



THÈSE

En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université de Toulouse III Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Discipline ou spécialité :

Pharmacologie

Présentée et soutenue par :

Jean-Pascal Fournier

le : mercredi 3 juillet 2013

Titre :

Interactions médicamenteuses entre Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens et
Antihypertenseurs :
Approches pharmaco-épidémiologiques

École doctorale :

Biologie – Santé – Biotechnologie

Unité de recherche :

INSERM 1027, Équipe 6

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc, Toulouse

Rapporteurs :

Monsieur le Professeur Bernard Bégaud, Bordeaux

Monsieur le Professeur Samy Suissa, Montréal

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Bernard Bégaud, Bordeaux

Monsieur le Professeur Christian Funck-Brentano, Paris

Monsieur le Professeur Thierry Lang, Toulouse

Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre, Toulouse

Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc, Toulouse

Monsieur le Professeur Rémy Senand, Nantes

Invité :

Monsieur le Professeur Stéphane Oustric, Toulouse

Remerciements

Aux membres du jury, invités, et rapporteurs :

Monsieur le Professeur Bernard Bégaud

Je tiens à vous exprimer mes remerciements pour avoir accepté d'examiner et d'évaluer ce travail de thèse. Merci pour les remarques constructives dont vous m'avez fait part.

Monsieur le Professeur Christian Funck-Brentano

Merci d'avoir accepté ma demande pour siéger dans ce jury. J'espère qu'à la lecture de ce manuscrit, vous ne trouverez plus ce choix aussi incongru qu'initialement.

Monsieur le Professeur Thierry Lang

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury. Merci pour m'avoir accepté dans votre Master, ce qui m'a permis de poursuivre le fil de mes travaux de recherche. En espérant que vous continuerez à donner leurs chances à de nombreux chercheurs issus de la Médecine Générale.

Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre

Vous avez marqué ces quatre dernières années au sceau de votre énergie et de votre gentillesse. Vous m'avez aidé à maîtriser le syndrome de Caliméro. Merci du fond du cœur.

Monsieur le Professeur Jean-Louis Montastruc

Après quatre années à vos côtés, rien de tel qu'une soutenance de thèse pour marquer dignement des au revoir. Merci, cher professeur et cher maître, pour votre droiture, votre exigence et votre disponibilité. J'espère avoir fait honneur à la Pharmacologie toulousaine !

Monsieur le Professeur Stéphane Oustric

Je te remercie pour l'opportunité que tu m'as offerte de travailler au sein du DUMG de Toulouse pendant ces quatre dernières années. Je te remercie également pour la détermination et la constance dont tu fais preuve pour dynamiser la médecine générale en Midi-Pyrénées.

Monsieur le Professeur Rémy Senand

Merci d'avoir accepté de venir évaluer ces travaux. Merci de t'intéresser à mon parcours pas tout à fait typique en médecine générale, et en espérant pouvoir le poursuivre bientôt avec toi.

Monsieur le Professeur Samy Suissa

Je vous remercie d'avoir accepté spontanément d'évaluer ce manuscrit. Votre évaluation a permis d'améliorer la qualité de ce travail de thèse. J'attends impatiemment de pouvoir bientôt travailler et apprendre encore à vos côtés.

À tous les autres :

À Édith, plus qu'à n'importe qui d'autre : à force de mélanger les échéances cet hiver, j'aurai pu me perdre en chemin. Sans toi, je n'en serai pas là. Merci pour ton soutien sans faille. Merci pour notre famille.

À Muriel et Simon un peu aussi : si un jour vous lisez ces lignes, c'est que vous devez vous ennuyer un poil... Sachez que vous avez apporté chacun à votre manière du piquant à cette thèse : on en reparlera !

À mes parents, qui me soutiennent dans mes choix, pas toujours si évidents que ça.

À Corine, Marie et Nicolas : malgré la distance (qu'on finira peut-être par réduire) les moments en famille restent nombreux. Merci d'avoir agrandi notre famille.

À mes amis qui ont marqué les étapes de cette thèse de leur empreinte : Erwan et No, Juju, Guigui, Mo, Diane, Émeline, Andy, Pichou, Id, Sam, Sylvain, Fred, François, François, Marie, Guillaume, Rouky, Marie, Robin, Judith, Dalia, Gladys, Manou, Anne-Laure, Marion, Thomas, Séverine, Isaure, Victor, Nicoco, Marie, Aurélia, Jérémy, Séverin, Claire, Delphine, Domi, Mari, Mélanie, Seb, Balma, Stéphane, Sophie. Et merci encore plus pour la suite...

Merci à l'ensemble de l'équipe du service de Pharmacologie Médicale et Clinique :

Merci plus particulièrement à Agnès, Atul, Christine, Émilie, Fabien, Luca.

Un merci plus particulier encore à Béa (jamais oubliée), à Lisa, Ève, Stéphanie et Gaëlle.

Merci à toute l'équipe du DUMG de Toulouse pour le dynamisme et l'énergie que vous apportez à la filière. Merci pour votre accueil. Merci plus particulièrement à Jean-Christophe.

Merci à Julie S, Julie D, Jennifer, Anne-Lise, à tous les gens de Fayr-GP.

À ceux que j'ai eu l'indélicatesse d'oublier : mes plus plates excuses.

Aux Pyrénées, aux Haribos et aux nouilles chinoises...

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION	5
II. RATIONNEL	7
1. Mécanismes des interactions médicamenteuses AINS/antihypertenseurs	7
1.1. Pharmacodynamie	7
1.2. Pharmacocinétique (d'après Stockley's Drug Interactions, 9th edition)	11
2. Données cliniques	13
2.1. Majoration de la pression sanguine artérielle par interaction AINS/antihypertenseur	13
2.2. Événements cardiovasculaires	18
2.3. Risque rénal	20
3. En pratique pour le prescripteur (tableau 1)	23
III. PUBLICATION N°1	27
1. Drug interactions between non-steroidal anti-inflammatory agents and antihypertensive drugs: a descriptive study using a French PharmacoVigilance Database	27
1.1. Questions posées	27
1.2. Présentation du travail	27
1.3. Publication	30
2. Discussion de la publication n°1	36
2.1. Quelle est la prévalence d'exposition aux AINS chez les hypertendus traités ?	36
2.2. Quelle est la répartition des effets indésirables potentiellement causés par les interactions médicamenteuses AINS/antihypertenseurs ?	37
2.3. Insuffisances rénales aiguës : nouvelles données et analyses post-hoc	39
3. Conclusion de la publication n°1	43
IV. PUBLICATION N°2	44
1. Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study	44
1.1. Questions posées	44
1.2. Présentation du travail	44
1.3. Publication	47
2. Discussion de la publication n°2	55
2.1. Quel est l'effet de l'exposition aux AINS sur la stabilité du traitement par médicament antihypertenseur ?	55
2.2. Existe-t-il un effet attribuable aux interactions médicamenteuses AINS/antihypertenseur? ..	60
3. Conclusion de la publication n°2	60
V. PUBLICATION N°3	61

1. Laboratory Monitoring of Patients Treated with Antihypertensive Drugs and Newly Exposed to Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: a Cohort Study.....	61
1.1. Question posée.....	61
1.2. Présentation du travail	61
1.3. Publication	63
2. Discussion de la publication n°3	69
2.1. Le contrôle de la créatinémie recommandé par les RCP lors de l'introduction d'un AINS chez les sujets traités par IEC/ARA II/diurétiques est-il effectué ?.....	69
2.2. Contrôle de la kaliémie.....	70
2.3. Correctif sur les données prescripteurs.....	71
3. Conclusion de la publication n°3	72
VI. SYNTHÈSE	73
1. Forces et faiblesses de notre thèse.....	73
1.1. Forces.....	73
1.2. Faiblesses.....	74
2. Conclusions et perspectives	74
VII. RÉFÉRENCES	78
VIII. ANNEXES	91
1. Résumé en Anglais.....	91
2. Communications sur ce thème	92
2.1. Communications internationales	92
2.2. Communications nationales.....	92

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Voie de synthèse des prostaglandines [Olyiaei 2008, d'après FitzGerald 2001].....	7
Figure 2: Interactions entre le Système Rénine Angiotensine et les cyclooxygénases [Meune 2003]....	9
Figure 3: Majoration de la pression sanguine artérielle sous AINS selon le type d'antihypertenseur. Résultats d'une méta-analyse de 50 essais cliniques [Johnson 1994].	14
Figure 4: Créatininémie en fonction du nombre de médicaments associés parmi AINS, IEC, ARA II ou diurétiques (hommes en noir, femmes en gris) [Loboz 2005].....	21
Figure 5: Clairance de créatinine en fonction du nombre de médicaments associés parmi AINS, IEC, ARA II ou diurétiques (hommes en noir, femmes en gris) [Loboz 2005].....	22
Figure 6 : Évolution des prescriptions d'AINS après application des recommandations de rapport automatisé de la fonction rénale entre 2005 et 2007 en Écosse [Wei 2013]	69

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1: Interactions médicamenteuses entre AINS et Antihypertenseurs, selon deux référentiels français et deux référentiels internationaux.....	26
Tableau 2: Taux brut des effets indésirables déclarés et des effets indésirables jugés imputables à une interaction médicamenteuse AINS/antihypertenseur au sein de la population hypertendue de la Banque Nationale de Pharmacovigilance de 2008 à 2010.....	37
Tableau 3: Caractéristiques des cas d'insuffisance rénale aiguë et non cas, chez les sujets de la BNPV traités par antihypertenseurs	40
Tableau 4 : Odds ratio de déclaration de cas d'insuffisance rénale aiguë associés aux différentes associations médicamenteuse d'AINS, IEC, ARA II et diurétiques	41

TABLE DES ABBRÉVIATIONS

AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARA II	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
AUC	Area Under the Curve
BNPV	Base Nationale de Pharmacovigilance
COX	Cyclooxygénase
CRPV	Centre Régional de Pharmacovigilance
DDD	Defined Daily Dose
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
MEDAL	Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RCP	Résumés des Caractéristiques du Produit
SNIIRAM	Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance-Maladie
SRAA	Système Rénine Angiotensine Aldostérone

I. INTRODUCTION

L'association entre un Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien (AINS) et un antihypertenseur est parfois nécessaire du fait d'une forte prévalence de leurs pathologies d'indication en population. L'hypertension artérielle a une prévalence en France estimée entre 15 et 20% de la population générale. Cette pathologie est principalement prise en charge en médecine générale. Les AINS sont utilisés dans un ensemble de pathologies musculosquelettiques, tant pour leurs propriétés antalgiques qu'anti-inflammatoires. L'arthrose est une des indications les plus fréquentes : sa prévalence varie selon les études (genou 6 à 13%, hanche 8 à 11%) [Guillemin 2011]. Les AINS sont également prescrits dans les lombalgies (prévalence : 12% [Hoy 2012]). Ce type de pathologies est le plus souvent pris en charge en médecine générale. De plus, les pathologies d'indications de ces deux classes médicamenteuses augmentent avec l'âge.

Les interactions médicamenteuses potentielles entre AINS et antihypertenseurs sont donc une problématique prévalente, plus particulièrement en soins primaires [Adams 2011]. Pour ces auteurs, la consommation d'AINS en soins primaires se faisait majoritairement dans des populations classifiées comme « à risque ». Ce risque était augmenté notamment par la présence de pathologies cardio-rénales (hypertension artérielle : 60,8%, maladie rénale chronique de stade 3 et plus : 30,8%, antécédent de maladie cardiovasculaire : 17,2%), traitées nécessairement par médicaments antihypertenseurs. Chez les sujets sous AINS, la prévalence d'interactions médicamenteuses potentielles entre les AINS et les antihypertenseurs s'avère donc majeure.

Les interactions médicamenteuses potentielles résultent des propriétés pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques des médicaments. En pratique, il est important d'évaluer le risque de voir une interaction médicamenteuse potentielle se traduire par une interaction médicamenteuse clinique [Magro 2012].

Cette thèse se propose d'évaluer l'impact populationnel de cette interaction médicamenteuse fondamentale.

Nous allons en préambule décrire les mécanismes des interactions médicamenteuses entre AINS et antihypertenseurs, leur évaluation à l'initiation de cette thèse, et les recommandations pratiques pour les prescripteurs. Ensuite, nous présenterons et discuterons trois publications issues de nos travaux de thèse.

II. RATIONNEL

1. Mécanismes des interactions médicamenteuses AINS/antihypertenseurs

1.1. Pharmacodynamie

a. Voie des prostaglandines

Les cyclooxygénases (COX) sont des enzymes ayant un rôle clé dans la cascade de production des prostaglandines (figure 1).

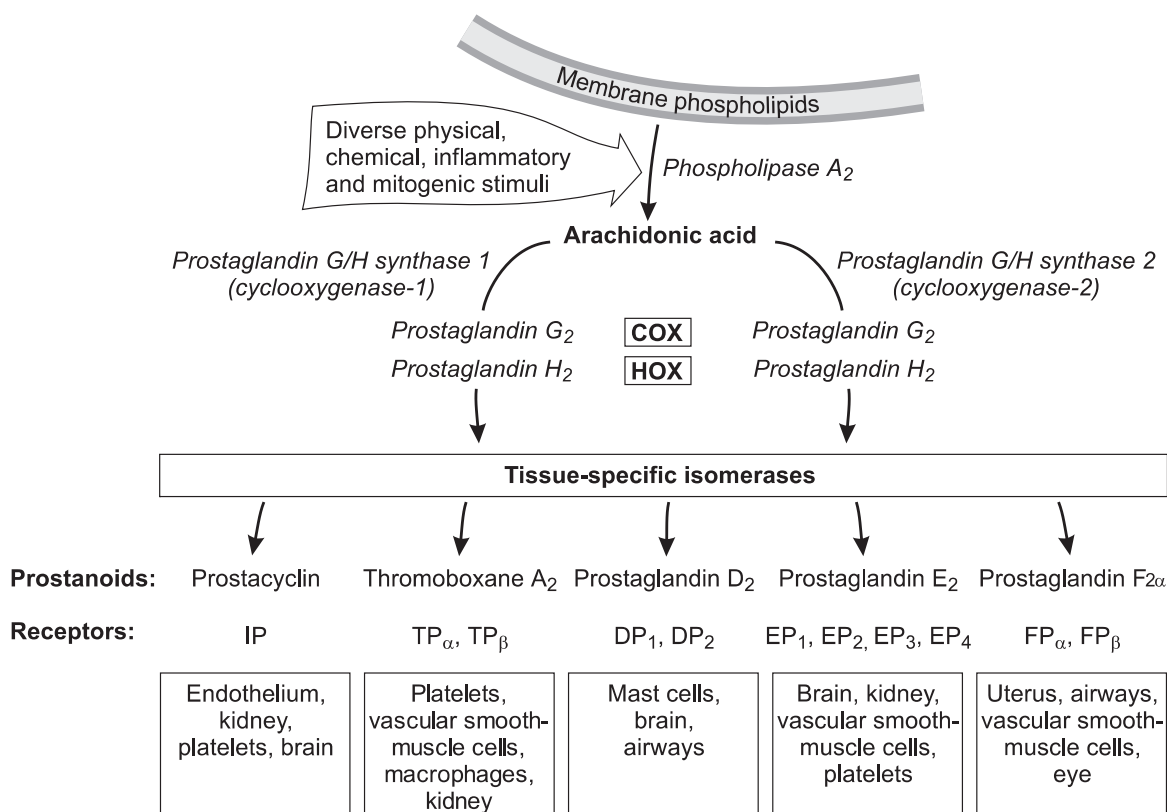


Figure 1 : Voie de synthèse des prostaglandines [Olyiaei 2008, d'après FitzGerald 2001].

Les COX permettent la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandine H₂ (PGH₂), le précurseur de tous les prostanoïdes. Les COX sont un complexe enzymatique consistant en une isoenzyme cyclooxygénase et une peroxydase. Dans un premier temps, la fonction cyclooxygénase convertit l'acide arachidonique en endoperoxyde PGG₂. Puis, la fonction peroxydase transforme ce premier produit en PGH₂. Différentes prostaglandine

synthases convertissent le PGH_2 en prostacycline, prostaglandine ou thromboxane, en fonction des localisations de sécrétion.

Les prostaglandines E_2 et I_2 (prostacycline) agissent comme vasodilatateurs périphériques par leur action sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux.

Au niveau rénal, la prostaglandine E_2 , I_2 et D_2 entraîne une vasodilatation glomérulaire. La baisse de résistance des artérioles afférentes et efférentes a pour conséquence une augmentation du débit sanguin glomérulaire et une augmentation du débit de filtration glomérulaire. Au niveau médullaire, la PGE_2 entraîne une diminution de la réabsorption de sodium au niveau tubulaire. Chez une personne en équilibre hydrosodé, les prostaglandines ne joueront aucun rôle dans la physiologie rénale. Cette synthèse de prostaglandines rénales est en revanche primordiale pour le maintien de ces débits lors de stress hémodynamique ou chez les individus présentant une maladie rénale chronique : il s'agit de mécanismes compensatoires.

Il existe deux isoformes de COX. La COX-1 est constitutionnelle. L'expression de la COX-2 est constitutionnelle (notamment dans le rein) mais essentiellement inductible par des facteurs pro-inflammatoires (cytokines et interféron).

b. Pharmacodynamie des AINS et interactions avec les antihypertenseurs

Tous les AINS agissent par inhibition des COX. Les AINS bloquent de façon réversible les deux isoformes des COX. L'affinité des AINS pour ces deux isoformes est variable in vitro [Cryer 1998, FitzGerald 2001]. Le flurbiprofène et le kétoprofène semblent plutôt sélectifs de la COX-1, l'ibuprofène, le naproxène et le piroxicam non sélectifs, le diclofénac, le nimésulide, le meloxicam et les coxibs plutôt sélectifs de la COX-2. Cependant, on sait que cette notion de sélectivité doit être discutée en pharmacologie clinique [Montastruc 2001].

Cette inhibition des COX a toujours pour conséquence une diminution de synthèse des prostaglandines.

- Majoration de la pression sanguine artérielle

Au niveau périphérique, l'inhibition de la synthèse de prostaglandines PGE₂ et PGI₂ a pour conséquence une vasoconstriction. Au niveau rénal, l'inhibition de la synthèse de prostaglandines entraîne une augmentation de réabsorption tubulaire de sodium. Ces augmentations des résistances périphériques et de la rétention sodée peuvent majorer la pression sanguine artérielle. Il existe donc une interaction pharmacodynamique aspécifique avec les antihypertenseurs.

Une autre hypothèse est avancée pour une interaction plus spécifique chez les sujets traités par Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC). Ces médicaments agissent en inhibant le Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA) et en diminuant donc la production d'Angiotensine II (puissant vasoconstricteur). Des données suggèrent que l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine est également responsable de la dégradation de bradykinines en métabolites inactifs. L'inhibition de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine entraîne une augmentation de la bradykinine, qui stimule la voie des prostaglandines (figure 2) [Meune 2003].

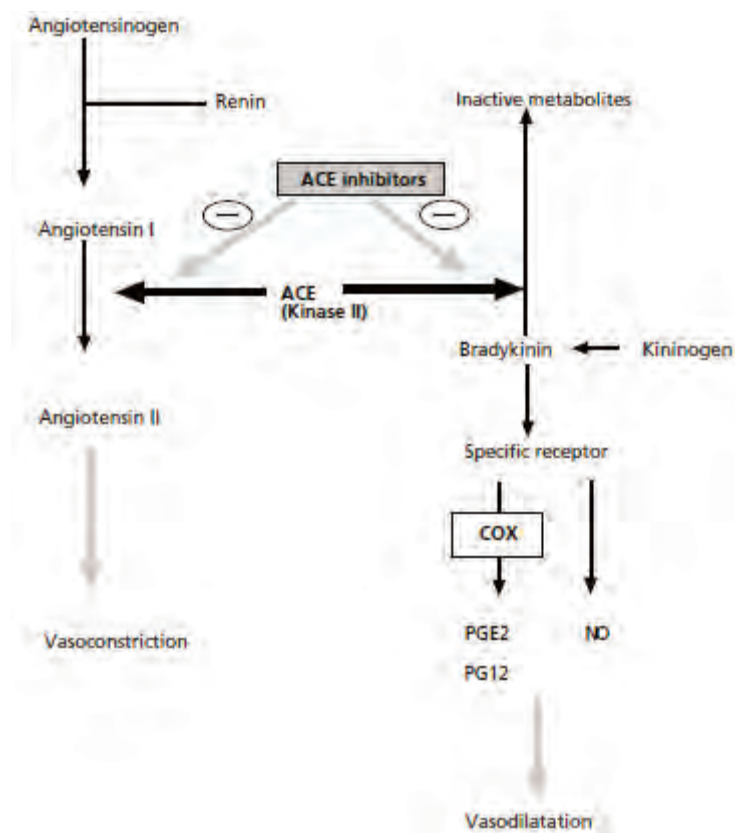


Figure 2: Interactions entre le Système Rénine Angiotensine et les cyclooxygénases [Meune 2003]

- Détérioration aigüe de la fonction rénale et hyperkaliémie

En inhibant les COX, les AINS entraînent le blocage de l'action vasodilatatrice compensatoire des prostaglandines. Une détérioration de la fonction rénale peut avoir lieu lors de stress hémodynamiques, chez certains patients à risque ayant de base une diminution du débit rénal (sujets âgés, insuffisants cardiaques, déshydraté, insuffisants rénaux chroniques).

