quotidienne moyenne établie dans le traitement de l'indication principale d'un médicament.

1.4 INNOCUITÉ

Les AINS non sélectifs sont associés à des taux importants d'effets indésirables plus ou moins sérieux non seulement sur le système gastro-intestinal, mais aussi sur les systèmes rénal et cardiovasculaire (1,2,4,18,43).

1.4.1 *Innocuité gastro-intestinale*

Facteurs de risque et effets indésirables gastro-intestinaux

Selon une recension ayant surtout porté sur les facteurs de risque de complications gastro-intestinales, l'incidence de celles-ci dépend fortement de l'âge et, à un moindre degré, du sexe. Ainsi, le taux de risque augmente avec l'âge et s'avère plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Chez les non-utilisateurs d'AINS, il est de 1 par 1 000 personnes/année jusqu'à 55 ans chez les hommes et 65 ans chez les femmes. Puis, à 85 ans, il atteint 8 par 1 000 hommes/année et 5 par 1 000 femmes/année. Chez les utilisateurs d'AINS, les taux sont respectivement de 20 et 27 personnes/année en ce qui concerne les hommes et les femmes de 85 ans ou plus. En outre, l'effet se révèle plus élevé à un âge avancé chez celles-ci. Quant aux personnes ayant une histoire de complications gastro-intestinales, le taux est respectivement de 10 et de 25 par 1 000 personnes/année chez les non-utilisateurs et les utilisateurs d'AINS. L'usage du tabac et de l'alcool pourrait augmenter jusqu'à deux fois les risques de complications gastro-intestinales. L'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants risquerait pour sa part de provoquer des complications gastro-intestinales chez 10 par 1 000 personnes/année et l'utilisation concomitante de corticostéroïdes oraux chez 11 par 1 000 personnes/année. Enfin, le taux de risque de complications gastro-intestinales doublerait chez les personnes qui consomment des AINS et de l'AAS comme anti-plaquettaire par rapport aux AINS utilisés seuls (1).

Les résultats des études révèlent que les taux d'effets indésirables gastro-intestinaux légers, tels le reflux gastro-œsophagien, la dyspepsie et la nausée, varient de 10 % à 12 % en moyenne, mais qu'ils peuvent fluctuer de 5 % à 50 % en fonction du médicament, du dosage, de la population à l'étude ou de la méthodologie retenue (4). On estime qu'entre 4 % et 15 % des utilisateurs cessent la médication avant six mois à cause de la dyspepsie (2,4,25) et qu'entre 15 % et 30 % ont des ulcères (14,25). Selon une revue systématique, les différents AINS induisent des effets indésirables gastro-intestinaux à divers degrés. Neuf AINS non sélectifs, dont le diclofénac et le naproxène, augmentent le risque de complications gastro-intestinales de 1,6 à 9,2 fois par rapport à l'ibuprofène (44). L'interprétation des résultats des études comparatives des AINS non sélectifs est difficile à faire pour plusieurs raisons, dont l'utilisation de doses non équivalentes, de différences dans les effets indésirables mesurés et les populations étudiées (19). Cependant, l'énumération suivante, présentée en ordre croissant de gastro-toxicité, est généralement reconnue : rofécoxib=célécoxib <ibuprofène <méloxicam <diclofénac sodique <naproxène <piroxicam <indométhacine <kétoprofène (14,45,46). Par contre, aux doses généralement

examinées, l'ibuprofène n'aurait que des effets analgésiques, tandis que l'effet anti-inflammatoire et les effets gastro-toxiques qui y sont associés surviennent à des doses plus élevées (14,44,46).

Selon l'étude canado-américaine ARAMIS portant sur 12 000 personnes souffrant d'arthrose ou d'arthrite, le risque de complications gastro-intestinales est 5,5 fois plus élevé chez les utilisateurs d'AINS que chez les non-utilisateurs (25). Les effets indésirables dépendent des dosages plutôt que des classes chimiques des différents AINS non sélectifs (1,47). Ainsi, comparativement aux non-utilisateurs, les utilisateurs d'AINS non sélectifs à doses faibles ou moyennes risquent deux et trois fois plus que les premiers de développer des ulcères gastro-intestinaux avec des perforations ou des saignements et cinq fois plus, à doses élevées (1).

Des études effectuées récemment tendent à démontrer que les risques associés aux complications gastro-intestinales sont relativement constants même après plusieurs mois d'utilisation continue d'AINS (1,28,47). Par contre, ils diminuent lors de l'arrêt de l'utilisation et, après 30 jours sans consommation, ils sont semblables à ceux des non-utilisateurs d'AINS (1).

Plusieurs études de courte durée (entre 12 semaines et 11 mois) concluent que les AINS sélectifs ont moins d'effets indésirables gastro-intestinaux que les AINS non sélectifs (12,20,40). Certaines différences existeraient également entre les AINS sélectifs (48). Selon une étude randomisée (CLASS) d'une durée de six mois, le célécoxib présente un taux de risque moins élevé de CSUGIEs (clinically significant upper gastro-intestinal adverse events) et d'ulcères symptomatiques par rapport aux AINS non sélectifs (ibuprofène et diclofénac) (2,1 % c. 3,5 %, $p=0,02$) et un taux de risque statistiquement comparable quant aux ulcères gastro-intestinaux avec complications (0,8 % c. 1,5 %, $p=0,09$). L'avantage du célécoxib quant au premier résultat se maintient dans le sous-groupe d'utilisateurs qui n'ont pas pris d'AAS comme antiplaquettaire, mais il disparaît chez ceux qui l'ont fait (8). Toutefois, selon la Federal Drug Administration (FDA) qui a analysé les résultats de cette étude à plus long terme, ces mêmes risques combinés sont comparables en ce qui concerne le célécoxib, le diclofénac et l'ibuprofène après 65 semaines de suivi (49). Selon une étude randomisée (VIGOR) d'une durée de neuf mois portant sur des personnes souffrant d'arthrite rhumatoïde, le rofécoxib présente un risque relatif moins élevé que le naproxène pour ce qui est des ulcères et des POS (perforation, occlusion, saignement) combinés (2,1 % c. 4,5 %, $p=0,001$). La différence est également présente en ce qui a trait aux POS seuls (0,6 % c. 1,4 %, $p=0,005$) (3). Selon la méta-analyse faite à partir des données des études cliniques randomisées CLASS (8) et VIGOR (3) et d'analyses des mêmes données faites par la FDA (49,68), les AINS sélectifs (célécoxib et rofécoxib) et les AINS non sélectifs (diclofénac, ibuprofène et naproxène) présentent un taux comparable de risque d'ulcères gastro-intestinaux avec complications (7).

Selon les analyses univariées provenant d'une étude effectuée auprès des 8 076 patients de l'étude VIGOR, le rofécoxib entraînerait par rapport au naproxène une diminution du risque d'ulcères et de POS, entre autres, chez ceux qui ont 75 ans

ou plus (RR : 0,31; IC à 95 % : 0,12-0,85), qui ont des antécédents d'événements gastro-intestinaux sans complications (RR : 0,39; IC à 95 % : 0,16-0,95) ou qui souffrent de polyarthrite rhumatoïde légère ou modérée (classes 1-3 de l'American College of Rheumatology (ACR)) (RR : 0,47; IC à 95 % : 0,34-0,65) ainsi que pour l'ensemble de la population à l'étude (RR : 0,46; IC à 95 % : 0,33-0,64) (3). Étant donné que les analyses relatives aux groupes à risque ne sont pas multivariées, leur interprétation est limitée quant au risque réel encouru.

Hospitalisations à la suite de problèmes gastro-intestinaux liés aux AINS

En Ontario, 0,7 % des nouveaux utilisateurs d'AINS de plus de 65 ans ont été hospitalisés en 1995 à cause d'une hémorragie gastro-intestinale (45). Au Royaume-Uni, on estime à plus de 12 000 le nombre de personnes admises à l'urgence qui présentaient des problèmes gastro-intestinaux secondaires à l'utilisation d'AINS; plus de 2 000 en sont mortes (42). Selon une autre étude réalisée dans ce pays, au-delà de 8 000 personnes de 60 ans et plus sont hospitalisées en raison d'hémorragies digestives secondaires à l'utilisation d'AINS. De ce dernier nombre, près de 500 personnes de 60 à 79 ans (9 %) et 500 autres de 80 ans ou plus (16 %) décèdent annuellement (50). Aux États-Unis, plus de 100 000 personnes sont hospitalisées annuellement à la suite de graves problèmes gastro-intestinaux secondaires à l'utilisation d'AINS, et 16 500 autres en meurent (4). Selon une recension ayant, entre autres choses, porté sur le risque de problèmes gastro-intestinaux, le taux d'hospitalisation attribuable à des ulcères avec complications est respectivement de 1 et de 4,1 par 1 000 personnes/année chez les non-utilisateurs d'AINS et les utilisateurs (1).

Selon une étude observationnelle ontarienne qui a duré douze mois et a porté sur des patients de plus de 65 ans et ayant contrôlé pour certains facteurs de risque confondants, le rofécoxib, comparativement au célécoxib, augmenterait le taux d'hospitalisation pour une hémorragie gastro-intestinale (RR : 1,9; IC à 95 % : 1,2-2,8). Il en va de même en ce qui regarde la combinaison diclofénac/misoprostol (RR : 3,2; IC à 95 % : 1,6-6,5) et les AINS non sélectifs (RR : 4,4; IC à 95 % : 2,3-8,5). En outre, les AINS non sélectifs présenteraient un risque relatif d'hémorragie gastro-intestinale comparable à celui du rofécoxib (RR : 1,9; IC à 95 % : 1,0-3,5) (48).

Au Tennessee, sur les 103 954 personnes de 65 ans ou plus inscrites à Medicaid entre 1984 et 1986, on compte 6,6 hospitalisations par 1 000 personnes/année pour un ulcère gastro-intestinal. Parmi les personnes hospitalisées, 21 sont mortes. Le taux d'hospitalisation pour un problème gastro-intestinal chez les utilisateurs d'AINS est à son niveau le plus élevé chez les femmes de 85 ans ou plus, soit 28,5 par 1 000 personnes/année contre 14,1 chez les hommes du même groupe d'âge. En outre, le taux d'hospitalisation est plus élevé chez les nouveaux utilisateurs dans les 30 premiers jours d'utilisation (26,3 par 1 000 personnes/année) que chez les utilisateurs dont la période d'utilisation est de plus de 180 jours (15,3 par 1 000 personnes/année) (51). Au nombre des 125 516 personnes de 65 ans ou plus en centre d'hébergement de longue durée dans quatre États américains et suivies de 1992 à 1996, il y a environ trois fois plus d'hospitalisations

pour des problèmes gastro-intestinaux sérieux chez les utilisateurs d'AINS que chez les non-utilisateurs (52). Entre 1 % et 4 % des personnes qui prennent des AINS d'une façon continue seraient hospitalisées pour des saignements gastro-intestinaux ou des perforations digestives (25). On présume qu'un grand nombre des personnes hospitalisées pour une hémorragie digestive auraient obtenu des AINS en vente libre (53).

Utilisation concomitante d'AINS et de gastro-protection

La fréquence élevée d'effets indésirables gastro-intestinaux liés aux AINS peut entraîner un arrêt de consommation, un transfert d'un AINS à un autre, une diminution de la dose quotidienne ou l'ajout d'un gastro-protecteur (54). Les médicaments couramment utilisés pour prévenir les ulcères et les complications gastro-intestinales sont les IPP ainsi que le misoprostol et pour soulager les symptômes dyspeptiques, les antiacides, le sucralfate, les anti H₂ et les IPP (4,14,24,5455). Selon Silverstein et autres, l'utilisation concomitante d'AINS non sélectifs et de misoprostol diminue l'incidence d'ulcères avec complications d'environ 40 % par rapport aux AINS non sélectifs utilisés seuls (56). Selon une méta-analyse, le misoprostol, les IPP et les anti H₂ à double dose sont efficaces pour prévenir la formation d'ulcères secondaires à l'utilisation d'AINS, et seul le misoprostol consommé à raison de 800 mg/jour a su réduire le risque d'ulcères avec complications, telles que les perforations, les hémorragies et les saignements (57).

Des études montrent que la prévalence de l'utilisation concomitante d'un AINS et d'un gastro-protecteur varie d'un pays à un autre : 26 % au Canada, 20 % au Royaume-Uni, 34 % en France et entre 24 % et 34 % aux États-Unis (14,55,58). En Alberta, sur les 61 601 personnes de 65 ans ou plus qui ont pris un AINS entre le 1^{er} et le 30 juin 1991, plus du quart ont reçu un gastro-protecteur contre 10,5 % des non-utilisateurs (59). En Nouvelle-Écosse, chez les personnes de 65 ans ou plus, on observe une utilisation concomitante d'un AINS et d'un gastro-protecteur pendant 17,1 % des jours d'utilisation d'AINS entre le 1^{er} avril 1993 et le 31 mars 1994 (60). Une étude faite à partir de données administratives provenant de 50 États américains révèle que, parmi plus de 3 millions de nouveaux utilisateurs d'AINS entre le 1^{er} mai et le 31 août 1998, 47,2 % ont eu une période de traitement excédant 30 jours d'utilisation au cours des 120 jours qui ont suivi la première ordonnance et 14,2 % d'entre eux ont utilisé en concomitance un gastro-protecteur durant en moyenne 21,8 % des jours d'utilisation d'AINS. Ces pourcentages seraient sous-évalués, entre autres choses, parce que près de 5 % des personnes ayant consommé une combinaison fixe d'un AINS et d'un gastro-protecteur, le diclofénac/misoprostol, étaient considérées comme ne consommant pas de gastro-protecteur, à moins d'en utiliser un en sus (61). Au nombre des 8 547 personnes inscrites dans une banque de données américaine sur les maladies arthritiques, suivies pendant six mois en 1999 et dont l'âge moyen est de 59,6 ans, 42 % ont eu recours à un gastro-protecteur (62).

1.4.2 Innocuité rénale

Le profil de toxicité rénale des AINS sélectifs est comparable à celui des AINS non sélectifs à court terme (1-12 semaines) (1,31,63-65). La toxicité rénale associée aux AINS touche entre 1 % et 5 % des utilisateurs. Aux États-Unis, de 500 000 à 2 500 000 personnes manifesteraient annuellement un syndrome de toxicité rénale (32). Selon une recension ayant porté, entre autres, sur le risque de problèmes rénaux, celui-ci augmente avec l'âge et dépend de la dose prescrite et de la durée d'utilisation des AINS. Ce risque est huit fois plus élevé dans les 30 premiers jours d'utilisation. Les utilisateurs d'AINS ont un taux d'hospitalisation pour insuffisance rénale aiguë de 2 à 4 fois plus élevé que les non-utilisateurs, dont le taux d'hospitalisation est d'environ 2 par 100 000 personnes/année (1).

1.4.3 Innocuité cardiovasculaire

Il semble que le rofécoxib se distingue des autres AINS sur le plan cardiovasculaire. En effet, selon l'étude VIGOR, le naproxène est associé à un risque relatif d'infarctus du myocarde inférieur à celui du rofécoxib à une dose quotidienne de 50 mg (RR : 0,2; IC à 95 % : 0,1-0,7) (3). Suivant une revue systématique, deux études distinctes de l'étude VIGOR n'ont pas conclu à un risque cardiovasculaire statistiquement plus élevé en ce qui concerne le rofécoxib à une dose quotidienne de 12,5 mg par rapport à un AINS non sélectif (66). De plus, une étude faite à partir des banques de données Medicaid/Medicare au Tennessee démontre qu'il n'y a aucune différence entre les différents AINS non sélectifs dans la survenue d'infarctus du myocarde; le risque relatif ajusté d'événements cardiovasculaires sérieux chez les nouveaux utilisateurs ayant une dose quotidienne de rofécoxib de plus de 25 mg est plus élevé que chez les non-utilisateurs (RR : 1,93; IC à 95 % : 1,09-3,43) ainsi que chez les utilisateurs de célécoxib (RR : 2,20; IC à 95 % : 1,17-4,10). Par contre, il n'y a pas d'augmentation de ce risque en ce qui a trait à une dose quotidienne de rofécoxib de 25 mg ou moins par rapport au célécoxib, au naproxène et à l'ibuprofène (6).

Selon l'étude CLASS, le célécoxib a un profil d'innocuité cardiovasculaire semblable à ceux de l'ibuprofène et du diclofénac (8). Il se dégage aussi d'une analyse des données de l'étude CLASS que l'incidence des événements cardiovasculaires thromboemboliques sérieux (infarctus, accident cérébrovasculaire, mort cardiovasculaire et événements périphériques) du célécoxib et des AINS non sélectifs (ibuprofène et diclofénac) sont comparables (67). Selon une revue systématique, il n'existe aucune différence entre le célécoxib et les AINS non sélectifs quant au risque d'événements cardiovasculaires (66). Une étude américaine démontre enfin que le risque d'admission à l'hôpital pour insuffisance cardiaque est doublé chez les personnes âgées qui utilisent des AINS par rapport à celles qui n'en utilisent pas (85).

1.4.4 Effets indésirables sérieux

Selon une méta-analyse effectuée avec les données provenant des études cliniques randomisées CLASS (8) et VIGOR (3) et les analyses des données de ces mêmes études faites par la FDA (49,68), le risque relatif d'effets secondaires sérieux (mort, hospitalisation, événements mettant la vie en péril ou entraînant de graves incapacités) est plus élevé en ce qui concerne les AINS sélectifs que le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxène (RR : 1,2; IC à 95 % : 1,1-1,4) (7,49,68). Selon une étude observationnelle, la gravité de la polyarthrite rhumatoïde s'avère un facteur indépendant associé au risque d'hospitalisation (48).

1.5 TRANSFERTS D'AINS

Parmi les 8 547 personnes inscrites dans la banque de données ARAMIS sur les maladies arthritiques et suivies pendant six mois en 1999, 70 % ont utilisé au moins un AINS, 22,1 %, deux différents, 5,6 %, trois différents, et 2,9 %, plus de trois différents. Les AINS les plus fréquemment utilisés sont le célécoxib, l'ibuprofène et le naproxène (62).

Au Royaume-Uni, entre le 1^{er} janvier 1997 et le 31 décembre 1998, 28,5 % des nouveaux utilisateurs et 16,0 % des utilisateurs habituels sont passés d'un AINS non sélectif à un autre. En moyenne, les premiers ont changé plus souvent que les seconds (0,39 transfert par personne/année c. 0,23 transfert par personne/année, $p < 0,001$). Les transferts sont plus fréquents chez les nouveaux utilisateurs qui ont moins de 60 ans que chez les 60 ans ou plus, tandis que c'est l'opposé chez les utilisateurs habituels. En outre, les transferts sont plus nombreux chez les femmes que chez les hommes, tant en ce qui concerne les nouveaux utilisateurs que les utilisateurs habituels. Cette étude a aussi démontré que les personnes qui ont changé d'AINS consomment relativement plus souvent un gastro-protecteur après qu'avant le transfert. L'ajout d'un gastro-protecteur à un nouveau AINS laisse présumer que l'intolérance gastrique est un facteur explicatif important du changement (71). Dans une étude américaine antérieure à la mise en marché des AINS sélectifs, on note que, sur 1,5 million de nouveaux utilisateurs d'AINS en période de traitement chronique, 14,7 % sont passés d'un AINS non sélectif à un autre dans les 120 jours qui ont suivi l'ordonnance incidente (61).

1.6 CONSENSUS ET RECOMMANDATIONS QUANT À L'UTILISATION D'AINS

Plusieurs instances professionnelles et gouvernementales au Québec, au Canada et ailleurs dans le monde ont formulé des recommandations quant à la place des AINS sélectifs dans le traitement des douleurs aiguës et chroniques. Dans le cadre du régime public d'assurance médicaments du Québec, aucune restriction n'est imposée relativement à l'utilisation des AINS sélectifs. Dans le cadre des

régimes d'assurance médicaments de l'Ontario, du Manitoba et de la Colombie-Britannique, le célécoxib et le rofécoxib ont chacun un statut de médicament d'exception depuis janvier 2002. En Saskatchewan et au Nouveau-Brunswick, le célécoxib et le rofécoxib ont aussi ce statut pour les personnes de moins de 65 ans.

Au Québec, le Réseau de revue d'utilisation des médicaments (RRUM), dans sa prise de position préliminaire (PPP) sur l'utilisation des AINS sélectifs pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde, de l'arthrose et de la douleur aiguë en milieu hospitalier, recommande qu'ils soient réservés, à cause de leur coût élevé, aux personnes arthritiques qui présentent un facteur de risque de complications gastro-intestinales, dont celles de 50 ans ou plus, celles qui ont une histoire d'ulcère avec ou sans complications et celles qui utilisent, de façon concomitante, des corticostéroïdes ou des anticoagulants. Dans sa PPP, le RRUM ne voit aucun avantage reconnu à l'utilisation d'AINS sélectifs pour soulager la douleur aiguë (13).

Toujours au Québec, des associations professionnelles, comme le Collège des médecins, les associations de gériatres et de rhumatologues, ainsi que le ministère de la Santé et des Services sociaux ont donné leur aval à l'établissement de lignes directrices pour le traitement de l'arthrose, définies avec le soutien de Merck-Frosst dans le document intitulé *Concertation pour une utilisation raisonnée des anti-inflammatoires* (CURATA). Ainsi, le traitement de première intention chez les personnes qui souffrent d'arthrose consiste à utiliser des moyens non pharmacologiques, de l'acétaminophène aux doses maximales recommandées ou une injection intra-articulaire. Lorsque la réponse est inefficace, les AINS peuvent être utilisés, les AINS sélectifs étant réservés aux arthrosiques qui présentent des facteurs de risque de complications gastro-intestinales, dont les personnes de 75 ans ou plus. Quant aux personnes de 60 à 74 ans qui ne présentent pas d'autres facteurs de risque, il est recommandé de tenir compte de leur condition générale (72).

L'Ontario Program for Optimal Therapeutics (OPOT), dont le mandat est de fournir aux professionnels de la santé des recommandations sur l'utilisation efficace des médicaments sur la base de données probantes, a établi des lignes directrices pour le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde, des douleurs lombaires ainsi que des douleurs associées aux tissus mous, telles les entorses. Selon l'OPOT, les AINS sélectifs ne constituent pas le traitement de première intention pour ces conditions et, en deuxième intention, ils sont réservés aux personnes à haut risque de complications gastro-intestinales, y compris celles de plus de 65 ans (45).