De la même façon, les patients traités par diurétiques présentent un risque d'insuffisance rénale aigüe augmenté lors de l'introduction d'AINS. De plus, la réponse natriurétique des diurétiques de l'anse peut être diminuée par les AINS (par inhibition de la production de prostaglandine au niveau de l'anse de Henle).

Le SRAA participe à l'équilibre de la circulation intra-rénale. La stimulation du SRAA a pour conséquence la sécrétion d'angiotensine II, un puissant vasoconstricteur. L'angiotensine II a une action préférentielle de vasoconstricteur des artérioles rénales efférentes, pour maintenir le débit de filtration glomérulaire. Chez les sujets traités par médicaments inhibiteurs du SRAA (IEC, ARA II, inhibiteurs de la rénine ou antialdostérone), cette perte du mécanisme de maintien du débit de filtration glomérulaire peut conduire à la survenue d'insuffisance rénale aigüe. Chez les sujets exposés concomitamment aux AINS, la vasoconstriction des artérioles rénales afférentes augmente ce risque d'insuffisance rénale aigüe (par perte du mécanisme compensatoire vasodilatateur des prostaglandines). L'insuffisance rénale aigüe peut se compliquer d'une diminution d'excrétion de potassium, provoquant une élévation du taux sérique de potassium variable.

c. Synthèse

Les interactions pharmacodynamiques entre les AINS et les antihypertenseurs peuvent donc théoriquement avoir les conséquences suivantes :

- 1- majoration de la pression sanguine artérielle : avec tous les antihypertenseurs
- 2- diminution de la fonction rénale, hyperkaliémie: avec les diurétiques, les IEC ou les ARA II.

1.2. Pharmacocinétique (d'après Stockley's Drug Interactions, 9th edition)

a. Bêta-bloquants

Les AINS ne semblent pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique des bêta-bloquants, à l'exception du célécoxib, dont l'administration à 200mg x2/j pendant une semaine s'associe à une augmentation de 64% de l'aire sous la courbe (Area Under the Curve, AUC) d'une simple dose de 50 mg métoprolol [Werner 2003]. Le mécanisme impliqué semble être une inhibition du cytochrome P450 P2D6 par le célécoxib.

b. IEC et ARA II

Il ne semble pas exister d'interaction pharmacocinétique des AINS avec les IEC [Grass 1994, Noveck 1997] ou les ARA II [Stangier 2000].

c. Inhibiteurs Calciques

Des interactions pharmacocinétiques entre les AINS et les inhibiteurs calciques sont décrites. L'utilisation de diclofénac chez des patients sous isradipine 5x2/j entraîne une majoration du taux plasmatique de 20%, sans modification de l'AUC de l'isradipine [Sommers 1993]. Les patients sous verapamil 240mgx1/j ont une réduction de 26% de leur AUC de verapamil quand ils reçoivent du diclofénac à 75mgx2/j [Peterson 1991]. L'AUC de la nimodipine 30mgx3/j et son niveau plasmatique maximal sont modérément augmentés lors de l'administration d'indométacine 25 mgx2/j, sans modification des paramètres hémodynamiques [Mück 1995]. Le naproxène 375 mgx2/j ne modifie pas la cinétique du verapamil chez les sujets hypertendus [Peterson 1991].

d. Diurétiques (de l'anse, épargneurs potassiques et thiazidiques)

Les interactions pharmacocinétiques avec les diurétiques restent mineures, et ne semblent pas voir de conséquence clinique. Le méloxicam n'affecte pas la pharmacocinétique du furosémide chez le volontaire sain [Müller 1995]. L'indométacine ne modifie pas la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide [Williams 1982]. L'indométacine et le sulindac ne modifient pas la pharmacocinétique de la métolazone (diurétique de l'anse) [Ripley 1994]. En revanche, l'ibuprofène augmente significativement l'AUC du furosémide (37%) [Peterson 2011]. Le diclofénac ne modifie pas la pharmacocinétique du furosémide [Paterson 2011].

e. Conclusion

Les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques entre les AINS et les antihypertenseurs restent peu évaluées. Les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques avec les antihypertenseurs ne semblent pas avoir de conséquence clinique.

2. Données cliniques

2.1. Majoration de la pression sanguine artérielle par interaction AINS/antihypertenseur

Les données présentées ne sont pas exhaustives : nous ne présenterons ni les données animales, ni les rapports des cas.

a. Revues de littérature, méta-analyses et essais cliniques

De nombreux essais cliniques ont estimé l'effet des AINS sur la pression sanguine artérielle. Dans ces études, l'exposition aux AINS ne s'associe pas toujours à une majoration de la pression sanguine artérielle. Deux méta-analyses d'essais cliniques randomisés ont évalué l'effet de l'exposition aux AINS sur la pression sanguine artérielle [Pope 1995, Johnson 1995].

Pope *et al.* ont inclus 54 essais cliniques (1 324 patients). L'augmentation de pression sanguine artérielle était de +3,6 mm Hg pour l'indométacine, +3,7 mm Hg pour la naproxène et +0,5 mm Hg pour le piroxicam. Les auteurs n'ont pas étudié la majoration de la pression sanguine artérielle en fonction des classes d'antihypertenseurs.

Johnson *et al.* ont évalué l'effet des AINS selon la classe d'antihypertenseur utilisé par une méta-analyse de 50 essais cliniques. Dans leur étude, la pression sanguine artérielle se majorait de +5,0 mm Hg (IC95% : +1,2 à +8,7 mm Hg) sous AINS. Le piroxicam était l'AINS associé à la plus importante hausse de pression sanguine artérielle (+6,2 mm Hg; IC95% : +0,8 à +11,5 mm Hg). Pour Johnson *et al.*, la pression sanguine artérielle se majorait le plus chez les sujets sous bêta-bloquants (+6,2 mm Hg, IC95% : +1,0 à +11,4 mm Hg). Les sujets sous vasodilatateurs (regroupant des IEC et des inhibiteurs calciques) ou sous diurétiques, présentaient une majoration de pression sanguine artérielle inférieure et non significative (figure 3).

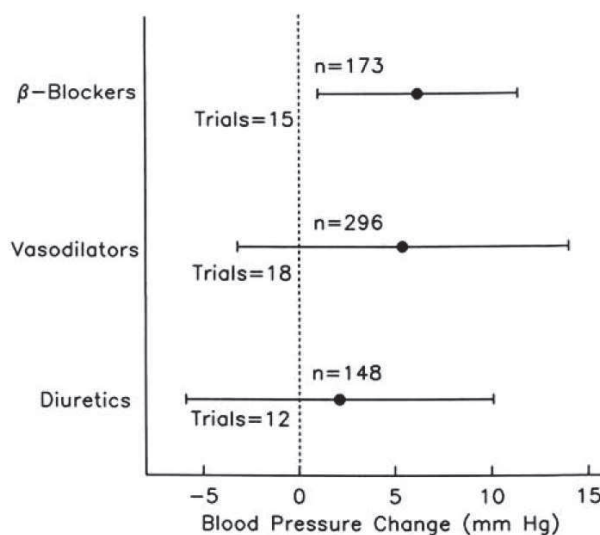


Figure 3: Majoration de la pression sanguine artérielle sous AINS selon le type d'antihypertenseur. Résultats d'une méta-analyse de 50 essais cliniques [Johnson 1994].

NB : la classe *vasodilators* inclue les IEC et les inhibiteurs calciques

Depuis ces méta-analyses, le profil d'utilisation des antihypertenseurs en population a été modifié, avec une part plus importante prise par les inhibiteurs du SRAA (IEC et ARA II notamment) et les inhibiteurs calciques. De nouveaux essais cliniques ont évalué la majoration de la pression sanguine artérielle sous AINS pour ces classes médicamenteuses. Leurs données suggèrent pour la plupart une absence d'effet des AINS sur la pression sanguine artérielle chez les utilisateurs d'inhibiteurs calciques, et confirmaient une majoration de la pression sanguine artérielle sous IEC [Houston 1995, Polonia 1995, Morgan 1993 et 2000].

Trois essais cliniques ont estimé l'effet des AINS chez les sujets traités par ARA II. Olsen *et al.* n'ont pas mis en évidence de hausse de pression sanguine artérielle significative chez des sujets traités par losartan et nouvellement exposés à l'indométacine pendant une semaine [Olsen 1999]. Conlin *et al.* ont retrouvé une majoration de pression sanguine artérielle diastolique identique après administration d'indométacine chez les sujets traités par captopril (systolique : +4,6 mm Hg, diastolique : +2,7 mm Hg) et losartan (systolique : +3,8 mm Hg, diastolique : +2,2 mm Hg) [Conlin, 2000]. Dans l'essai clinique de Fogari *et al.*, l'augmentation de pression sanguine artérielle chez les sujets nouvellement exposés à l'indométacine était plus importante chez les sujets traités par lisinopril (systolique : +5,45 mm Hg, diastolique : +3,22 mm Hg) que chez les patients traités par valsartan (systolique : +2,12 mm Hg, diastolique : +1,87 mmHg) [Fogari, 2002].

Krum *et al.* ont mené une analyse secondaire au sein de la cohorte Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL), dont l'objectif initial était d'évaluer la sécurité cardiovasculaire de l'étoricoxib comparativement au diclofénac au sein d'une cohorte de 23 000 patients porteurs de polyarthrite rhumatoïde [Krum 2009]. Au sein de cette cohorte, la pression sanguine artérielle systolique augmentait de +1,7 à +3,4 mm Hg sous étoricoxib et de -1,6 à +1,6 mm Hg sous diclofénac à 4 mois. Par rapport aux sujets non traités par antihypertenseurs à l'inclusion, la hausse de la pression sanguine artérielle systolique à 4 mois était de +0,97 mm Hg (IC95% : +0,06 à +1,87 mm Hg) pour les inhibiteurs du SRAA, +0,67 mm Hg (IC95% : -0,45 à +1,78 mm Hg) pour les bêta-bloquants, +0,46 mm Hg (IC95% : -0,52 à +1,43 mm Hg) pour les inhibiteurs calciques et -0,02 mm Hg (IC95% : -1,19 à +1,15 mm Hg) pour les diurétiques. Cette majoration était de +1,47 mm Hg (IC95% : +0,55 à +2,39) pour les sujets traités par plusieurs antihypertenseurs (hors inhibiteurs calciques).

b. Études pharmaco-épidémiologiques

Deux études observationnelles ont permis de confirmer l'effet pro-hypertensif des AINS dans les populations âgées traitées par antihypertenseurs (en moyenne de 5 mm Hg) [Chrischilles 1993, Johnson 1993]. Cet effet n'était pas retrouvé chez les sujets non traités par antihypertenseur. La puissance de ces études ne permettait pas d'évaluer la hausse de la pression sanguine artérielle en fonction des antihypertenseurs.

Sheridan *et al.* n'ont pas mis en évidence d'effet aussi important des AINS dans une étude rétrospective chez des hypertendus traités (pression sanguine artérielle systolique : +1,9 mm Hg, IC 95% -0,7 à +4,5 mm Hg, pression sanguine artérielle diastolique +1,0 mm Hg, IC 95% : -0,3 à +2,3 mm Hg) [Sheridan 2005].

Ishigiro *et al.* ont approché cette problématique dans l'autre sens : plutôt que d'évaluer la hausse de pression sanguine artérielle sous AINS, ils ont comparé la diminution de la pression sanguine artérielle à 2 mois chez des hypertendus nouvellement traités au sein de la base de données japonaise *Anti-Hypertensive Drugs Database from Post-Marketing Surveillance*, en fonction de l'exposition aux AINS [Ishigiro 2008]. Les sujets exposés aux AINS présentaient une diminution de pression sanguine artérielle moindre de 2,88 mm Hg (IC

95% : 0,89 à 4,87 mm Hg) par rapport aux non exposés. Les effets différaient selon la classe d'antihypertenseur utilisée : les différences de diminution de la pression sanguine entre les groupes exposés et non exposés aux AINS étaient de 6,11 mm Hg (IC95% : -3,16 à 15,37 mm Hg) pour les diurétiques, de 3,85 mm Hg (IC95% : 1,16 à 6,66 mm Hg) pour les IEC, de 3,50 mm Hg (IC95% : -2,03, à 9,02 mm Hg) pour les inhibiteurs calciques, et de 0,37 mm Hg (IC95% : -3,24 à +3,98 mm Hg) pour les bêta-bloquants. Les résultats concernant les inhibiteurs calciques (diminution apparente de l'effet antihypertenseur) et les bêta-bloquants (pas de modification de l'effet antihypertenseur) s'avèrent discordants avec la littérature. Le manque de puissance et la définition imprécise de l'exposition aux AINS limite néanmoins la portée des résultats.

c. Risque de majoration de la pression sanguine artérielle : données de soins primaires

Pavličević *et al.* ont essayé d'évaluer les interactions entre AINS et antihypertenseurs par un essai randomisé en soins primaires [Pavličević 2008]. Les auteurs ont évalué spécifiquement les interactions de l'ibuprofène et du piroxicam avec une association fixe lisinopril/hydrochlorothiazide et avec l'amlodipine. Le comparateur choisi était le paracétamol. Chez les sujets traités par l'association fixe lisinopril/hydrochlorothiazide, la majoration de la pression sanguine artérielle systolique était de +11,2 mm Hg (IC95% : +6,1 à +16,5 mm Hg) sous ibuprofène et de +14,1 mm Hg (IC95% +6,6 à +20,8mm Hg) sous piroxicam. Dans le groupe sous amlodipine, l'augmentation globale de la pression sanguine artérielle systolique était de +2,4 mm Hg (IC95%: -4,9 à +10,3 mm Hg) sous AINS, comparable au groupe témoin sous paracétamol.

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude ayant évalué le risque de hausse de la pression sanguine artérielle par interaction AINS/antihypertenseur menée en médecine générale. Cette étude souffrait néanmoins de certaines limites: design en simple aveugle, mesure de la pression sanguine artérielle debout en critère de jugement principal, et présentation partielle des résultats [Campbell 2008]. De plus, les auteurs ont choisi comme comparateur le paracétamol, sans en préciser la galénique. L'utilisation de formes effervescentes de paracétamol est associée à une importante majoration de pression sanguine artérielle [Ubeda 2009]. L'arrêt des formes effervescentes de paracétamol en faveur de comprimés standards s'associe à une réduction marquée et significative des valeurs

tensionnelles : -13 mm Hg pour la systolique (IC95% : -11,9 mm Hg à -14,3 mm Hg) et -2,5 mm Hg pour la diastolique (IC95%: -2,1 mm Hg à -2,9 mm Hg) [Ubeda 2009]. Enfin, Sudano *et al.* ont mis en évidence une hausse faible mais significative de la pression sanguine artérielle sous 3g/j de paracétamol (non effervescent) dans un essai croisé en double aveugle contre placebo (+2,9 mm Hg pour la systolique et +2,2 mm Hg pour la diastolique) dans un échantillon de patients coronariens [Sudano 2010]. Le mécanisme impliqué pourrait être une faible inhibition de la COX-2 par le paracétamol.

d. Synthèse

Les AINS antagonisent différemment les effets des médicaments antihypertenseurs :

- 1- pour les bêta-bloquants, IEC ou ARA II : augmentation certaine et significative de la pression sanguine artérielle,
- 2- pour les diurétiques : majoration incertaine ou faible de la pression sanguine artérielle,
- 3- pour les inhibiteurs calciques : pas de modification de la pression sanguine artérielle.

Cet effet pro-hypertensif est certain à court terme, mais plus faiblement documenté sur le long terme.

2.2. Événements cardiovasculaires

Cette section a pour de discuter brièvement l'impact potentiel des interactions AINS/antihypertenseurs sur les résultats des études évaluant le risque des AINS sur le développement d'événements cardiovasculaires.

L'impact des AINS dans le développement et/ou l'aggravation d'insuffisance cardiaque, la survenue d'événements coronariens ou d'accidents vasculaires cérébraux a été largement exploré à travers essais cliniques, études observationnelles ou revues de littérature/méta-analyses. Les discordances dans les résultats peuvent s'expliquer par des différences de méthodologies, biais de confusion, définitions de cas (incidents, récurrents), ou de prise en compte de facteurs liés à l'exposition aux AINS (risque individuel des AINS, effet classe, effet dose, effet durée). Afin de répondre à ces problématiques de discordances de résultats, l'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency, EMA) a financé la création d'un groupe de travail pour l'évaluation de la sécurité d'utilisation des AINS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs, SOS project).

Il peut être intéressant de noter que les interactions entre les AINS et les antihypertenseurs ne sont pas systématiquement prises en compte dans les travaux observationnels évaluant les effets cardiovasculaires des AINS.

Certaines études ne citent pas explicitement, à notre connaissance, la recherche de potentielles interactions AINS/antihypertenseurs, que ce soit dans l'insuffisance cardiaque [Hudson 2005], la pathologie coronarienne [Ray 2002, Fosbøl 2009, Varas-Lorenzo 2009, Mangoni 2010], ou les accidents vasculaires cérébraux [Mangoni 2010].

D'autres auteurs spécifient avoir recherché des interactions entre l'exposition aux AINS et l'exposition aux antihypertenseurs, mais n'en ont pas retrouvé de statistiquement significative. Gislason *et al.* ont mis en évidence une augmentation du risque de décès par insuffisance cardiaque dans une cohorte de sujets insuffisants cardiaques exposés aux AINS (maximum pour le diclofenac : RR : 2,08 ; IC95% 1,95 à 2,21) [Gislason 2009]. Ces auteurs ne trouvaient pas en analyse secondaire de modification du risque au sein des strates de sujets traités uniquement par bêta-bloquant, IEC ou spironolactone.

A l'inverse, deux études observationnelles (réalisées par la même équipe de recherche) ont retrouvé des interactions significatives entre les AINS et les antihypertenseurs. García Rodríguez *et al.* ont étudié le risque de premier épisode d'insuffisance cardiaque associé aux AINS dans la base du GPRD [García Rodríguez 2003]. Le risque relatif associé à une exposition actuelle aux AINS était de 1,6 (IC95% : 1,2 à 2,3) parmi les utilisateurs d'antihypertenseurs, contre 1,3 (IC 95% : 0,8 à 2,1) chez les non-utilisateurs d'antihypertenseurs. Le risque relatif était différent selon la classe d'antihypertenseur : AINS + IEC : RR : 2,9 (IC 95% : 1,2 à 6,9), AINS + diurétique : RR : 1,4 (IC 95% : 0,8 à 2,3), AINS + inhibiteurs calciques : RR : 1,5 (IC 95% : 0,8 à 2,7), AINS + bêta-bloquants : RR : 1,0 (IC 95% : 0,5 à 2,1)

Dans une étude de cohorte de type cas/témoin nichée au sein de la base du GPRD, le risque d'hospitalisation pour un premier épisode d'insuffisance cardiaque était augmenté pour les sujets exposés aux AINS (RR 1,3; IC 95% : 1,1 à 1,6) [Huerta 2006]. Ce risque s'élevait significativement pour les sujets traités concomitamment par AINS et antihypertenseur (RR : 3,76; IC 95% : 2,70 à 5,24) et plus particulièrement pour les sujets traités par AINS et diurétiques (RR : 5,8 ; IC 95% 4,1 à 8,4). Les auteurs ne retrouvaient pas d'interaction significative avec les autres antihypertenseurs (bêta-bloquants, IEC ou inhibiteurs calciques) [Huerta 2006].

2.3. Risque rénal

Dans cette section, nous ne discuterons ni les données animales, ni les données des essais cliniques ou rapports de cas.

a. Risque rénal : données observationnelles

Plusieurs travaux épidémiologiques ont évalué le risque d'insuffisance rénale associée à l'exposition aux AINS [Perez Gutthann 1996, Evans 1995, Griffin 2000, Huerta 2005, Lafrance 2009]. L'utilisation des AINS s'associe à une multiplication par 2 à 3 du risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë, principalement dans les premiers mois d'exposition. Le risque varie en fonction du type d'AINS utilisé. Huerta *et al.* expliquent cette variabilité par les demi-vies d'élimination des AINS (risque augmenté pour les AINS à demi-vies d'élimination longues). Pour Lafrance *et al.* il s'agit au contraire de leur sélectivité d'inhibition de la COX-1 (les AINS les plus sélectifs de la COX-1 [Byron 1998, FitzGerald 2001] ayant le risque le plus important).

Peu d'études ont exploré le risque lié aux interactions entre AINS et antihypertenseurs.

b. Double association AINS/antihypertenseur

Huerta *et al.* ont étudié le risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë sous AINS en population, par une étude de type cas/témoin nichée au sein d'une cohorte de 386 916 patients issus de la General Practice Research Database (GPRD) [Huerta 2005]. Il existe un risque augmenté d'insuffisance rénale aiguë pour les utilisateurs d'AINS (RR: 3,2; IC 95%: 1,8 à 5,8). Une analyse secondaire retrouvait une majoration du risque pour l'interaction entre diurétiques et AINS (RR : 11,6; IC 95%: 4,2 à 32,2) et pour l'interaction entre AINS et inhibiteurs calciques (RR : 17,8; IC 95% : 3,0 à 20,5). En revanche, on n'observait aucune interaction significative avec les IEC.

Lafrance *et al.* ont exploré le risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë au sein d'une cohorte de 1 432 781 sujets issus de la base des Veterans Affairs, par une analyse cas/témoin nichée [Lafrance 2009]. Il existait un risque augmenté pour les nouveaux utilisateurs d'AINS comparés aux non utilisateurs (OR: 1,82; IC 95%: 1,68 à 1,98). En

analyse secondaire, le risque d'insuffisance rénale en population se majorait significativement pour l'interaction entre AINS et diurétiques (AINS seul RR= 1,77 ; diurétique seul : RR=1,38 ; AINS et diurétique : RR= 2,63 ; intervalles de confiance non fournis, RERI : 0,48; IC 95%: 0,25 à 0,70). Les auteurs n'ont pas retrouvé d'interaction significative avec IEC ou ARA II.

c. Triple association entre AINS et IEC/ARA II/diurétique : phénomène de la « triple peine »

En 2005, Loboz *et al.* ont publié une étude observationnelle évaluant la fonction rénale de 301 patients admis dans un hôpital général [Loboz 2005]. L'augmentation du nombre de médicaments associés parmi AINS, IEC, ARA II ou diurétiques s'associait à une diminution significative de la créatininémie et de la clairance de la créatininémie (figures 4 et 5).

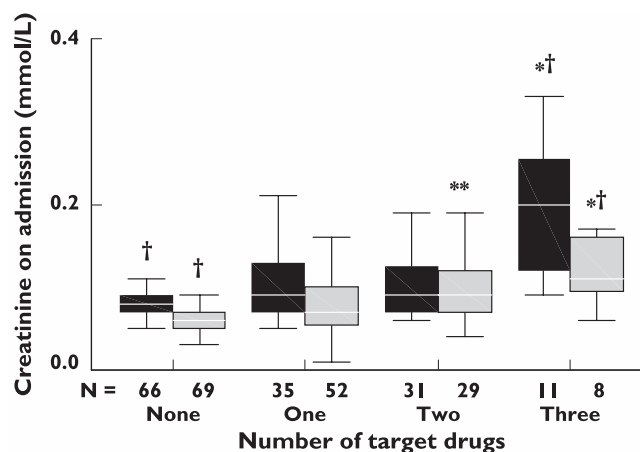


Figure 4: Créatininémie en fonction du nombre de médicaments associés parmi AINS, IEC, ARA II ou diurétiques (hommes en noir, femmes en gris) [Loboz 2005].

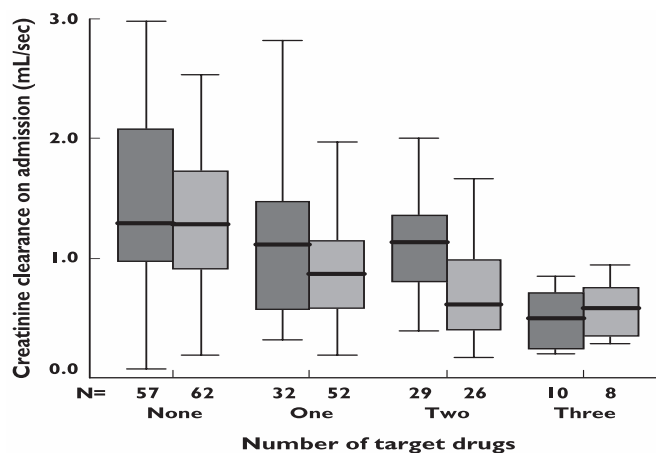


Figure 5: Clairance de créatinine en fonction du nombre de médicaments associés parmi AINS, IEC, ARA II ou diurétiques (hommes en noir, femmes en gris) [Loboz 2005].

Cette publication et celles de Thomas *et al.* et de Boyd *et al.* ont consacré le terme de *triple whammy* (« triple peine »), pour le risque de diminution de la fonction rénale associée aux combinaisons de trois médicaments : les AINS, les IEC/ARA II et les diurétiques [Thomas 2000, Boyd 2000, Loboz 2005]. Cependant, la portée de l'étude de Loboz *et al.* reste limitée par son caractère transversal, l'absence d'ajustement sur de nombreux facteurs de confusion et la possibilité de biais d'indication. Elle a néanmoins permis de souligner l'importance des interactions médicamenteuses AINS/antihypertenseur en pratique clinique.

d. Hyperkaliémie

A l'initiation de cette thèse et à notre connaissance, aucune étude n'avait évalué le risque d'hyperkaliémie associée aux interactions médicamenteuses AINS/antihypertenseurs en population.

En revanche, plusieurs rapports de cas avaient souligné ce risque d'hyperkaliémie sévère par entre les AINS et les IEC [Kurata 1999, Hay 2002, Rogulj 2009]. L'hyperkaliémie est alors toujours associée à une dégradation de la fonction rénale, sans que les clairances de créatininémie ne soient évaluées.

3. En pratique pour le prescripteur (tableau 1)

En France, la principale source d'informations pour l'aide à la prescription médicamenteuse est le dictionnaire Vidal®. Le dictionnaire Vidal® compile des monographies rédigées à partir des données de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et de l'EMA et plus particulièrement des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP). Le dictionnaire Vidal® est actualisé chaque année et est disponible en version papier, électronique et implémentée dans la plupart des Logiciels d'Aide à la Prescription.

Dans chaque RCP, il existe une section *Interactions Médicamenteuses*. Les données regroupent les interactions médicamenteuses potentielles et les effets indésirables attendus, classés selon leurs mécanismes (pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques).

Les risques et dangers des associations médicamenteuses sont rangés en quatre niveaux de contrainte :

- *Contre-indication (CI)*

Elle revêt un caractère absolu et ne doit pas être transgressée.

- *Association déconseillée*

Elle doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque, et impose une surveillance étroite du patient.

- *Précaution d'emploi*

L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement, les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction médicamenteuse (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, électrocardiogramme *etc.*).

- *À prendre en compte*

Le risque d'interaction médicamenteuse existe, et correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

Les recommandations concernant les interactions médicamenteuses sont également compilées dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM [Saint Salvi 2009].

Concernant les interactions médicamenteuses entre AINS et antihypertenseurs, trois groupes sont à distinguer. Les associations entre AINS et inhibiteurs calciques (et également les alpha-bloquants, agonistes alpha 2 adrénergiques, vasodilatateurs) ne sont pas listées. Les associations avec les bêta-bloquants sont à *prendre en compte* (du fait de la possible majoration de la pression sanguine artérielle). Les associations avec les diurétiques, les IEC et les ARA II sont du domaine de la *précaution d'emploi* (du fait du risque de survenue d'insuffisance rénale, avec recommandation de surveiller la fonction rénale en début de traitement, sans que le moment du contrôle ne soit précisé).

En France, une autre source est disponible pour l'évaluation du risque d'interaction médicamenteuse. La Revue Prescrire est un journal médical permettant au prescripteur d'accéder à une information indépendante sur le médicament. Chaque année, la Revue Prescrire propose un hors-série consacré aux interactions médicamenteuses [Revue Prescrire 2010]. Pour les interactions médicamenteuses entre les AINS et les antihypertenseurs, ce hors-série propose un libellé plus strict que les RCP pour les associations entre AINS et IEC, ARA II ou diurétiques, jugées à *éviter*. Les auteurs recommandent au prescripteur de contrôler la fonction rénale et la kaliémie si la prescription d'un AINS est jugée nécessaire chez les patients traités par IEC, ARA II ou diurétique.

Nous avons évalué le contenu de deux référentiels internationaux concernant les interactions médicamenteuses AINS/antihypertenseurs. Le British National Formulary liste les effets indésirables liés aux interactions médicamenteuses de manière similaire au Vidal[®]. Néanmoins, les libellés ne sont pas standardisés, et on ne retrouve pas de conseils spécifiques de surveillance du patient. La base Micromedex grade les interactions médicamenteuses légèrement différemment du Vidal[®] (l'interaction avec les bêta-bloquants est jugée *modérée*, et de même niveau que les interactions avec les IEC, ARA II ou diurétiques). Les libellés de conseils au prescripteur ne sont là encore pas standardisés, même si on recommande une surveillance de la créatininémie chez les patients traités sous IEC ou ARA II.

Cette discordance entre les référentiels d'interactions médicamenteuses (et d'aide à la prescription médicamenteuse au sens large) sur le plan international est connue [Vitry, 2007]. Cette absence de standardisation reste une limite à l'extrapolation des résultats des études utilisant ces référentiels pour explorer la problématique des interactions médicamenteuses potentielles et cliniques.

Tableau 1: Interactions médicamenteuses entre AINS et Antihypertenseurs, selon deux référentiels français et deux référentiels internationaux

	Recommandations françaises (libellé et conduite à tenir)		Recommandations internationales (libellé et conduite à tenir)	
	<i>Thésaurus des interactions médicamenteuses (ANSM)</i>	<i>La revue Prescrire</i>	<i>British National Formulary</i>	<i>MicroMedex</i>
Bêta-bloquants	À prendre en compte		Antagonisme des effets hypotenseurs	Sévérité : Modérée Contrôler soigneusement la pression sanguine artérielle et évaluer la nécessité d'ajustement du dosage du bêta-bloquant.
Diurétiques	Précaution d'emploi Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement	À éviter Surveillance clairance et kaliémie	Risque de néphrotoxicité Antagonisme de l'effet diurétique Hyperkaliémie avec les agents épargneurs de potassium	Sévérité : Modérée Il est recommandé de surveiller les patients pour l'effet diurétique recherché. Contrôler la pression sanguine artérielle et le poids. Surveiller également le patient pour les signes d'insuffisance rénale incluant une diminution de diurèse et une majoration des œdèmes
IEC	Précaution d'emploi Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement	À éviter Surveillance clairance et kaliémie	Risque augmenté d'insuffisance rénale	Sévérité : Modérée Surveiller le patient pour l'efficacité antihypertensive de l'IEC et régulièrement la fonction rénale pour des signes d'insuffisance rénale
ARA II	Précaution d'emploi Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement	À éviter Surveillance clairance et kaliémie		Sévérité : Modérée Contrôler régulièrement la fonction rénale
Inhibiteurs calciques			Antagonisme des effets hypotenseurs	Sévérité : Mineure Prudence si les AINS et les inhibiteurs calciques sont utilisés concomitamment. Surveiller les signes et symptômes d'hémorragie gastro-intestinale tels que asthénie nausées et méléna/rectorragie). Les effets antihypertenseurs des inhibiteurs calciques peuvent être antagonisés par l'administration concomitante d'AINS.

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, ARA II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

III. PUBLICATION N°1

1. Drug interactions between non-steroidal anti-inflammatory agents and antihypertensive drugs: a descriptive study using a French Pharmacovigilance Database.

JP Fournier, A Sommet, G Durrieu, JC Poutrain, M Lapeyre-Mestre and JL Montastruc
Fundamental and Clinical Pharmacology 2012 doi: 10.1111/fcp.12014. [Epub ahead of print]

1.1. Questions posées

- ▶ **Principale** : quelle est la prévalence d'exposition aux AINS chez les hypertendus traités ?
- ▶ **Secondaire** : quelle est la répartition des effets indésirables potentiellement causés par les interactions médicamenteuses AINS/antihypertenseurs ?

1.2. Présentation du travail

a. Contexte

Cette publication fait suite à un travail préliminaire de 2009 réalisé lors d'un stage de recherche de Master 1. Afin d'apprécier l'importance du phénomène d'interaction médicamenteuse entre les AINS et les antihypertenseurs en population générale, nous avons étudié les données de pharmacovigilance recueillies au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse durant l'année 2008.

L'objectif principal était de déterminer la prévalence d'exposition aux AINS chez les sujets traités par antihypertenseur et d'évaluer secondairement la proportion d'effets indésirables imputables aux interactions médicamenteuses AINS/antihypertenseur.

Nous avons montré que 5,5% des patients traités par antihypertenseurs et recensés dans la BNPV recevaient simultanément des AINS. Dans 5 cas (17,2%) de coprescription,

une interaction AINS/antihypertenseur avait été jugée comme potentiellement responsable de l'effet indésirable déclaré (qui était toujours un cas d'insuffisance rénale aiguë).

Ces résultats étaient pertinents mais souffraient d'un manque de puissance évident. Nous avons donc reproduit cette étude à l'échelle nationale et sur 4 années, ce qui a donné lieu à la publication n°1.

b. Objectifs

Déterminer la prévalence d'exposition aux AINS chez les sujets traités par antihypertenseur et évaluer secondairement la proportion et le type d'effets indésirables imputables aux interactions médicamenteuses AINS/antihypertenseur.

c. Méthodes

Étude descriptive transversale au sein de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), entre 2008 et 2010.

d. Résultats

Parmi les 11 442 notifications d'effets indésirables enregistrés dans la BNPV chez les sujets traités par antihypertenseurs oraux entre 2008 et 2010, 517 (4,5%, IC 95%: 4,1 à 4,9) incluaient également une exposition à un AINS. Ces sujets étaient plus souvent des femmes, prenaient plus de médicaments en général, étaient plus jeunes et moins souvent traités avec des médicaments anti-agrégants plaquettaires.

Dans 24,2% des cas (125 patients), une interaction médicamenteuse entre les AINS et les médicaments antihypertenseurs était jugée potentiellement la cause de l'effet indésirable déclaré. L'insuffisance rénale aiguë causée par interaction médicamenteuse entre les AINS et les IEC, les ARA II ou les diurétiques était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (20,7%).

e. Conclusion

Dans la BNPV, environ un quart des associations AINS + antihypertenseurs sont associées à un effet indésirable grave (insuffisance rénale aiguë principalement). Ces résultats suggèrent que cette interaction médicamenteuse n'est pas suffisamment prise en compte par les prescripteurs.

1.3. Publication

ORIGINAL
ARTICLE

doi: 10.1111/fcp.12014

Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French Pharmacovigilance database

Jean-Pascal Fournier^{a,b,c,*}, Agnès Sommet^{a,b,d}, Geneviève Durrieu^{a,b,d}, Jean-Christophe Poutrain^c, Maryse Lapeyre-Mestre^{a,b,d}, Jean-Louis Montastruc^{a,b,d}, the French Network of Regional Pharmacovigilance Centres^aLaboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, Université Paul Sabatier, Toulouse, France^bUMR 1027, Inserm, Toulouse, France^cDépartement Universitaire de Médecine Générale, Faculté de Médecine, Université Paul Sabatier, Toulouse, France^dService de Pharmacologie Clinique, Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacopépidémiologie et d'Information sur le Médicament, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, France

Keywords

acute kidney injury,
antihypertensive agents,
drug interactions,
non-steroidal
anti-inflammatory drugs,
PharmacovigilanceReceived 8 March 2012;
revised 9 July 2012;
accepted 24 October 2012*Correspondence and reprints:
jean-pascal.fournier@univ-tlse3.fr

ABSTRACT

Drug–drug interactions (DDIs) between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can lead to adverse drug reactions (ADRs). Guidelines are available to help prescribers deal with these drug associations, but their implementation is not well evaluated. The aims of this study were to assess the prevalence of NSAIDs exposure in patients treated with antihypertensive drugs, using the French Pharmacovigilance database, and explore the ADRs related to DDIs between antihypertensive drugs and NSAIDs. Over the 11, 442 notifications of ADRs recorded in this database in patients treated with oral antihypertensive drugs between 2008 and 2010, 517 (4.5 and 95% CI: 4.1–4.9) also included exposure to NSAIDs. These subjects were more frequently women, took more drugs in general, and were younger and less frequently treated with antiplatelet drugs. In 24.2% of them (125 patients), a DDI between NSAIDs and antihypertensive drugs was potentially the cause of the reported ADR. Acute renal failure caused by DDIs between NSAIDs and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor blockers (ARBs), or diuretics was the most frequently reported ADR (20.7%). Finally, in the French Pharmacovigilance database, around one-fourth of associations NSAIDs + antihypertensive drugs are associated with a 'serious' ADR (mainly acute renal failure), suggesting that this well-known DDI is not enough taken into account by prescribers.

INTRODUCTION

As non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) inhibit the cyclo-oxygenase enzymes (COX) and prevent prostaglandin synthesis, their drug–drug interactions (DDIs) with antihypertensive drugs can lead to adverse drug reactions (ADRs) [1]. NSAIDs association with

antihypertensive drugs can increase blood pressure. This increase in blood pressure could lead to an increased risk of developing/worsening cardiovascular diseases (ischemic heart disease, stroke, congestive heart failure, or peripheral artery disease) [2]. Concomitant use of NSAIDs with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor

blockers (ARBs), or diuretics can also precipitate acute renal failure, hyponatremia, or hyperkalemia, especially when used in elderly or dehydrated subjects.

In France, two DDIs guidelines are available: the French Drug Formulary, *Vidal*[®] [3] and the interaction supplement of the French independent bulletin *La Revue Prescrire* [4]. According to the *Vidal*[®], associating NSAIDs with beta-blockers is 'to be taken into account', and associations with ACEIs, ARBs, or diuretics are possible only if 'precaution of use' is applied (hydration of the patient and monitoring of renal function after onset of therapy). For *La Revue Prescrire*, associations with ACEIs, ARBs, or diuretics are 'to be avoided', and if judged necessary, it is asked to monitor creatinine clearance and kalemia.

However, prescribers' compliance to these recommendations has not been fully evaluated. Few studies have focused on these DDIs in real-life practice. Thus, we performed a descriptive study investigating the importance of DDIs between antihypertensive drugs and NSAIDs using the French Pharmacovigilance database. First, we aimed to assess the prevalence of NSAIDs exposure among ADR reports including antihypertensive drugs. Then, we wanted to describe ADRs potentially caused by NSAIDs/antihypertensives DDIs.

METHODS

The French pharmacovigilance system was created in 1973 and consists of a network of 31 regional centers. Each center collects spontaneous reports of ADRs, and all reports are gathered in the French Pharmacovigilance database since 1985 [5]. In France, reporting 'serious' or 'unexpected' (unlabeled) ADRs is mandatory for drug prescribers, physicians, midwives, and dentists since 1995. An ADR is considered 'serious' if lethal, life threatening, requiring hospitalization or hospitalization prolongation, or causing persistent or significant disability/incapacity. An ADR is defined as 'unexpected' (unlabeled) if its nature, seriousness, or evolution is not consistent with data given by domestic labeling or market authority, or not expected from the characteristics of the drug [6].