D'après la seconde Conférence consensuelle canadienne de 2000 sur l'utilisation des AINS pour traiter l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde, les AINS non sélectifs constituent le traitement de première intention en vue de soulager les symptômes modérés ou graves associés à ces conditions. Les AINS sélectifs sont réservés aux personnes qui présentent un facteur de risque de complications gastro-intestinales, y compris celles d'un âge avancé. Ce consensus recommande de surveiller étroitement les élévations de la tension artérielle chez les personnes qui consomment des anti-hypertenseurs, particulièrement durant les deux pre-

mières semaines d'utilisation d'AINS et régulièrement par la suite. Il recommande aussi qu'un suivi thérapeutique soit effectué auprès des personnes atteintes d'insuffisance cardiaque et qui nécessitent un AINS afin de déceler des manifestations de rétention liquidienne (31).

Aux États-Unis, l'American Pain Society a établi des lignes directrices, basées sur des données probantes, pour traiter la douleur arthritique. Cet organisme recommande l'utilisation d'AINS sélectifs en première intention chez les personnes qui souffrent d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde accompagnée de douleurs modérées et sévères. Les AINS non sélectifs doivent être utilisés en deuxième intention chez les personnes qui ne présentent aucun facteur de risque de complications gastro-intestinales après avoir essayé l'acétaminophène et les AINS sélectifs (73).

Au Royaume-Uni, le National Institute of Clinical Excellence (NICE) a établi des lignes directrices en ce qui concerne l'utilisation d'AINS sélectifs pour traiter l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde. Cet organisme recommande les AINS sélectifs chez les personnes à risque de complications gastro-intestinales, une fois soupesés les avantages et les inconvénients. Les personnes à risque incluent, entre autres, celles de 65 ans ou plus. En outre, il recommande que tous les AINS ne soient pas utilisés à long terme sans un suivi thérapeutique approprié et une réévaluation de la pertinence de continuer le traitement (74).

1.7 COÛTS DIRECTS DE L'UTILISATION D'AINS

L'augmentation respective de l'utilisation d'AINS depuis l'arrivée des AINS sélectifs, particulièrement chez les personnes âgées, et de celle des ressources médicales affectées à la prévention et au traitement de la toxicité gastro-intestinale secondaire que causent ces médications ont des répercussions économiques importantes (46). En ce qui concerne les personnes inscrites à la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), le coût des AINS est passé de 21 M\$ en 1998 à 72 M\$ en 2001, soit une hausse de 243 %. En Ontario, où le célécoxib et le rofécoxib sont considérés comme des médicaments d'exception depuis le 17 avril 2000, le coût mensuel des AINS est passé de 2,3 M\$ en mars 2000 à 5,9 M\$ en novembre 2000, donc une hausse de 153 % (84). Selon une étude faite au Québec, les coûts directs relatifs aux effets indésirables liés à l'utilisation d'AINS entre 1993 et 1997 par des personnes de 65 ans ou plus sont de 0,73 \$ pour chaque dollar dépensé en AINS, ce qui représente une somme de près de 100 M\$. Les coûts directs incluent l'utilisation d'un gastro-protecteur, les visites chez le gastro-entérologue ou le médecin de famille qui l'a prescrit, les tests diagnostiques et les hospitalisations liés à des problèmes gastro-intestinaux (75).

La France a mis au point un modèle qui permet de calculer le coût des AINS, y compris celui directement lié à la prévention et au traitement de l'iatrogénie médicamenteuse propre à chacun d'eux. Le facteur coût/iatrogénie y est de 1,36 pour le naproxène et de 2,12 pour l'étodolac. Ainsi, pour chaque dollar dépensé

en naproxène, il en coûte 0,36 \$ pour prévenir ou traiter ses effets indésirables. En appliquant le modèle français, le Royaume-Uni a évalué le facteur coût/iatrogénie à 1,40 pour le naproxène et à 2,53 pour l'ibuprofène (46). En Italie, on estime que le coût du traitement d'AINS doit être majoré de 58 % pour tenir compte du coût de l'iatrogénie médicamenteuse des AINS, dont 78,6 % de ce pourcentage va pour la cothérapie avec un gastro-protecteur. Les coûts attribuables à l'iatrogénie médicamenteuse ne diffèrent pas entre les AINS sélectifs et non sélectifs (76).

Aux États-Unis, entre le 1^{er} août 1990 et le 31 juillet 1992, 67 millions d'ordonnances d'AINS ont été délivrées, excluant les AINS en vente libre. En ce qui concerne les personnes atteintes d'arthrite, le coût pour traiter les complications engendrées par leur utilisation est estimé à 4 milliards de dollars annuellement, soit le tiers du budget que le gouvernement américain alloue au traitement de cette condition. Si on tient compte de ces dépenses, le coût lié au traitement de l'arthrite est multiplié par un facteur de 1,45 (43,46,53,77). D'après les résultats d'une étude américaine portant sur des personnes de 65 ans ou plus qui ont consommé des AINS en 1992, il en coûte 43 \$US par utilisateur pour traiter la gastropathie associée (78). Dans ce même pays, en 1997, les coûts directs liés à l'hospitalisation à la suite de l'utilisation d'AINS variaient entre 15 000 et 20 000 \$US par hospitalisation, le coût annuel dépassant les 2 milliards de dollars (4). Au Royaume-Uni, le coût annuel relatif au traitement des effets indésirables liés à l'utilisation d'AINS, dont la gastro-protection et l'hospitalisation, est estimé à presque 400 000 000 \$US, dont 85 % vont à la gastro-protection (23).

Cette étude est réalisée rétrospectivement à partir des données sur l'approvisionnement en AINS des personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 qui sont inscrites au régime d'assurance médicaments administré par la RAMQ d'une façon continue entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 2001. Elle porte donc sur une cohorte fermée de personnes suivies pendant trois ans. Seuls les AINS obtenus sur ordonnance et faisant partie de la *Liste de médicaments* de la RAMQ en sont l'objet.

L'utilisation d'AINS est examinée pour les années 1999, 2000 et 2001 prises séparément, et les utilisateurs ayant connu une période de traitement aiguë isolée ou chronique sont analysés plus en détail. En ce qui concerne ces derniers, on examine le type d'AINS utilisés, la présence de facteurs de risque de complications gastro-intestinales, l'utilisation concomitante d'AINS et de gastro-protecteurs ainsi que la discipline des prescripteurs.

2.1 SOURCE DES DONNÉES

2.1.1 *Données relatives aux personnes assurées*

Les données relatives aux personnes assurées proviennent du fichier informatisé de la RAMQ constitué des personnes inscrites au régime d'assurance médicaments administré par la RAMQ. Figurent notamment dans ce fichier le nom, l'adresse, la date de la dernière inscription au régime et l'état civil de chaque personne assurée.

2.1.2 *Données relatives aux médicaments*

Les données relatives aux médicaments délivrés proviennent du fichier informatisé de la RAMQ constitué des demandes de paiement des pharmaciens. Grâce à l'instauration, le 1^{er} janvier 1997, d'un réseau de communication interactive entre les pharmacies du Québec et la RAMQ, tout médicament prescrit assuré et délivré à une personne inscrite au régime d'assurance médicaments administré par la RAMQ y est automatiquement enregistré. Les renseignements saisis incluent, entre autres, le numéro d'assurance maladie et le nom de la personne assurée, le code et la quantité du médicament obtenu, la durée de traitement, le montant demandé par le pharmacien, y compris le coût du médicament et du service pharmaceutique, ainsi que le numéro du prescripteur.

La validation effectuée lors de l'enregistrement des données dans ce fichier concerne principalement la légitimité du montant demandé par le pharmacien pour l'ordonnance facturée en fonction de la quantité de médicament inscrit par ce dernier. Elle ne touche en rien la validité des données relatives aux médicaments, telles la quantité et la durée de traitement pour l'ordonnance facturée. Ces dernières données seraient, semble-t-il, un peu moins fiables que les autres, considérées par ailleurs comme très valides (79).

2.1.3 Données relatives aux diagnostics et aux actes médicaux

Les données relatives aux diagnostics et aux actes médicaux proviennent du fichier informatisé de la RAMQ constitué des demandes de paiement des médecins. Dans ce fichier, sont enregistrées toutes les données relatives aux services médicaux payés à l'acte ou à rémunération mixte³ et dispensés à domicile, dans un cabinet privé, un centre local de services communautaires (CLSC) ou un centre hospitalier. La validation effectuée lors de l'enregistrement des données concerne principalement la concordance du montant demandé par le médecin et les particularités de l'acte posé. Elle ne s'applique ni à l'acte ni au diagnostic.

2.1.4 Données relatives aux prescripteurs

Les données relatives aux prescripteurs proviennent du fichier informatisé de la RAMQ constitué des professionnels inscrits à la RAMQ comme médecins ou autres professionnels qui peuvent facturer à la RAMQ un acte posé ou prescrire des médicaments. Ce fichier contient notamment leur numéro de pratique, la ou leurs disciplines de pratique de même que le ou les modes de rémunération utilisés, le cas échéant.

2.2 POPULATION À L'ÉTUDE

La population à l'étude est composée des personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 inscrites au régime d'assurance médicaments administré par la RAMQ d'une façon continue entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 2001. Ces personnes assurées forment une cohorte fermée.

2.3 MÉDICAMENTS À L'ÉTUDE

Les médicaments à l'étude doivent avoir été obtenus sur ordonnance et faire partie de la *Liste de médicaments* de la RAMQ. Ce sont les AINS non sélectifs et sélectifs, les gastro-protecteurs, l'acétaminophène, l'acide acétylsalicylique (AAS), les corticostéroïdes par voie orale et les anticoagulants.

3 Sous ce mode de rémunération, le médecin reçoit entre autres paiements, 20% du tarif courant pour chacun des actes qu'il pose.

2.3.1 AINS

Les AINS non sélectifs à l'étude sont les suivants : l'AAS à une dose quotidienne moyenne (quantité/durée) supérieure à 325 mg; l'acide méfénamique; l'acide tiaprofénique; le diclofénac potassique; le diclofénac sodique; le diclofénac sodique/misoprostol; le diflunisal; l'étodolac; le fenoprofène calcique; le flurbiprofène; l'ibuprofène; l'indométhacine; le kétoprofène; la nabumétone; le naproxène; la phénylbutazone; le piroxicam; le salsalate; le sulindac; le tenoxicam; la tolmétine sodique. Les AINS sélectifs à l'étude sont le célécoxib, le rofécoxib et le méloxicam.

2.3.2 Gastro-protecteurs

Les gastro-protecteurs à l'étude sont les suivants : les trois inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), soit l'oméprazole magnésien, le lansoprazole et le pantoprazole sodique; le sucralfate; le misoprostol; les cinq antagonistes des récepteurs H_2 de l'histamine (anti- H_2), soit la cimétidine, la cimétidine (chlorhydrate de), la famotidine, la nizatidine et la ranitidine (chlorhydrate de). Le diclofénac sodique/misoprostol étant un combiné qui comprend un AINS et un gastro-protecteur est considéré à la fois comme un AINS et un gastro-protecteur.

2.3.3 Autres médicaments

L'acétaminophène constitue le traitement de première intention pour les personnes atteintes d'arthrose, particulièrement quand il s'agit de douleurs légères (45,72,73,80,81). Son utilisation antérieure à celle d'AINS est examinée chez les nouveaux utilisateurs d'une période de traitement chronique. À cette fin, l'utilisation d'acétaminophène pendant au moins 90 jours sur les 180 jours qui ont précédé la date de service de l'ordonnance incidente d'AINS est considérée comme une utilisation antérieure d'acétaminophène.

L'acide acétylsalicylique (AAS) utilisée à une dose quotidienne égale ou inférieure à 325 mg est examinée à titre de facteur de risque de complications gastro-intestinales (25-28).

Les corticostéroïdes par voie orale sont examinés à titre de facteur qui augmente le risque de complications gastro-intestinales (25-28).

Les anticoagulants sont examinés à titre de facteur qui augmente le risque de complications gastro-intestinales (25-28).

2.4 VARIABLES À L'ÉTUDE

Âge de la personne assurée - L'âge retenu est celui qu'avait la personne assurée le 1^{er} janvier 1999, sauf en ce qui concerne l'âge comme facteur de risque et l'âge au moment d'une hémorragie ou d'une perforation digestive. Dans ces deux derniers cas, l'âge retenu est celui qu'avait la personne assurée la première journée de l'année étudiée. Les groupes d'âge à l'étude sont les suivants : 18-44 ans; 45-64 ans; 65-74 ans; 75-84 ans; 85 ans ou plus.

Région sociosanitaire (RSS) de la personne assurée - La RSS retenue correspond à l'adresse où résidait la personne assurée le 1^{er} janvier 1999. S'il n'en existe pas alors, l'adresse qui correspond à la première inscrite au fichier à compter de cette date est utilisée.

Disciplines médicales et ordre de priorité pour l'attribution de la discipline du prescripteur - Si un prescripteur est inscrit sous plus d'une discipline au cours de la période d'observation, la discipline est attribuée en fonction de l'ordre suivant : 1. rhumatologue; 2. chirurgien orthopédique; 3. interniste; 4. autres disciplines médicales; 5. médecin en médecine de famille; 6. résident; 7. dentiste; 8. indéterminée (comprend, entre autres, ceux qui exercent à l'extérieur du Québec et dont la discipline n'est pas connue).

Utilisateur d'AINS - Il s'agit d'une personne assurée qui a reçu une ordonnance facturée à la RAMQ pour un AINS sélectif ou non sélectif faisant partie de la *Liste de médicaments* de la RAMQ au cours de la période étudiée (l'année visée pour les analyses annuelles ou du 1^{er} janvier 1999 au 31 décembre 2001).

Types d'AINS - Les utilisateurs sont regroupés selon les types d'AINS prescrits.

- *AINS sélectifs seulement* - Les utilisateurs ainsi regroupés ont reçu seulement des AINS sélectifs, soit à titre de première ordonnance de l'année lorsque cette ordonnance est étudiée ou pour l'ensemble des ordonnances de la période de traitement à l'étude.
- *AINS non sélectifs seulement* - Les utilisateurs ainsi regroupés ont reçu seulement des AINS non sélectifs, soit à titre de première ordonnance de l'année lorsque cette ordonnance est étudiée ou pour l'ensemble des ordonnances de la période de traitement à l'étude.
- *Les deux types d'AINS* - Les utilisateurs ainsi regroupés ont reçu à la fois des AINS sélectifs et non sélectifs, soit à la date de service de la première ordonnance de l'année lorsque cette ordonnance est étudiée ou au cours de la période de traitement à l'étude.
- *Au moins un AINS sélectif* - Les utilisateurs ainsi regroupés présentent l'un ou l'autre des profils suivants : ils ont reçu seulement des AINS sélectifs ou bien les deux types d'AINS, soit à la date de service de la première ordonnance de l'année ou au cours de la période de traitement à l'étude.

- *Au moins un AINS non sélectif* - Les utilisateurs ainsi regroupés présentent l'un ou l'autre des profils suivants : ils ont reçu seulement des AINS non sélectifs ou bien les deux types d'AINS, soit à la date de service de la première ordonnance de l'année ou au cours de la période de traitement à l'étude.

Jours-ordonnances - Les jours-ordonnances correspondent à la somme des durées de traitement associées aux ordonnances d'un médicament à l'étude délivrées au cours de la période visée. Dans le cas d'un arrêt de consommation au cours de la durée de traitement d'un premier médicament à cause du transfert d'un AINS à un autre, les durées de traitement des deux médicaments sont additionnées. Il en va de même des deux ordonnances délivrées la même journée. Si la durée de traitement chevauche l'année étudiée et la suivante, on attribue à chacune des années les jours de la durée de traitement qui s'y appliquent.

Jours d'utilisation - Les jours d'utilisation correspondent au nombre de jours de prise d'au moins un des médicaments à l'étude au cours de la période étudiée sans tenir compte du nombre de médicaments pris au cours d'une même journée. Par conséquent, le nombre de jours d'utilisation ne peut pas dépasser le nombre de jours de la période étudiée. Dans le cas d'un renouvellement hâtif, les jours de chevauchement des deux ordonnances sont calculés une seule fois. Si la durée de traitement chevauche l'année étudiée et la suivante, on attribue à chacune des années les jours de la durée de traitement qui s'y appliquent.

Ratio jours-ordonnances/jours d'utilisation d'AINS - Ce ratio est utilisé dans le but de déterminer le pourcentage de personnes qui ont plus d'une ordonnance d'AINS par jour pendant au moins une partie de la période étudiée. Un ratio de 1 indique qu'elles ont reçu une seule ordonnance d'AINS par jour et un ratio de 2 ou plus, au moins deux ordonnances d'AINS par jour. Un ratio se situant entre 1 et 1,1 pourrait avoir pour cause des renouvellements hâtifs.

Période de traitement - Pour chacune des années, deux sous-groupes d'utilisateurs ont été constitués afin d'examiner plus en détail les utilisateurs ayant une période de traitement aiguë isolée ou chronique.

- *Période de traitement aiguë isolée* - Cette catégorie regroupe les utilisateurs qui ont au plus 30 jours d'utilisation d'AINS au cours de l'année étudiée, dans un intervalle de seulement 30 jours consécutifs faisant suite à au moins 180 jours sans approvisionnement en AINS et suivi d'au moins 180 jours sans un tel approvisionnement à compter de la fin de la durée de traitement de l'unique ou de la dernière ordonnance de la période de traitement. Une même période de traitement aiguë isolée ne peut être incluse dans plus d'une année, même si les conditions sont remplies pour les deux années. Ainsi, une ordonnance de 30 jours délivrée le 15 décembre 1999 ne sera considérée comme faisant partie d'une période de traitement aiguë isolée qu'en 1999, année de sa date de service, même si la définition d'une période de traitement aiguë isolée est aussi respectée en 2000.

- *Période de traitement chronique* - Cette catégorie regroupe les utilisateurs qui ont 180 jours d'utilisation d'AINS ou plus au cours de l'année étudiée.

Par définition, un même utilisateur ne peut se retrouver dans les deux sous-groupes au cours d'une année donnée et tous ne peuvent être classés dans l'un ou l'autre de ces sous-groupes. C'est le cas de ceux qui ont utilisé des AINS plus de 30 jours dans une année donnée mais moins de 180 jours, ou encore moins de 30 jours mais non de façon isolée (ex. : 3 ordonnances de 10 jours réparties sur plus de 30 jours). Il en va de même pour ceux qui ont utilisé des AINS pour moins de 30 jours répartis sur une seule période de 30 jours au cours des 180 premiers jours de 1999 ou au cours des 180 derniers jours de 2001. En effet en ce qui touche ces derniers, les données disponibles ne permettent pas de vérifier l'absence de recours aux AINS dans les 180 jours précédents ou dans les 180 jours suivants. Il en résulte que le nombre de personnes ayant connu une utilisation aiguë isolée est sous-estimé pour ces deux années.

Ordonnance incidente - Une ordonnance d'AINS incidente est délivrée après une période d'au moins 180 jours sans approvisionnement en médicament de ce type. Ainsi, par définition, toutes les premières ordonnances d'une période de traitement aiguë sont incidentes.

Période de traitement incidente - Une période de traitement incidente d'AINS débute après une période d'au moins 180 jours sans approvisionnement en médicament de ce type. Ainsi, par définition, toutes les périodes de traitement aiguës isolées sont incidentes.

Gastro-protection (GP) avec la première ordonnance d'AINS de l'année - Il s'agit de la présence d'une ordonnance de GP, soit à la même date de service que l'AINS, soit antérieurement s'il y a un chevauchement d'au moins une journée avec ce dernier. À cette fin, on recherche la présence d'une ordonnance de GP au cours des 120 jours qui ont précédé la date de service de l'ordonnance d'AINS étudiée. Le diclofénac sodique/misoprostol (un AINS non sélectif comprenant un gastro-protecteur) est inclus dans les jours d'utilisation à la fois d'AINS et de GP.

Gastro-protection (GP) avec l'ordonnance d'AINS précédant l'hémorragie chez les utilisateurs d'AINS - Il s'agit de la présence d'une ordonnance de GP, soit à la même date de service que l'AINS, soit antérieurement s'il y a un chevauchement d'au moins une journée avec ce dernier. À cette fin, on recherche la présence d'une ordonnance de GP au cours des 120 jours qui ont précédé la date de service de l'ordonnance d'AINS étudiée. Le diclofénac sodique/misoprostol (un AINS non sélectif comprenant un gastro-protecteur) est inclus dans les jours d'utilisation à la fois d'AINS et de GP.

Pourcentage de jours d'utilisation de gastro-protection (GP) par rapport aux jours d'utilisation d'AINS au cours d'une période de traitement chronique d'AINS - Les jours d'utilisation de GP et d'AINS pris en considération sont ceux qui ont été facturés entre la date de service de la première ordonnance d'AINS de la période de traitement chronique à l'étude et la date de fin de traitement de la dernière ordonnance

d'AINS de cette même période. Lorsqu'une ordonnance de GP délivrée antérieurement à la date de service de la première ordonnance d'AINS est active à cette date, les jours d'utilisation de GP concomitants sont pris en compte. Lorsqu'il y a un chevauchement sur plus d'une année, les jours d'utilisation d'AINS et de GP sont attribués aux années respectives. Les pourcentages obtenus sont répartis en six groupes : 0 %; 1-25 %; 26-50 %; 51-80 %; 81-99 %; 100 %. Le diclofénac sodique/misoprostol (un AINS non sélectif comprenant un gastro-protecteur) est inclus dans les jours d'utilisation à la fois d'AINS et de GP.

Transfert d'un type d'AINS à l'autre - Un transfert est un changement de type d'AINS (non sélectif ou sélectif) vers l'autre type. Au cours d'une période de traitement, trois groupes de transfert sont pris en considération : les transferts des AINS non sélectifs aux AINS sélectifs ; les transferts des AINS sélectifs aux AINS non sélectifs ; plus d'un transfert d'un type d'AINS à l'autre. Il y a transfert dès qu'un changement survient, peu importe le nombre d'ordonnances délivrées pour chaque type.

2.5 DIAGNOSTICS ET ACTES UTILISÉS POUR REPÉRER LES PERSONNES À RISQUE DE COMPLICATIONS GASTRO-INTESTINALES

Les diagnostics

Les diagnostics d'ulcère gastro-duodéal, d'ulcère avec une hémorragie ou une perforation digestive et les diagnostics d'hémorragie gastro-intestinale, d'hémorragie ou de perforation digestive servent à repérer les personnes à risque de complications gastro-intestinales.

Les diagnostics d'ulcère gastro-duodéal (CIM-9) sont classés sous les rubriques d'ulcère de l'estomac (531), d'ulcère du duodénum (532), d'ulcère digestif de siège non précisé (533) et d'ulcère gastro-jéjunal (534) avec les subdivisions suivantes :

- .3 aigu sans mention d'hémorragie ni de perforation;
- .7 chronique sans mention d'hémorragie ni de perforation;
- .9 non précisé sans mention d'hémorragie ni de perforation.

Les diagnostics d'ulcère avec une hémorragie ou une perforation digestive et les diagnostics d'hémorragie gastro-intestinale permettent de repérer les saignements gastro-intestinaux. Les diagnostics d'ulcère avec une hémorragie ou une perforation digestive (CIM-9) sont classés sous les rubriques d'ulcère de l'estomac (531), d'ulcère du duodénum (532), d'ulcère digestif de siège non précisé (533) et d'ulcère gastro-jéjunal (534) avec les subdivisions suivantes :

- .0 aigu avec hémorragie;
- .1 aigu avec perforation;

- .2 aigu avec hémorragie et perforation;
- .4 chronique ou non précisé avec hémorragie;
- .5 chronique ou non précisé avec perforation;
- .6 chronique ou non précisé avec hémorragie et perforation.

Les diagnostics d'hémorragie gastro-intestinale (CIM-9) sont les diagnostics 578 avec les subdivisions suivantes :

- .0 hématomé;e;
- .1 melæna;
- .9 sans précision.

Les actes

La gastroscopie et le transit digestif permettent, entre autres choses, de visualiser l'œsophage, l'estomac et le duodénum. Ces deux actes sont dispensés en cabinet privé, en CLSC ou en centre hospitalier. La totalité des gastroscopies et des transits digestifs étant payés à l'acte, ce fichier constitue une source exhaustive de données pour vérifier le recours à ces examens.

2.6 FACTEURS DE RISQUE DE COMPLICATIONS GASTRO-INTESTINALES

Cinq facteurs de risque de complications gastro-intestinales sont pris en considération (28). La recherche de leur présence est effectuée au sein de trois groupes distincts : les utilisateurs d'AINS, les personnes ayant fait une hémorragie ou une perforation digestive (définie plus loin) en présence d'AINS et les personnes ayant fait une hémorragie ou une perforation digestive en l'absence d'AINS. Pour le premier groupe, la présence des facteurs de risque est établie à la date de service de la première ordonnance de l'année. En ce qui concerne une personne qui aurait utilisé des AINS au cours de chacune des trois années à l'étude, cet exercice est effectué à trois reprises. Le statut des utilisateurs relativement aux facteurs de risque n'est pas revu en cours d'année. Pour le deuxième groupe, la présence des facteurs de risque est établie à 30 jours avant la date de l'hémorragie ou de la perforation digestive, ou encore à la date de l'ordonnance d'AINS qui a immédiatement précédé l'hémorragie, si elle a été délivrée moins de 30 jours avant l'événement. Enfin, pour le dernier groupe, la présence des premier et quatrième facteurs de risque seulement est établie à 30 jours avant la date de l'hémorragie ou de la perforation digestive. Les cinq facteurs de risque de complications gastro-intestinales ainsi que leur mesure sont présentés ci-après.

- *Histoire d'ulcère gastro-duodéal exploré par gastroscopie ou par transit digestif ou histoire de saignement gastro-intestinal* - D'une part, les diagnostics d'ulcère gastro-duodéal exploré par gastroscopie ou transit digestif et les actes médi-

caux liés à ces examens sont recherchés chez les utilisateurs d'AINS au cours des 365 jours ayant précédé, selon le cas, la date de service de la première ordonnance de l'année à l'étude ou les 30 jours avant la date de l'hémorragie ou de la perforation digestive. En effet, le risque de récurrence à la suite de complications gastro-intestinales diminue, tandis que la période ultérieure à l'ulcère s'allonge (28). D'autre part, les diagnostics liés à un saignement gastro-intestinal sont également recherchés chez les utilisateurs d'AINS entre le 1^{er} janvier 1996 et la date de service de la première ordonnance de l'année à l'étude ou encore entre le 1^{er} janvier 1996 et 30 jours avant la date de l'hémorragie ou de la perforation digestive. Les personnes présentant au moins un de ces deux antécédents gastro-intestinaux sont dites à risque de complications gastro-intestinales.

- *Utilisation concomitante d'AINS et de corticostéroïdes par voie orale* - Une utilisation concomitante d'AINS et de corticostéroïdes par voie orale au moins le premier jour de la durée de traitement, selon le cas, de la première ordonnance d'AINS de l'année à l'étude ou de la dernière ordonnance avant l'hémorragie ou la perforation digestive est recherchée chez les utilisateurs d'AINS. À cette fin, la présence d'une ordonnance de corticostéroïdes par voie orale est recherchée au cours des 30 jours qui ont précédé la date de service de l'ordonnance d'AINS examinée. Les personnes faisant une telle utilisation concomitante sont dites à risque de complications gastro-intestinales.
- *Utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants* - Une utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants au moins le premier jour de la durée de traitement, selon le cas, de la première ordonnance d'AINS de l'année à l'étude ou de la dernière ordonnance avant l'hémorragie ou la perforation digestive est recherchée chez les utilisateurs d'AINS. À cette fin, la présence d'une ordonnance d'un anticoagulant est recherchée au cours des 30 jours qui ont précédé la date de service de l'ordonnance d'AINS examinée. Les personnes faisant une telle utilisation concomitante sont dites à risque de complications gastro-intestinales.
- *Avoir 75 ans ou plus le 1^{er} janvier de l'année étudiée* - L'âge est établi à cette date.
- *Utilisation concomitante d'AINS et d'AAS à une dose quotidienne moyenne égale ou inférieure à 325 mg chez les 60-74 ans* - Une utilisation concomitante d'AINS et d'AAS à une dose quotidienne moyenne (quantité/durée) égale ou inférieure à 325 mg au moins la première journée de la durée de traitement, selon le cas, de la première ordonnance d'AINS de l'année à l'étude ou de la dernière ordonnance d'AINS avant l'hémorragie ou la perforation digestive est recherchée chez les utilisateurs d'AINS de 60 à 74 ans. À cette fin, la présence d'une telle ordonnance d'AAS est recherchée au cours des 120 jours qui ont précédé la date de service de cette ordonnance d'AINS. Les personnes de ce groupe d'âge faisant une telle utilisation concomitante sont dites à risque de complications gastro-intestinales. Il est à noter que l'utilisation d'AAS à une dose quotidienne supérieure à 325 mg est considérée comme une utilisation d'AINS.

2.7 RÉSULTAT À L'ÉTUDE : HÉMORRAGIE OU PERFORATION DIGESTIVE

L'hémorragie ou la perforation digestive est le seul résultat examiné dans l'étude. Le diagnostic d'hémorragie ou de perforation digestive est utilisé pour déceler cet effet secondaire associé à l'utilisation d'AINS. Seul le diagnostic d'hémorragie ou de perforation digestive posé en milieu hospitalier est pris en considération, bien que, dans certains cas, un tel événement puisse être traité en milieu ambulatoire. Dans le but d'alléger le texte, le sigle H&PD sera utilisé comme synonyme d'hémorragie ou de perforation digestive. Toutes les H&PD analysées dans ce rapport sont par définition non fatales, le sigle devient donc H&PDNF. En effet, les personnes incluses à l'étude devaient être assurées jusqu'à la fin de l'étude, soit le 31 décembre 2001.

Hémorragie ou perforation digestive en présence d'AINS

Il est dit qu'une hémorragie ou une perforation digestive est survenue en présence d'AINS lorsqu'un diagnostic d'hémorragie ou de perforation digestive est posé en milieu hospitalier chez une personne qui a pris au moins un AINS en milieu ambulatoire pendant au moins un jour sur les 30 jours qui ont précédé l'événement.

2.8 ANALYSES

La prévalence annuelle de l'utilisation d'AINS est calculée selon le sexe, le groupe d'âge et la RSS de résidence des utilisateurs. Ceux-ci sont répartis selon le sexe, le groupe d'âge, le type de période de traitement (chronique ou aiguë isolée), le nombre d'années d'utilisation, la présence de facteurs de risque de complications gastro-intestinales et le type d'AINS reçus.

Pour chacune des années, les utilisateurs ayant connu une période de traitement chronique ou aiguë isolée sont répartis selon le sexe et les types d'AINS reçus. Sont également examinés les transferts d'un type d'AINS à l'autre, le ratio jours-ordonnances/jours d'utilisation d'AINS, la durée moyenne de l'utilisation d'AINS, la présence de facteurs de risque de complications gastro-intestinales, l'utilisation concomitante de gastro-protection pour chacun des types d'AINS chez les utilisateurs à risque ou non de complications gastro-intestinales et certaines pratiques de prescription des AINS. Pour les périodes de traitement chroniques, le pourcentage de jours d'utilisation de gastro-protection est calculé par rapport aux jours d'utilisation d'AINS, les périodes de traitement chroniques incidentes sont repérées et, pour les utilisateurs classés au sein de ces dernières, l'utilisation antérieure d'acétaminophène utilisée de façon chronique est examinée.

Les personnes hospitalisées en raison d'une H&PDNF sont réparties selon qu'elles ont utilisé ou non des AINS en milieu ambulatoire dans les 30 jours précédant l'événement; l'analyse porte principalement sur celles chez qui il est survenu en présence d'AINS. Ces dernières sont réparties selon le sexe, le groupe d'âge, le type d'AINS reçus, la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales et la présence ou non d'une utilisation concomitante d'AINS et de gastro-protection.

Enfin, le coût des AINS en ce qui concerne les personnes assurées faisant partie de la cohorte inclut le coût de ces médicaments et des services pharmaceutiques, peu importe qu'ils soient supportés par la personne utilisatrice ou la RAMQ. Il faut noter que le coût des services pharmaceutiques est passé de 7 \$ par ordonnance à 7,46 \$ le 1^{er} juin 2001.

2.9 TRAITEMENT DES DONNÉES

Ce sont les analystes en informatique du Service de la production et de la diffusion de l'information de la RAMQ et du Conseil du médicament qui ont traité les données.

Il importe de rappeler que, la cohorte étant fermée, les personnes de 18 ans en 1999 ont en réalité 20 ans en 2001. Elles sont toutefois maintenues dans le même groupe d'âge au cours des trois années à l'étude, sauf indication contraire. Ainsi, les personnes appartenant au groupe des 18-44 ans en 2001 ont vraiment de 20 à 46 ans.

3.1 POPULATION À L'ÉTUDE

La cohorte compte 2 052 231 personnes assurées de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999; 56,2 % sont des femmes et 65,3 % ont moins de 65 ans en 1999 (tableau 1).

Tableau 1
Répartition des personnes d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le sexe et le groupe d'âge, RAMQ, 1999 (%)

Groupe d'âge	Hommes	Femmes	Total
18-44 ans	34,1	39,4	36,4
45-64 ans	29,0	28,8	28,9
65-74 ans	22,3	22,3	22,3
75-84 ans	12,0	8,4	10,4
85 ans ou plus	2,5	1,1	1,9
Total	100,0	100,0	100,0
Total (N^{bre})	1 153 746	898 485	2 052 231

3.2 PRÉVALENCE DE L'UTILISATION D'AINS

La prévalence annuelle de l'utilisation d'AINS (au moins une ordonnance facturée dans l'année) au sein de la cohorte passe de 19,5 % en 1999 à 25,0 % en 2001, soit une augmentation de 28,2 % (tableau 2). En 2000, la prévalence d'une telle utilisation marque une hausse de 23,6 % à la suite de l'inscription d'AINS sélectifs à la *Liste de médicaments* de la RAMQ le 1^{er} octobre 1999, tandis que l'augmentation est de 3,7 % entre 2000 et 2001.

Il est à noter que 45,0 % des femmes et 35,5 % des hommes ont utilisé au moins un AINS au cours de la période à l'étude (tableau 2). La prévalence annuelle est toujours plus élevée chez les premières que chez les seconds, quel que soit le groupe d'âge. Ce sont les personnes de 65 à 84 ans qui présentent les prévalences les plus élevées. Par exemple, en 2001, 34,6 % des femmes et 26,6 % des hommes de 65 à 74 ans ont utilisé des AINS. De 1999 à 2001, plus de la moitié

des femmes de 65 à 84 ans en ont pris au moins une fois. De 1999 à 2000, la prévalence augmente chez les utilisateurs des deux sexes dans chacun des groupes d'âge. De 2000 à 2001, elle est globalement en hausse à la fois chez les femmes et les hommes, mais elle baisse légèrement chez celles et ceux qui ont 75 ans ou plus (tableau 2).

Tableau 2
Prévalence de l'utilisation d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999
selon le sexe et le groupe d'âge, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 respectivement, et de 1999 à 2001 (%)

Groupe d'âge au 1 ^{er} janvier 1999	Femmes				Hommes				Total			
	1999	2000	2001	1999-2001	1999	2000	2001	1999-2001	1999	2000	2001	1999-2001
18-44 ans	16,2	18,5	19,7	36,2	11,5	13,1	14,1	27,8	14,0	16,0	17,0	32,2
45-64 ans	24,2	30,3	31,8	48,6	18,0	21,8	23,3	38,5	21,5	26,6	28,1	44,2
65-74 ans	26,0	33,9	34,6	50,8	20,9	28,2	26,6	42,3	23,8	30,4	31,1	47,1
75-84 ans	26,1	34,6	33,6	50,6	21,0	26,6	26,3	42,2	24,3	31,8	31,0	47,6
85 ans ou plus	21,7	28,9	26,8	43,6	18,2	24,0	23,0	38,0	20,8	27,7	25,8	42,2
64 ans ou -	19,9	23,9	25,2	41,9	14,2	16,8	18,0	32,3	17,3	20,7	21,9	37,5
65 ans ou +	25,7	33,8	33,7	50,2	20,8	26,0	26,4	42,1	23,8	30,7	30,8	47,0
Total	22,0	27,6	28,4	45,0	16,3	19,7	20,7	35,5	19,5	24,1	25,0	40,8
Total (N^{bre})	254 120	318 168	327 238	518 853	146 799	177 387	185 593	318 565	400 919	495 555	512 831	837 433

De 1999 à 2000, la prévalence augmente dans toutes les régions sociosanitaires (RSS) de même que de 2000 à 2001, à l'exception cette fois de la région de la Chaudière-Appalaches. Si on exclut la région du Nunavik et des Terres-Cries-de-la-Baie-James, l'écart entre la région présentant la prévalence la plus élevée et celle où elle est la plus faible s'avère de 5,3 points de pourcentage en 1999, de 6,1 points en 2000 et de 5,5 points en 2001. Pour chacune des trois années à l'étude, la région de Lanaudière affiche la plus faible prévalence (18,2 %, 22,0 % et 23,1 %) et celle de la Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine, la plus élevée (23,5 %, 28,1 % et 28,6 %) (tableau 3). Cependant, ces prévalences ne sont pas normalisées en ce qui a trait au sexe et aux groupes d'âge.

Tableau 3
Prévalence de l'utilisation d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans
ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon la région sociosanitaire,
RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)

Région sociosanitaire	1999	2000	2001
Bas Saint-Laurent	18,7	23,6	24,1
Saguenay–Lac-St-Jean	21,1	27,5	28,3
Québec	21,2	25,9	26,2
Mauricie–Bois-Francs	18,7	23,8	24,9
Estrie	20,0	24,5	25,2
Montréal-Centre	18,8	23,3	24,1
Outaouais	19,2	23,8	25,0
Abitibi-Témiscamingue	19,5	24,5	26,5
Côte-Nord	21,1	25,4	27,3
Nord-du-Québec	21,8	25,4	27,1
Gaspésie–Îles-de-la-Madeleine	23,5	28,1	28,6
Chaudière-Appalaches	21,3	25,3	25,2
Laval	19,3	24,0	24,9
Lanaudière	18,2	22,0	23,1
Laurentides	19,7	24,2	25,0
Montréal	19,2	23,8	25,0
Nunavik et Terres-cries-de-la-Baie-James	2,2	2,4	3,0
Indéterminée	18,9	22,2	22,9
TOTAL	19,5	24,1	25,0
TOTAL (N^{bre} d'utilisateurs)	400 919	495 555	512 831

3.3 UTILISATEURS

De 1999 à 2001, le nombre d'utilisateurs dans la cohorte à l'étude augmente de 27,9 %, soit de 400 919 à 512 831. Entre 1999 et 2001, 837 433 personnes ont utilisé des AINS : 52,3 %, pendant un an seulement; 27,2 %, pendant deux ans; 20,5 %, pendant trois ans (tableau 4).

Les utilisateurs de 18 à 44 ans ont reçu des AINS au cours d'une seule des trois années à l'étude relativement plus souvent que ceux des autres groupes d'âge, soit 65,0 % contre 49,8 % des 45-64 ans, 45,3 % des 65-74 ans, 44,1 % des 75-84 ans et 47,5 % des 85 ans ou plus. De la même manière, les utilisateurs de 18 à 44 ans ont reçu des AINS au cours de chacune des trois années à l'étude relativement moins souvent que ceux des autres groupes d'âge, soit 10,6 % contre 22,2 % des 45-64 ans, 26,4 % des 65-74 ans, 27,1 % des 75-84 ans et 23,5 % des 85 ans ou plus (tableau 4).

Tableau 4
Répartition des utilisateurs d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus
le 1^{er} janvier 1999 selon le nombre d'années d'utilisation et le groupe d'âge,
RAMQ, de 1999 à 2001 (%)

Groupe d'âge au 1 ^{er} janvier 1999	Nombre d'années d'utilisation			Total	
	1	2	3	%	Nbre
18-44 ans	65,0	24,4	10,6	100,0	241 054
45-64 ans	49,8	28,0	22,2	100,0	262 379
65-74 ans	45,3	28,4	26,4	100,0	215 641
75-84 ans	44,1	28,8	27,1	100,0	102 013
85 ans ou plus	47,5	29,0	23,5	100,0	16 346
Total	52,3	27,2	20,5	100,0	837 433
Total (Nbre d'utilisateurs)	437 794	227 406	172 233		837 433

3.3.1 Types de périodes de traitement

Les pourcentages d'utilisateurs ayant connu une période de traitement chronique peuvent être comparés d'une année à l'autre, alors que ceux qui ont connu une période de traitement aiguë isolée ne peuvent l'être en raison de la sous-estimation probable en 1999 et 2001 mentionnée précédemment. Parmi les utilisateurs d'AINS, 6,9 % ont connu une période de traitement chronique en 1999 comparativement à 16,2 % en 2001; le pourcentage a donc plus que doublé (tableau 5).

Tableau 5
Pourcentage d'utilisateurs d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans
ou plus le 1^{er} janvier 1999 ayant connu une période de traitement chronique
ou aiguë isolée, RAMQ, 1999, 2000 et 2001

Période de traitement	1999	2000	2001
Aiguë isolée	23,3	36,6	17,9
Chronique	6,9	13,8	16,2
Autres	69,8	49,6	65,9
Total	100,0	100,0	100,0

En 2001, le pourcentage, par groupe d'âge, des utilisateurs ayant connu une période de traitement aiguë isolée baisse à mesure que le groupe d'âge augmente jusqu'à 85 ans. Il passe effectivement de 28,1 % chez les 18-44 ans à 12,4 % chez les 75-84 ans. La même année, celui des utilisateurs ayant connu une période de traitement chronique augmente avec le groupe d'âge, soit de 4,6 % chez les 18-44 ans à 27,3 % chez les 85 ans ou plus (tableau 6).

Tableau 6
Répartition des utilisateurs d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le type de période de traitement et le groupe d'âge, RAMQ, 2001 (%)

Groupe d'âge au 1 ^{er} janvier 1999	Période de traitement			
	Aiguë isolée	Chronique	Autres	Total
18-44 ans	28,1	4,6	67,3	100,0
45-64 ans	17,0	16,3	66,7	100,0
65-74 ans	13,9	21,2	64,9	100,0
75-84 ans	12,4	25,6	62,0	100,0
85 ans ou +	13,9	27,3	58,8	100,0
Total	17,9	16,2	65,9	100,0

3.3.2 Types d'AINS

Le pourcentage des utilisateurs d'AINS ayant reçu au moins une ordonnance d'AINS sélectif a doublé de 1999 à 2001, passant de 39,3 % à 78,5 %. En 2001, le pourcentage est plus élevé chez les utilisateurs ayant connu une période de traitement chronique (88,2 %) plutôt qu'une période de traitement aiguë isolée (61,0 %) (tableau 7).

Tableau 7
Pourcentage d'utilisateurs d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 ayant reçu au moins un AINS sélectif selon le type de période de traitement, RAMQ, 1999, 2000 et 2001

	Période de traitement		
	Aiguë isolée	Chronique	Total
1999	26,5	34,4	39,3
2000	55,3	84,8	73,1
2001	61,0	88,2	78,5

En 2001, le pourcentage d'utilisateurs ayant reçu seulement des AINS sélectifs augmente avec le groupe d'âge quel que soit le type de période de traitement. Les pourcentages sont chez les 18-44 ans et les 85 ans ou plus respectivement de:

- 58,3 % et 80,3 %, pour une période de traitement chronique;
- 42,9 % et 87,2 %, pour une période de traitement aiguë isolée.

Si on considère toutes les ordonnances d'AINS délivrées et chaque professionnel les ayant prescrites, on constate qu'en 2001 18,8 % des professionnels ont prescrit seulement des AINS non sélectifs et 18,6 %, seulement des AINS sélectifs. Ces pourcentages varient selon la discipline. À titre d'exemple, 4,4 % des omnipraticiens n'ont prescrit que des AINS non sélectifs et 8,3 %, que des AINS sélectifs (tableau 8).

Tableau 8
Pourcentage de prescripteurs ayant prescrit un seul type d'AINS aux utilisateurs d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon la discipline du prescripteur et le type d'AINS, RAMQ, 2001

Discipline du prescripteur	Prescripteurs d'AINS	
	Non sélectifs seulement	Sélectifs seulement
Rhumatologie	3,4	4,5
Chirurgie orthopédique	5,8	21,2
Médecine interne	6,6	27,3
Médecine familiale	4,4	8,3
Autres disciplines médicales	18,3	35,4
Médecine dentaire	74,0	6,1
Résidence en médecine	15,7	32,7
Total	18,8	18,6

3.3.3 Facteurs de risque de complications gastro-intestinales

Voici les facteurs de risque de complications gastro-intestinales étudiés en fonction de la première ordonnance d'AINS de l'année : 1^{er} - Histoire d'ulcère gastro-duodéal exploré par gastroscopie ou transit digestif ou histoire de saignement gastro-intestinal; 2^e - Utilisation concomitante d'AINS et de corticostéroïdes par voie orale; 3^e - Utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants; 4^e - Avoir 75 ans ou plus le 1^{er} janvier de l'année étudiée; 5^e - Utilisation concomitante d'AINS et d'AAS à une dose quotidienne moyenne égale ou inférieure à 325 mg chez les 60-74 ans. Le quatrième facteur est de loin le plus prévalent. Les utiliza-

teurs qui ont connu des périodes de traitement chroniques étant généralement plus âgés que ceux qui ont connu des périodes de traitement aiguës isolées, ils présentent relativement plus souvent au moins un facteur de risque de complications gastro-intestinales, soit 44,3 % contre 21,6 % en 2001 (tableau 9).