In the French Pharmacovigilance database, within the reports of ADRs recorded between 1 January 2008 and 31 December 2010, we selected patients whose medications included at least one oral antihypertensive drug (beta-blocking agents, ACEIs, ARBs, diuretics, calcium channel blockers, alpha-blocking agents, or

centrally acting antihypertensive drugs). For each report, we extracted demographic data, number of associated drugs, class and number of antihypertensive drugs, exposure to antiplatelet drugs, blood glucose-lowering drugs, lipid-modifying agents (according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system [7]), and NSAID exposure (excluding aspirin, topical forms, and NSAIDs with unknown administration route). Among patients with antihypertensive drugs, we compared the characteristics of patients exposed to NSAIDs with those of unexposed patients using logistic regression, adjusted on factors associated with NSAID exposure in univariate analysis ($P < 0.2$). For the analysis, a two-sided $P < 0.05$ was considered statistically significant.

In case of NSAID consumption, we investigated if the reported ADR could have been caused by DDIs between NSAIDs and antihypertensives (with the help of a clinical pharmacologist from Toulouse Regional Pharmacovigilance Centre). The ADRs were then classified into two categories: cardiovascular ADRs (including heart failure, hemorrhagic or ischemic stroke, myocardial infarction, increase in arterial blood pressure, or inefficacy of antihypertensive drug, for DDIs with all antihypertensives) and biochemical ADRs (acute renal failure, hyperkalemia, or hyponatremia, for specific DDIs with ACEIs, ARBs, and diuretics). Preferred terms of the Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedDRA) v. 14.1 [8] corresponding to ADRs investigated in this study are listed in *Table I*. Each ADR was assessed by exploring the full report. Statistical analyses were performed using Stata[®], version 11.0 (StataCorp LP, College Station, TX).

RESULTS

Population description and NSAID exposure

The French Pharmacovigilance database recorded 81,084 ADRs between 1 January 2008 and 31 December 2011. Among these ADR reports, 11,442 patients were treated with at least one oral antihypertensive drug. The main characteristics of these patients are shown in *Table II*. Among these patients, 517 (4.5 and 95% CI: 4.1–4.9) were also exposed to NSAIDs (with 28 exposed to two NSAIDs). Characteristics of NSAIDs are shown in *Table III*.

In comparison with subjects without NSAID, patients exposed to NSAIDs were more frequently women, were younger, and exposed to more drugs in general [*Table II(a)*] and to ARBs in particular [*Table II(b)*]. They were less frequently exposed to platelet aggregation inhibitors or beta-blockers.

Table 1 Preferred terms of the MedDRA classification v. 14.1 corresponding to ADRs investigated in the present study.

ADRs explored in this study	Preferred terms of the MedDRA classification
Cardiovascular ADRs	
Heart failure	HLGT: heart failures
Hemorrhagic or ischemic stroke	HLT: transient cerebrovascular events, central nervous system hemorrhages, and cerebrovascular accidents
Myocardial infarction	HLT: ischemic coronary artery disorders
Increase in arterial blood pressure or inefficacy of antihypertensive drug	HLT: cardiac hypertensive complications, hypertension complications, accelerated and malignant hypertension, vascular hypertensive disorders NEC PT: hypertensive encephalopathy, drug ineffective, condition aggravated
Biochemical ADRs	
Acute renal failure	PT: anuria, renal impairment, renal failure, renal failure acute, acute prerenal failure HLT: renal failure complications
Hyperkalemia	PT: hyperkalemia
Hyponatremia	PT: hyponatremia, hyponatremic encephalopathy, hyponatremic syndrome

ADRs, adverse drug reactions; MedDRA, Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities; HLGT, high-level group term; HLT, high-level term; PT, preferred term.

Potential NSAID/antihypertensive interactions: description of ADRs reports

Among the 517 ADRs reports containing NSAIDs, 125 (24.2%) were found to be related to DDIs between antihypertensive drugs and NSAIDs.

Cardiovascular ADRs were found in 15 reports (2.9%): 7 heart failures, 4 myocardial infarctions, 4 increases in arterial blood pressure, and 2 strokes. Among the 413 patients exposed to NSAIDs plus ACEIs or ARBs or diuretics, 116 (28.1%) cases of biochemical ADRs were found (Table IV). Acute renal failure was the most frequently reported ADR (105 reports, 25.4%). It was associated with hyperkalemia in 31 (29.5%) cases. The risk of renal failure increased with the number of drugs associated between ACEI/ARB/diuretics (more than one drug: crude OR=2.20 [1.36–3.52]). No other explanation than DDIs between NSAIDs and ACEIs or ARBs or diuretics for the occurrence

of renal failure was found in 43 cases (40.9%). In the 62 remaining cases, chronic heart failure (21 cases, 20.0%), chronic renal disease (20 cases, 19.5%), dehydration (18 cases, 17.1%), or exposure to another nephrotoxic drug (13 cases, 12.4%) could also explain the occurrence of acute renal failure.

Among the 125 ADRs explained by NSAIDs/antihypertensives interactions, 114 (91.2%) were 'serious'. Hospitalization or prolongation of hospitalization was found in 98 (78.4%) cases. The reported ADR resulted in death in 2 (1.6%) cases and was defined as life threatening in 20 (16.0%) other cases.

Overall, no specific NSAID has been found more frequently involved in ADRs related to DDIs (Table III).

DISCUSSION

Our study shows that at least 4.5% of the patients treated with antihypertensive drugs and registered into the French Pharmacovigilance database between 2008 and 2010 were exposed to NSAIDs. These subjects were younger, more frequently women, and took more drugs in general than subjects unexposed to NSAIDs. They were less frequently treated with platelet aggregation inhibitors. In around one-fourth of cases, the DDI between NSAIDs and antihypertensive drugs could explain the reported ADR, which was 'serious' and more frequently an acute renal failure.

We showed that exposure to NSAIDs was no more than 4.5% in patients treated with antihypertensive drugs. This low prevalence could be reassuring, but should be interpreted with caution: We recently demonstrated that in a cohort of patients treated with antihypertensive drugs, the incidence of NSAID's exposure was 25.1/100 person-years [9]. Ketoprofen, diclofenac, ibuprofen, nimesulide, and naproxen were the most commonly prescribed NSAIDs in the population of patients treated with antihypertensive drugs in the present study. This pattern is in accordance with a recent study exploring the safety profile of NSAIDs (excluding ibuprofen) in the whole population of the French Pharmacovigilance database [10]. However, it differs from NSAID consumption in general population [11]: Ketoprofen and diclofenac are overrepresented in the French Pharmacovigilance database, because of their increased risk of gastrointestinal and renal ADRs.

We found that antihypertensive-treated people exposed to NSAIDs were more frequently women. This association with female gender is in agreement with studies describing NSAIDs patterns of use [12–14] and

Table II Characteristics of the subjects according to NSAIDs exposure.

Characteristics	Total population (<i>n</i> = 11 442)	No NSAID (<i>n</i> = 10 925)	NSAID (<i>n</i> = 517)	Adjusted odds ratio [95% CI] ^a
(a)				
Age (years), <i>n</i> (%)				
≤ 60	2356 (20.6)	2217 (20.3)	139 (26.9)	Ref.
60–70	2035 (17.8)	1939 (17.7)	96 (18.6)	0.72 [0.55–0.95]*
70–80	3265 (28.5)	3132 (28.7)	133 (25.7)	0.60 [0.47–0.76]*
> 80	3594 (31.4)	3454 (31.6)	140 (27.1)	0.56 [0.43–0.71]*
Gender (female), <i>n</i> (%)	6224 (54.4)	5914 (54.1)	310 (60.0)	1.27 [1.06–1.52]*
Number of lines of drugs, <i>n</i> (%)				
< 5	4247 (37.1)	4113 (37.6)	134 (25.9)	Ref.
5–9	5471 (47.8)	5189 (47.5)	282 (54.5)	1.98 [1.59–2.45]*
≥ 10	1724 (15.1)	1623 (14.9)	101 (19.5)	2.46 [1.87–3.25]*
Antiplatelet drugs, <i>n</i> (%)	2743 (24.0)	2642 (24.2)	101 (19.5)	0.68 [0.54–0.85]*
Blood glucose-lowering agents, <i>n</i> (%)	1719 (15.0)	1622 (14.8)	97 (18.8)	1.11 [0.87–1.40]
Lipid-modifying agents, <i>n</i> (%)	3030 (26.5)	2889 (26.4)	141 (27.3)	0.98 [0.79–1.22]
(b)				
Number of antihypertensive drugs, <i>n</i> (%)				
1	4880 (42.6)	4672 (42.8)	208 (40.2)	Ref.
2	3768 (32.9)	3602 (33.0)	166 (32.1)	0.96 [0.77–1.19]
More than 2	2794 (24.4)	2651 (24.3)	143 (27.7)	1.02 [0.80–1.31]
Antihypertensive class, <i>n</i> (%)				
Beta-blocking agents	4020 (35.1)	3862 (35.3)	158 (30.6)	0.79 [0.65–0.96]*
ACEIs	3433 (30.0)	3298 (30.2)	135 (26.1)	0.98 [0.78–1.22]
ARBs	3101 (27.1)	2908 (26.6)	193 (37.3)	1.59 [1.32–1.92]*
Diuretics	6089 (53.2)	5798 (53.1)	291 (56.3)	1.05 [0.87–1.26]
Calcium channel blockers	3072 (26.8)	2939 (26.9)	133 (25.7)	0.88 [0.71–1.08]
Alpha-blocking agents	332 (2.9)	321 (2.9)	11 (2.1)	0.62 [0.34–1.15]
Other antihypertensives	518 (4.5)	389 (3.6)	13 (2.5)	0.61 [0.35–1.07]

^aAdjusted by logistic regression on the following variables: age, gender, number of drugs associated, exposure to antiplatelet drugs, beta-blocking agents, and ARBs.

*Significant $P < 0.05$.

ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers.

reporting that women are more frequently exposed to NSAIDs than men. Moreover, we demonstrated that NSAIDs were less frequently found in older patients exposed to antiplatelet drugs. We found similar results in the cohort of hypertensive patients [9], suggesting that age and level of cardiovascular risk could be factors leading to less NSAID's prescriptions.

Our secondary objective was to describe ADRs potentially related to NSAIDs/antihypertensives DDIs, as there is a need to verify the true importance of DDIs in clinical practice [15]. The rate of ADRs explained by NSAIDs/antihypertensives DDIs in our study (24.2%) is in agreement with studies exploring the importance of ADRs for other DDIs in the same database (31% for DDIs with cholinesterase inhibitors [16], 41% for serotonin reuptake inhibitors [17]). Nevertheless, the rate of ADRs found in our study is strongly explained by

specific DDIs between NSAIDs and ACEI/ARB/diuretics, resulting in high rate of acute renal failure (25.9%). The risk of renal failure also increases with the number of associated drugs between ACEIs/ARBs/diuretics (also known as 'triple whammy' [18]). This result is concerning, as these DDIs rely on fundamental pharmacodynamic bases. Our study confirms that they are insufficiently taken into account by prescribers. Last, even if cardiovascular ADRs explained by DDIs between NSAIDs/antihypertensives were rare in our study, prescribers should keep in mind their impact on blood pressure (and thus global cardiovascular risk). Increase in blood pressure has been previously described for DDIs between NSAIDs and ACEI, ARBs, or diuretics [19–21].

We were unable to show any association between specific NSAIDs and the occurrence of ADRs related to DDIs with antihypertensives. This phenomenon could

Table III Characteristics of NSAIDs used among antihypertensive-treated patients and involved in ADRs related to DDIs with antihypertensive drugs.

NSAIDS	All (%)	ADRs related to NSAIDs/antihypertensives		P-value ^a
		DDIs (%)		
All	517	125		
Arylcarboxylic Acids	390 (75.4)	93 (74.4)		0.757
Ketoprofen	171 (33.1)	44 (35.2)		0.562
Diclofenac	107 (20.7)	25 (20.0)		0.825
Ibuprofen	69 (13.3)	19 (16.7)		0.311
Naproxen	30 (5.8)	4 (3.2)		0.109 ^b
Flurbiprofen	10 (1.9)	2 (1.6)		0.550 ^b
Oxicams	50 (9.7)	10 (8.0)		0.297
Piroxicam	35 (6.8)	9 (7.2)		0.826
Meloxicam	11 (2.1)	1 (0.8)		0.212 ^b
Tenoxicam	4 (0.8)	0 (0.0)		0.329 ^b
Coxibs	37 (7.2)	10 (8.0)		0.674
Others	50 (9.7)	14 (11.2)		0.507
Nimesulide	32 (6.2)	8 (6.4)		0.911

^aChi-square test.^bFisher's exact test if specified.**Table IV** Biochemical ADRs reported potentially caused by ACEIs/ARBs/diuretics interactions with NSAIDs.

Characteristics	All ADRs (n = 116)	Acute renal		
		failure (n = 105)	Hyperkalemia (n = 35)	Hyponatremia (n = 11)
Serious ADR	106 (91.4)	101 (94.4)	34 (97.1)	9 (81.8)
Hospitalization	91 (78.4)	97 (83.2)	29 (85.3)	9 (100.0)
Disability or sequelae	1 (0.8)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Life threatening	18 (15.5)	16 (15.8)	9 (26.5)	1 (11.1)
Resulted in death	2 (1.6)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ADRs, adverse drug reactions.

Biochemical ADRs were defined as acute renal failure, hyperkalemia, or hyponatremia.

be explained by the low number of patients for each NSAID but also by the fact that DDIs between NSAIDs and antihypertensive drugs rely on their pharmacodynamics.

Strengths and limitations

To conduct this study, we decided to work on the French Pharmacovigilance Database, which allows us to explore ADRs related to DDIs in real-life practice. Like all other studies performed in Pharmacovigilance

databases, our study suffers from mandatory limitations. The more commonly described issues of these databases are underreporting (in France, only from 5 to 10% of ADRs are reported) or notoriety biases. The quality of reports can also vary: Sometimes only partial information is available and thus impacts the quality of the data. Last, the retrospective design of such studies can limit their conclusions. Despite these limitations, several authors have already demonstrated that French Pharmacovigilance database could be used as a prescription database when the studied drug was specific of its indication pathology and if one assumes that occurrence of ADRs is random in general population. This database has already been successfully used to identify patients suffering from specific diseases (e.g. diabetes [22] or Alzheimer's disease [16]). This assertion is also found to be true in our study, as the main characteristics of our hypertensive population are close to the ones given by the National Healthcare System for antihypertensive-treated subjects for 2006 [23]. Although patients were slightly older in our study, gender and distribution of antihypertensive drugs were similar. Exposure to antiplatelet drugs or blood glucose-lowering agents was also similar, although exposure to lipid-modifying agents was higher in the National Healthcare System study. Furthermore, in Mona Lisa study (a 2007 descriptive study of a sample of French hypertensive patients [24]), the number of antihypertensive drugs used was similar to that found in our study (one antihypertensive drug: 47%, two antihypertensive drugs: 34%, more than three: 19%). All these data confirm that the French Pharmacovigilance database is representative for hypertensive population, as suggested in a previous study [25].

CONCLUSION

Our study shows that one-fourth of associations between antihypertensive drugs and NSAIDs are associated to a 'serious' ADR (mainly acute renal failure). As none NSAID seems to be safer regarding these DDIs, caution should be exercised, when NSAIDs are used in patients treated with antihypertensive drugs.

REFERENCES

- Olyaei A.J., Whelton A., Sturmer T., Porter G.A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. in: de Broe M.E., Porter G.A. (Eds). *Clinical Nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals*, 3rd edn. Springer, New York, 2008. pp. 419–457.

- 2 Kotchen T.A. Chapter 247. Hypertensive vascular disease. in: Longo D.L., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Jameson J.L., Loscalzo J. (Eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th edn. <http://www.accessmedicine.com/content.aspx?aid=9104833a>
- 3 Vidal. Vidal 2011: Le Dictionnaire. 87e ed. Paris: O.V.P. eds. 2011.
- 4 Prescrire Revue. Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses - Le Guide Prescrire Édition (2010). Rev. Prescrire. (2009) **29** 50–63.
- 5 Welsch M., Alt M., Richard M.H., Imbs J.L. The French pharmacovigilance system: structure and missions. *Presse Med.* (2000) **22** 102–106.
- 6 Edwards L.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* (2000) **356** 1255–1259.
- 7 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2012. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (accessed 16 February 2012)
- 8 Brown E.G., Wood L., Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf.* (1999) **20** 109–117.
- 9 Fournier J.P., Lapeyre-Mestre M., Sommet A., Dupouy J., Poutrain J.C., Montastruc J.L. Laboratory monitoring of patients treated with antihypertensive drugs and newly exposed to non steroidal anti-inflammatory drugs: a cohort study. *PLoS ONE* (2012) **7**(3) e34187.
- 10 Lapeyre-Mestre M., Grolleau S., Montastruc J.L. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006. *Fundam. Clin. Pharmacol.* (2011). doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00991.x. [Epub ahead of print]
- 11 Lugardon S., Roussel H., Bourrel R., Sciortino V., Montastruc J.L., Lapeyre-Mestre M. Patterns of non steroidal anti-inflammatory drug use in ambulatory care. *Therapy.* (2006) **61** 109–114.
- 12 Motola D., Vaccheri A., Silvani M.C. et al. Pattern of NSAID use in the Italian general population: a questionnaire-based survey. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (2004) **60** 731–738.
- 13 Fosbøl E.L., Gislason G.H., Jacobsen S. et al. The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* (2008) **17** 822–833.
- 14 Rossignol M., Abouelfath A., Lassalle R. et al. The CADEUS study: burden of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) utilization for musculoskeletal disorders in blue collar workers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (2009) **67** 118–124.
- 15 Magro L., Moretti U., Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert. Opin. Drug. Saf.* (2012) **11** 83–94.
- 16 Tavassoli N., Sommet A., Lapeyre-Mestre M., Bagheri H., Montastruc J.L. Drug interactions with cholinesterase inhibitors: an analysis of the French pharmacovigilance database and a comparison of two national drug formularies (Vidal, British National Formulary). *Drug Saf.* (2007) **30** 1063–1071.
- 17 Montastruc F., Sommet A., Bondon-Guitton E. et al. The importance of drug-drug interactions as a cause of adverse drug reactions: a pharmacovigilance study of serotonergic reuptake inhibitors in France. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* (2012) **68** 767–75.
- 18 Loboz K.K., Shenfield G.M. Drug combinations and impaired renal function - the 'triple whammy'. *Br. J. Clin. Pharmacol.* (2005) **59** 239–243.
- 19 Conlin P.R., Moore T.J., Swartz S.L. et al. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension* (2000) **36** 461–465.
- 20 Fogari R., Zoppi A., Carretta R., Veglio F., Salvetti A. Effect of indomethacin on the antihypertensive efficacy of valsartan and lisinopril: a multicentre study. *J. Hypertens.* (2002) **20** 1007–1014.
- 21 Pavlicević I., Kuzmanić M., Rumboldt M., Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can. J. Clin. Pharmacol.* (2008) **15** 372–382.
- 22 Berthet S., Grolleau S., Brefel-Courbon C., Montastruc J.L., Lapeyre-Mestre M. Prevalence of diabetes in France and drug use: study based on the French pharmacovigilance database. *Therapie.* (2007) **62** 483–488.
- 23 Samson S., Ricordeau P., Pépin S. Hypertension artérielle et facteurs de risque associés: évolutions des traitements entre 2000 et 2006. *Points de repère.* (2007) **10** 1–8.
- 24 Wagner A., Arveiler D., Ruidavets J.B. État des lieux sur l'hypertension artérielle en France en 2007 : l'étude Mona Lisa. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire.* (2008) **16** 483–486.
- 25 Moore N., Noblet C., Kreft-Jais C., Lagier G., Ollagnier M., Imbs J.L. French pharmacovigilance database system: examples of utilisation. *Therapie.* (1995) **50** 557–562.

2. Discussion de la publication n°1

2.1. Quelle est la prévalence d'exposition aux AINS chez les hypertendus traités ?

La population sous antihypertenseurs de la BNPV semble comparable à la population générale sous antihypertenseur (*cf.* dernier paragraphe de la discussion de la publication n°1). Les caractéristiques de la population de la BNPV s'avèrent proches de celles de la CPAM de 2006 [Samson 2007] ou de la cohorte Mona Lisa [Wagner 2008]. Ces données sont également superposables aux caractéristiques de la population des sujets traités par antihypertenseurs extraites par l'échelon régional de la CNAM-TS pour les publications n°2 et 3. La première étude explorant la possibilité d'utiliser la BNPV comme une base de prescription médicamenteuse avait déjà exploré la population sous antihypertenseurs [Moore 1995]. Moore *et al.* avaient retrouvé une distribution de la population sous antihypertenseur de la BNPV présentant des caractéristiques évocatrices de la population générale sous antihypertenseurs [Moore 1995].

En revanche, les données concernant l'exposition aux AINS de la population sous antihypertenseurs ne semblent pas être représentatives de la population générale. Le taux de 4,5% retrouvé dans notre étude est inférieur aux taux d'exposition en population générale. Le taux de prévalence instantanée d'utilisation déclarée d'AINS est de 11% [Adams 2011]. Le taux de prévalence d'exposition annuelle en population générale se situe aux alentours de 15% [Chiroli 2003, Fosbøl 2007]. De même, les incidences d'utilisation d'AINS (33,9% sur 10 ans) dans une population d'insuffisants cardiaques, fortement exposés aux antihypertenseurs, sont en faveur d'une sous-estimation de l'exposition aux AINS dans la BNPV [Gislason 2009]. Cette donnée sera confirmée dans les publications n°2 et 3. De plus, les AINS retrouvés dans la BNPV ne sont pas représentatifs de ceux utilisés en population (*cf.* discussion de la publication n°1).

2.2. Quelle est la répartition des effets indésirables potentiellement causés par les interactions médicamenteuses AINS/antihypertenseurs ?

Dans notre étude sur les 11 442 déclarations pour les patients sous antihypertenseurs, 837 concernaient une insuffisance rénale aigüe (telles que codée selon les termes du Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) cités dans le tableau 1 de la publication n°1), soit un taux brut de 7,3% (IC95% : 6,8 à 7,8). Le tableau 2 représente la répartition des déclarations des effets indésirables explorés dans notre étude de la BNPV.

Tableau 2: Taux brut des effets indésirables déclarés et des effets indésirables jugés imputables à une interaction médicamenteuse AINS/antihypertenseur au sein de la population hypertendue de la Banque Nationale de Pharmacovigilance de 2008 à 2010

Effets indésirables rapportés*	Déclarés		Jugés imputables à une IM AINS/antihypertenseur	
	n	% (IC 95%)	n	% (IC 95%)
Effets Indésirables métaboliques				
Insuffisance rénale aigüe	837	7,3 (6,8-7,8)	105	0,9 (0,7-0,1)
Hyperkaliémie	257	2,2 (2,0-2,5)	35	0,03 (0,02-0,04)
Hyponatrémie	618	5,1 (3,0-8,6)	11	0,01 (0,00-0,15)
Effets indésirables cardiovasculaires				
Insuffisance coronarienne	45	0,4 (0,3-0,5)	4	- #
Insuffisance cardiaque	158	1,4 (1,2-1,6)	7	- #
AVC	239	2,1 (1,8- 2,4)	2	- #
Majoration de la PsA	60	0,5 (0,4-0,6)	4	- #

* Selon les termes du MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities *cf.* table I)

Effectifs insuffisants

IM : Interaction Médicamenteuse, AVC : Accidents Vasculaires Cérébraux, PsA Pression sanguine Artérielle

Notre travail retrouve donc une représentation plus importante des effets indésirables métaboliques (et plus particulièrement des cas d'insuffisance rénale aigüe) chez les hypertendus traités. Ceci rend compte de la haute fréquence des étiologies médicamenteuses des insuffisances rénales aigües [Naughton 2008], ou tout du moins de l'identification facile par le notificateur de l'origine médicamenteuse d'une insuffisance rénale aigüe.

A l'inverse, les effets indésirables cardiovasculaires sont peu nombreux. Le biais de sous-notification caractéristique des études menées dans les bases de pharmacovigilance peut

justifier ce phénomène. La sous-notification peut s'expliquer par le fait que cette interaction, bien que classique, est peut-être négligée par les prescripteurs et notificateurs. L'exploration de l'impact des interactions AINS/antihypertenseurs en population générale des effets indésirables cardiovasculaires (insuffisance coronarienne, accident vasculaire cérébral et majoration de pression artérielle) ne peut se faire que dans de larges cohortes, au sein de volumineuses bases de données.

2.3. Insuffisances rénales aiguës : nouvelles données et analyses post-hoc

Notre étude a retrouvé une association plus fréquente de déclaration d'insuffisance rénale aiguë imputable à l'interaction chez les sujets exposés aux AINS et à plus d'un médicament parmi IEC/ARA II/diurétique (OR brut : 2,20; IC95% : 1,36 à 3,52), illustrant le phénomène de *triple whammy*.

Depuis notre publication, Lapi *et al.* ont publié une étude pharmaco-épidémiologique de cohorte au sein de la base du Clinical Practice Research Database (CPRD, ex-GPRD) dans le but d'évaluer le risque d'hospitalisation pour insuffisance rénale aiguë par interaction médicamenteuse entre les AINS et les IEC/ARA II/diurétique [Lapi 2013]. L'analyse a été menée par une méthode cas/témoin nichée au sein d'une cohorte de 487 372 patients traités par antihypertenseurs entre 1997 et 2010. Lors de l'utilisation d'une triple association AINS + 2 médicaments parmi IEC/ARA II/diurétique, on note une majoration du risque d'insuffisance rénale de 31 % (RR=1,31; IC95% : 1,12 à 1,53).

Cette étude récente met en lumière notre publication pour deux raisons. Tout d'abord, elle confirme en population le risque d'insuffisance rénale aiguë par interaction médicamenteuse AINS/antihypertenseur. Par ailleurs, elle permet de discuter certaines insuffisances de notre publication que nous allons aborder dans les deux sections suivantes.

a. Insuffisance rénale aiguë : analyse cas/non cas post hoc

Nous avons mené une analyse *post hoc* de type cas/non cas, sur l'ensemble des patients traités par hypertenseurs de la BNPV, afin de représenter différemment l'importance du phénomène du *triple whammy*.

L'événement « cas » était la déclaration d'une insuffisance rénale aiguë (telles que codée selon les termes MedDRA cités dans la publication n°1). Les « non cas » étaient représentés par l'ensemble des déclarations restantes chez les sujets sous antihypertenseurs.

Le tableau 3 représente les caractéristiques des cas et des non cas, en reprenant les variables associées à la survenue d'hospitalisations pour insuffisance rénale aiguë dans l'étude de Lapi *et al.*

Tableau 3: Caractéristiques des cas d'insuffisance rénale aiguë et non cas, chez les sujets de la BNPV traités par antihypertenseurs

Caractéristiques	Cas d'insuffisance rénale aiguë (n=837)	Non cas (n=10 605)
Âge		
<60	135 (16,1)	2 221 (20,9)
60-70	162 (19,3)	1 873 (17,7)
70-80	258 (30,8)	3 007 (28,3)
>80	273 (32,6)	3 321 (31,3)
Genre (féminin)	416 (49,7)	5 808 (54,8)
AINS	110 (13,1)	407 (3,8)
Demi-vie d'élimination courte	98 (11,7)	336 (3,1)
Demi-vie d'élimination longue	12 (1,4)	71 (0,7)
Nombre de médicaments parmi :		
AINS/IEC/ARA II/diurétique		
0	64 (7,6)	2 376 (22,4)
1	283 (33,8)	4 876 (46,0)
2	409 (48,9)	3 146 (29,7)
3 et plus	81 (9,7)	207 (1,9)
AAP	168 (20,1)	2 575 (24,3)
Hypoglycémiant	194 (23,2)	1 525 (14,4)
Hypolipémiants	230 (27,5)	2 983 (28,1)
Digoxine	40 (4,8)	544 (5,1)
Paracétamol	90 (10,8)	1 322 (12,5)
Antibiotiques	140 (16,7)	1 419 (13,4)
Immunosuppresseurs	40 (4,8)	170 (1,6)
Corticostéroïdes	49 (5,8)	667 (6,3)

AINS : Anti-Inflammatoires non Stéroïdiens, IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, ARA II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II, AAP : antiagrégants plaquettaire

Cette analyse *post hoc* de la BNPV illustre certains biais inhérents à notre publication. Certaines variables associées à l'événement « hospitalisation pour insuffisance rénale aiguë » dans la publication de Lapi *et al.* ne sont pas accessibles dans la BNPV : indice de masse corporelle, statut tabagique, consommation d'alcool, antécédent d'hospitalisation, niveau de pression sanguine artérielle. Certaines variables médicales sont codées dans les déclarations de PharmacoVigilance, mais de façon non systématique selon les centres et donc non exploitables en analyse automatisée.

L'analyse multivariée de la BNPV a permis d'illustrer de façon différente le phénomène de *triple whammy*. Le tableau 4 représente les Reporting Odds Ratios bruts et ajustés associés au nombre de médicaments associés parmi AINS/IEC/ARA II/diurétique (tel que défini dans la publication de Lobo de 2005). Nous retrouvons une gradation des Reporting Odds Ratios associés aux différents niveaux d'associations entre les 4 médicaments cibles.

Tableau 4 : Odds ratio de déclaration de cas d'insuffisance rénale aiguë associés aux différentes associations médicamenteuse d'AINS, IEC, ARA II et diurétiques

Exposition	Reporting OR brut	Reporting OR ajusté*
Nombre de médicaments parmi : AINS/IEC/ARA II/diurétique		
0	Ref.	Ref.
1	2,15 [1,63-2,84]	1,97 [1,49-2,61]
2	4,83 [3,69-6,31]	4,38 [3,33-5,78]
3 et plus	14,52 [10,16-20,77]	13,29 [9,23-19,14]

* Ajusté sur l'âge, le genre, exposition aux antiagrégants plaquettaire, hypoglycémiant, paracétamol, antibiotiques, inhibiteurs calciques

AINS : Anti-Inflammatoires non Stéroïdiens, IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, ARA II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

La force de l'association entre la déclaration d'un cas d'insuffisance rénale aiguë et le nombre de médicaments cibles associés reflète deux phénomènes. De nouveau, un biais de confusion résiduel doit être évoqué. De plus, l'importance des Reporting Odds Ratios associés aux deux dernières classes doit faire évoquer un biais de notoriété (biais de sélection) pour cet effet indésirable et cette association médicamenteuse.

b. Association entre les caractéristiques pharmacocinétiques des AINS et la déclaration de cas d'insuffisance rénale aigüe

Dans leur étude de 2013, Lapi *et al.* ont exploré en analyse secondaire l'impact des demi-vies d'élimination des AINS sur la survenue d'insuffisance rénale aigüe attribuable au *triple whammy*. L'utilisation des AINS à demi-vies d'élimination longues (plus de 12 heures) était significativement associée à un risque majoré de survenue d'insuffisance rénale aigüe (RR= 1,77; IC95% : 1,07 à 2,93) avec un RR supérieur aux AINS à demi-vies d'élimination courtes (RR=1,29; IC95% : 1,11 à 1,51). Cependant, l'interaction entre la demi-vie d'élimination des AINS et la variable modélisant le phénomène de *triple whammy* n'était pas statistiquement significative.

Nous avons cherché à explorer l'effet des caractéristiques pharmacocinétiques des AINS dans notre étude par une nouvelle analyse *post hoc*. Dans notre étude, les AINS à demi-vies d'élimination courtes incluaient l'ibuprofène, le ketoprofène, le diclofénac, le nimésulide, le célécoxib, le flurbiprofène, l'acide tiaprofénique et l'indométacine. Les AINS à demi-vie-longue regroupaient le naproxène, les oxicams (piroxicam, tenoxicam et meloxicam) et la nabumétone. Nous avons retrouvé, parmi les sujets exposés à une interaction AINS/antihypertenseur, une association inversée entre l'exposition aux AINS à demi-vies d'élimination longues (*vs.* AINS demi-vies d'élimination courtes) et la déclaration d'une insuffisance rénale aigüe (OR=0,49; IC95% : 0,24 à 0,98 ; p=0,045) en analyse univariée. Cette association devenait non significative (OR=0,54; IC95% : 0,25 à 1,15; p=0,11) dans un modèle multivarié incluant la variable « *nombre de médicaments parmi IEC/ARA II/diurétique* ». Cette association est retrouvée également dans l'analyse cas/non cas (1/2 vie courte : Reporting OR brut=4,09; IC95% : 3,22-5,19, 1/2 vie longue : Reporting OR brut 2,37; IC95% : 1,28 à 4,39). Les AINS à demi-vies d'élimination longues de notre étude étaient essentiellement représentés par le piroxicam (35 patients, 35,2%) et le naproxène (30 patients, 36,1 %). Cette différence dans notre étude peut s'expliquer par une exposition aux AINS dans la BNPV non représentative de la consommation en population générale (comme expliquée dans la discussion de la publication n°1, avec notamment une exposition moindre à l'ibuprofène). Un manque de puissance (notamment concernant les AINS à demi-vies d'élimination longues, seulement 83 sujets) peut être évoqué. Des habitudes de prescription différentes (entre la France et le Royaume-Uni) peuvent participer aux différences de

résultats. Une autre explication pourrait être que la pharmacocinétique des AINS ne joue pas un rôle significatif dans la survenue d'une insuffisance rénale aigüe par interaction médicamenteuse avec les antihypertenseurs.

3. Conclusion de la publication n°1

Le poids de l'interaction AINS/antihypertenseur est majeur sur la survenue d'insuffisance rénale aigüe. Il se pose donc la question du suivi des recommandations de contrôle de la créatininémie pour prévenir ce risque. Cette problématique sera explorée dans la publication n°3.

Cependant, l'exposition aux AINS chez les patients hypertendus est rare au sein de la BNPV et non représentative de l'exposition en population générale.

L'utilisation de la BNPV pour explorer les effets indésirables médicamenteux cardiovasculaires par interactions médicamenteuses AINS/antihypertenseurs n'est pas l'approche la plus adéquate, plus particulièrement pour explorer le risque pro-hypertensif. Elle a cependant permis un premier éclairage sur cette problématique. Une approche différente est nécessaire et est présentée à travers la publication°2.

IV. PUBLICATION N°2

1. Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study

JP Fournier, M Lapeyre-Mestre, A Sommet, S Oustric, R Bourrel, A Pathak and JL Montastruc

European Journal of Clinical Pharmacology 2012; 68: 1533-1540

1.1. Questions posées

- ▶ **Principale** : quel est l'effet de l'exposition aux AINS sur la stabilité du traitement par médicament antihypertenseur ?
- ▶ **Secondaire** : existe-t-il un effet attribuable aux interactions médicamenteuses AINS/antihypertenseur ?

1.2. Présentation du travail

a. Contexte

L'association des AINS avec les antihypertenseurs peut conduire à une augmentation de la pression sanguine artérielle chez l'hypertendu traité. Cet effet est variable selon la classe d'antihypertenseur utilisée. Cet effet indésirable n'était retrouvé que rarement dans la publication n°1 explorant les données de la BNPV.

Afin d'apprécier de façon indirecte ce risque en population, nous avons voulu explorer l'impact des AINS sur la gestion du traitement de l'hypertension artérielle au sein d'une large population. L'hypothèse de travail était la suivante : l'effet pro-hypertensif des AINS peut être identifié et contrôlé de deux manières, soit par l'arrêt de l'AINS (si le prescripteur identifie cet effet indésirable médicamenteux), soit par une intensification du traitement antihypertenseur (si l'effet indésirable médicamenteux n'est pas identifié, ou si le maintien de l'AINS est jugé nécessaire).

b. Objectifs

Déterminer si l'exposition aux AINS entraînait une intensification du traitement antihypertenseur, et si cet effet potentiel variait selon le type d'antihypertenseur utilisé.

c. Méthodes

Nous avons mené une étude pharmaco-épidémiologique au sein d'une cohorte historique de sujets hypertendus, naïfs d'AINS, stabilisés avec leur traitement antihypertenseur, extraits de la base de données de remboursement de l'Assurance-Maladie, échelon régional Midi-Pyrénées entre le 1er Avril 2005 et le 1er Avril 2006. La durée maximale du suivi était de 4 ans.

Le critère de jugement principal (intensification du traitement antihypertenseur) était défini par l'ajout d'un nouvel antihypertenseur par rapport au mois précédent. L'analyse statistique a été effectuée par un modèle de Cox, en considérant les expositions médicamenteuses comme des variables dépendantes du temps. Dans le modèle final, nous avons testé systématiquement les interactions entre les AINS et les différentes classes d'antihypertenseurs.

d. Résultats

Parmi les 5 710 sujets de la cohorte, 2 399 ont eu une intensification de leur traitement antihypertenseur. Les intensifications de traitement antihypertenseur était plus fréquentes sous AINS (RR : 1,34 ; IC 95% : 1,05 à 1,71) et plus particulièrement sous diclofénac (RR : 1,79 ; IC 95% : 1,15 à 2,78) et piroxicam (RR : 2,02 ; IC 95% : 1,09 à 3,77). Il existait des interactions significatives entre les AINS et IEC (RR : 4,09 ; IC 95% : 2,02 à 8,27) et entre les AINS et les ARA II (RR : 3,62 ; IC 95% : 1,80 à 7,31), mais pas avec les autres antihypertenseurs.

e. Conclusion

L'exposition aux AINS conduit à des intensifications plus fréquentes du traitement antihypertenseur, en particulier chez les patients traités par les IEC ou les ARA II. Les inhibiteurs du SRAA devraient être évités lorsque l'utilisation d'AINS est jugée nécessaire.

1.3. Publication

Eur J Clin Pharmacol (2012) 68:1533–1540
DOI 10.1007/s00228-012-1283-9

PHARMACOEPIDEMOLOGY AND PRESCRIPTION

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study

Jean-Pascal Fournier · Agnès Sommet · Robert Bourrel · Stéphane Oustric · Atul Pathak · Maryse Lapeyre-Mestre · Jean-Louis Montastruc

Received: 12 December 2011 / Accepted: 20 March 2012 / Published online: 15 April 2012
© Springer-Verlag 2012

Abstract

Purpose Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are known to antagonize the effects of antihypertensive drugs, and these associations can lead to an increase in arterial blood pressure. However, the impact of NSAIDs on hypertension treatment management in large-scale populations remains poorly evaluated. We examined whether the introduction of NSAID into the treatment regimen

would induce an intensification of hypertension treatment (defined as the introduction of a new antihypertensive drug). **Methods** We conducted a cohort study involving 5,710 hypertensive subjects included in the French health insurance system database who had been treated and stabilized with their antihypertensive therapy and not exposed to any NSAID between 1 April 2005 and 1 April 2006. The maximum follow-up duration was 4 years.

Results Adjusted hazard ratios (HR) for hypertension treatment intensification were 1.34 [95% confidence interval (CI) 1.05–1.71] for NSAIDs in general, 1.79 (95% CI 1.15–2.78) for diclofenac and 2.02 (95% CI:1.09–3.77) for piroxicam. There were significant interactions between NSAIDs and angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs; HR 4.09, 95% CI 2.02–8.27) or angiotensin receptor blockers (ARBs; HR3.62, 95% CI 1.80–7.31), but not with other antihypertensive drugs.

Conclusions Exposure to NSAIDs leads to an intensification of hypertension treatment, especially in patients treated with ACEIs or ARBs. Renin–angiotensin system blockers should be avoided whenever NSAIDs are prescribed.

Keywords Anti-inflammatory agents · non-steroidal · Antihypertensive agents · Cohort studies · Drug interactions · Insurance, health, reimbursement · Pharmacoepidemiology

J.-P. Fournier (✉) · A. Sommet · A. Pathak · M. Lapeyre-Mestre · J.-L. Montastruc
Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique,
Faculté de Médecine, Université Paul Sabatier,
37 allées Jules Guesde,
31000, Toulouse, France
e-mail: jean-pascal.fournier@univ-tlse3.fr

J.-P. Fournier · A. Sommet · M. Lapeyre-Mestre · J.-L. Montastruc
INSERM, UMR1027,
Toulouse, France

J.-P. Fournier · S. Oustric
Département Universitaire de Médecine Générale,
Faculté de Médecine, Université Paul Sabatier,
Toulouse, France

A. Sommet · A. Pathak · M. Lapeyre-Mestre · J.-L. Montastruc
Service de Pharmacologie Clinique, Centre Midi-Pyrénées de
Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Information
sur le Médicament, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse,
Toulouse, France

R. Bourrel
Direction Régionale du Service Médical Midi-Pyrénées
(CNAMTS),
Toulouse, France

A. Pathak
INSERM UMR1048,
Toulouse, France

Introduction

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can antagonize the effects of antihypertensive drugs by inhibiting cyclooxygenase (COX) and prostaglandin synthesis [1, 2]. This can lead to an increase in arterial blood pressure, as has been fully described in several clinical trials and meta-

analyses [3], and partly explain the increase in cardiovascular morbidity and mortality associated with this class of drugs. This risk has been underscored by several “dear doctors letters” sent by European Medicines Agency to all potential prescribers in recent years [4].