Tableau 9
Pourcentage des utilisateurs d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales et le type de période de traitement, RAMQ, 2001

Période de traitement	Utilisateurs d'AINS		
	Avec au moins un facteur de risque	Sans facteurs de risque	Total
Aiguë isolée	21,6	78,4	100,0
Chronique	44,3	55,7	100,0

3.3.4 Principaux constats relatifs à l'utilisation d'AINS

Premier constat
Augmentation de la prévalence annuelle de l'utilisation d'AINS de 1999 à 2001

- De 1999 à 2001, la prévalence annuelle de l'utilisation d'AINS passe de 19,5 % à 25,0 % dans une cohorte fermée de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999.
- De 1999 à 2001, la prévalence annuelle de l'utilisation d'AINS augmente dans chacun des groupes d'âge tant chez les hommes que chez les femmes. Elle est toujours plus élevée chez celles-ci, quel que soit le groupe d'âge.
- Parmi les utilisateurs d'AINS, le pourcentage de ceux qui ont connu une période de traitement chronique a plus que doublé de 1999 à 2001, il passe de 6,9 % à 16,2 %.

Deuxième constat
Forte utilisation d'AINS
chez les personnes âgées

- En 2001, la prévalence annuelle de l'utilisation d'AINS augmente avec le groupe d'âge jusqu'à 75 ans dans une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999. Elle est de 17,0 % chez les 18-44 ans et de 31,1 % chez les 65-74 ans.
- En 2001, le pourcentage d'utilisateurs ayant connu une période de traitement chronique augmente avec le groupe d'âge, soit 4,6 % des 18-44 ans et 27,3 % des 85 ans ou plus.
- En 2001, le pourcentage d'utilisateurs ayant connu une période de traitement aiguë isolée baisse avec le groupe d'âge jusqu'à 85 ans, soit 28,1 % des 18-44 ans et 12,4 % des 75-84 ans.
- Les utilisateurs de 65 ans ou plus ont pris des AINS au cours de chacune des trois années à l'étude relativement plus souvent que les moins de 65 ans (26,5 % c. 16,6 %).

Troisième constat
Proportion élevée
d'utilisateurs d'AINS sélectifs

- De 1999 à 2001, le pourcentage d'utilisateurs ayant reçu au moins une ordonnance d'AINS sélectif a doublé, passant de 39,3 % à 78,5 %. En 2001, il est plus élevé chez les utilisateurs ayant connu une période de traitement chronique (88,2 %) plutôt qu'une période de traitement aiguë isolée (61,0 %).
- En 2001, le pourcentage d'utilisateurs ayant reçu seulement des AINS sélectifs augmente avec le groupe d'âge, quel que soit le type de période de traitement. Les pourcentages sont chez les 18-44 ans et les 85 ans ou plus respectivement de :
 - 58,3 % et 80,3 % pour ce qui est d'une période de traitement chronique;
 - 42,9 % et 87,2 % pour ce qui est d'une période de traitement aiguë isolée.

Quatrième constat
Proportion significative d'utilisateurs d'AINS présentant
au moins un facteur de risque de complications gastro-intestinales

- En 2001, le pourcentage d'utilisateurs d'AINS présentant au moins un facteur de risque au moment de la première ordonnance de l'année est plus élevé pour ce qui est d'une période de traitement chronique (44,3 %) plutôt que d'une période de traitement aiguë isolée (21,6 %). En 1999, les pourcentages étaient respectivement de 35,9 % et 17,4 %.

3.4 UTILISATEURS AYANT CONNU UNE PÉRIODE DE TRAITEMENT CHRONIQUE

Des 107 397 personnes ayant utilisé des AINS de façon chronique (180 jours ou plus par année), 16,7 % l'ont fait durant chacune des trois années, 33,3 %, deux années, et 50,0 %, une seule année. Dans le deuxième groupe, 84,9 % (30 369) ont connu une telle période en 2000 et 2001.

De 27 606 en 1999, les utilisateurs chroniques d'AINS sont passés à 82 859 en 2001, soit une augmentation de plus de 200 %. La prévalence d'une telle utilisation est plus élevée chez les femmes que chez les hommes, quel que soit le groupe d'âge, et elle augmente avec le groupe d'âge jusqu'à 85 ans. De 1999 à 2001, elle passe de 1,3 % à 4,0 % (tableau 10).

Tableau 10
Prévalence de l'utilisation chronique d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus
le 1^{er} janvier 1999 selon le sexe et le groupe d'âge, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)

Groupe d'âge au 1 ^{er} janvier 1999	1999			2000			2001		
	Femmes	Hommes	Total	Femmes	Hommes	Total	Femmes	Hommes	Total
18-44 ans	0,3	0,2	0,3	0,6	0,5	0,6	0,9	0,7	0,8
45-64 ans	1,7	1,2	1,5	4,3	2,6	3,5	5,5	3,4	4,6
65-74 ans	2,5	1,8	2,2	6,8	4,1	5,6	7,9	4,9	6,6
75-84 ans	3,0	2,2	2,9	8,3	5,1	7,2	9,1	5,9	7,9
85 ans ou +	2,6	2,4	2,5	6,9	5,2	6,4	7,5	5,8	7,0
Total	1,6	1,1	1,3	4,1	2,3	3,3	4,9	2,9	4,0

La durée moyenne d'une période de traitement chronique est passée de 263,7 à 276,7 jours d'utilisation de 1999 à 2001 (tableau 11).

Tableau 11
Durée moyenne d'une période de traitement chronique
en jours d'utilisation chez les utilisateurs d'AINS
d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus
le 1^{er} janvier 1999, RAMQ, 1999, 2000 et 2001

	Jours d'utilisation d'AINS
1999	263,7
2000	270,2
2001	276,7

3.4.1 Types d'AINS reçus au cours des périodes de traitement chroniques

La proportion des utilisateurs chroniques ayant reçu seulement des AINS sélectifs augmente avec les années et atteint 72,4 % en 2001, soit 69,2 % des hommes et 73,8 % des femmes (tableau 12). Toujours en 2001, le pourcentage de personnes ayant reçu au moins un AINS sélectif est de 88,2 % et il varie entre 84,0 % et 90,0 % selon la région sociosanitaire.

Le ratio jours-ordonnances/jours d'utilisation d'AINS révèle qu'environ 40 % des utilisateurs chroniques ont une seule ordonnance active d'AINS par jour d'utilisation. Le pourcentage d'utilisateurs en ayant plus d'une par jour d'utilisation, au moins la moitié du temps, est assez stable; il oscille entre 1,5 % et 2,5 % en 2000 et 2001 selon le type d'AINS (tableau 13).

Tableau 12
Répartition des utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le sexe et le type d'AINS reçus au cours de l'année, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)

	Femmes			
	AINS non sélectifs seulement	AINS sélectifs seulement	Les deux types d'AINS	Total
1999	63,3	-	36,7	100,0
2000	13,3	58,3	28,4	100,0
2001	10,6	73,8	15,6	100,0
	Hommes			
	AINS non sélectifs seulement	AINS sélectifs seulement	Les deux types d'AINS	Total
1999	70,1	-	29,9	100,0
2000	19,6	50,9	29,5	100,0
2001	14,5	69,2	16,3	100,0
	Femmes et hommes			
	AINS non sélectifs seulement	AINS sélectifs seulement	Les deux types d'AINS	Total
1999	65,6	-	34,4	100,0
2000	15,2	56,1	28,7	100,0
2001	11,8	72,4	15,8	100,0

Tableau 13
Répartition des utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le ratio jours-ordonnances/jours d'utilisation d'AINS au cours de l'année et le type d'AINS, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)

Ratio	1999			2000			2001		
	AINS non sélectifs seulement	AINS sélectifs seulement	Deux types d'AINS	AINS non sélectifs seulement	AINS sélectifs seulement	Deux types d'AINS	AINS non sélectifs seulement	AINS sélectifs seulement	Deux types d'AINS
1,00	8,8	-	2,8	5,1	2,7	1,4	4,1	2,8	1,4
1,01-1,09	54,5	-	41,2	42,6	40,3	29,5	40,5	39,8	29,1
1,10-1,49	35,7	-	54,8	50,7	55,3	66,6	53,9	56,0	67,0
1,50-1,99	1,0	-	1,1	1,5	1,6	2,4	1,3	1,4	2,4
2,00 ou plus	0,1	-	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

En 2001, 80,8 % des utilisateurs chroniques ont reçu leur première ordonnance de l'année d'un omnipraticien, 7,7 %, d'un rhumatologue, et 3,7 %, d'un interniste. La même année, ce sont les personnes ayant reçu leur première ordonnance de l'année d'un résident en médecine qui ont le plus souvent un AINS sélectif, soit 76,6 % d'entre elles, puis viennent les patients des chirurgiens orthopédiques (75,6 %) et ceux des omnipraticiens (72,8 %) (tableau 14).

Tableau 14
Pourcentage d'utilisateurs chroniques d'AINS
d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus
le 1^{er} janvier 1999 ayant reçu un AINS sélectif
comme première ordonnance de l'année selon
la discipline du prescripteur,
RAMQ, 2000 et 2001

Discipline du prescripteur	Utilisateurs	
	2000	2001
Médecine familiale	56,5	72,8
Rhumatologie	52,9	69,6
Chirurgie orthopédique	65,6	75,6
Médecine interne	54,0	71,2
Autres disciplines médicales	51,0	67,5
Résidence en médecine	55,2	76,6
Médecine dentaire	21,7	45,3
Indéterminée	51,7	70,3
Total	56,1	72,4

3.4.2 Facteurs de risque de complications gastro-intestinales chez les utilisateurs ayant connu une période de traitement chronique

De 1999 à 2001, le pourcentage d'utilisateurs chroniques présentant l'un ou l'autre facteur de risque de complications gastro-intestinales au moment de la première ordonnance de l'année à l'étude est en augmentation, soit de 35,9 % à 44,3 %, de pair avec la hausse du pourcentage d'utilisateurs de 75 ans ou plus, qui passe de 24,4 % en 1999 à 30,9 % en 2001. En 2001, les facteurs de risque de telles complications les plus présents sont, dans l'ordre, le fait d'avoir 75 ans ou plus le 1^{er} janvier de l'année à l'étude (30,9 %), l'utilisation concomitante d'AINS et d'AAS à une dose anti-plaquettaire quotidienne égale ou inférieure à 325 mg chez les 60-74 ans (9,2 %) et une histoire d'ulcère gastro-duodéal exploré par gastroscopie ou transit digestif ou une histoire de saignement gastro-intestinal (5,0 %) (tableau 15).

Tableau 15
Pourcentage des utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales¹, RAMQ, 1999, 2000 et 2001

Facteurs de risque ¹	1999	2000	2001
1 ^{er} Histoire de probl. GI	2,9	4,3	5,0
2 ^e Corticostéroïdes	4,2	3,9	3,6
3 ^e Anticoagulants	0,5	1,6	1,9
4 ^e 75 ans ou plus	24,4	29,7	30,9
5 ^e AAS	6,0	7,0	9,2
Au moins un facteur	35,9	42,1	44,3
Aucun facteur	64,1	57,9	55,7

1 1^{er} : histoire d'ulcère gastro-duodéal exploré ou de saignement gastro-intestinal; 2^e : utilisation concomitante de corticostéroïdes par voie orale au moins le premier jour de la durée de traitement de la première ordonnance d'AINS; 3^e : thérapie anticoagulante concomitante au moins le premier jour de la durée de traitement de la première ordonnance d'AINS; 4^e : avoir 75 ans ou plus le 1^{er} janvier de l'année étudiée; 5^e : utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique à une dose quotidienne égale ou inférieure à 325 mg au moins le premier jour de la durée de traitement de la première ordonnance d'AINS chez les personnes de 60 à 74 ans.

En 2001, parmi les utilisateurs chroniques ne présentant aucun facteur de risque de complications gastro-intestinales, 21,7 % ont reçu un AINS non sélectif comme première ordonnance de l'année et 78,3 %, un AINS sélectif. Chez ceux qui présentent au moins un tel facteur, 16,5 % ont reçu un AINS non sélectif comme première ordonnance de l'année et 83,5 %, un AINS sélectif.

3.4.3 Gastro-protection au cours des périodes de traitement chroniques

3.4.3.1 Gastro-protection et première ordonnance d'AINS

L'utilisation concomitante d'AINS et de gastro-protection au moins le premier jour de la durée de traitement de la première ordonnance d'AINS de l'année chez les utilisateurs chroniques est toujours plus élevée en présence d'un facteur de risque de complications gastro-intestinales, quel que soit le type d'AINS reçus. Elle est également toujours plus forte chez les utilisateurs qui reçoivent des AINS non sélectifs plutôt que des AINS sélectifs, qu'ils présentent ou non des facteurs de risque de ce type de complications (tableau 16).

Ainsi, en 2001, chez les utilisateurs ne présentant aucun facteur de risque de complications gastro-intestinales, le pourcentage d'entre eux dont la première ordonnance était un AINS non sélectif, accompagné de gastro-protection, est de 39,4 % comparativement à 25,8 % quand la première ordonnance était un AINS

sélectif (tableau 16). Dans la grande majorité des cas, les deux ordonnances sont délivrées la même journée : 93,4 % en ce qui concerne les utilisateurs d'AINS non sélectifs et 85,7 %, les utilisateurs d'AINS sélectifs.

Chez les utilisateurs présentant au moins un facteur de risque de complications gastro-intestinales, le pourcentage d'entre eux dont la première ordonnance était un AINS non sélectif, accompagné de gastro-protection, est de 48,4 % comparativement à 33,2 % quand la première ordonnance était un AINS sélectif (tableau 16). La première ordonnance d'AINS de l'année est délivrée la même journée qu'une ordonnance de gastro-protection chez 93,3 % des utilisateurs d'un AINS non sélectif et chez 84,6 % des utilisateurs d'un AINS sélectif.

Depuis 1999, on note une diminution de la proportion des utilisateurs chroniques qui ont de la gastro-protection concomitante à la première ordonnance d'AINS à la fois chez ceux qui présentent et ne présentent pas de facteurs de risque de complications gastro-intestinales. Cependant, pour un type d'AINS donné (sélectifs ou non sélectifs), la proportion d'utilisateurs d'AINS avec de la gastro-protection est assez stable. La diminution du recours à la gastro-protection avec les années semble donc liée à la popularité des AINS sélectifs (tableau 16).

Tableau 16

Pourcentage d'utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 avec une gastro-protection (GP) concomitante à la première ordonnance d'AINS de l'année selon le type d'AINS de la première ordonnance et la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales, RAMQ, 1999, 2000 et 2001

	Utilisateurs d'AINS et de GP							
	Avec facteurs de risque			Sans facteurs de risque			Total	
	et AINS sélectifs	et AINS non sélectifs	Total	et AINS sélectifs	et AINS non sélectifs	Total	%	Nbre
1999	-	49,0	49,0	-	39,8	39,8	43,1	11 899
2000	31,3	47,0	36,0	24,6	38,1	29,7	32,4	22 198
2001	33,2	48,4	35,7	25,8	39,4	28,8	31,9	26 395

La répartition de l'ensemble des utilisateurs chroniques présentant au moins un facteur de risque de complications gastro-intestinales en fonction du type d'AINS de la première ordonnance et de la présence ou non de gastro-protection concomitante montre qu'en 2001 8,5 % d'entre eux ont reçu un AINS non sélectif sans gastro-protection. Par ailleurs, 28,8 % des utilisateurs chroniques ne présentant aucun facteur de risque de telles complications ont reçu de la gastro-protection, plus précisément 8,5 % avec un AINS non sélectif et 20,2 % avec un AINS sélectif (tableau 17).

Tableau 17

Répartition des utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le type d'AINS de la première ordonnance, la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales et la présence ou non de gastro-protection (GP), RAMQ, 2001 (%)

Facteurs de risque ¹	Utilisateurs d'AINS sélectifs			Utilisateurs d'AINS non sélectifs			Total	
	Sans GP	Avec GP	Total partiel	Sans GP	Avec GP	Total partiel	Avec GP	Total
Au moins un facteur	55,8	27,7	83,5	8,5	8,0	16,5	35,7	100,0
Aucun facteur	58,1	20,2	78,3	13,2	8,5	21,7	28,8	100,0
Total	57,1	23,5	80,6	11,1	8,3	19,4	31,9	100,0
1 1^{er} : histoire d'ulcère gastro-duodéal exploré ou de saignement gastro-intestinal; 2^e : utilisation concomitante de corticostéroïdes par voie orale au moins le premier jour de la durée de traitement de la première ordonnance d'AINS; 3^e : thérapie anticoagulante concomitante au moins le premier jour de la durée de traitement de la première ordonnance d'AINS; 4^e : avoir 75 ans ou plus le 1^{er} janvier de l'année étudiée; 5^e : utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique à une dose quotidienne égale ou inférieure à 325 mg au moins le premier jour de la durée de traitement de la première ordonnance d'AINS chez les personnes de 60 à 74 ans.								

En 2001, les utilisateurs d'AINS ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou de saignement gastro-intestinal prennent de la gastro-protection en association avec leur première ordonnance d'AINS relativement plus souvent que ceux qui présentent un des quatre autres facteurs de risque de complications gastro-intestinales, sauf en ce qui concerne l'usage concomitant avec des corticostéroïdes, la proportion qui recourent à la gastro-protection étant alors plus élevée chez ceux dont la première ordonnance est un AINS non sélectif. De plus, la différence entre le pourcentage d'utilisateurs d'AINS sélectifs et d'AINS non sélectifs qui prennent de la gastro-protection est plus petite chez ceux qui présentent des antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou de saignement gastro-intestinal qu'elle ne l'est chez les autres qui présentent un seul des quatre autres facteurs de risque (6,4 c. 14,4 points de pourcentage ou plus) (tableau 18).

À mesure que le nombre de facteurs de risque de complications gastro-intestinales croît chez les utilisateurs chroniques, le pourcentage de ceux qui ont reçu un AINS sélectif comme première ordonnance en 2001 passe de 83 % (un facteur sur cinq) à 100 % (quatre facteurs sur cinq), et le pourcentage de ceux qui ont reçu de la gastro-protection avec la première ordonnance d'AINS passe de 34 % (un facteur sur cinq) à 100 % (quatre facteurs sur cinq) (tableau 18). Aucune personne ne présente les cinq facteurs de risque simultanément, mais 4 personnes en présentent quatre, 279 (0,7 %), trois, 4 549 (12,4 %), deux, et 31 914 (86,9 %), un seul.

Tableau 18

Répartition des utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le type d'AINS de la première ordonnance et pourcentage d'entre eux avec une gastro-protection (GP) concomitante à la première ordonnance d'AINS selon la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales et le type d'AINS, RAMQ, 2001 (%)

Facteurs de risque ^{1,2}	Utilisateurs d'AINS			Utilisateurs d'AINS et de GP		
	Sélectifs	Non sélectifs	Total	Sélectifs	Non sélectifs	Total
1 ^{er} Histoire de probl. GI	85,9	14,1	100,0	52,9	59,3	53,8
2 ^e Corticostéroïdes	76,0	24,0	100,0	47,3	62,4	50,9
3 ^e Anticoagulants	90,6	9,4	100,0	36,3	50,7	37,6
4 ^e 75 ans ou plus	84,1	15,9	100,0	30,6	46,0	33,0
5 ^e AAS	84,2	15,8	100,0	34,7	49,5	37,0
Un facteur	83,0	17,0	100,0	31,3	47,1	34,0
Deux facteurs	86,9	13,1	100,0	44,7	58,9	46,6
Trois facteurs	87,5	12,5	100,0	57,4	74,3	59,5
Quatre facteurs	100,0	0,0	100,0	100,0	0,0	100,0
Cinq facteurs	-	-	-	-	-	-
Au moins un facteur ³	83,5	16,5	100,0	33,2	48,4	35,7
Aucun facteur	78,3	21,7	100,0	25,8	39,4	28,8
Total	80,6	19,4	100,0	29,2	42,8	31,9
1 1^{er} : histoire d'ulcère gastro-duodénal exploré ou de saignement gastro-intestinal; 2^e : utilisation concomitante de corticostéroïdes par voie orale au moins le premier jour de la durée de traitement de la première ordonnance d'AINS; 3^e : thérapie anticoagulante concomitante au moins le premier jour de la durée de traitement de la première ordonnance d'AINS; 4^e : avoir 75 ans ou plus le 1^{er} janvier de l'année étudiée; 5^e : utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique à une dose quotidienne égale ou inférieure à 325 mg au moins le premier jour de la durée de traitement de la première ordonnance d'AINS chez les personnes de 60 à 74 ans. 2 Les prévalences de ces facteurs de risque en 2001 sont, dans l'ordre, respectivement de 5,0 %, 3,6 %, 1,9 %, 30,9 % et 9,2 %. 3 Le pourcentage d'utilisateurs présentant au moins un des cinq facteurs de risque est de 44,3 %.						

3.4.3.2 Gastro-protection au cours des périodes de traitement chroniques

En 2001, 55,9 % des utilisateurs chroniques d'AINS sélectifs seulement n'ont reçu aucune gastro-protection et 20,2 % en ont au moins le même nombre de jours que des AINS. En ce qui concerne les utilisateurs chroniques d'AINS non sélectifs, les pourcentages sont respectivement de 47,2 % et 34,6 %. De 2000 à 2001, quel que soit le type d'AINS reçus, on note une baisse du pourcentage d'utilisateurs chroniques sans gastro-protection de même qu'une augmentation de ceux qui en ont pris au moins le même nombre de jours que des AINS (tableau 19). Cette évolution pourrait être liée à la hausse de la présence de facteurs de risque.