The increase in blood pressure can be limited by hypertension treatment intensification (addition of a new antihypertensive or increase in dosage) [5, 6]. The effect of intensifying hypertension treatment has also been suggested to be beneficial for patients with suboptimal adherence [7]. Several studies have demonstrated that the main factors leading to hypertension treatment intensification among uncontrolled patients are systolic and diastolic blood pressure, respectively [8–11]. Blood pressure levels remains the main target in hypertension treatment management.

The impact of NSAIDs on hypertension treatment management in large-scale populations remains poorly evaluated. Identification and quantification of the potential association between NSAIDs and hypertension treatment intensification could increase the awareness of doctors and patients and lead to changes in prescribing patterns. Thus, we conducted a cohort study on subjects treated and stabilized with their antihypertensive drugs to investigate if the introduction of NSAIDs into their treatment regimen could induce an intensification of their antihypertensive therapeutic regimen.

Methods

Study design

This study is a pharmacoepidemiological retrospective cohort study.

Data sources

In France, a publicly funded healthcare system covers all of the population. The French health insurance system database collects information on the French population and categorizes this information into four categories: demographic characteristics of users, characteristics of health professionals, data concerning health facilities and reimbursement data (drug, laboratory, radiology, medical acts) [12]. For the category drug dispensing, the database contains information on the date of dispensing, quantity of dispensed drug expressed in defined daily doses (DDDs), and prescriber. Drugs are classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical system [13]. Only information on drugs prescribed and reimbursed by the French health system are recorded in the database (thus excluding drugs not reimbursed, delivered during hospitalizations or sold over-the-counter).

Study population

We extracted a random sample (sample rate: 5%, as provided by the French health insurance system database) of adults living in the Midi-Pyrénées area (2,600,000 inhabitants) between 1 April 2005 and 1 April 2006 and having at least two reimbursements of the same antihypertensive drug during this period; individuals receiving any NSAID (including topical, injectable and oral forms) during this period were excluded. Antihypertensive drugs included beta-blocking agents, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin receptor blockers (ARBs), diuretics (except eplerenone), calcium channel blockers (except bepridil) and other drugs (centrally acting antihypertensive drugs, minoxidil and dihydralazine). Fixed combinations were analyzed as separate drugs. Patients undergoing an intensification of their hypertension treatment in the 6 months before inclusion (between 1 October 2005 and 1 April 2006) were excluded. Inclusion in the study was determined on 1 April 2006 for all patients, and the maximal follow-up was 4 years (until 31 March 2010). Patients were considered lost to follow-up when there was no drug reimbursement for more than 3 months. Data were extracted and analyzed anonymously in conformity with the French Law of Privacy [14].

Drugs and morbidity

For each patient, exposure to each antihypertensive drug was defined as the period between the first and the last month of reimbursement for this drug. For NSAIDs, exposure started on the first reimbursement date. The duration of NSAID treatment was estimated from the number of DDDs, corresponding by definition to the number of days under treatment. In the case of overlapping NSAID reimbursements, we extended the treatment duration with the number of overlapping days. Only exposure to oral and injectable NSAIDs marketed in France during the period of study were taken into account. Topical NSAIDs (gels and ophthalmic solutions) were excluded from the analysis.

Several drugs (platelet aggregation inhibitors, blood glucose lowering drugs, lipid modifying agents and antineoplastic and immunomodulating agents) were used as proxies of comorbidities. Cardiovascular morbidity was defined by the number of cardiology consultations and hospitalizations during the 6 months before inclusion.

Outcome measure

The most recent guidelines recommend the use of several antihypertensive drugs to achieve the blood pressure target rather than increasing doses of previously used drugs [5, 6]. Thus, we defined the primary outcome of our study

(hypertension treatment intensification) as the introduction of a new antihypertensive drug into the treatment regimen compared to the previous month.

Statistic methods

Kaplan–Meier curves were used to illustrate the time to an event according to exposure. We used the Cox proportional hazard regression model, including exposure to drugs of interest as time-dependent covariates (model 1). The model was then adjusted (model 2) for potential confounding factors, associated with the outcome in univariate analysis (log-rank test, $p < 0.2$). The potential confounding factors considered were age, gender, antihypertensive classes and comorbidities. In the final model (model 3), we tested all potential NSAID/antihypertensive drug interactions. For the analysis, $p < 0.05$ was considered to be statistically significant. Statistical analyses were performed using Stata[®] ver. 11.0 (Sata-Corp LP, College Station, TX).

Results

A sample of 6,983 patients who met the selection criteria was extracted from the French health insurance system database; of these, 1,273 were excluded (Fig. 1). Baseline characteristics of the 5,710 patients included in the study cohort are shown in Table 1. During the study period, 2,492 subjects (43.6%) had at least one NSAID reimbursement. Among these, 1,193 subjects (47.9%) were exposed to more than one NSAID (maximum 8) during the follow-up. In comparison with those unexposed to NSAIDs during the same period, these patients were younger and had less

cardiovascular morbidity. The characteristics of the antihypertensive drugs used at baseline are shown in Table 1, and the duration of treatment for each specific NSAID is listed in Table 2.

Cox proportional hazard analyses

During the follow-up, a new antihypertensive drug was reimbursed to 2,399 patients (incidence rate 165.1 per 1,000 person-years). Exposure to NSAIDs [adjusted hazard ratio (HR) 1.34, 95% confidence interval (CI) 1.05–1.71; $p = 0.020$] was associated with more antihypertensive treatment intensifications. Diclofenac (adjusted HR 1.79, 95% CI 1.15–2.78; $p = 0.010$) and piroxicam (adjusted HR 2.02, 95% CI 1.09–3.77; $p = 0.026$) were the only specific NSAIDs associated with the outcome in the multivariate analysis (Table 2).

Interactions between NSAIDs and antihypertensive drugs

There were statistically significant interactions between NSAIDs and ACEIs or ARBs, but not with other antihypertensive drugs (Table 3). HR associated with NSAID exposure decreased when these two interactions were taken into account. Similar interactions were found for diclofenac and piroxicam (data not shown).

Discussion

The aim of our study was to evaluate the association between NSAIDs and hypertension treatment intensification in a population of treated patients who were unexposed to

Fig. 1 Selection of the cohort sample of 6,001 subjects. NSAIDs Non-steroidal anti-inflammatory steroids

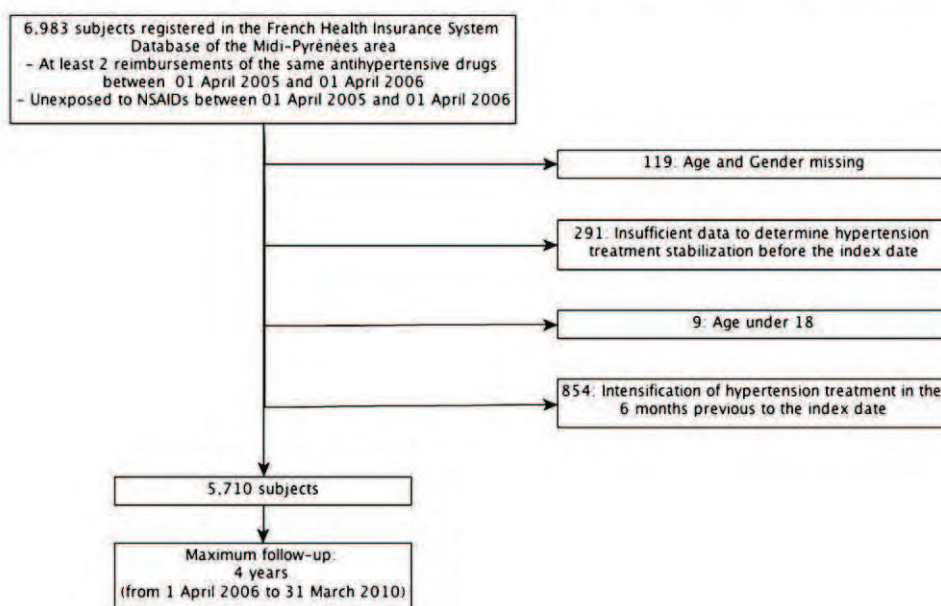


Table 1 Characteristics of the cohort according to exposure group

Characteristics	No NSAID ^d	NSAIDs
Number of subjects, <i>n</i>	3,218	2,492
Median age (IQR), years	74.1 (64.0–81.3)	68.3 (58.3–76.4)*
Gender (female)	1,541 (47.9)	1,155 (46.3)
Drug exposure		
Platelet aggregation inhibitors ^b	980 (30.4)	658 (26.4) §
Blood glucose lowering drugs ^b	594 (18.5)	444 (17.8)
Lipid modifying agents ^b	1,339 (41.6)	1,189 (47.7) §
Antineoplastic and immunomodulating agents ^b	97 (3.0)	56 (2.2)
Number of antihypertensive drugs		
1	1,145 (35.6)	973 (39.0) §
2	1,197 (37.2)	921 (37.0)
More than 2	876 (27.2)	598 (24.0) §
Antihypertensive classes ^c		
Diuretics	1,762 (54.7)	1,251 (50.2) §
Beta-blocking agents	1,191 (37.0)	986 (39.6) §
Calcium channel blockers	1,049 (32.6)	726 (29.1) §
ARBs	1,011 (31.4)	773 (31.0)
ACEIs	931 (28.9)	661 (26.5) §
Alpha blocking agents	74 (2.3)	53 (2.1)
Other antihypertensives	128 (4.0)	72 (2.9) §
Cardiovascular morbidity		
One cardiology consultation and more ^d	266 (8.3)	156 (6.3) §
One cardiology hospitalization and more ^d	58 (1.8)	18 (0.7) §

*Statistically significant difference with the group unexposed to NSAID ($p < 0.05$), Mann–Whitney test; § statistically significant difference with the no-NSAID group ($p < 0.05$), chi-square test

IQR, interquartile range; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs

Data are presented as the number, with the percentage given in parenthesis unless otherwise stated

^a NSAIDs included: arylcarboxylic acids (aceclofenac, alminoprofen, diclofenac, etodolac, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, nabumetone, tiaprofenic acid), oxicams (meloxicam, piroxicam, tenoxicam), coxibs (celecoxib), acetylsalicylic acid (excluding anti-platelet dose) and others (indometacin, sulindac, phenylbutazone, nimesulide, mefenamic acid, morniflumate, niflumic acid)

^b According to Anatomical Therapeutic Chemical classification

^c ARBs, Angiotensin receptor blockers; ACEIs, angiotensin converter enzyme inhibitors; other antihypertensives: centrally acting antihypertensives, minoxidil and dihydralazine

^d In the 6 months before inclusion

NSAIDs for at least 1 year. Our results show that the use of NSAIDs in general (and diclofenac and piroxicam in particular) was associated with an increased number of antihypertensive treatment intensifications. This study underlines the importance of NSAID interactions in clinical practice with two specific pharmacological classes: ACEIs and ARBs.

To the best of our knowledge, our study is the first to show the clinical impact of NSAID exposure in arterial hypertension management as all the previous studies have only investigated the consequences on the level of arterial blood pressure. The meta-analysis of Johnson et al. [15] found that NSAID exposure increases blood pressure by 5.4 mm Hg (95% CI 1.2–9.6 mm Hg) in previously controlled hypertensive subjects. Pope et al.

[16] found an increase in blood pressure in the range 3.5–6.2 mm Hg for indomethacin, naproxen or piroxicam. Even if this increase in blood pressure appears to be slight, our study suggests it has a significant clinical impact in daily practice.

In our study, diclofenac and piroxicam were the only NSAIDs statistically associated with hypertension treatment intensification. Pope et al. [16] demonstrated that piroxicam is the NSAID associated with the greatest increase in blood pressure (+6.2 mm Hg; 95% CI, 0.8–11.5 mm Hg). The effects of piroxicam in hypertension management can be explained by its longer half-life compared to other NSAIDs [17]. The association found for diclofenac in our study needs to be explored in future

Table 2 NSAIDs and outcome according to exposure group

NSAIDs	Number of subjects	Treatment duration (days) ^a	Exposure time (person-years)	Number of intensifications of hypertension treatment	Incidence rate (per 1,000 person-years)	HR ^b univariate	<i>p</i>	HR adjusted ^c	<i>p</i>
Not exposed	5,710	1,021 (15–1,461)	14,122	2,333	165.2	1	–	1	–
NSAIDs (all)	2492	34 (1–1,227)	409.1	66	161.3	1.29 (1.01–1.65)	0.039*	1.34 (1.05–1.71)	0.020*
Ibuprofen	831	21 (1–322)	64.3	5	77.8	0.90 (0.37–2.16)	0.813	–	–
Ketoprofen	678	31 (1–658)	65.9	13	197.3	1.37 (0.80–2.37)	0.254	–	–
Diclofenac	666	30 (1–605)	75.5	20	264.7	1.84 (1.18–2.87)	0.006*	1.79 (1.15–2.78)	0.010*
Piroxicam	485	30 (1–281)	41.1	10	243.5	1.90 (1.02–3.54)	0.042*	2.02 (1.09–3.77)	0.026*
Naproxen	220	30 (1–245)	19.0	2	105.2	0.72 (0.18–2.87)	0.638	–	–

**p* < 0.05

HR, Hazard ratio

^a Data given as the median (days), with the minimum–maximum given in parenthesis^b Determined by univariate analysis, with the 95 % confidence interval (CI) given in parenthesis^c Adjusted for age, exposure to platelet aggregation inhibitors, lipid modifying agents, antincoagulant and immunomodulating agents, NSAIDs and different classes of antihypertensive drugs

studies as we do not have specific explanations for this result. Nevertheless, our data suggest that prescriptions of NSAIDs in hypertensive patients should be carefully weighed. If necessary, ibuprofen and naproxen seem to be the safer NSAIDs for hypertension treatment management. One should keep in mind that if paracetamol is considered to be the safer alternative, its potential for increasing the blood pressure is also currently under discussion [18].

Our analysis shows that the association between NSAIDs and hypertensive treatment intensification in model 2 is mainly explained by statistical interactions with ACEis or ARBs (model 3). These statistical interactions can be supported by the pharmacodynamic properties of NSAIDs. By inhibiting renal prostaglandin synthesis, NSAIDs induce vasoconstriction of the afferent renal arterioles. Reduction in renal blood flow leads to activation of the renin–angiotensin system, thus antagonizing the effects of ACEis and ARBs. This in turn can lead to an increase in arterial blood pressure, thereby explaining the need for intensification of the antihypertensive treatment. An increase in arterial blood pressure has been observed in patients treated by ACEis or ARBs when exposed to NSAIDs [19–21]. The lack of a statistically significant interaction found with beta-blocking agents could be due to the multifactorial origin of their antihypertensive effect [22], although in one study NSAIDs were found to reduce the blood pressure effects of beta-blocking agents [15]. A similar explanation has been proposed for the lack of interaction found with diuretics (previously described with traditional NSAIDs [15] or coxibs [23]).

A number of pharmacoepidemiological studies have evaluated the cardiovascular risk associated to NSAIDs in coronary disease [24, 25] or heart failure [26, 27]. A recent review of population-based observational studies attempted to evaluate the cardiovascular safety of NSAIDs [28]. The authors came to the conclusion that naproxen and low-dose ibuprofen seemed to be the least harmful NSAIDs in this clinical context; in contrast, diclofenac (both in high and low doses) was associated with the greatest increase in risk. Our data confirm that ibuprofen and naproxen should be preferred to diclofenac (and to a certain extent to piroxicam) in hypertensive patients.

To the best of our knowledge, potential interactions with antihypertensive drugs were not taken into account in these earlier studies. Therefore, these interactions (and especially those with ACEis and ARBs) could explain the discrepancies observed across studies, particularly in heart failure. Further investigations are required to evaluate the clinical impact of NSAID interactions with antihypertensive drugs, particularly on cardiovascular morbidity and mortality.

Table 3 Hazard ratios for intensification^a of hypertension treatment associated with NSAID exposure (univariate, adjusted and adjusted with interactions models)

Factors	Model 1: univariate HR	<i>p</i> value	Model 2: adjusted HR ^b	<i>p</i> value	Model 3: adjusted with interactions HR ^b	<i>p</i> value
NSAIDs	1.29 (1.01–1.65)	0.039*	1.34 (1.05–1.71)	0.020	0.40 (0.20–0.80)	0.010
NSAIDs: diuretics					0.98 (0.53–1.84)	0.962
NSAIDs: beta-blocking agents					1.07 (0.65–1.77)	0.776
NSAIDs: calcium channel blockers					1.08 (0.66–1.77)	0.754
NSAIDs: ARBs					3.62 (1.80–7.31)	<0.001*
NSAIDs: ACEIs					4.09 (2.02–8.27)	<0.001*
NSAIDs: alpha blocking agents					0.40 (0.06–2.96)	0.373
NSAIDs: other antihypertensives					1.44 (0.45–4.70)	0.538

**p* < 0.05

Data for the models are presented as the HR, with the 95 % CI in parenthesis

ARBs, Angiotensin receptor blockers; ACEIs, angiotensin converter enzyme inhibitors; Other antihypertensives: centrally acting antihypertensives, minoxidil and dihydralazine

^a Defined as the introduction of a new antihypertensive drug^b Adjusted for age, exposure to platelet aggregation inhibitors, lipid modifying agents, antineoplastic and immunomodulating agents, NSAIDs and different classes of antihypertensives

Strengths and limitations

The main strength of our study is the representativeness of our cohort. The main characteristics of our cohort (specifically prevalence of use of antihypertensive drugs) are similar to those presented by the French National Healthcare System in a recent report on hypertensive treatment in France [29], with the exception of age and gender proportion (our study included younger subjects and fewer women). These differences could be explained by our selection of subjects unexposed to NSAIDs for 1 year, which would result in the exclusion of relatively more women and elderly patients as the elderly are more likely to be chronically on NSAIDs [30]. Moreover, Fosbøl et al. [31] found that people treated for more than 3 consecutive months were more frequently women (59.4 vs. 49.0% for people treated less than 3 months) and older (mean age 51.6 years vs. 41.4).

The French health insurance database has already been efficiently used in several pharmacoepidemiological studies [12]. Indeed, reimbursement data have been found to be highly correlated with drug consumption, especially for chronically used drugs [32]. However, as for any automated generated database, its use implies certain limitations [33]. This is an administrative reimbursement database, and thus we had only information on total drug doses delivered to patients—and not on daily-prescribed doses. In terms of NSAID exposure, we chose an average dose of 1 DDD, which corresponds to the anti-inflammatory activity of these drugs. However, some NSAIDs (ibuprofen, aspirin) can be used at smaller doses

(analgesic effect), which could affect the validity of the results for these drugs. A second limitation is that we did not have access to morbidity data nor the indications for the initiation of NSAID treatment. The disease necessitating the prescription of a NSAID could alone be a condition interfering with antihypertensive treatment management. Moreover, exposure to ibuprofen may have been underestimated, as this specific NSAID (as aspirin) can be sold over-the-counter in France. Self-medication with reimbursed NSAIDs is also not recorded in the database. Finally, as the database does not associate drug reimbursements with their medical indications, it was not possible to assess if the drugs investigated were used only for arterial hypertension—and not for other cardiovascular diseases (e.g. chronic heart failure). To ensure the robustness of our results, we performed the analysis on the subgroup of patients treated with only one antihypertensive drug; similar associations were found (Table 4), although some of these were no longer statistically significant due to an insufficient sample size.