Tableau 19

Répartition des utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le pourcentage de jours d'utilisation de gastro-protection/jours d'utilisation d'AINS et le type d'AINS reçus au cours de cette période, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)

% des jours avec GP	1999			2000			2001		
	AINS non sélectifs seulement	AINS sélectifs seulement	Deux types d'AINS	AINS non sélectifs seulement	AINS sélectifs seulement	Deux types d'AINS	AINS non sélectifs seulement	AINS sélectifs seulement	Deux types d'AINS
0	47,1	-	32,7	50,9	57,0	39,0	47,2	55,9	35,8
1-25	6,4	-	9,1	4,9	8,1	14,8	4,8	7,2	15,5
26-50	4,0	-	5,6	2,5	4,5	8,8	2,6	4,2	8,7
51-80	4,7	-	13,6	3,5	5,2	9,3	3,5	4,8	9,1
81-99	7,8	-	16,5	6,2	7,7	10,3	7,2	7,7	10,9
100 ou +	30,0	-	22,6	32,0	17,5	17,8	34,6	20,2	20,0
Total	100,0	-	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Total (N^{bre})	18 121	-	9 485	10 449	38 447	19 663	9 794	59 962	13 103

3.4.3.3 Gastro-protection avant et après un transfert d'un type d'AINS à l'autre

En 2001, 15,8 % (13 103) des utilisateurs chroniques ont changé de type d'AINS au moins une fois en cours d'année : 26,4 % d'entre eux, des AINS non sélectifs aux AINS sélectifs, 17,8 %, des AINS sélectifs aux AINS non sélectifs, tandis que 55,8 % le font plus d'une fois (tableau 20).

Tableau 20

Répartition d'utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999, ayant reçu des deux types d'AINS au cours de l'année selon le type de transfert, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)

	Un seul transfert				Plus d'un transfert		Total	
	Des AINS non sélectifs aux AINS sélectifs		Des AINS sélectifs aux AINS non sélectifs					
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
1999	7 607	80,2	-	-	1 878	19,8	9 485	100,0
2000	8 961	45,6	1 515	7,7	9 187	46,7	19 663	100,0
2001	3 457	26,4	2 326	17,8	7 320	55,8	13 103	100,0

En 2001, les 3 457 utilisateurs chroniques dont le seul transfert est des AINS non sélectifs aux AINS sélectifs sont plus nombreux à ne prendre aucune gastro-protection après le transfert qu'avant (53,4 % c. 50,2 %) et moins nombreux à en prendre pendant plus de 80 % du temps après le transfert qu'avant (26,8 % c. 41,8 %) (tableau 21).

Tableau 21
Répartition d'utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 dont le seul transfert au cours de l'année en est un des AINS non sélectifs aux AINS sélectifs selon le pourcentage de jours d'utilisation de gastro-protection/jours d'utilisation d'AINS avant et après le transfert, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)

% des jours avec GP	1999		2000		2001	
	Avant (AINS non sélectifs)	Après (AINS sélectifs)	Avant (AINS non sélectifs)	Après (AINS sélectifs)	Avant (AINS non sélectifs)	Après (AINS sélectifs)
0	35,0	54,7	49,1	54,7	50,2	53,4
1-25	6,8	6,1	2,2	11,4	2,9	10,9
26-50	4,8	4,8	2,4	4,5	2,0	4,1
51-80	6,5	5,5	2,7	5,2	3,1	4,7
81-99	8,2	8,6	3,6	7,7	2,8	8,5
100 ou +	38,7	20,2	40,1	16,6	39,0	18,3
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Total (N^{bre})	7 607	7 607	8 961	8 961	3 457	3 457

En 2001, les utilisateurs chroniques dont le seul transfert est des AINS sélectifs aux AINS non sélectifs sont moins nombreux à ne prendre aucune gastro-protection après le transfert qu'avant (35,4 % c. 58,9 %) et plus nombreux à en prendre pendant plus de 80 % du temps après le transfert qu'avant (53,7 % c. 25,6 %) (tableau 22).

Tableau 22
Répartition d'utilisateurs chroniques d'AINS
d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus
le 1^{er} janvier 1999 dont le seul transfert au cours de
l'année en est un des AINS sélectifs aux AINS non sélectifs
selon le pourcentage de jours d'utilisation
de gastro-protection/jours d'utilisation d'AINS
avant et après le transfert, RAMQ, 2000 et 2001 (%)

% des jours avec GP	2000		2001	
	Avant (AINS sélectifs)	Après (AINS non sélectifs)	Avant (AINS sélectifs)	Après (AINS non sélectifs)
0	64,5	38,0	58,9	35,4
1-25	6,2	4,4	6,8	2,6
26-50	3,6	2,8	4,6	3,7
51-80	4,4	5,0	4,0	4,6
81-99	4,5	7,7	5,6	7,7
100 ou +	16,8	42,2	20,0	46,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0
Total (N^{bre})	1 515	1 515	2 326	2 326

3.4.4 Nouveaux utilisateurs ayant connu une période de traitement chronique

En 2001, 10,6 % (8 770) des utilisateurs chroniques d'AINS sont de nouveaux utilisateurs (aucune ordonnance délivrée au cours des 180 jours avant le début du traitement); 81,1 % d'entre eux ont commencé leur traitement avec un AINS sélectif. En 2000, la proportion est de 80,2 % (tableau 23).

Tableau 23
Répartition des nouveaux utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte
de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le type d'AINS
de la première ordonnance, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)

	AINS non sélectifs	AINS sélectifs	Les deux types d'AINS	Total	
				%	N ^{bre}
1999 ¹	100,0	-	-	100,0	7
2000 ²	3,8	80,2	16,0	100,0	12 363
2001 ³	4,2	81,1	14,7	100,0	8 770
1 En 1999, en raison du manque de recul, seuls 0,03 % des utilisateurs chroniques remplissent la condition pour être considérés comme nouveaux. 2 En 2000, 18,0 % des utilisateurs chroniques sont considérés comme nouveaux. 3 En 2001, 10,6 % des utilisateurs chroniques sont considérés comme nouveaux.					

Utilisation antérieure d'acétaminophène

Le pourcentage des nouveaux utilisateurs chroniques d'AINS ayant pris au préalable de l'acétaminophène sur ordonnance est de 8,4 % en 2001 contre 10,0 % en 2000. Il augmente généralement avec le groupe d'âge. Ainsi, en 2001, le pourcentage passe de 5,0 % chez les 18-44 ans à 18,0 % chez les 85 ans ou plus (tableau 24).

Tableau 24
Pourcentage de nouveaux utilisateurs chroniques d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 ayant utilisé de l'acétaminophène pendant au moins 90 jours sur les 180 jours qui ont précédé la prise d'AINS selon le groupe d'âge, RAMQ, 2000 et 2001

Groupe d'âge au 1 ^{er} janvier 1999	2000	2001
18-44 ans	6,5	5,0
45-64 ans	8,6	7,9
65-74 ans	7,9	6,9
75-84 ans	13,6	11,6
85 ans ou +	21,2	18,0
Total	10,0	8,4
Total (N^{bre})	1 233	739

3.4.5 Principaux constats relatifs aux utilisateurs ayant connu une période de traitement chronique

Cinquième constat
Recours aux AINS sélectifs très fréquent
chez les utilisateurs chroniques d'AINS

- En 2001, parmi les utilisateurs chroniques, 72,4 % ont reçu seulement des AINS sélectifs (56,1 % en 2000) et 88,2 %, au moins un AINS sélectif (84,8 % en 2000).
- En 2001, parmi les utilisateurs chroniques d'AINS, 78,3 % de ceux qui ne présentent aucun facteur de risque de complications gastro-intestinales et 83,5 % de ceux qui en présentent au moins un ont reçu un AINS sélectif comme première ordonnance de l'année.
- En 2001, 81,1 % des nouveaux utilisateurs chroniques commencent leur traitement avec un AINS sélectif.

Sixième constat
Utilisation concomitante d'AINS et de gastro-protection variant selon la présence de facteurs de risque de complications gastro-intestinales et le type d'AINS, mais pas nécessairement toujours appropriée

- En 2001, l'utilisation de gastro-protection concomitante à la première ordonnance d'AINS de l'année chez les personnes qui ont connu une période de traitement chronique est plus élevée en présence de facteurs de risque de complications gastro-intestinales que dans le cas contraire (35,7 % c. 28,8 %), qu'il s'agisse d'un AINS sélectif (33,2 % c. 25,8 %) ou non sélectif (48,4 % c. 39,4 %).
- En 2001, l'utilisation de gastro-protection concomitante à la première ordonnance d'AINS de l'année est plus élevée chez les utilisateurs chroniques d'AINS non sélectifs que d'AINS sélectifs (42,8 % c. 29,2 %).
- En 2001, 8,5 % des utilisateurs chroniques présentant au moins un facteur de risque de complications gastro-intestinales ont reçu un AINS non sélectif comme première ordonnance de l'année sans gastro-protection.
- En 2001, 30,7 % des utilisateurs chroniques sans facteurs de risque de complications gastro-intestinales ont de la gastro-protection concomitante à leur première ordonnance de l'année, soit 20,2 % avec un AINS sélectif et 8,5 % avec un AINS non sélectif.

3.5 UTILISATEURS AYANT CONNU UNE PÉRIODE DE TRAITEMENT AIGUË ISOLÉE

Sur les 346 064 utilisateurs d'AINS ayant connu au moins une période de traitement aiguë isolée de 1999 à 2001, celle-ci n'est survenue qu'une seule année sur trois chez 90,9 % d'entre eux. En 2001, leur nombre est de 93 545, dont 59,3 % de femmes et 31,5 % de 65 ans ou plus (tableau 25).

De 1999 à 2001, la durée moyenne en jours d'utilisation de la première ordonnance d'AINS passe de 11,7 à 13,2 jours et celle de la période de traitement aiguë isolée, de 12,6 à 13,9 jours. L'augmentation provient de l'utilisation plus fréquente des AINS sélectifs, dont la durée moyenne, tant de la première ordonnance que de la période de traitement, excède celle de l'autre type (15,4 c. 9,6 jours et 16,2 c. 10,1 jours en 2001) (tableau 26). Il faut rappeler que, si plusieurs ordonnances d'AINS ont été facturées au cours d'une même période aiguë isolée de 30 jours, la durée du traitement en jours d'utilisation ne tient pas compte des chevauchements, le cas échéant.

Tableau 25

Répartition des utilisateurs d'AINS ayant connu une période de traitement aiguë isolée d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le sexe et le groupe d'âge, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)

Groupe d'âge au 1 ^{er} janvier 1999	1999			2000			2001		
	Femmes	Hommes	Total	Femmes	Hommes	Total	Femmes	Hommes	Total
18-44 ans	36,1	37,3	36,6	36,2	37,6	36,7	37,9	38,7	38,2
45-64 ans	30,7	30,4	30,6	30,4	30,2	30,3	30,1	30,6	30,3
65-74 ans	21,1	23,3	21,9	20,9	23,1	21,8	20,6	22,2	21,2
75-84 ans	10,2	8,1	9,4	10,5	8,1	9,6	9,6	7,6	8,8
85 ans ou +	1,9	0,9	1,5	1,9	1,0	1,6	1,8	1,0	1,5
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Total (N^{bre})	57 016	37 688	94 704	114 266	76 232	190 518	55 500	38 045	93 545

Tableau 26

Durée moyenne en jours d'utilisation de la première ordonnance et de l'ensemble des ordonnances d'une période de traitement aiguë isolée chez les utilisateurs d'AINS d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le type d'AINS, RAMQ, 1999, 2000 et 2001

Type d'AINS	Durée moyenne en jours d'utilisation					
	1999		2000		2001	
	Première ordonnance	Ensemble des ordonnances	Première ordonnance	Ensemble des ordonnances	Première ordonnance	Ensemble des ordonnances
Non sélectifs	10,4	11,1	9,9	10,8	9,6	10,1
Sélectifs	15,5	16,5	15,4	16,5	15,4	16,2
Les deux types	21,7	20,2	16,1	18,6	17,6	18,6
Total	11,7	12,6	12,9	14,0	13,2	13,9

3.5.1 Types d'AINS reçus au cours des périodes de traitement aiguës isolées

Parmi les utilisateurs ayant connu une période de traitement aiguë isolée, le pourcentage de ceux qui ont reçu un AINS sélectif comme première ordonnance passe de 26,0 % en 1999 à 60,9 % en 2001. On note qu'il augmente avec le groupe d'âge; il passe effectivement de 42,9 % chez les 18-44 ans à 87,2 % chez les 85 ans ou plus en 2001 (tableau 27) et fluctue aussi la même année selon la RSS (entre 49,1 % et 71,4 %) et le sexe (63,9 % des femmes et 56,6 % des hommes) (tableau 28).

Tableau 27

Pourcentage d'utilisateurs d'AINS ayant connu une période de traitement aiguë isolée d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 qui ont reçu un AINS sélectif comme première ordonnance selon le groupe d'âge, RAMQ, 1999, 2000 et 2001

Groupe d'âge au 1 ^{er} janvier 1999	1999	2000	2001
18-44 ans	12,3	35,3	42,9
45-64 ans	26,5	57,6	65,4
65-74 ans	38,1	71,3	76,4
75-84 ans	45,7	78,0	82,2
85 ans ou +	51,1	82,0	87,2
Total	26,0	54,7	60,9
Total (N^{bre})	24 662	104 273	56 994

Tableau 28

Répartition des utilisateurs d'AINS ayant connu une période de traitement aiguë isolée d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le sexe et le type d'AINS de la première ordonnance, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)

	Femmes			
	AINS non sélectifs seulement	AINS sélectifs seulement	Les deux types d'AINS	Total
1999	71,7	28,3	0,0	100,0
2000	42,4	57,6	0,0	100,0
2001	36,1	63,9	0,0	100,0
	Hommes			
	AINS non sélectifs seulement	AINS sélectifs seulement	Les deux types d'AINS	Total
1999	77,4	22,6	0,0	100,0
2000	49,6	50,4	0,0	100,0
2001	43,3	56,6	0,1	100,0
	Femmes et hommes			
	AINS non sélectifs seulement	AINS sélectifs seulement	Les deux types d'AINS	Total
1999	74,0	26,0	0,0	100,0
2000	45,3	54,7	0,0	100,0
2001	39,0	60,9	0,1	100,0

Prescripteurs

En 2001, 81,6 % des utilisateurs d'AINS ayant connu une période de traitement aiguë isolée ont reçu leur première ordonnance d'un omnipraticien, 6,9 %, d'un dentiste, 1,7 %, d'un chirurgien orthopédique, et 1,7 %, d'un résident en médecine.

En 2001, ce sont les chirurgiens orthopédiques qui, le plus souvent, prescrivent seulement des AINS sélectifs, soit à 80,6 % de leurs patients, puis viennent les rhumatologues, à 77,1 %, les spécialistes en médecine interne, à 69,3 %, et les omnipraticiens, à 65,9 % (tableau 29).

Tableau 29
Pourcentage d'utilisateurs d'AINS ayant connu une période de traitement aiguë isolée d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 ayant reçu un AINS sélectif comme première ordonnance selon la discipline du prescripteur, RAMQ, 1999, 2000 et 2001

Discipline du prescripteur	Utilisateurs		
	1999	2000	2001
Médecine familiale	28,2	59,2	65,9
Rhumatologie	46,5	70,2	77,1
Chirurgie orthopédique	44,5	74,7	80,6
Médecine interne	31,4	63,3	69,3
Autres disciplines médicales	17,3	42,5	49,5
Résidence en médecine	14,2	35,9	42,5
Médecine dentaire	0,8	4,5	8,4
Indéterminée	14,5	37,8	43,1
Total	26,0	54,7	60,9

3.5.2 Facteurs de risque de complications gastro-intestinales chez les utilisateurs ayant connu une période de traitement aiguë isolée

De 1999 à 2001, le pourcentage d'utilisateurs présentant l'un ou l'autre des facteurs de risque de complications gastro-intestinales parmi ceux qui ont connu une période de traitement aiguë isolée augmente de 17,4 % à 21,6 %, et celui des personnes de 75 ans ou plus vivant les mêmes conditions passe de 10,9 % à 13,6 % (tableau 30).

En 2001, les facteurs de risque de complications gastro-intestinales les plus prévalents sont, dans l'ordre, les suivants : avoir 75 ans ou plus le 1^{er} janvier de l'année à l'étude (13,6 %); utilisation concomitante d'AINS et d'AAS à une dose quo-

tidienne moyenne égale ou inférieure à 325 mg chez les 65-74 ans (4,8 %); histoire d'ulcère gastro-duodénal exploré par gastroscopie ou transit digestif ou histoire de saignement gastro-intestinal (3,6 %) (tableau 30).

Tableau 30
Pourcentage des utilisateurs d'AINS ayant connu une période de traitement aiguë isolée d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales, RAMQ, 1999, 2000 et 2001

Facteurs de risque ¹	1999	2000	2001
1 ^{er} Histoire de probl. GI	2,8	3,3	3,6
2 ^e Corticostéroïdes	0,7	1,0	1,0
3 ^e Anticoagulants	0,7	1,2	1,3
4 ^e 75 ans ou plus	10,9	12,8	13,6
5 ^e AAS	3,4	4,2	4,8
Au moins un facteur	17,4	20,5	21,6
Aucun facteur	82,6	79,5	78,4

1 1^{er} : histoire d'ulcère gastro-duodénal exploré ou de saignement gastro-intestinal; 2^e : utilisation concomitante de corticostéroïdes par voie orale au moins le premier jour de la durée de traitement de la première ordonnance d'AINS; 3^e : thérapie anticoagulante concomitante au moins le premier jour de la durée de traitement de la première ordonnance d'AINS; 4^e : avoir 75 ans ou plus le 1^{er} janvier de l'année étudiée; 5^e : utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique à une dose quotidienne égale ou inférieure à 325 mg au moins le premier jour de la durée de traitement de la première ordonnance d'AINS chez les personnes de 60 à 74 ans.

3.5.3 Gastro-protection au cours des périodes de traitement aiguës isolées

L'utilisation de gastro-protection avec la première ordonnance d'AINS au cours d'une période de traitement aiguë isolée est toujours plus élevée chez les personnes présentant des facteurs de risque de complications gastro-intestinales que chez les autres, quel que soit le type d'AINS reçus; elle est également plus élevée chez les utilisateurs qui commencent leur traitement avec un AINS non sélectif (tableau 31).

En 2001, parmi les utilisateurs ayant connu une période de traitement aiguë isolée et présentant au moins un facteur de risque de complications gastro-intestinales, 20,3 % de ceux qui ont commencé leur traitement avec un AINS sélectif ont aussi reçu de la gastro-protection, tandis que le pourcentage est de 28,4 % chez ceux qui l'ont commencé avec un AINS non sélectif (tableau 31). En 2001, les ordonnances d'AINS et de gastro-protection sont délivrées la même journée chez 66,9 % des utilisateurs d'AINS non sélectifs et chez 33,1 % des utilisateurs d'AINS sélectifs. Les personnes ne recevant pas leur gastro-protection la même journée l'utilisent probablement pour d'autres raisons, dont le reflux gastro-œsophagien.

En 2001, 9,4 % des personnes utilisant des AINS pour une période de traitement aiguë isolée et ne présentant aucun facteur de risque de complications gastro-intestinales utilisent de la gastro-protection avec leur première ordonnance d'AINS, soit 8,7 % des utilisateurs avec un AINS sélectif et 10,2 % de ceux avec un AINS non sélectif (tableau 31). En 2001, les deux types d'ordonnances sont délivrées la même journée chez 79,7 % des utilisateurs d'AINS non sélectifs et 45,6 % des utilisateurs d'AINS sélectifs.

Tableau 31

Pourcentage d'utilisateurs d'AINS ayant connu une période de traitement aiguë isolée d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 avec de la gastro-protection (GP) concomitante à la première ordonnance d'AINS selon le type d'AINS de la première ordonnance et la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales, RAMQ, 1999, 2000 et 2001

	Utilisateurs d'AINS et de GP							
	Avec facteurs de risque			Sans facteurs de risque			Total	
	et AINS sélectifs	et AINS non sélectifs	Total	et AINS sélectifs	et AINS non sélectifs	Total	%	N ^{bre}
1999	19,4	37,4	29,4	10,1	16,4	15,0	17,5	16 579
2000	18,4	28,7	21,1	8,3	11,1	9,7	12,0	22 940
2001	20,3	28,4	22,1	8,7	10,2	9,4	12,1	11 327

En 2001, 15,5 % des utilisateurs présentant des facteurs de risque de complications gastro-intestinales reçoivent, comme première ordonnance, un AINS non sélectif sans gastro-protection comparativement à 18,3 %, en 2000 (tableau 32).

Tableau 32

Répartition des utilisateurs d'AINS ayant connu une période de traitement aiguë isolée d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le type d'AINS de la première ordonnance, la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales et la présence ou non de gastro-protection (GP), RAMQ, 2001 (%)

Facteurs de risque	Utilisateurs d'AINS sélectifs			Utilisateurs d'AINS non sélectifs			Total	
	Sans GP	Avec GP	Total partiel	Sans GP	Avec GP	Total partiel	Avec GP	Total
Au moins un facteur	62,4	15,9	78,3	15,5	6,2	21,7	22,1	100,0
Aucun facteur	51,2	4,9	56,1	39,4	4,5	43,9	9,4	100,0
Total	53,7	7,2	60,9	34,3	4,8	39,1	12,1	100,0

En 2001, 78,3 % des personnes utilisant des AINS de façon aiguë isolée et présentant au moins un facteur de risque de complications gastro-intestinales reçoivent comme première ordonnance un AINS sélectif et 21,7 %, un AINS non sélectif. Parmi celles qui ne présentent aucun facteur de risque de telles complications, 56,1 % reçoivent comme première ordonnance un AINS sélectif et 43,9 %, un AINS non sélectif. L'utilisation de gastro-protection avec la première ordonnance d'AINS augmente avec le nombre de facteurs de risque présents chez une même personne; il passe de 20,7 % à 45,9 % d'un seul facteur à trois (tableau 33).

Tableau 33

Répartition des utilisateurs d'AINS ayant connu une période de traitement aiguë isolée d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le type d'AINS de la première ordonnance et pourcentage d'entre eux avec de la gastro-protection (GP) concomitante à la première ordonnance d'AINS selon le type d'AINS et la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales, RAMQ, 2001 (%)

Facteurs de risque ¹	Utilisateurs d'AINS			Utilisateurs d'AINS et de GP		
	Sélectifs	Non sélectifs	Total	Sélectifs	Non sélectifs	Total
1 ^{er} Histoire de probl. GI ²	70,1	29,9	100,0	31,2	26,4	29,7
2 ^e Corticostéroïdes ²	66,3	33,7	100,0	30,2	24,3	28,2
3 ^e Anticoagulants ²	83,9	16,1	100,0	25,0	27,3	25,4
4 ^e 75 ans ou plus ²	82,1	17,9	100,0	19,4	31,9	21,6
5 ^e AAS ²	77,0	23,0	100,0	19,5	28,4	21,5
Un facteur	77,6	22,4	100,0	18,8	27,4	20,7
Deux facteurs	82,9	17,1	100,0	30,3	36,5	31,4
Trois facteurs	78,9	21,1	100,0	42,6	61,9	45,9
Quatre facteurs	-	-	-	-	-	-
Cinq facteurs	-	-	-	-	-	-
Au moins un facteur ³	78,3	21,7	100,0	20,3	28,4	22,1
Aucun facteur	56,1	43,9	100,0	8,7	10,2	9,4
Total	60,9	39,1	100,0	11,9	12,4	12,1
1 1^{er} : histoire d'ulcère gastro-duodéal exploré ou de saignement gastro-intestinal; 2^e : utilisation concomitante de corticostéroïdes par voie orale au moins le premier jour de la durée de traitement de la première ordonnance d'AINS; 3^e : thérapie anticoagulante concomitante au moins le premier jour de la durée de traitement de la première ordonnance d'AINS; 4^e : avoir 75 ans ou plus le 1^{er} janvier de l'année étudiée; 5^e : utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique à une dose quotidienne égale ou inférieure à 325 mg au moins le premier jour de la durée de traitement de la première ordonnance d'AINS chez les personnes de 60 à 74 ans. 2 Les prévalences de ces facteurs de risque en 2001 sont, dans l'ordre, de 3,6 %, 1,0 %, 1,3 %, 13,6 % et 4,8 % respectivement. 3 Le pourcentage des utilisateurs présentant au moins un des cinq facteurs de risque est de 21,6 %.						

3.5.4 Principaux constats relatifs aux utilisateurs ayant connu une période de traitement aiguë isolée

Septième constat
Recours aux AINS sélectifs fréquent
chez les personnes ayant connu une période de traitement aiguë isolée

- En 2001, parmi les utilisateurs d'AINS connaissant une période de traitement aiguë isolée, 60,9 % reçoivent seulement des AINS sélectifs et 61,1 %, au moins un AINS sélectif au cours de la période de traitement.
- En 2001, parmi les utilisateurs d'AINS connaissant une période de traitement aiguë isolée, 56,1 % de ceux qui ne présentent aucun facteur de risque de complications gastro-intestinales et 78,3 % de ceux qui en présentent au moins un ont reçu un AINS sélectif comme première ordonnance.
- En 2001, les périodes de traitement aiguës isolées sont plus longues chez les personnes qui utilisent des AINS sélectifs que des AINS non sélectifs (16,2 c. 10,1 jours d'utilisation).

Huitième constat
Utilisation concomitante d'AINS et de gastro-protection variant
selon la présence de facteurs de risque de complications gastro-intestinales
et le type d'AINS, mais pas nécessairement toujours appropriée

- En 2001, l'utilisation de gastro-protection concomitante à la première ordonnance d'AINS chez les personnes qui ont connu une période de traitement aiguë isolée est plus élevée en présence de facteurs de risque de complications gastro-intestinales que dans le cas contraire (22,1 % c. 9,4 %), qu'il s'agisse d'un AINS sélectif (20,3 % c. 8,7 %) ou non sélectif (28,4 % c. 10,2 %).
- En 2001, parmi les utilisateurs d'AINS connaissant une période de traitement aiguë isolée et ne présentant aucun facteur de risque, 9,4 % ont reçu de la gastro-protection concomitante à la première ordonnance (4,9 % avec un AINS sélectif et 4,5 % avec un AINS non sélectif).

3.6 HÉMORRAGIES ET PERFORATIONS DIGESTIVES NON FATALES (H&PDNF)

Dans le but d'alléger le texte, l'abréviation H&PDNF désigne une hémorragie ou une perforation digestive non fatale. Leur nombre est établi à partir des données disponibles sur les services médicaux donnés en milieu hospitalier facturés à la RAMQ. Comme ces événements se rapportent à une cohorte fermée de personnes de 18 ans ou plus assurées d'une façon continue de 1999 à 2001, ceux ayant entraîné directement ou non un décès avant le 31 décembre 2001 ne sont pas examinés. Exceptionnellement, l'âge pris en considération dans cette section du rapport est celui atteint le 1^{er} janvier de l'année à l'étude.

En 1999, 743 personnes ont été hospitalisées en raison d'une d'H&PDNF, 816, en 2000, et 855, en 2001, soit 2 414 au total. Ces H&PDNF ont touché 2 360 personnes, compte tenu que 53 en ont fait plus d'une¹ (tableau 34); 1 052 (44,6 %) sont des femmes, 1 529 (64,8 %) ont 65 ans ou plus et 767 (32,5 %), 75 ans ou plus. Parmi les 53 personnes, 52 ont subi un tel événement deux fois et une autre, trois fois durant la période à l'étude; 26 (49,1 %) sont des femmes, 29 (54,7 %) ont 65 ans ou plus et 18 (34,0 %), 75 ans ou plus.

De 1999 à 2001, l'augmentation du nombre annuel d'H&PDNF provient principalement de l'augmentation du nombre d'H&PDNF survenues chez des personnes qui utilisent des AINS un jour au minimum sur les 30 jours qui précèdent ce type d'événement; l'augmentation est probablement due à l'exposition plus fréquente aux AINS et au vieillissement des personnes de la cohorte. En effet, les H&PDNF survenues en présence de ces médicaments passent de 109 en 1999 à 195 en 2001, ce qui représente une hausse de 78,9 %, tandis que, annuellement, le nombre d'événements en l'absence d'AINS au cours de la même période fait un bond de 634 à 660, soit une augmentation de 4,1 % (tableau 34).

Tableau 34

Nombre de personnes hospitalisées d'une cohorte de 2 052 231 personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale (H&PDNF) selon la présence ou non d'AINS¹, RAMQ, 1999, 2000 et 2001

H&PDNF	1999	2000	2001	Total	Δ (%) 2001/1999
En l'absence d'AINS	634	648	660	1 942	4,1
En présence d'AINS	109	168	195	472	78,9
Total	743	816	855	2 414	15,1
¹ Les H&PDNF en présence d'AINS sont celles survenues chez des personnes ayant utilisé au moins un AINS pendant au moins un jour sur les 30 jours qui ont précédé l'événement.					

¹ Pour chacune des années, seule la première H&PDNF de chaque personne est examinée, le cas échéant. En 1999, 14 personnes sur 743 ont eu plus d'une H&PDNF, 20 sur 816 en 2000 et 10 sur 855 en 2001.

Le tableau 35 illustre la répartition des H&PDF selon le groupe d'âge pour chaque année. Étant donné le faible nombre de personnes de 85 ans ou plus au sein de la cohorte, une petite proportion des H&PDF les concerne. Par ailleurs, le taux par 10 000 personnes pour l'ensemble des H&PDF en 2001 indique clairement que les H&PDF augmentent avec le groupe d'âge, puisque le taux passe de 0,99 chez les 20-44 ans à 13,95, chez les 85 ans ou plus. Pour ce qui est du taux des H&PDF survenues en l'absence d'AINS, il passe de 0,83 chez les 20-44 ans à 9,14 chez les 85 ans ou plus et, en présence d'AINS, de 0,16, chez les 20-44 ans à 4,81 chez les 85 ans ou plus, toujours par 10 000 personnes assurées (tableau 36).

Tableau 35

Répartition des personnes hospitalisées d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale (H&PDF) selon la présence ou non d'AINS¹ et le groupe d'âge, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)

Groupe d'âge au 1 ^{er} janvier de l'année étudiée	Personnes hospitalisées avec H&PDF								
	1999			2000			2001		
	En présence d'AINS	En l'absence d'AINS	Total	En présence d'AINS	En l'absence d'AINS	Total	En présence d'AINS	En l'absence d'AINS	Total
20-44 ans	9,2	14,8	14,0	6,5	11,6	10,5	5,6	8,6	8,0
45-64 ans	23,9	23,2	23,3	16,7	28,5	26,1	15,4	20,0	18,9
65-74 ans	31,2	32,6	32,4	23,6	27,5	26,7	27,7	32,3	31,2
75-84 ans	30,3	22,2	23,4	39,3	24,4	27,5	35,9	30,5	31,7
85 ans ou +	5,5	7,1	6,9	13,7	8,0	9,2	15,4	8,6	10,2
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Total (N^{bre})	109	634	743	168	648	816	195	660	855

Il est à noter que les taux indiqués dans le tableau 36 touchent l'ensemble de la population assurée et non les personnes ayant utilisé ou non des AINS. Cependant, il ne s'agit pas d'établir ici le lien causal entre une exposition aux AINS et une H&PDNF, puisque c'est déjà établi, mais plutôt de quantifier le nombre absolu de cas d'H&PDNF et de les décrire.

Tableau 36
Taux de personnes hospitalisées d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999¹ en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale (H&PDNF) par 10 000 personnes assurées selon la présence ou non d'AINS² et le groupe d'âge, RAMQ, 2001

Groupe d'âge au 1 ^{er} janvier 2001	Taux de personnes hospitalisées en raison d'une H&PDNF par 10 000 personnes assurées			Nombre de personnes assurées
	en l'absence d'AINS	en présence d'AINS	Total	
20-44 ans	0,83	0,16	0,99	687 157
45-64 ans	2,25	0,51	2,76	586 955
65-74 ans	4,75	1,20	5,95	448 855
75-84 ans	7,53	2,62	10,15	266 888
85 ans ou +	9,14	4,81	13,95	62 376
Total	3,22	0,95	4,17	2 052 231
Total N^bre	660	195	855	
1 Le nombre de personnes assurées de 20 ans ou plus est respectivement de 2 019 659 en 1999, de 2 038 413 en 2000 et de 2 052 231 en 2001. 2 Les H&PDNF en présence d'AINS sont celles survenues chez des personnes ayant utilisé au moins un AINS pendant au moins un jour sur les 30 jours qui ont précédé l'événement.				

3.6.1 H&PDNF survenues en présence d'AINS

Des 472 personnes (19,6 %) chez qui l'H&PDNF survient en présence d'AINS, 271 (59,4 %) sont des femmes, 356 (75,4 %) ont 65 ans ou plus et 228 (48,3 %), 75 ans ou plus. De 1999 à 2001, le pourcentage des H&PDNF survenues en présence d'AINS passe de 14,7 % à 22,8 %. En 2001, le taux des H&PDNF survenues en présence d'AINS par rapport au nombre total d'H&PDNF passe de 16,2 % chez les 18-44 ans à 34,5 % chez les 85 ans ou plus (tableau 37).

Tableau 37
Pourcentage de personnes hospitalisées d'une cohorte
de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999¹ en raison
d'une hémorragie ou d'une perforation digestive
non fatale (H&PDF) survenue en présence d'AINS²
parmi les personnes hospitalisées en raison d'un tel événement
selon le groupe d'âge, RAMQ, 1999, 2000 et 2001

Groupe d'âge au 1 ^{er} janvier de l'année étudiée	H&PDF en présence d'AINS/H&PDF totales		
	1999	2000	2001
20-44 ans	9,6	12,8	16,2
45-64 ans	15,0	13,1	18,5
65-74 ans	14,1	18,3	20,2
75-84 ans	19,0	29,5	25,8
85 ans ou +	11,8	30,7	34,5
Total	14,7	20,6	22,8
1 Le nombre de personnes assurées de 20 ans ou plus est respectivement de 2 019 659 en 1999, de 2 038 413 en 2000 et de 2 052 231 en 2001. 2 Les H&PDF en présence d'AINS sont celles survenues chez des personnes qui ont utilisé au moins un AINS pendant au moins un jour sur les 30 jours qui ont précédé l'événement.			

De 1999 à 2001, le taux des H&PDF survenues en présence d'AINS par 10 000 personnes assurées passe de 0,14 à 0,16 chez les 18-44 ans. Il double presque chez les 65 ans ou plus (de 1,03 à 1,99) et fait plus que tripler chez les personnes de 85 ans ou plus (de 1,55 à 4,81) (tableau 38). Les personnes âgées sont donc les plus touchées par l'augmentation du nombre d'H&PDF survenues en présence d'AINS entre 1999 et 2001.

En 2001, 5,6 % (11/195) des H&PDF survenues en présence d'AINS se sont produites chez des personnes de 20 à 44 ans, bien qu'elles représentent 24,8 % des utilisateurs d'AINS (au moins une ordonnance dans l'année). En outre, 51,3 % (100/195) se sont produites chez des personnes de 75 ans ou plus bien qu'elles représentent 15,0 % des utilisateurs d'AINS (tableau 38).

Les 363 personnes chez qui est survenue une H&PDF en présence d'AINS en 2000 et 2001 se répartissent comme suit quant au nombre de jours-ordonnances d'AINS délivrés au cours des 365 jours qui ont précédé l'événement :

- 23,7 % (86), 30 jours-ordonnances ou moins;
- 20,7 % (75), entre 31 et 90 jours-ordonnances;
- 20,4 % (74), entre 91 et 180 jours-ordonnances;
- 28,4 % (103), entre 181 et 365 jours-ordonnances;
- 6,9 % (25), plus de 365 jours-ordonnances.

Tableau 38

Nombre total de personnes hospitalisées d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999¹ en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale (H&PDF) survenue en présence d'AINS² selon le groupe d'âge et taux de personnes avec ce type d'événement par 10 000 personnes assurées, RAMQ, 1999, 2000 et 2001

Groupe d'âge au 1 ^{er} janvier de l'année étudiée	Nombre total de personnes avec H&PDF en présence d'AINS			Taux de personnes avec H&PDF en présence d'AINS/10 000 personnes assurées			
	1999	2000	2001	1999	2000	2001	Δ (%) 2001/1999
20-44 ans	10	11	11	0,14	0,16	0,16	14,3
45-64 ans	26	28	30	0,44	0,47	0,51	15,9
65-74 ans	34	40	54	0,74	0,88	1,20	62,2
75-84 ans	33	66	70	1,54	2,75	2,62	70,1
85 ans ou +	6	23	30	1,55	4,63	4,81	210,3
65 ans ou +	73	129	154	1,03	1,73	1,99	93,2
Total	109	168	195	0,54	0,82	0,95	75,9

1 Le nombre de personnes assurées de 20 ans ou plus est respectivement de 2 019 659 en 1999, de 2 038 413 en 2000 et de 2 052 231 en 2001.

2 Les H&PDF en présence d'AINS sont celles survenues chez des personnes qui ont utilisé au moins un AINS pendant au moins un jour sur les 30 jours qui ont précédé l'événement.

Types d'AINS présents lors de l'H&PDF

Le pourcentage de personnes dont la dernière ordonnance d'AINS avant l'H&PDF est un AINS sélectif atteint respectivement 10,1 % en 1999, 64,3 % en 2000 et 75,9 % en 2001. Il est de 81,2 % chez les 65 ans ou plus et de 56,1 % chez les moins de 65 ans en 2001 (tableau 39). Ces proportions suivent globalement l'évolution du recours aux AINS sélectifs.

Tableau 39

Répartition de personnes hospitalisées d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale (H&PDF) survenue en présence d'AINS¹ selon le type du dernier AINS reçu, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (%)

AINS	1999	2000	2001
Non sélectifs	89,9	35,7	24,1
Sélectifs	10,1	64,3	75,9
Total	100,0	100,0	100,0

1 Les H&PDF en présence d'AINS sont celles survenues chez des personnes qui ont utilisé au moins un AINS pendant au moins un jour sur les 30 jours qui ont précédé l'événement.

Les 363 personnes chez qui est survenue une H&PDNF en présence d'AINS en 2000 et 2001 se répartissent comme suit quant au type d'AINS reçus au cours des 365 jours ayant précédé cet événement :

- 48,8 %, AINS sélectifs seulement en 2000 contre 64,6 % en 2001;
- 29,8 %, AINS non sélectifs seulement en 2000 contre 13,9 % en 2001;
- 21,4 %, les deux types d'AINS en 2000 contre 21,5 % en 2001.

Le taux d'H&PDNF par 10 000 personnes assurées passe de 0,54 en 1999 à 0,95 en 2001 en présence d'AINS pour une augmentation de 75,9 % tandis que, en l'absence d'AINS, le taux passe de 3,14 à 3,22 pour une augmentation de 2,5 %. Il varie selon le type d'AINS reçus immédiatement avant l'événement. Ainsi, au cours de cette période, il passe de 0,48 à 0,23 en présence d'AINS non sélectifs et de 0,05 à 0,72 en présence d'AINS sélectifs (tableau 40).

Tableau 40
Taux de personnes hospitalisées d'une cohorte de personnes
de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 en raison
d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale (H&PDNF) par
10 000 personnes assurées
selon la présence ou non d'AINS¹ et le type d'AINS,
RAMQ, 1999, 2000 et 2001

H&PDNF	Taux de personnes avec H&PDNF par 10 000 personnes assurées			
	1999	2000	2001	Δ % 2001/1999
En l'absence d'AINS	3,14	3,18	3,22	+2,5
En présence d'AINS	0,54	0,82	0,95	+75,9
• AINS non sélectifs	0,49	0,29	0,23	-52,1
• AINS sélectifs	0,05	0,53	0,72	+1 340,0
Total	3,68	4,00	4,17	+13,3
1 Les H&PDNF en présence d'AINS sont celles survenues chez des personnes qui ont utilisé au moins un AINS pendant au moins un jour sur les 30 jours qui ont précédé l'événement.				

Gastro-protection et facteurs de risque

En 2001, parmi les 195 personnes chez qui est survenue une H&PDNF en présence d'AINS, 60 (30,8 %) ont de la gastro-protection concomitante à l'ordonnance d'AINS précédant l'événement, soit 14 (29,8 %) avec un AINS non sélectif et 46 (31,1 %), avec un AINS sélectif (tableau 41). Pour ce qui est des 472 personnes ayant connu un tel événement entre 1999 et 2001, 161 (34,1 %) ont utilisé de la gastro-protection avec l'ordonnance d'AINS précédant l'événement.

Tableau 41

Répartition, en nombre et en pourcentage, de personnes hospitalisées d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale (H&PDNF) survenue en présence d'AINS¹ avec une utilisation concomitante de gastro-protection (GP) et au total selon le type d'AINS de la dernière ordonnance reçue et le groupe d'âge, RAMQ, 2001

Type d'AINS	Personnes hospitalisées avec H&PDNF en présence d'AINS											
	64 ans ou moins				65 ans ou plus				Total			
	Avec GP		Total		Avec GP		Total		Avec GP		Total	
	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Non sélectifs	5	27,8	18	43,9	9	31,0	29	18,8	14	29,8	47	24,1
Sélectifs	9	39,1	23	56,1	37	29,6	125	81,2	46	31,1	148	75,9
Total	14	24,3	41	100,0	46	29,9	154	100,0	60	30,8	195	100,0
1 Les H&PDNF en présence d'AINS sont celles survenues chez des personnes qui ont utilisé au moins un AINS pendant au moins un jour sur les 30 jours qui ont précédé l'événement.												

Les 472 personnes chez qui est survenue une H&PDNF en présence d'AINS se répartissent comme suit quant aux facteurs de risque de complications gastro-intestinales :

- 332 (70,3 %) présentent au moins un facteur de risque. Avoir 75 ans ou plus le 1^{er} janvier de l'année à l'étude est le plus prévalent, puisqu'il touche 228 (48,3 %) d'entre elles. Viennent ensuite une histoire d'ulcère gastro-duodéal exploré par gastroscopie ou transit digestif ou une histoire de saignement gastro-intestinal (14,2 %) et la prise concomitante d'AINS et d'AAS à une dose quotidienne moyenne égale ou inférieure à 325 mg chez les 60-74 ans (12,9 %) (tableau 42);
- 151 (32,0 %) utilisent de l'AAS au cours de la durée de traitement de l'ordonnance d'AINS précédant l'événement, soit 102 (38,2 %) dans le cas d'un AINS sélectif et 49 (23,9 %), d'un AINS non sélectif.

Parmi ces 472 personnes, 161 (34,1 %) utilisent de la gastro-protection au cours de la durée de traitement de l'ordonnance d'AINS précédant l'H&PDNF, soit 90 (19,1 %) avec un AINS sélectif et 71 (15,0 %), avec un AINS non sélectif.

Tableau 42

Nombre et pourcentage de personnes hospitalisées d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale (H&PDF) survenue en présence d'AINS¹ selon la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales², RAMQ, 1999, 2000 et 2001

Facteurs de risque	H&PDF en présence d'AINS							
	Nombre				%			
	1999	2000	2001	Total	1999	2000	2001	Total
1 ^{er} Histoire de probl. GI	9	30	29	67	8,3	17,9	14,9	14,2
2 ^e Corticostéroïdes	5	7	22	34	4,6	4,2	11,3	7,2
3 ^e Anticoagulants	2	13	12	27	1,8	7,7	6,2	5,7
4 ^e 75 ans ou plus	39	89	100	228	35,8	53,0	51,3	48,3
5 ^e AAS chez les 60-74 ans	15	20	26	61	13,8	11,9	13,3	12,9
Au moins un facteur	61	125	146	332	56,0	74,4	74,9	70,3
Aucun facteur	48	43	49	140	44,0	25,6	25,1	29,7
Total	109	168	195	472	100,0	100,0	100,0	100,0
1 Les H&PDF en présence d'AINS sont celles survenues chez des personnes qui ont utilisé au moins un AINS pendant au moins un jour sur les 30 jours qui ont précédé l'événement. 2 1^{er} : histoire d'ulcère gastro-duodéal exploré ou de saignement gastro-intestinal; 2^e : utilisation concomitante de corticostéroïdes par voie orale au moins le premier jour de la durée de traitement de la dernière ordonnance d'AINS; 3^e : thérapie anticoagulante concomitante au moins le premier jour de la durée de traitement de la dernière ordonnance d'AINS; 4^e : avoir 75 ans ou plus le 1^{er} janvier de l'année étudiée; 5^e : utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique à une dose quotidienne égale ou inférieure à 325 mg au moins le premier jour de la durée de traitement de la dernière ordonnance d'AINS chez les personnes de 60 à 74 ans.								

Des 195 personnes chez qui est survenue une H&PDF en présence d'AINS en 2001, 146 (74,9 %) présentent au moins un facteur de risque. Elles se répartissent comme suit quant au type d'AINS de la dernière ordonnance avant l'événement (tableau 43) :

- 28 (19,2 %) ont utilisé un AINS non sélectif, soit :
 - 17 (60,7 %) sans GP;
 - 11 (39,3 %) avec GP;
- 118 (80,8 %) ont utilisé un AINS sélectif, soit :
 - 78 (66,1 %) sans GP;
 - 40 (33,9 %) avec GP.