Our main outcome was defined by the addition of a new antihypertensive drug, and therefore we could have captured switches in antihypertensive drugs (regardless of their indication: inefficacy, onset of adverse drug reactions or if the prescriber identified the potential risk of interaction) if the patients discontinued their antihypertensive treatment for a few days. Moreover, hypertension treatment intensification could in fact be related to a worsening of a cardiovascular disease (e.g. heart failure, as explained above). Thus, we performed a second analysis with a stricter outcome (addition of a new

Table 4 Sensitivity analyses: HR for analyses within the group of patients treated with only one antihypertensive at inclusion, and a stricter outcome^a

Change made in model	Model 1: univariate HR	p value	Model 2: adjusted HR ^b	p value	Model 3: adjusted with interactions HR ^b	p value
Patients treated with only one antihypertensive at inclusion	NSAIDs	1.13 (0.73–1.73)	0.592	NSAIDs	1.18 (0.76–1.84)	0.456
				NSAIDs: ARBs	0.43 (0.14–1.35)	0.151
Stricter outcome	NSAIDs	1.16 (0.86–1.56)	0.352	NSAIDs	0.32 (0.13–0.76)	0.010
				NSAIDs: ARBs	4.02 (1.68–9.60)	0.002
				NSAIDs: ACEIs	5.07 (2.12–12.12)	0.000

Data for the models are presented as the HR, with the 95 % CI in parenthesis

^a Stricter outcome was the addition of a new antihypertensive with maintenance for at least 1 month

^b Adjusted for age, exposure to platelet aggregation inhibitors, lipid modifying agents, antineoplastic and immunomodulating agents, NSAIDs and different classes of antihypertensives

antihypertensive with maintenance for at least 1 month); similar results were found in the final model with interactions (Table 4). We were able to identify intensifications of antihypertensive treatment corresponding only to an increase in dosage of antihypertensive drugs. However, a recent study carried out in the same area among general practitioners found that the addition of a new antihypertensive drug was the main therapeutic option chosen when an intensification of antihypertensive treatment was considered to be necessary [34], which suggests that our main outcome reflects the reality of clinical practice.

Conclusions

The results of this observational study highlight the impact of NSAIDs in arterial hypertension management. They also underline the importance of their interactions with ACEIs or ARBs since patients treated with ACEIs or ARBs are more likely to receive a treatment intensification when exposed to NSAIDs. One practical implication is that patients treated or in need of NSAIDs would preferentially require antihypertensive drugs not interfering with the renin–angiotensin system. Further studies are necessary to evaluate the consequences of NSAID interactions with ACEIs or ARBs on cardiovascular morbidity and mortality.

Acknowledgments Jean-Pascal Fournier was a beneficiary of the “Année-Recherche” funding of the French Ministry of Research and Education (Faculty of Medicine, University of Toulouse, France). The authors thank Carole Suarez of the Health Insurance System of Midi-Pyrénées for her kind help during the data extraction, and Jane Phillips and Julie Dupouy for corrections of the manuscript.

Competing interests None.

References

- Olyaei AJ, Whelton A, Sturmer T, Porter GA (2008) Non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: de Broe ME, Porter GA (eds) Clinical nephrotoxins: renal injury from drugs and chemicals, 3rd edn. Revue Prescrire, Paris, pp 419–457
- Maas R, Böger RH (2003) Antihypertensive therapy: special focus on drug interactions. *Expert Opin Drug Saf* 2(6):549–579
- Snowden S, Nelson R (2011) The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in hypertensive patients. *Cardiol Rev* 19(4):184–191
- European Medicines Agency/Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP) (2011) European Medicines Agency starts new review of cardiovascular risks of non-selective NSAIDs. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/10/WC500116887.pdf Accessed 05 Nov 2011

5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ (2003) The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289(19):2560–2572, 21
6. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HAS, Zanchetti (2007) A 2007 ESH-ESC Practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 25(9):1751–1762
7. Rose AJ, Berlowitz DR, Manze M, Orner MB, Kressin NR (2009) Intensifying therapy for hypertension despite suboptimal adherence. *Hypertension* 54(3):524–529
8. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Friedman RH, Glickman M, Kader B, Moskowitz MA (1998) Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 339(27):1957–1963
9. Hicks PC, Westfall JM, Van Vorst RF, Bublitz Emsermann C, Dickinson LM, Pace W, Parnes B (2006) Action or inaction? Decision making in patients with diabetes and elevated blood pressure in primary care. *Diabetes Care* 29(12):2580–2585
10. Bolen SD, Samuels TA, Yeh H-C, Marinopoulos SS, McGuire M, Abuid M, Brancati FL (2008) Failure to intensify antihypertensive treatment by primary care providers: a cohort study in adults with diabetes mellitus and hypertension. *J Gen Intern Med* 23(5):543–550
11. Oliveria SA, Lapuerta P, McCarthy BD, L'Italien GJ, Berlowitz DR, Asch SM (2002) Physician-related barriers to the effective management of uncontrolled hypertension. *Arch Intern Med* 162(4):413–420
12. Martin-Latry K, Bégau B (2010) Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 19(3):256–265
13. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2011) ATC/DDD Index 2011. Available at: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/. Accessed 5 Nov 2011
14. Le Gouvernement Francais (1978) Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Available at: <http://www.legifrance.gouv.fr/>. Accessed 05 Nov 2011
15. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO (1994) Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 121(4):289–300
16. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT (1993) A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 153(4):477–484
17. Olkkola KT, Brunetto AV, Mattila MJ (1994) Pharmacokinetics of oxicam nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Clin Pharmacokin* 26(2):107–120
18. Sudano I, Flammer AJ, Périat D, Enseleit F, Hermann M, Wolfrum M, Hirt A, Kaiser P, Hurlimann D, Neidhart M, Gay S, Holzmeister J, Nussberger J, Mocharla P, Landmesser U, Haile SR, Corti R, Vanhoutte PM, Lüscher TF, Noll G, Ruschitzka F (2010) Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation* 122(18):1789–1796
19. Wilson SL, Poulter NR (2006) The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other commonly used non-narcotic analgesics on blood pressure level in adults. *J Hypertens* 24(8):1457–1469
20. Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL, Barr E, Gazdick L, Fletcher C, DeLuca P, Demopoulos L (2000) Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension* 36(3):461–465
21. Fogari R, Zoppi A, Carretta R, Veglio F, Salvetti A (2002) Effect of indomethacin on the antihypertensive efficacy of valsartan and lisinopril: a multicentre study. *J Hypertens* 20(5):1007–1014
22. Manrique C, Giles TD, Ferdinand KC, Sowers JR (2009) Realities of newer beta-blockers for the management of hypertension. *J Clin Hypertens* 11(7):369–375
23. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG (2002) Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > or =65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 90(9):959–963, 1
24. Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR (2002) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 359(9301):118–123
25. Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, Folke F, Hansen ML, Schramm TK, Sørensen R, Rasmussen JN, Andersen SS, Abildstrom SZ, Traerup J, Poulsen HE, Rasmussen S, Køber L, Torp-Pedersen C (2009) Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clin Pharmacol Ther* 85(2):190–197
26. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbøl EL, Sørensen R, Folke F, Buch P, Gadsbøll N, Rasmussen S, Poulsen HE, Køber L, Madsen M, Torp-Pedersen C (2009) Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 169(2):141–149, 26
27. Mangoni AA, Woodman RJ, Gaganis P, Gilbert AL, Knights KM (2010) Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of incident myocardial infarction and heart failure, and all-cause mortality in the Australian veteran community. *Br J Clin Pharmacol* 69(6):689–700
28. McGettigan P, Henry D (2011) Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 8(9):e1001098
29. Samson S, Ricordeau P, Pépin S (2007) Hypertension artérielle et facteurs de risque associés: évolutions des traitements entre 2000 et 2006. *Points Repère* 10:1–8
30. Rossignol M, Abouelfath A, Lassalle R, Merlière Y, Droz C, Bégau B, Depont F, Moride Y, Blin P, Moore N, Fourrier-Réglat A (2009) The CADEUS study: burden of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) utilization for musculoskeletal disorders in blue collar workers. *Br J Clin Pharmacol* 67(1):118–124
31. Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, Abildstrom SZ, Hansen ML, Schramm TK, Folke F, Sørensen R, Rasmussen JN, Køber L, Madsen M, Torp-Pedersen C (2008) The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 17(8):822–833
32. Noize P, Bazin F, Dufouil C, Lechevallier-Michel N, Ancelin M-L, Dartigues J-F, Tzourio C, Moore N, Fourrier-Réglat (2009) A Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 18(4):310–319
33. Takahashi Y, Nishida Y, Asai S (2012) Utilization of health care databases for pharmacoepidemiology. *Eur J Clin Pharmacol* 68:123–129. doi:10.1007/s00228-011-1088-2
34. Nicodème R, Albessard A, Amar J, Chamontin B, Lang T (2009) Poor blood pressure control in general practice: in search of explanations. *Arch Cardiovasc Dis* 102(6–7):477–483

2. Discussion de la publication n°2

2.1. Quel est l'effet de l'exposition aux AINS sur la stabilité du traitement par médicament antihypertenseur ?

Nous avons montré dans la publication n°2 que l'exposition aux AINS chez des sujets traités par antihypertenseurs s'associait à des intensifications plus fréquentes du traitement antihypertenseur définies comme des ajouts d'un nouveau médicament antihypertenseur.

Notre approche a été limitée par de nombreux facteurs. Nous allons les discuter dans cette section.

a. Limites de la publication n°2

Une approche « idéale » de pharmaco-épidémiologie permet d'évaluer de façon valide les expositions médicamenteuses et leur éventuelle association à des événements cliniques, aigus ou chroniques.

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de base de données automatisée de soins primaires française permettant ce type d'approche.

Les bases de données de remboursement de l'Assurance-Maladie permettent d'évaluer les expositions médicamenteuses dans de larges populations [Martin-Latry 2010]. Les données de morbidité enregistrées sont limitées aux données de certaines affections chroniques (accessibles par le biais de l'enregistrement des Affections de Longue Durées). Certains enregistrements d'événements aigus conduisant à hospitalisation sont accessibles via les données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), mais n'étaient pas accessibles par l'Échelon Régional de la CNAM-TS Midi-Pyrénées à l'époque de notre étude.

Il est donc nécessaire dans ce type de base de données, de proposer une approche par la définition de *proxy*. Pour les données de morbidité chronique, la construction de *proxy* est classiquement de choisir des expositions médicamenteuses spécifiques d'une pathologie (ex :

exposition à un hypoglycémiant pour le diabète, exposition à un agoniste dopaminergique pour la maladie de Parkinson).

Pour les événements cliniques aigus, la définition d'un *proxy* repose sur des hypothèses imparfaites, qui sont une limite importante à la portée des résultats de l'étude.

Dans le cas de la publication n°2, nous avons fait les hypothèses suivantes :

- Les AINS peuvent entraîner une majoration de la pression sanguine artérielle.
- Si l'origine médicamenteuse de la majoration de la pression sanguine artérielle est identifiée, l'AINS peut être arrêté, et la pression sanguine artérielle se normaliser. Dans le cas contraire, la majoration de la pression sanguine artérielle sera identifiée et traitée si nécessaire par une intensification du traitement médicamenteux antihypertenseur.
- Cette intensification du traitement antihypertenseur peut être de deux types : ajout d'un nouveau médicament antihypertenseur ou majoration de dose d'un médicament antihypertenseur.

De précédentes études de pharmaco-épidémiologie avaient déjà utilisé des critères d'intensification thérapeutique en utilisant des bases de remboursement automatisées [Kogut 2004].

Notre démarche initiale était de définir un critère de jugement « intensification du traitement antihypertenseur » incluant ces deux modalités. Du fait de limites dans la capacité d'extraction du serveur de l'Échelon Régional de la CNAM-TS Midi-Pyrénées, nous n'avons pu obtenir les doses délivrées des médicaments antihypertenseurs uniquement agrégées par patient et par mois. Il ne nous était plus possible de mesurer les majorations par augmentation de dose de façon automatisée.

Deux autres facteurs limitent notre analyse : comme expliqué dans le dernier paragraphe de la discussion de la publication n°2, une définition initiale insuffisamment stricte de notre critère de jugement a entraîné la possibilité d'inclure des *switches* de traitement antihypertenseur (remplacement d'un médicament antihypertenseur par un autre). L'analyse de sensibilité réalisée à la demande des relecteurs sur un critère de jugement plus

strict (ajout d'un nouveau médicament antihypertenseur et maintien du nouveau médicament antihypertenseur et de l'ancien médicament antihypertenseur le mois suivant) a entraîné une perte de puissance statistique (table 4), même si l'association entre l'exposition aux AINS et l'intensification du traitement antihypertenseur tendait à être similaire. Enfin, Saint-Lary *et al.* ont récemment montré que 12,8% des sujets français exposés à un médicament antihypertenseur et suivis en médecine générale sont traités pour une indication autre que l'hypertension artérielle (ex : insuffisance cardiaque, migraine...) [Saint-Lary 2012]. Notre critère de jugement a donc pu enregistrer des événements différents, tels que des aggravations d'insuffisance cardiaque associées aux AINS [Gislason 2009], qu'elles soient médiées ou non par une majoration de la pression sanguine artérielle.

Au total, le critère de jugement tel que défini dans notre étude « intensification par ajout d'un nouvel antihypertenseur » est probablement plus un *proxy* d'une « perturbation » du traitement, plus que d'une réelle majoration de la pression sanguine artérielle.

b. Évaluation de l'exposition aux AINS sur les bases de données automatisées : problématique de la séquence temporelle

Dans la publication n°2, nous avons fait l'hypothèse que les patients étaient exposés de façon systématique à une dose quotidienne d'1 Defined Daily Dose (DDD), immédiatement après la délivrance de l'AINS. Nous avons choisi cette définition utilisée classiquement en pharmaco-épidémiologie, mais qui n'est pas forcément le reflet de la consommation d'AINS par les patients au quotidien. Celle-ci est plus probablement plus complexe avec des profils d'utilisation différents selon les AINS, les pathologies d'indication, et les caractéristiques des patients.

A titre d'exemple, les sujets atteints de polyarthrite consommeraient les AINS de façon plus continue, et à plus haute doses (>0,5 DDD/jour sur un an, qualifiés de *heavy users*) que les autres [Helin-Salmivaara 2003]. De même, l'utilisation d'AINS est plus souvent chronique et continue chez les sujets les plus âgés, travaillant dans le milieu ouvrier, et atteints d'arthrose (comparées aux patients lombalgiques) [Rossignol 2009]. Chez ces patients, l'hypothèse d'une utilisation continue semble donc plausible. A l'inverse, chez les sujets les plus jeunes, dans les indications différentes (lombalgies, troubles

musculosquelettiques, migraines...), l'utilisation se ferait de manière plus sporadique. La possibilité d'automédication par AINS ponctuelle et très à distance de la délivrance initiale est possible, et non évaluable sur les bases de remboursements automatisés. De même, comme discuté dans la publication n°2, l'automédication par AINS acheté en vente libre (en France : aspirine ou ibuprofène) n'est pas évaluable dans les bases de remboursements, entraînant pour ces AINS une sous-estimation de l'exposition.

c. Évaluation du risque d'intensification du traitement antihypertenseur associé aux AINS dans une base de données de consultation [Aljahadhey 2012]

Depuis notre publication, Aljahadhey *et al.* ont publié une étude rétrospective de cohorte au sein des données de consultation d'un centre de santé municipal d'Indianapolis, USA [Aljahadhey 2012]. L'objectif principal de leur étude était de comparer l'évolution de la pression sanguine artérielle systolique de 1 340 patients hypertendus nouvellement exposés aux AINS, à celles de 1 340 patients contrôles exposés au paracétamol, couplés sur une score de propension. Un des objectifs secondaires était d'évaluer l'association entre l'exposition aux AINS et la survenue d'intensification du traitement antihypertenseur.

Les auteurs ont retrouvé une majoration de la pression sanguine artérielle systolique moyenne de +2 mm Hg chez les sujets exposés aux AINS (comparativement à ceux sous paracétamol). En revanche, les auteurs n'ont pas retrouvé d'association entre l'exposition aux AINS et l'intensification du traitement antihypertenseur (OR : 0,95; IC 95%, 0,84 à 1,08; p=0,4).

L'approche paraît plus proche de la pratique quotidienne : les données sont issues de médecine générale, et couplent une exposition médicamenteuse à une variable clinique (la pression sanguine artérielle systolique) et un événement clinique (l'intensification du traitement antihypertenseur). Le caractère rétrospectif permet de s'affranchir d'un éventuel biais de surveillance des praticiens du centre de santé.

Cette étude présente cependant plusieurs limites. Son caractère monocentrique en limite la portée. Le choix du critère de jugement principal est discutable : les auteurs ont choisi de se focaliser sur les modifications de la pression sanguine artérielle systolique

moyenne, excluant la pression sanguine artérielle diastolique. Le choix du comparateur (le paracétamol) est également discutable. Des auteurs évoquent la possibilité d'un effet pro-hypertensif du paracétamol [Sudano 2010], ce qui aurait pour conséquence de diminuer l'association entre l'exposition aux AINS et la majoration de la pression sanguine artérielle systolique, telle que présentée dans cette étude. Enfin, le recul maximal n'était que d'un an.

L'étude d'Aljihadhey *et al.* illustre néanmoins nos résultats de façon intéressante. Le résultat principal concernant la majoration de la pression sanguine artérielle systolique est concordant avec la littérature, avec une majoration modérée mais significative de la pression sanguine artérielle systolique. Cette majoration était plus importante chez les sujets traités par bêta-bloquant (+6mmHg) ou IEC (+3 mm Hg). En revanche, les auteurs ont retrouvé également une majoration plus importante sous Inhibiteurs Calciques (+3mmHg), non décrites dans les précédentes études.

L'absence d'association avec l'événement « intensification du traitement antihypertenseur » peut s'expliquer de deux manières :

- l'association n'est pas retrouvée dans l'étude d'Aljihadhey *et al.* du fait des limites citées plus haut,
- l'association retrouvée dans notre étude est biaisée. La définition du critère de jugement peut expliquer ce phénomène. Un biais de confusion résiduelle doit également être évoqué : nombreuses variables de morbidités absentes du modèle, absence d'ajustement sur des variables d'exposition médicamenteuses (ex : paracétamol).

Nous n'avons à l'heure actuelle aucun élément favorisant l'une ou l'autre théorie.

2.2. Existe-t-il un effet attribuable aux interactions médicamenteuses AINS/antihypertenseur?

Nous avons montré dans notre étude que les interactions entre les AINS et les IEC d'une part, et les AINS et les ARA II d'autre part, s'associaient à des intensifications plus fréquentes du traitement antihypertenseur.

Le risque relatif associé à l'exposition aux AINS est modifié et s'inverse lors de la prise en compte de ces interactions (Model 3, table 3). Nous avons effectué l'analyse des interactions par un modèle d'interaction à échelle multiplicative (classique en épidémiologie). Une analyse avec modèle d'interaction à échelle additive aurait été plus pertinente [Knol 2011]. Une validation de nos résultats par une analyse type cas-témoin nichée stratifiée sur l'exposition aux associations AINS/IEC et AINS/ARA II aurait permis d'affiner nos résultats (exploration des durées d'exposition) et d'en améliorer la robustesse.

Malgré ces limites, notre travail souligne l'importance des interactions médicamenteuses dans une étude en population. De nombreux travaux récents explorant l'impact des AINS sur la morbi-mortalité cardiovasculaire ont été publiés, sans que l'exploration de cette interaction ne soit clairement énoncée dans les publications. A l'inverse, certains auteurs évaluent systématiquement les interactions potentielles des AINS avec les antihypertenseurs, notamment dans le contexte de l'insuffisance cardiaque (*cf.* introduction).

3. Conclusion de la publication n°2

L'exposition aux AINS chez les sujets hypertendus traités s'associe à des intensifications de leur traitement antihypertenseur (par ajout d'un nouvel antihypertenseur) plus fréquentes de 30 % au sein de la base de remboursement de l'Assurance-Maladie.

L'impact des interactions des AINS avec les médicaments bloqueurs du SRAA (IEC et ARA II) semble majeur. Ces interactions nécessiteraient d'être exploré systématiquement dans les études de pharmaco-épidémiologie évaluant les risques cardiovasculaires des AINS chez les sujets exposés aux médicaments antihypertenseurs.

V. PUBLICATION N°3

1. Laboratory Monitoring of Patients Treated with Antihypertensive Drugs and Newly Exposed to Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: a Cohort Study.

JP Fournier, M Lapeyre-Mestre, A Sommet, J Dupouy, JC Poutrain and JL Montastruc

PLoS ONE 2012;7:e34187. Epub 2012 Mar 27.

1.1. Question posée

- ▶ **Principale** : le contrôle de la créatininémie recommandé par les RCP lors de l'introduction d'un AINS chez les sujets traités par IEC/ARA II/diurétiques est-il effectué ?