Des 195 personnes chez qui est survenue une hémorragie en présence d'AINS en 2001, 49 (25,1 %) ne présentent aucun facteur de risque. Elles se répartissent comme suit quant au type d'AINS de la dernière ordonnance avant l'événement (tableau 43) :

- 19 (38,8 %) ont utilisé un AINS non sélectif, soit :
 - 16 (84,2 %) sans GP;
 - 3 (15,8 %) avec GP;
- 30 (61,2 %) ont utilisé un AINS sélectif, soit :
 - 24 (80,0 %) sans GP;
 - 6 (20,0 %) avec GP.

Tableau 43

Répartition de personnes hospitalisées d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale (H&PDNF) survenue en présence d'AINS¹ selon la présence ou non de facteurs de risque de complications gastro-intestinales, le type d'AINS de la dernière ordonnance et la présence ou non de gastro-protection (GP) concomitante à cette dernière ordonnance, RAMQ, 2001 (%)

Type D'AINS	Personnes hospitalisées en raison d'une H&PDNF en présence d'AINS								
	Avec facteurs de risque			Sans facteurs de risque			Total		
	Avec GP	Sans GP	Total	Avec GP	Sans GP	Total	Avec GP	Sans GP	Total
Non sélectifs	39,3	60,7	19,2	15,8	84,2	38,8	29,8	70,2	24,1
Sélectifs	33,9	66,1	80,8	20,0	80,0	61,2	31,1	68,9	75,9
Total	34,9	65,1	100,0	18,4	81,6	100,0	30,8	69,2	100,0
Total (N^{bre})	51	95	146	9	40	49	60	135	195
1 Les H&PDNF en présence d'AINS sont celles survenues chez des personnes qui ont utilisé au moins un AINS pendant au moins un jour sur les 30 jours qui ont précédé l'événement.									

Les personnes chez qui est survenue une H&PDNF en présence d'AINS sont relativement plus nombreuses en 2001 qu'en 1999 à avoir reçu un AINS sélectif comme dernière ordonnance avant l'événement (75,9 % c. 10,1 %), à être âgées de 65 ans ou plus (79,0 % c. 67,0 %), à présenter au moins un facteur de risque de complications gastro-intestinales (74,9 % c. 56,0 %), à avoir une histoire d'ulcère gastro-duodéal exploré par gastroscopie ou transit digestif ou une histoire de saignement gastro-intestinal (14,9 % c. 8,3 %), mais moins nombreuses à utiliser un GP avec des AINS sélectifs (31,1 % c. 63,6 %) (tableau 44).

Tableau 44
Pourcentage de personnes hospitalisées d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus
le 1^{er} janvier 1999 en raison d'une hémorragie ou d'une perforation digestive non fatale (H&PDNF)
survenue en présence d'AINS¹ par type d'AINS selon diverses variables, RAMQ, 1999 et 2001

Variables	% de personnes hospitalisées avec H&PDNF					
	1999			2001		
	AINS non sélectifs	AINS sélectifs	Total	AINS non sélectifs	AINS sélectifs	Total
Histoire de probl. GI ²	70,1	29,9	100,0	31,2	26,4	29,7
Sexe féminin	53,1	72,7	55,0	53,2	59,5	57,9
65 ans ou plus	66,3	72,7	67,0	61,7	84,5	79,0
Avec 1 ^{er} facteur de risque ²	9,2	-	8,3	12,8	15,5	14,9
Avec 2 ^e facteur de risque ²	3,1	18,2	4,6	10,6	11,5	11,3
Avec 3 ^e facteur de risque ²	2,0	-	1,8	2,1	7,4	6,2
Avec 4 ^e facteur de risque ²	34,7	45,5	35,8	40,4	54,7	51,3
Avec 5 ^e facteur de risque ²	15,3	-	13,8	6,4	15,5	13,3
Avec au moins un facteur	55,1	63,6	56,0	59,6	79,7	74,9
AAS ³ concomitant	31,6	9,1	29,4	17,0	41,2	35,4
Gastro-protection concomitante	32,7	63,6	35,8	29,8	31,1	30,8
Total	89,9	10,1	100,0	24,1	75,9	100,0
1 Les H&PDNF en présence d'AINS sont celles survenues chez des personnes qui ont utilisé au moins un AINS pendant au moins un jour sur les 30 jours qui ont précédé l'événement. 2 1^{er} : histoire d'ulcère gastro-duodéal exploré ou de saignement gastro-intestinal; 2^e : utilisation concomitante de corticostéroïdes par voie orale au moins le premier jour de la durée de traitement de la dernière ordonnance d'AINS; 3^e : thérapie anticoagulante concomitante au moins le premier jour de la durée de traitement de la dernière ordonnance d'AINS; 4^e : avoir 75 ans ou plus le 1^{er} janvier de l'année étudiée; 5^e : utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique à une dose quotidienne égale ou inférieure à 325 mg au moins le premier jour de la durée de traitement de la dernière ordonnance d'AINS chez les personnes de 60 à 74 ans. 3 Utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique (AAS) à une dose quotidienne égale ou inférieure à 325 mg au moins le premier jour de la durée de traitement de la dernière ordonnance d'AINS.						

Les personnes chez qui est survenue une H&PDNF en l'absence plutôt qu'en présence d'AINS sont relativement plus nombreuses à avoir une histoire d'ulcère gastro-duodéal exploré par gastroscopie ou transit digestif ou une histoire de saignement gastro-intestinal. Les pourcentages correspondants sont les suivants :

- en 1999, 18,8 % c. 8,3 %;
- en 2000, 21,3 % c. 12,8 %;
- en 2001, 18,8 % c. 14,9 %.

Les personnes chez qui est survenue une H&PDNF en l'absence plutôt qu'en présence d'AINS sont relativement moins nombreuses à avoir 75 ans ou plus le 1^{er} janvier de l'année à l'étude. Les pourcentages correspondants sont les suivants :

- en 1999, 28,9 % c. 35,8 %;
- en 2000, 33,5 % c. 53,0 %;
- en 2001, 40,9 % c. 51,3 %.

3.6.2 Utilisation d'AINS postérieure aux H&PDNF

Des 743 personnes chez qui est survenue une H&PDNF en 1999, 166 (22,3 %) ont utilisé des AINS au cours des 365 jours qui l'ont suivie, tandis qu'en 2000 223 (27,3 %) sur 816 ont fait de même. C'est dire que le quart (389) des personnes visées en ont alors reçu. Les premières ordonnances d'AINS délivrées à ces 389 personnes se répartissent comme suit quant à la longueur de l'intervalle après l'événement :

- 17,0 % (66), au cours des 30 premiers jours;
- 21,3 % (83), de 31 à 90 jours;
- 6,7 % (26), de 91 à 120 jours;
- 55,0 % (214), de 121 à 365 jours.

3.6.3 Principaux constats relatifs aux H&PDNF

Neuvième constat

H&PDNF survenues en présence d'AINS en hausse

- De 1999 à 2001, le nombre de personnes chez qui est survenue une H&PDNF en présence d'AINS augmente de 78,9 %.
- De 1999 à 2001, le taux de personnes chez qui est survenue une H&PDNF en présence d'AINS par 10 000 personnes assurées croît de 75,9 %, soit de 0,54 à 0,95. Il double presque chez les 65 ans ou plus, la hausse étant de 93,2 %, soit de 1,03 à 1,99.

Dixième constat

Majorité des H&PDNF en présence d'AINS survenues chez des utilisateurs présentant des facteurs de risque de complications gastro-intestinales

- De 1999 à 2001, parmi les 472 personnes chez qui est survenue une H&PDNF en présence d'AINS :
 - 75,4 % ont 65 ans ou plus et 48,3 %, 75 ans ou plus;
 - 70,3 % présentent au moins un facteur de risque de complications gastro-intestinales;
 - 32,0 % ont utilisé en même temps de l'AAS à une dose quotidienne moyenne égale ou inférieure à 325 mg avant l'événement.
- En 2001, parmi les 195 personnes chez qui est survenue une H&PDNF en présence d'AINS :
 - 79,0 % ont 65 ans ou plus et 51,3 %, 75 ans ou plus;
 - 74,9 % présentent au moins un facteur de risque de complications gastro-intestinales;
 - 35,4 % ont utilisé en même temps de l'AAS à une dose quotidienne moyenne égale ou inférieure à 325 mg avant l'événement.
- Le quart (389/1 559) des personnes chez qui est survenue une H&PDNF en 1999 ou en 2000 ont reçu des AINS au cours de l'année qui l'a suivie.

Onzième constat
Protection incomplète contre les H&PDNF avec l'utilisation concomitante d'AINS, tant sélectifs que non sélectifs, et de gastro-protection

- De 1999 à 2001, parmi les 472 personnes chez qui est survenue une H&PDNF en présence d'AINS :
 - 56,6 % ont reçu un AINS sélectif comme dernière ordonnance avant l'événement;
 - 34,1 % ont de la gastro-protection concomitante à la dernière ordonnance d'AINS avant l'événement, soit 19,1 % avec un AINS sélectif et 15,0 % avec un AINS non sélectif.
- En 2001, parmi les 195 personnes chez qui est survenue une H&PDNF en présence d'AINS :
 - 75,9 % ont reçu un AINS sélectif comme dernière ordonnance avant l'événement, soit 56,1 % chez les moins de 65 ans et 81,2 % chez les 65 ans ou plus;
 - 64,6 % ont reçu seulement des AINS sélectifs au cours des 365 jours ayant précédé l'événement;
 - 30,8 % ont de la gastro-protection concomitante à la dernière ordonnance d'AINS avant l'événement, soit 23,6 % avec un AINS sélectif et 7,2 % avec un AINS non sélectif.
- De 1999 à 2001, le taux de personnes chez qui est survenue une H&PDNF en présence d'AINS non sélectifs par 10 000 personnes assurées passe de 0,49 à 0,23, tandis qu'en présence d'AINS sélectifs il fait un bond de 0,05 à 0,72.

3.7 COÛTS DIRECTS DES AINS

Pour ce qui est des 2 052 231 personnes à l'étude, le coût des AINS, y compris celui des services pharmaceutiques, atteint 201,8 M\$, soit :

- 35,7 M\$ en 1999;
- 78,1 M\$ en 2000;
- 87,9 M\$ en 2001.

Le coût annuel moyen d'AINS par utilisateur est passé de 94,60 \$ en 1999 à 183 \$ en 2001. Il fluctue de 29,90 \$ pour une période de traitement aiguë isolée à 522,30 \$ pour une période de traitement chronique en 2001 (tableau 45).

Tableau 45
Coût annuel moyen en AINS par utilisateur d'une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le type de période de traitement, RAMQ, 1999, 2000 et 2001 (\$)

Période de traitement	Coût annuel moyen		
	1999	2000	2001
Chronique	373,50	506,60	522,30
Aiguë isolée	22,50	28,20	29,90
Total	94,60	135,30	183,00

Lorsqu'on inclut le coût de la gastro-protection, le coût annuel moyen par utilisateur chronique d'AINS double en 2001. Il passe ainsi de 522,30 \$ à 1 142,40 \$ (tableau 46).

Tableau 46
Coût annuel moyen en AINS et en gastro-protection (GP) par utilisateur chronique dans une cohorte de personnes de 18 ans ou plus le 1^{er} janvier 1999 selon le type d'AINS, RAMQ, 2001 (\$)

Type d'AINS	Coût annuel moyen	
	AINS	AINS et GP
Non sélectifs	335,70	995,10
Sélectifs	557,40	1 171,3
Les deux types	500,90	n. d.
Total	522,30	1 142,40

L'annexe 1 présente le coût de certains de ces médicaments le 1^{er} octobre 2003 pour une durée d'utilisation de 30 jours.

4.1 LIMITES DE L'ÉTUDE

Le régime d'assurance médicaments qu'administre la RAMQ couvre environ 43 % de la population québécoise, soit quelque 34 % des moins de 65 ans et près de 100 % des 65 ans ou plus non hébergés. Ce rapport ne fait donc pas état de toute la consommation d'AINS au Québec, car seule y est examinée celle des 18 ans ou plus assurés par la RAMQ d'une façon continue entre le 1^{er} janvier 1999 et le 31 décembre 2001. Autrement, il arrive que des personnes changent de statut en obtenant ou en perdant celui de prestataire d'assistance-emploi ou de participant à un régime d'assurance médicaments collectif privé. De plus, une étude a démontré récemment que la prévalence de l'utilisation d'AINS diffère entre les prestataires d'assistance-emploi et les adhérents de 18 à 64 ans inscrits au régime public : au deuxième semestre de 2001 par exemple, elle est de 19,2 % chez les premiers et de 11,8 % chez les seconds (69). Il semble que les adhérents se comparent généralement à l'ensemble de la population du Québec, tandis que les prestataires d'assistance-emploi éprouvent relativement plus de problèmes de santé, certains d'entre eux étant même considérés comme inaptes à l'emploi². En outre, la proportion d'adhérents parmi les 18-64 ans est en constante augmentation. Pour toutes ces raisons, les données relatives à ces groupes de personnes doivent être interprétées avec prudence. Enfin, seules les ordonnances délivrées en milieu ambulatoire sont prises en compte, vu qu'il n'existe aucune donnée informatisée sur celles qui le sont en milieu institutionnel.

L'une des principales limites d'une étude effectuée à partir du fichier des demandes de paiement des pharmaciens de la RAMQ réside dans l'absence de renseignements sur l'intention thérapeutique. Ainsi, l'utilisation d'AINS en ce qui concerne le traitement de l'arthrose, de l'arthrite rhumatoïde ou d'une autre condition ne peut être différenciée. Il s'avère donc impossible dans ces cas de vérifier, entre autres choses, si, au regard du diagnostic, une utilisation antérieure d'acétaminophène aurait été souhaitable. De la même manière, l'absence de tels renseignements ne permet pas de distinguer les utilisations de divers gastro-intestinaux à des fins de gastro-protection ou de traitement de problèmes tels que la dyspepsie ou le reflux gastro-œsophagien.

Comme les ordonnances dont les caractéristiques sont saisies au fichier ont nécessairement fait l'objet d'une facturation, il ne peut s'agir de l'ensemble des ordonnances rédigées. De plus, les médicaments ainsi acquis n'ont probablement pas tous été consommés. Ceux qui auraient été obtenus sans ordonnance ne sont

2 Comité de revue de l'utilisation des médicaments (CRUM), *Étude sur les stimulants utilisés dans le traitement du trouble de déficit de l'attention, Rapport d'étude*, Québec, CRUM, 2001, p. 39.

pas pris en compte et, au Québec, l'ibuprophène, l'AAS, l'acétaminophène, la ranitidine et la famotidine en font partie. L'étude ne permet donc de documenter ni le transfert de médicaments sans ordonnance à des médicaments sur ordonnance ni les cas d'hémorragies ou de perforations digestives non fatales (H&PDF) survenues en présence de produits en vente libre.

Les H&PDF repérées n'incluent ni celles traitées en milieu ambulatoire, ni celles traitées en milieu hospitalier par un médecin non rémunéré à l'acte ou pour lesquelles un médecin traitant aurait omis d'indiquer le diagnostic. Les H&PDF sont considérées comme survenues en présence d'AINS sur la base d'une définition couramment reconnue.

Les taux d'H&PDF survenues en présence d'AINS ne se rapportent pas à la population qui utilise ces médicaments, mais à l'ensemble de la population assurée. Ils sont donc liés à la prévalence de l'utilisation de l'un ou l'autre type d'AINS. La baisse ou la hausse du nombre d'H&PDF, du taux d'H&PDF par 10 000 personnes assurées ou de la proportion des H&PDF survenues en présence d'AINS par rapport au H&PDF totales ne peuvent être interprétées comme une indication d'une plus petite ou plus grande nocivité de l'un ou l'autre type d'AINS sur le plan gastro-intestinal. Cette étude étant descriptive, elle ne permet pas d'évaluer le risque de tels événements associé aux AINS quel qu'en soit le type. Il est à noter que leur fréquence en présence d'AINS augmente au sein de la population vraisemblablement en raison d'une hausse de l'utilisation d'AINS.

Les facteurs de risque de complications gastro-intestinales retenus n'ont sans doute pas rendu possible le repérage de toutes les personnes qui en présentent pour diverses raisons. Ainsi, on croit maintenant que l'utilisation concomitante d'AINS et d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) pourrait entraîner de telles complications (85). En outre, certaines personnes considérées à risque pourraient ne pas l'être à cause d'un diagnostic erroné d'ulcère gastro-intestinal. En effet, l'information sur les diagnostics contenue dans le fichier des demandes de paiement des médecins n'est pas validée, et les diagnostics d'ulcère gastro-duodéal et de saignement gastro-intestinal n'y sont pas rapportés de façon uniforme. Toutefois, dans ce rapport, l'exigence d'avoir passé une gastroscopie ou un transit digestif et celle d'avoir obtenu un diagnostic d'ulcère gastro-duodéal minimisent sûrement les cas d'ulcères non fondés. De plus, l'historique des diagnostics de saignement gastro-intestinal est établi à compter du 1^{er} janvier 1996 pour les utilisateurs de 1999, de 2000 et de 2001. Enfin, la présence de facteurs de risque de complications gastro-intestinales chez l'ensemble des utilisateurs d'AINS est établie à la date de la première ordonnance de l'année de la période de traitement à l'étude; les changements survenus en cours d'année ne sont pas documentés.

La cohorte constituée de personnes inscrites d'une façon continue à la RAMQ pendant trois ans et la constitution de deux sous-groupes distincts quant au type de traitement permettent de documenter certaines tendances dans le temps, mais elles présentent des limites. Ainsi, il s'est révélé impossible de repérer toutes les

personnes ayant utilisé des AINS pendant une période de traitement aiguë isolée à cause de l'absence d'une période d'observation de six mois antérieure à 1999 ou postérieure à 2001. Enfin, les personnes qui auraient pris des AINS plus de 180 jours pourraient ne pas avoir été classées parmi les utilisateurs chroniques si les jours d'utilisation chevauchaient deux années.

Le choix d'une cohorte fermée a deux conséquences. Premièrement, les personnes décédées d'une H&PD entre 1999 et 2001 n'en font pas partie de même que celles chez qui est survenue une H&PDNF et qui sont mortes d'une autre cause avant le 31 décembre 2001. Deuxièmement, les personnes comprises dans la cohorte vieillissent d'une année à l'autre, et la prévalence de tout phénomène lié au vieillissement est elle aussi condamnée à augmenter. Cependant, le vieillissement de ces personnes pourrait difficilement expliquer à lui seul les augmentations respectives de la prévalence de l'utilisation d'AINS et du nombre des H&PDNF survenues en leur présence. En effet, en 2001, la prévalence de l'utilisation d'AINS est comparable chez les 65-74 ans et les 75-84 ans (31,1 % c. 31,0 %), mais elle est plus faible chez les 85 ans ou plus (25,8 %) que chez les 65-84 ans. En 2001, le plus large écart se trouve entre les 18-44 ans (17,0 %) et les 45-64 ans (28,1 %). Pour calculer le taux de personnes chez qui est survenue une H&PDNF par 10 000 personnes assurées, le groupe d'âge est actualisé pour chacune des années à l'étude. Le vieillissement de la cohorte ne peut donc influencer que sur le groupe des 85 ans ou plus, dont l'âge moyen en 2001 est plus élevé qu'en 1999.

4.2 POPULARITÉ DES AINS

De 1999 à 2001, la prévalence de l'utilisation d'AINS passe de 19,5 % à 25,0 % (+28,2 %) et, de façon chronique, de 1,3 % à 4,0 % (+207,7 %). Ces médicaments sont consommés par davantage de personnes, peu importe leur âge, et de plus en plus longtemps. En effet, au cours de la même période, la prévalence de l'utilisation d'AINS passe de 17,3 % à 21,9 % chez les 18-64 ans (+26,6 %) et de 23,8 % à 30,8 % chez les 65 ans ou plus (+29,4 %). Ces hausses s'expliquent principalement par celle de la prise d'AINS sélectifs.

La prévalence de l'utilisation d'AINS plus élevée chez les femmes que chez les hommes proviendrait peut-être du nombre plus élevé des cas d'arthrose chez celles-ci. Il se pourrait aussi qu'elles visitent plus fréquemment un médecin ou en consultent un pour des malaises que les hommes préfèrent oublier. De plus, comme elles connaissent parfois mieux le système de santé que les hommes, les femmes reçoivent relativement plus souvent des AINS sélectifs qu'eux.

L'augmentation de la prévalence de l'utilisation d'AINS et l'allongement de la prise de ceux-ci peuvent découler de divers facteurs : succès du marketing des fabricants d'AINS sélectifs qui proclament la réduction du risque de complications gastro-intestinales comparativement aux AINS non sélectifs; meilleur

soulagement des douleurs associées à l'arthrose avec ce type de médicament qu'avec l'acétaminophène ou d'autres modes thérapeutiques; diminution du nombre de prises quotidiennes de médicaments et réduction du nombre de comprimés chaque fois en comparaison de l'acétaminophène; exclusion de l'acétaminophène à action prolongée de la *Liste de médicaments* publiée par la RAMQ.

Le ralentissement observé quant à l'augmentation de la prévalence de l'utilisation d'AINS chez les personnes âgées en 2001 pourrait découler des effets combinés d'une saturation de la part de la clientèle qui en avait besoin et a commencé à prendre des AINS sélectifs en 1999 ou en 2000 et de la mise à jour à la fois d'un risque accru de troubles cardiovasculaires associés au rofécoxib (66) et d'un risque comparable d'ulcères gastro-intestinaux avec complications pour les deux types d'AINS (7,49,68).

Les AINS sélectifs n'ont évidemment pas été réservés aux personnes à risque de complications gastro-intestinales comme diverses instances le recommandent encore (13,31,44,71). En 2001, 61,6 % des utilisateurs ayant connu une période de traitement aiguë isolée ont reçu au moins un AINS sélectif et 88,2 % des utilisateurs chroniques. Pour les mêmes périodes de traitement, les pourcentages en ce qui concerne les personnes ne présentant aucun facteur de risque de complications gastro-intestinales sont respectivement de 78,4 % et 55,7 %. Bien que la prise en compte des facteurs de risque présente les limites déjà énoncées, les résultats soulèvent certaines interrogations.

4.3 INQUIÉTUDES QUANT À L'UTILISATION D'AINS

Il n'existe pas de consensus quant au type d'AINS qui s'avère le plus sécuritaire. En effet, des études, dont la durée varie entre 12 semaines et 11 mois, concluent à un risque inférieur de problèmes gastro-intestinaux détectés par endoscopie ou rapportés par les patients qui prennent des AINS sélectifs plutôt que des AINS non sélectifs (12,20,40). Pour leur part, les études CLASS (8) et VIGOR (3) révèlent que les AINS sélectifs présentent un risque moins élevé d'ulcères gastro-intestinaux avec et sans complications que les AINS non sélectifs. Selon les résultats obtenus à la suite d'une autre analyse des données de l'étude CLASS faite par la FDA, le célécoxib, le diclofénac, l'ibuprofène ainsi que la combinaison des deux derniers sont comparables quant au risque d'ulcères gastro-intestinaux avec complications, bien que la plus grande proportion de l'intervalle de confiance se situe du côté d'un effet protecteur des AINS sélectifs (49). De plus, d'après une nouvelle analyse des données de l'étude VIGOR faite par la FDA, la réduction du taux de risque de complications gastro-intestinales avec le rofécoxib par rapport au naproxène ne s'est pas traduite par une amélioration de l'innocuité globale de ce COX-2 par rapport au naproxène (68). Selon la méta-analyse effectuée à partir des données des études CLASS (8) et VIGOR (3) et des analyses complémentaires faites par la FDA (49,68), les AINS sélectifs présentent un risque

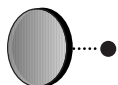
d'effets indésirables sérieux plus élevé que les AINS non sélectifs (7). De plus, les deux types d'AINS sont comparables quant au risque d'entraîner des problèmes rénaux (1,31,63-65). Enfin, des interrogations demeurent au sujet du risque de problèmes cardiovasculaires associés à l'utilisation du rofécoxib ou des AINS sélectifs en général (34,66). Aussi la FDA et Santé Canada recommandent-ils une vigilance accrue au regard des AINS sélectifs afin de détecter la survenue de tels problèmes (49,68,82). À ce jour, la controverse demeure quant aux risques respectifs des AINS non sélectifs et sélectifs. Il y a même lieu de se demander s'il ne serait pas souhaitable d'analyser séparément non seulement les AINS sur la base de leur sélectivité des COX-2, mais aussi ceux du même type, comme le célécoxib et le rofécoxib.

Dans le cas des douleurs musculosquelettiques non inflammatoires, l'acétaminophène reste le médicament de choix. On devrait aussi tenir compte des approches non pharmacologiques, y compris l'exercice ainsi que l'application de chaleur et de glace, pour traiter les douleurs arthritiques (18,72,80,81,83). Il semble que l'arrivée des AINS sélectifs a relativement haussé la consommation d'AINS sans utilisation préalable d'acétaminophène. En réalité, en 2000, 10,0 % des nouveaux utilisateurs chroniques d'AINS en ont préalablement utilisé en comparaison de 8,4 % en 2001.

Les personnes âgées, généralement les plus susceptibles d'avoir des complications gastro-intestinales, rénales et cardiovasculaires, prennent de plus en plus d'AINS. De 1999 à 2001, le taux des personnes de 65 ans ou plus hospitalisées en raison d'une H&PDNF survenue en présence d'AINS par 10 000 personnes assurées a presque doublé. À vrai dire, il s'agit d'une augmentation de 93,2 % ou de 1,03 à 1,99. Il importe donc d'informer les professionnels de la santé de ces faits de même que de les inciter à prescrire les AINS sélectifs et non sélectifs avec circonspection et d'aviser leurs patients des avantages et des risques liés à leur usage.

L'utilisation concomitante d'AINS et de gastro-protection ne semble pas toujours appropriée. Ainsi, 35,7 % des utilisateurs chroniques présentant des facteurs de risque de complications gastro-intestinales reçoivent un gastro-protecteur, mais c'est le cas de 28,8 % de ceux qui ne présentent aucun facteur de risque. De plus, les données permettent de rappeler que ni l'utilisation d'AINS sélectifs ni l'utilisation concomitante d'AINS et de gastro-protecteurs ne protègent complètement contre les H&PDNF. En effet, des 195 personnes chez qui est survenu un tel événement en présence d'AINS en 2001, 75,9 % avaient utilisé un AINS sélectif comme dernière ordonnance avant l'événement, dont près du tiers avec de la gastro-protection, et 7,2 %, un AINS non sélectif avec de la gastro-protection. Enfin, un bon nombre de personnes chez qui est survenue une H&PDNF en présence d'AINS ne prenaient pas de gastro-protecteur, même si elles présentaient des facteurs de risque importants comme l'utilisation d'AAS.

Le coût des AINS se rapportant à la population à l'étude est de 35,7 M\$ en 1999 et de 87,9 M\$ en 2001, soit une hausse de 146,2 %. Les AINS sélectifs englobent une large part, car ils représentent 86,1 % du coût total en AINS en 2001. Les professionnels de la santé sont plus enclins à prescrire des AINS sélectifs que des AINS non sélectifs même aux utilisateurs ne présentant pas de facteurs de risque de complications gastro-intestinales et à ajouter à leur traitement, dans certains cas, un gastro-protecteur; les dépenses supplémentaires qui découlent d'une telle pratique sont difficiles à justifier. Compte tenu que la hausse continue des coûts associés au régime d'assurance médicaments administré par la RAMQ oblige le gouvernement à en revoir les sources de financement et à déterminer les médicaments qui doivent demeurer dans la section régulière de la *Liste de médicaments*, il faut s'assurer que les AINS sélectifs sont réservés aux personnes qui ne peuvent utiliser les non sélectifs et que les gastro-protecteurs sont prescrits au besoin seulement.



CONCLUSION

Depuis 1999, à la faveur de l'arrivée des AINS sélectifs considérés comme moins nocifs pour le système gastro-intestinal, la prévalence de l'utilisation d'AINS en général augmente de 28,2 % et la prévalence de l'utilisation chronique d'AINS de 207,7 %, le vieillissement des personnes de la cohorte ne peut expliquer de telles hausses.

Selon certaines études, les deux types d'AINS seraient comparables quant au risque d'ulcères gastro-duodénaux avec complications et de problèmes rénaux (3,7,8,49,68). De plus, les AINS sélectifs présenteraient peut-être un facteur de risque d'effets indésirables sérieux plus élevé que les AINS non sélectifs (mortalité, hospitalisation, événements mettant la vie en péril ou entraînant des incapacités graves) (7), et bien des interrogations demeurent quant au risque de problèmes cardiovasculaires associés plus particulièrement à l'utilisation du rofécoxib. Les résultats de la présente étude indiquent une hausse inquiétante du taux d'H&PDNF survenues en présence d'AINS, sans compter celles non dénombrées parce qu'étant survenues chez des personnes décédées au cours de la durée de l'étude.

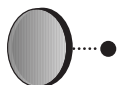
En effet, de 1999 à 2001, le taux de personnes hospitalisées en raison d'une H&PDNF survenue en présence d'AINS par 10 000 personnes assurées augmente de 75,9 % (de 0,54 à 0,95). Chez les personnes âgées, il double presque, la hausse observée étant cette fois de 93,2 % (de 1,03 à 1,99).

Il est important de rappeler aux professionnels de la santé de prescrire les AINS avec circonspection et d'aviser leurs patients, tout particulièrement les personnes âgées, des avantages et des risques liés à l'utilisation d'AINS tant sélectifs que non sélectifs.

RECOMMANDATIONS DU CONSEIL DU MÉDICAMENT

Compte tenu des consensus canadien et québécois sur l'utilisation des AINS, des données probantes relevées dans la recension des écrits et des résultats de la présente étude, le Conseil du médicament considère que des recommandations s'imposent en vue de favoriser une utilisation optimale de ces médicaments.

1. Étant donné qu'il subsiste une controverse relativement au profil de toxicité globale des AINS sélectifs par rapport à celui des AINS non sélectifs, le Conseil du médicament rappelle aux prescripteurs qu'ils doivent toujours s'assurer de la présence d'une indication claire avant d'en prescrire à leurs patients.
2. Le Conseil du médicament recommande aux prescripteurs et aux dispensateurs d'informer les utilisateurs de l'ensemble des risques associés à l'utilisation d'AINS non sélectifs et sélectifs et, notamment, du fait que l'utilisation concomitante d'AINS sélectifs et de gastro-protection ne protège pas complètement contre le risque d'hémorragies et de perforations digestives.
3. Les deux types d'AINS s'avérant comparables quant à leur efficacité, le Conseil du médicament considère que, en raison du coût élevé des AINS sélectifs, il est rarement justifié d'en prescrire aux personnes qui ne présentent aucun facteur de risque de complications gastro-intestinales. Cette recommandation est conforme à celle de plusieurs groupes d'experts qui se sont penchés sur le sujet.
4. Le Conseil du médicament recommande que les AINS sélectifs ne soient prescrits qu'aux personnes qui présentent des facteurs de risque de complications gastro-intestinales s'il n'existe aucun autre choix de traitement. Cependant, compte tenu des incertitudes actuelles quant à leur profil de toxicité globale, le Conseil recommande que ces personnes bénéficient d'un suivi étroit afin de s'assurer de la pertinence de poursuivre le traitement.
5. Le Conseil du médicament souhaite que les responsables de fonds de recherche suscitent la réalisation d'études, dans l'ensemble de la population et parmi les divers groupes à risque, en vue de comparer l'utilisation d'AINS non sélectifs à celle d'AINS sélectifs, associée ou non à un gastro-protecteur dans les deux cas, quant aux risques cardiovasculaires, métaboliques, d'ulcères gastro-duodénaux avec complications et d'effets indésirables sérieux ainsi qu'au rapport risques/avantages des différentes combinaisons dans un contexte réel d'utilisation.



BIBLIOGRAPHIE

- 1 Hernandez-Diaz S, Garcia-Rodriguez LA. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2001; 110(3A):S20-7.
- 2 National Prescribing Service. (Pages consultées le 7 juin 2002). COX-2-selective NSAIDs: New wonder drugs? Surry Hills 2000:26p. [en ligne]. Adresse URL:<http://www.nps.org.au>
- 3 Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343:1520-8.
- 4 Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol* 1999; 26(Suppl 56):18-24.
- 5 Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162(10):1111-5.
- 6 Ray WA, Stein CM, Daugherty JR et al. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002; 360:1071-73.
- 7 Wright JM. The double-edged sword of COX-2 selective NSAIDs. *CMAJ* 2002; 167(10):1131-7.
- 8 Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis - The CLASS study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284(10):1247-55.
- 9 Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P et al. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum* 2000; 43(1):4-13.
- 10 Cullen DJE, Seager JM, Holmes S et al. Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drug use in Nottingham general practices. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(2):177-85.
- 11 Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353:307-14.
- 12 Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 325:1-8.

- 13 Réseau de revue d'utilisation des médicaments (RRUM). *Prise de position préliminaire sur l'utilisation du célécoxib, du rofécoxib et du méloxicam dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde, de l'arthrose et de la douleur aiguë*, Montréal, RRUM, avril 2002, 96p.
- 14 Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Res* 2000; 2:379-85.
- 15 Tacca MD, Colucci R, Fornai M et al. Efficacy and tolerability of meloxicam, a COX-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Drug Invest* 2002; 22(12):799-818.
- 16 Verburg KM, Maziasz TJ, Weiner E et al. COX-2 specific inhibitors: definition of a new therapeutic concept. *Am J Ther* 2001; 8:49-64.
- 17 Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clinical Cornerstone* 2001; 3(5):50-60.
- 18 Huang SHK. Rheumatology: 7. Basics of therapy. *CMAJ* 2000; 163(4):417-23.
- 19 Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Engl Med* 1999; 340:1888-99.
- 20 Simon LS, Weaver AL, Graham DY et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis - a randomized controlled Trial. *JAMA* 1999; 282(20):1921-8.
- 21 Wallace JL. Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am J Med* 1999; 107:S11-6.
- 22 Mikuls TR, Saag KG. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27:283-303.
- 23 MacDonald TM. Epidemiology and pharmacoeconomic implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal toxicity. *Rheumatology* 2000; 39(Suppl 2):13-20.
- 24 Bastaki SMA, Wallace JL. Pathogenesis of nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: Clues to preventative therapy. *Can J Gastroenterol* 1999; 13(2):123-7.
- 25 Singh G, Rosen RD. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective - 1997. *J Rheumatol* 1998; 25(Suppl 51):8-16.
- 26 Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002; 123:1006-12.

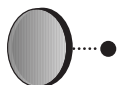
- 27 Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343:769-72.
- 28 Hunt RH, Barkun AN, Baron D et al. Recommendations for the appropriate use of anti-inflammatory drugs in the era of the coxibs: Defining the role of gastroprotective agents. *Can J Gastroenterol* 2002; 16(4):231-40.
- 29 Lipsky PE, Brooks P, Crofford LJ et al. Unresolved issues in the role of cyclooxygenase-2 in normal physiologic processes and disease. *Arch Intern Med* 2000; 160:913-20.
- 30 Moist L. The renal effects of Cox-2 inhibitors. *Can J CME* 2001:65-76.
- 31 Tannenbaum H, Peloso PMJ, Russell AS et al. An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the second canadian consensus conference. *Can J Clin Pharmacol* 2000; 7(Suppl A):4A-16A.
- 32 Whelton A. Renal aspects of treatment with conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am J Med* 2001; 110(Suppl 3A):S33-42.
- 33 Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345(6):433-42.
- 34 Solomon DH, Glynn RJ, Levin R et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162(10):1099-1104.
- 35 Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345(25):1809-46.
- 36 Johnson AG. NSAIDs and blood pressure - Clinical importance for older patients. *Drugs Aging* 1998; 12(1):17-27.
- 37 Johnson AG. NSAIDs and increased blood pressure - What is the clinical significance? *Drug Saf* 1997; 17(5):277-89.
- 38 Whelton A, Fort JG, Puma JA et al. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001; 8(2):85-95.
- 39 Cannon GW, Breedveld FC. Efficacy of cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am J Med* 2001; 110(3A):6S-12S.
- 40 Emery P, Zeidler H, Kvien TK et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999; 354:2106-11.

- 41 Geba GP, Weaver AL, Polis AB et al. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee - a randomized trial. *JAMA* 2002; 287:64-71.
- 42 Blower AL, Brooks A, Fenn GC et al. Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID use. *Alimen Pharmacol Ther* 1997; 11(2):283-91.
- 43 Tenenbaum J. The epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Can J Gastroenterol* 1999; 13(2):119-22.
- 44 Henry D, Lim LLY, Garcia Rodriguez LA et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996; 312:1563-6.
- 45 Ontario program for optimal therapeutics. (Pages consultées le 7 juin 2002). Ontario treatment guidelines for osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and acute musculoskeletal injury, 1st edition, Ontario musculoskeletal therapeutics review panel. Ontario 2000, 68p. [en ligne]. Adresse URL :<http://www.opot.org/guidelines.htm>
- 46 Bidaut-Russell M, Gabriel SE. Adverse gastrointestinal effects of NSAIDs: Consequences and costs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15(5):739-53.
- 47 Griffin MR, Smalley WE. Drugs and ulcers: clues about mucosal protection from epidemiologic studies. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21(Suppl 1):S113-9.
- 48 Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2002; 325:624-629.
- 49 FDA. Statistical reviewer briefing document for the advisory committee: Celebrex. NDA20-998, 1-22. 2000.
- 50 Langman MJS. Ulcer complications associated with anti-inflammatory drug use. What is the extent of the disease burden? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10(1):13-9.
- 51 Smalley WE, Ray WA, Daugherty JR et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in elderly persons. *Am J Epidemiol* 1995; 141:539-45.
- 52 Lapane KL, Spooner JJ, Mucha L et al. Effect on nonsteroidal anti-inflammatory drug use on the rate of gastrointestinal hospitalizations among people living in long-term care. *J Am Geriatric Soc* 2001; 49(5):577-84.
- 53 Wilcox CM, Shalek KA, Cotsonis G. Striking prevalence of over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Arch Intern Med* 1994; 154(1):42-6.

- 54 Griffin MR. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1998; 104(3A):S23-9.
- 55 Burke TA, Zabinski RA, Pettitt D et al. A framework for evaluating the clinical consequences of initial therapy with NSAIDs, NSAIDs plus gastroprotective agents, or celecoxib in the treatment of arthritis. *Pharmacoeconomics* 2001; 19(Suppl1):33-47.
- 56 Silverstein FE, Graham DY, Senio JR et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123:241-9.
- 57 Rostom A, Dube C, Wells G et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2 2003. Oxford: Update Software.
- 58 Moore N, Verschuren X, Montout C et al. Excess costs related to non-steroidal anti-inflammatory drug utilization in general practice. *Thérapie* 2000; 55:133-6.
- 59 Hogan DB, Campbell NRC, Crutcher R et al. Prescription on nonsteroidal anti-inflammatory drugs for elderly people in Alberta. *CMAJ* 1994; 151(3):315-22.
- 60 Kephart G, Sketris I, Smith M et al. Coprescribing of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cytoprotective and antiulcer drugs in Nova Scotia's senior population. *Clin Ther* 1995; 17(6):1159-73.
- 61 Schnitzer TJ, Kong SX, Mavros P et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotective agents before the advent of cyclooxygenase-2-selective inhibitors: analysis of a large United States claims database. *Clinical Therapeutics* 2001; 23(12):1985-99.
- 62 Wolfe F, Anderson J, Burke TA et al. Gastroprotective therapy and risk of gastrointestinal ulcers: risk reduction by COX-2 therapy. *J Rheumatol* 2002; 29:467-73.
- 63 The Australian COX-2-specific inhibitor (CSI) prescribing group. Considerations for the safe prescribing and use of COX-2 specific inhibitors. *Med J Aust* 2002; 176(7):328-31.
- 64 Simon LS, Smolen JS, Abramson SB et al. Controversies in COX-2 selective inhibition. *J Rheumatol* 2002; 29(7):1501-10.
- 65 Zhao SZ, Reynolds MW, Lefkowitz J et al. A comparison of renal-related adverse drug reactions between rofecoxib and celecoxib, based on the World Health Organization/Uppsala monitoring centre safety database. *Clin Ther* 2001; 23(9):1478-91.

- 66 Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286(8):954-9.
- 67 White WB, Faich G, Whelton A et al. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 2002; 89(4):425-30.
- 68 FDA Advisory Committee Briefing Document. Vioxx gastrointestinal safety. FDA 2001; NDA 21-042/052, s007.
- 69 Comité de revue de l'utilisation des médicaments (CRUM). *Étude sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens*, Rapport d'étude, Québec, CRUM, juin 2002, 42p.
- 70 McManus P, Primrose JG, Henry DA et al. Pattern of non-steroidal anti-inflammatory drug use in Australia 1990-1994 - a report from the drug utilization sub-committee of the pharmaceutical benefits advisory committee. *Med J Aust* 1996; 164:589-92.
- 71 Langman M, Kahler KH, Kong SX et al. Drug switching patterns among patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs: a retrospective cohort study of a general practitioners database in the United Kingdom. *Pharmacoepidemiol and Drug Saf* 2001; 10:517-24.
- 72 Camerlain, M. « Lignes directrices sur l'utilisation des AINS : preuve, éthique et coût », *Actualité médicale*, édition spéciale, 11 juillet 2001, p. 3-5.
- 73 Simon LS, Lipman AG, Jacox A et al. Guideline for the management of arthritis pain in osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and juvenile chronic arthritis. APS Clinical Practice Guidelines Series, No 2. Glenview, IL: American Pain Society.
- 74 National Institute for Clinical Excellence. Technology appraisal guidance - No 27 (Pages consultées le 7 juin 2002). Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox) II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. London 2001 (July):14p. [en ligne]. Adresse URL:<http://www.nice.org.uk>
- 75 Rahme E, Joseph L, Kong SX et al. Cost of prescribed NSAID-related gastrointestinal 2001 adverse events in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:185-92.
- 76 Sturkenboom MCJM, Romano F, Simon G et al. The iatrogenic costs of NSAID therapy: a population study. *Arthritis Rheum* 2002; 47(2):132-40.
- 77 Chevat C, Pena BM, Al MJ et al. Healthcare resource utilisation and costs of treating NSAID-associated gastrointestinal toxicity – a multinational perspective. *Pharmacoeconomics* 2001; 19 (Suppl 1):17-32.

- 78 Johnson RE, Hornbrook MC, Hooker RS et al. Analysis of the costs of NSAIDs-associated gastropathy: experience in a US health maintenance organisation. *Pharmacoeconomics* 1997; 12(1):76-8.
- 79 Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L et al. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Québec. *J Clin Epidemiol* 1995 Aug; 48(8):999-1009.
- 80 Hogue JH, Mersfelder TL. Pathophysiology and first-line treatment of osteoarthritis. *Ann Pharmacother* 2002; 36:679-85.
- 81 McColl GJ. Pharmacological therapies for the treatment of osteoarthritis. *Med J Aust* 2001; 175:S108-11.
- 82 Santé Canada (Pages consultées le 9 mai 2002). « Inhibiteurs sélectifs de l'enzyme Cox-2: effets indésirables cardiovasculaires/cérébrovasculaires soupçonnés », *Bulletin canadien des effets indésirables*, 2002, volume 12, n° 2, p. 1-4 [en ligne]. Adresse URL : http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/publicat/adrv12n2_f.html
- 83 March LM, Stenmark J. Non-pharmacological approaches to managing arthritis. *Med J Aust* 2001; 175:S102-7.
- 84 Mamdani M, Rochon P, Laupacis A et al. Initial patterns of use of COX-2 inhibitors by elderly patients in Ontario: findings and implications. *CMAJ* 2002; 167(10):1125-6.
- 85 Higham J, Kang JY, Majeed A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. *Gut* 2002; 50:460-4.



ANNEXE

Annexe
Coût* des AINS les plus fréquemment utilisés
selon les prix de la Liste de médicaments, le 1^{er} octobre 2003

AINS	Dose quotidienne	Coût pour 30 jours
Célécoxib	200 mg	37,50 \$**
Célécoxib	400 mg	75,00 \$**
Rofécoxib	12,5 mg	37,50 \$**
Rofécoxib	25 mg	37,50 \$**
Ibuprofène générique	1 200 mg	3,34 \$**
Ibuprofène générique	2 400 mg	5,58 \$**
Naproxène générique	500 mg	6,40 \$**
Naproxène générique	1000 mg	12,66 \$**
Diclofénac	150 mg	34,20 \$**
Diclofénac sodique/misoprostol	150 mg/400 mg	45,24 \$
* Excluant celui des services pharmaceutiques.		
** Le coût supplémentaire pour l'utilisation concomitante d'un AINS et d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) varie, pour 30 jours, de 39 \$ à 66 \$. Dans le cas d'un anti-H ₂ , le supplément fluctue de 23,40 \$ à 35,40 \$.		