1.2. Présentation du travail

a. Contexte

Nous avons montré dans la publication n°1 que les interactions médicamenteuses entre les AINS et les IEC/ARA II/diurétiques avaient un impact majeur sur la survenue d'insuffisances rénales aiguës graves. Le contrôle recommandé par les RCP de la créatininémie lors de la première prescription d'AINS chez les sujets traités par ces antihypertenseurs devrait permettre de contrôler ce risque, mais son application n'a jamais été évaluée en population. De même, un contrôle éventuel de la kaliémie pourrait éviter la survenue d'hyperkaliémies sévères.

b. Objectifs

Déterminer le taux de contrôle de la créatininémie et/ou de la kaliémie lors de la première délivrance d'AINS chez les sujets sous antihypertenseurs, et les facteurs associés à ces contrôles.

c. Méthodes

Nous avons décrit la première délivrance d'AINS au sein de la cohorte de sujets traités par antihypertenseurs et naïfs d'AINS utilisée dans la publication n°2. Nous avons analysé le contrôle de la créatininémie et de la kaliémie dans les 3 semaines suivant la première délivrance d'AINS.

d. Résultats

Parmi les 6 983 sujets de la cohorte sous antihypertenseurs, 3 500 ont reçu une première délivrance d'AINS au cours des 4 années de suivi. Les médecins généralistes étaient les prescripteurs les plus fréquents d'AINS (85,5%, IC 95%: 84,3 à 86,6). Les AINS les plus couramment prescrits étaient l'ibuprofène (20%), le kétoprofène (15%), le diclofénac (15%) et le piroxicam (12%). La créatininémie et la kaliémie étaient contrôlées simultanément chez 10,7% (IC à 95%: 9,5 à 11,8) des patients traités par IEC, ARA II ou diurétiques. Dans l'ensemble, la surveillance était plus souvent effectuée pour les femmes âgées de plus de 60 ans, traitée par digoxine ou hypoglycémiant, mais pas pour les sujets traités par IEC, ARA II ou diurétiques. La surveillance était plus fréquente lorsque les prescripteurs d'AINS étaient des cardiologues ou des anesthésistes.

e. Conclusion

Le contrôle de la créatininémie et la de la kaliémie chez les patients traités par IEC, ARA II ou diurétiques et recevant un premier AINS est insuffisamment réalisé en pratique courante.

1.3. Publication

OPEN ACCESS Freely available online



Laboratory Monitoring of Patients Treated with Antihypertensive Drugs and Newly Exposed to Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Cohort Study

Jean-Pascal Fournier^{1,2,3*}, Maryse Lapeyre-Mestre^{1,2,4}, Agnès Sommet^{1,2,4}, Julie Dupouy^{1,2,3}, Jean-Christophe Poutrain³, Jean-Louis Montastruc^{1,2,4}

1 Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, Université Paul Sabatier, Toulouse, France, **2**UMR1027, Inserm, Toulouse, France, **3**Département Universitaire de Médecine Générale, Faculté de Médecine, Université Paul Sabatier, Toulouse, France, **4** Service de Pharmacologie Clinique, Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoepidémiologie et d'Information sur le Médicament, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

Abstract

Background: Drug-Drug Interactions between Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs), Angiotensin Receptor Blocker (ARBs) or diuretics can lead to renal failure and hyperkalemia. Thus, monitoring of serum creatinine and potassium is recommended when a first dispensing of NSAID occur in patients treated with these drugs.

Methods: We conducted a pharmacoepidemiological retrospective cohort study using data from the French Health Insurance Reimbursement Database to evaluate the proportion of serum creatinine and potassium laboratory monitoring in patients treated with ACEI, ARB or diuretic and receiving a first dispensing of NSAID. We described the first dispensing of NSAID among 3,500 patients of a 4-year cohort (6,633 patients treated with antihypertensive drugs) and analyzed serum creatinine and potassium laboratory monitoring within the 3 weeks after the first NSAID dispensing.

Results: General Practitioners were the most frequent prescribers of NSAIDs (85.5%, 95% CI: 84.3–86.6). The more commonly prescribed NSAIDs were ibuprofen (20%), ketoprofen (15%), diclofenac (15%) and piroxicam (12%). Serum creatinine and potassium monitoring was 10.7% (95% CI: 9.5–11.8) in patients treated by ACEIs, ARBs or diuretics. Overall, monitoring was more frequently performed to women aged over 60, treated with digoxin or glucose lowering drugs, but not to patients treated with ACEIs, ARBs or diuretics. Monitoring was more frequent when NSAIDs' prescribers were cardiologists or anesthesiologists.

Conclusion: Monitoring of serum creatinine and potassium of patients treated with ACEIs, ARBs or diuretics and receiving a first NSAID dispensing is insufficiently performed and needs to be reinforced through specific interventions.

Citation: Fournier J-P, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Dupouy J, Poutrain J-C, et al. (2012) Laboratory Monitoring of Patients Treated with Antihypertensive Drugs and Newly Exposed to Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Cohort Study. PLoS ONE 7(3): e34187. doi:10.1371/journal.pone.0034187

Editor: Emmanuel A. Burdman, University of Sao Paulo Medical School, Brazil

Received: January 12, 2012; **Accepted:** February 26, 2012; **Published:** March 27, 2012

Copyright: © 2012 Fournier et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The authors have no support or funding to report.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: jean-pascal.fournier@univ-tlse3.fr

Introduction

Because Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) inhibit cyclooxygenase enzymes (COX) and prevent prostaglandin synthesis, their drug-drug interactions (DDIs) with antihypertensive drugs can lead to adverse drug reactions [1]. NSAIDs association with these drugs can increase arterial blood pressure. Concomitant use of NSAIDs with Angiotensin Conversion Enzyme inhibitors (ACEIs), Angiotensin Receptors Blockers (ARBs) or diuretics can also precipitate acute renal failure, hyponatremia or hyperkalemia, especially when used on elderly or dehydrated individuals. Moreover, the risk of significant renal impairment is associated with the number of these drugs, when they are associated [2].

In France, two drug interaction compendia are available. The main one is provided by the *Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (Afsaps)*, the French Drug Agency and is available

online [3]. The concise information provided in this guideline is used by the main drug databases (especially the French National Formulary: *Vidal*[®] [4]). The second one is the annual supplement of the French independent drug information bulletin *La Revue Prescrire* [5]. Recommendations are to monitor serum creatinine alone [4], and even serum creatinine and potassium [5] whenever NSAIDs are first prescribed with ACEIs, ARBs or diuretics (Table S1). However, prescribers' compliance to these recommendations had not been fully evaluated. Thus, we performed a pharmacoepidemiological cohort study investigating if these laboratory monitoring are currently followed by practitioners.

Methods

All the French population is covered by a publicly funded health system. The French Health Insurance Reimbursement Database gathers information concerning these patients. Four kinds of data

are computerized in this database: demographic characteristics of users, characteristics of health professionals, data concerning health facilities and reimbursement data (drug, laboratory, radiology, medical acts) [6]. Concerning drug dispensing, the database contains information on the date of dispensing, quantity dispensed, and prescriber. Drugs are classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical system [7].

Study population

We extracted a random sample of patients (sample rate: 5%, as provided by the French Health Insurance System Database), living in the Midi-Pyrénées area (2,600,000 inhabitants) between 1 April 2005 and 1 April 2006, receiving at least two prescriptions of the same antihypertensive drug and not receiving any NSAID (including topical, injectable and oral forms) during this period. Inclusion in the study was on 1 April 2006 for all patients and the maximal follow-up was 4 years (until 31 March 2010, because of database size limitations). Patients were considered lost-to-follow-up if having no drug dispensing for more than 3 months. All data were anonymous in conformity with the French Law of Privacy (8).

The following oral and injectable NSAIDs marketed in France during the period of study were extracted: arylcarboxylic acids (aceclofenac, alminoprofen, diclofenac, etodolac, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, nabumetone, tiaprofenic acid), oxicams (meloxicam, piroxicam, tenoxicam), coxibs (celecoxib), acetylsalicylic acid (excluding anti-platelet doses) and others (indometacin, sulindac, phenylbutazone, nimesulide, mefenamic acid, morniflumate, niflumic acid).

Antihypertensive drugs included beta-blocking agents, ACEI, ARBs, diuretics (except eplerenone), calcium channel blockers (except bepridil), alpha-blocking agents or other drugs (centrally acting antihypertensive drugs, minoxidil and dihydralazine). Renin inhibitors were not available in France during the period of study and thus were not included in the analysis. We took into account fixed combinations of antihypertensive drugs as separate drugs. The level of renal failure and hyperkalemia risk caused by NSAID/antihypertensive DDIs was graduated in risk levels, as showed in table 1.

For chronically used drugs, data were extracted between 6 months before and 6 months after the first NSAID dispensing. Patients were considered exposed between the first and the last dispensing of these drugs in this one-year time frame.

Laboratory monitoring of serum creatinine and potassium were considered relevant if occurring within 3 weeks after the start of

NSAID. This time frame is pharmacologically relevant and already used in monitoring of initiation or intensification of Renin Angiotensin System Inhibitors (RASIs) [8]. We also explored laboratory monitoring before start of NSAID with monitoring occurring in the year previous first prescription of NSAID.

Ethics/consent

We performed an observational study on anonymous data. Thus, considering the French legislation, it does not need to be approved by an ethic committee.

Statistic analysis

Descriptive statistics were computed to characterize patients, drug dispensing, and laboratory monitoring. Factors associated with laboratory monitoring in univariate analysis ($p < 0.2$) were assessed using logistic regression modeling. Characteristics considered in univariate models included age, gender, level of renal failure and hyperkalemia risk caused by DDIs with antihypertensive drugs, digoxin, potassium supplements, glucose lowering drugs, platelet anti-aggregating agents, hospitalizations in the three months previous first dispensing of NSAIDs. Statistical analyses were performed using Stata[®], version 11.0 (StataCorp LP, College Station, TX).

Results

Cohort

Over the 6,633 patients of the cohort, 3,622 had a first dispensing of NSAIDs during the follow-up (incidence rate: 25.1/100 PY). Among them, 122 were not treated with antihypertensive drug anymore when the first dispensing of NSAIDs occurred and were thus excluded from the analysis (figure 1). Among the 3,500 remaining patients, 22 had a first dispensing of two different NSAIDs, always prescribed by the same physician. The characteristics of the first dispensing of NSAIDs are shown in table 2. Overall, 2,696 (77.0%) patients were classified at risk of DDI («one drug»: 41.6%, «two drugs»: 35.3%). General Practitioners (GPs) prescribed the majority of NSAIDs (85.5%, 95% CI: 84.3–86.6), and mainly ibuprofen (18.6%), diclofenac (16.3%), ketoprofen (15.4%) or piroxicam (13.4%). Dentists preferentially prescribed ibuprofen (52.2%) and surgeons mainly prescribed ketoprofen (15.2%). Cardiologists and anesthesiologists mainly prescribed flurbiprofen (76.9% and 90.5% of their NSAIDs prescriptions).

Serum creatinine and potassium monitoring

Baseline complete monitoring was performed in 59.1% (95% CI: 57.3–61.0) of patients treated by ACEIs, ARBs or diuretics («at risk» group). In only 10.7% (95% CI: 9.5–11.8) of these patients, a complete laboratory monitoring was recorded in the three weeks after NSAID initiation. This monitoring occurred by mean on the 8th day (8.5 ± 6.1) after the first dispensing of NSAID. Table 3 shows the different rates of monitoring according to DDIs risks.

Univariate analysis showed that all the characteristics selected were associated to serum creatinine and potassium monitoring (table 4). Multivariate analysis performed with these variables (table 5), showed that being aged over 60 (60–70: OR = 1.78, 95% CI: 1.00–3.15; 70–80: OR = 2.17, 95% CI: 1.26–3.73; over 80: OR = 3.14, 95% CI: 1.79–5.48) and a woman (OR = 1.26, 95% CI: 1.00–1.59) was associated with a more frequent monitoring. Monitoring was also more frequent among patients treated with potassium supplements (OR = 2.47, 95% CI: 1.49–4.12) and glucose lowering drugs (OR = 1.58, 95% CI: 1.22–2.06) but not in patients treated with ACEI, ARBs or diuretics («one drug» OR = 1.27, 95% CI: 0.92–1.75; «two drugs» OR = 1.28, 95% CI:

Table 1. Risk of renal failure/hyperkalemia caused by DDIs with NSAIDs according to classes of antihypertensive drugs.

Risk group	Antihypertensive classes	
No risk	Beta-blocking agents	
	Calcium channel blockers	
	Alpha-Blocking agents	
	Other antihypertensives	
At risk of DDI [‡]		
	«one drug»	Diuretics or ACEI or ARB
	«two drugs and more»	Diuretics + ACEI/ARB

DDI, Drug-Drug Interaction; ACEIs, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers.

[‡]At risk of renal failure/hyperkalemia caused by Drug-Drug Interactions (DDIs) between NSAIDs and antihypertensives.

doi:10.1371/journal.pone.0034187.t001

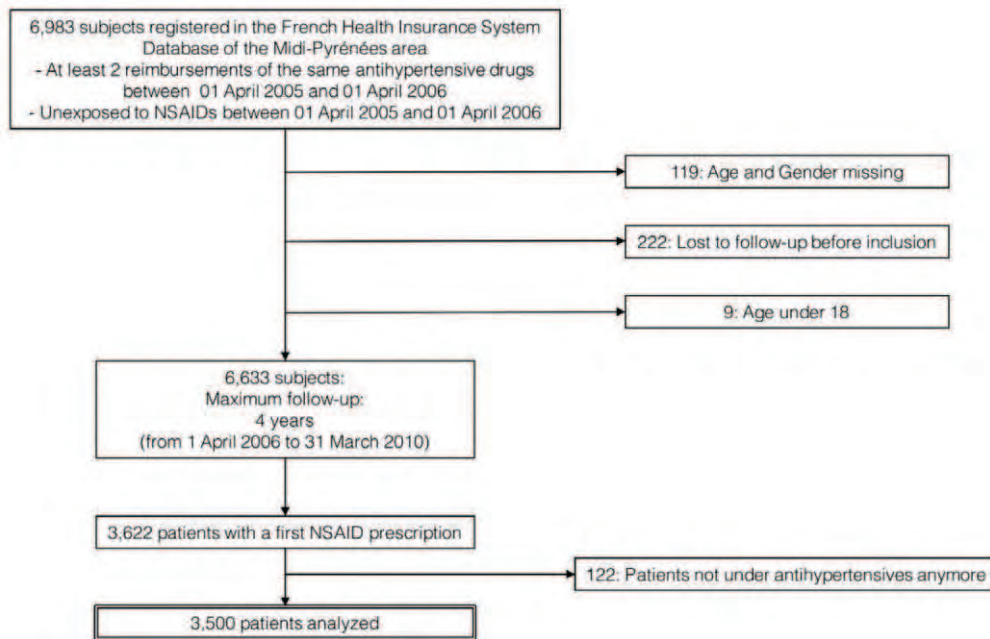


Figure 1. Selection of the 3,500 antihypertensive-treated patients with a first dispensing of NSAIDs.
doi:10.1371/journal.pone.0034187.g001

Table 2. Characteristics of the first dispensing of NSAID.

Characteristics	NSAID (all)	Ibuprofen	Ketoprofen	Diclofenac	Piroxicam	Celecoxib	Acetylsalicylic Acid
Number of patients, n (%)	3,500 (100.0)	722 (20.6)	531 (15.2)	526 (15.0)	416 (11.9)	124 (3.5)	144 (4.1)
DDD dispensed, n (m ± sd)	13.5 ± 7.8	7.5 ± 3.9	18.4 ± 8.1	17.3 ± 6.2	13.8 ± 5.2	28.1 ± 6.9	5.8 ± 3.0
Time since index date, d (med [IQR])	376 [170–718]	418 [208–786]	404 [174–828]	444 [194–787]	258 [128–480]	476 [176–833]	321 [169–622]
Prescriber, n (%)							
General Practitioner	2,992 (85.5)	560 (77.6)	464 (87.4)	492 (93.5)	403 (96.9)	116 (93.5)	139 (96.5)
Dentist	274 (7.8)	143 (19.8)	12 (2.3)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.7)
Other prescribers	230 (6.6)	18 (2.5)	55 (10.3)	30 (5.7)	12 (2.9)	8 (6.4)	4 (2.8)
Surgeons	76 (2.2)	11 (1.5)	31 (5.8)	13 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rheumatologist	57 (1.6)	2 (0.3)	12 (2.3)	9 (1.7)	6 (1.4)	6 (4.8)	1 (0.7)
Anesthesiologist	21 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiologist	13 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)
Other	67 (1.9)	5 (0.7)	10 (1.9)	8 (1.5)	6 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	4 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (0.7)
Antihypertensive drug DDI risk, n (%)							
No risk	804 (23.0)	168 (23.3)	122 (23.0)	115 (21.9)	95 (22.8)	24 (19.3)	33 (22.9)
At risk of DDI [‡]	2,696 (77.0)	554 (76.7)	409 (77.0)	411 (78.1)	321 (77.2)	100 (80.6)	111 (77.1)
«one drug»	1,460 (41.7)	289 (40.0)	219 (41.2)	214 (40.7)	190 (45.7)	57 (46.0)	59 (39.6)
«two drugs and more »	1,236 (35.3)	265 (36.7)	190 (35.8)	197 (37.4)	131 (31.5)	43 (34.7)	54 (37.5)

n, number; m, mean; sd, standard deviation; d, days; med, median; IQR, interquartile range; DDI Drug-Drug interaction.

NSAIDs, non steroidal anti-inflammatory drugs; DDD, defined Daily Dose;

Acetylsalicylic Acid: excluding anti-platelet dose.

[‡]At risk of renal failure/hyperkalemia caused by Drug-Drug Interactions (DDIs) between NSAIDs and antihypertensives (see table 1).

doi:10.1371/journal.pone.0034187.t002

Table 3. Serum creatinine and potassium monitoring before* and after start of NSAID.†

Risk group, n	Laboratory monitoring before start of NSAID* [n (%)]			Laboratory monitoring after start of NSAID† [n (%)]		
	Creatinine and potassium monitoring	Creatinine monitoring	Potassium monitoring	Creatinine and potassium monitoring	Creatinine monitoring	Potassium monitoring
	(n = 1.942)	(n = 534)	(n = 374)	(n = 347)	(n = 532)	(n = 374)
No risk, 804	348 (43.3)	511 (63.6)	367 (45.6)	59 (7.3)	109 (13.6)	66 (8.2)
At risk of DDI‡, 2,696						
«one drug», 1,460	833 (57.0)	1,038 (71.1)	870 (59.6)	154 (10.5)	225 (15.4)	164 (11.2)
«two drugs and more», 1,236	761 (61.6)	880 (71.2)	792 (64.1)	134 (10.8)	198 (16.0)	142 (11.5)

NSAIDs, non steroidal anti-inflammatory drugs.

*in the year previous first NSAID dispensing.

†in the 3 weeks after start of NSAID.

‡At risk of renal failure/hyperkalemia caused by Drug-Drug Interactions (DDIs) between NSAIDs and antihypertensives (see table 1).

doi:10.1371/journal.pone.0034187.t003

0.92–1.77). Monitoring was more frequent when the prescriber of NSAID was a cardiologist or an anesthesiologist (OR = 3.32, 95% CI: 1.53–7.26).

Discussion

Our study was performed to evaluate the implementation of laboratory monitoring in patients treated with ACEI/ARB/Diuretic plus NSAID. Our results show that despite well-known potential biochemical disturbances, serum creatinine and potassium monitoring were recorded in less than 11% of patients at risk. Monitoring occurred at day 8 and was more frequently performed to women aged over 60, treated with potassium supplements or glucose lowering drugs, but not to patients treated with ACEI, ARBs or diuretics. Monitoring was more frequent when NSAIDs' prescriber was a cardiologist or anesthesiologist.

The characteristics of NSAID prescriptions are close to the ones found in a monthly prevalence descriptive study led in the same area in 2006 [9]. First prescriptions of NSAIDs among hypertensive patients do not differ from NSAIDs prescriptions in general population, as the more frequently prescribed NSAIDs are in both studies ibuprofen, ketoprofen, diclofenac and piroxicam. Our study adds information on specificities of NSAIDs' prescriptions among prescribers. Among GPs, the rate

of piroxicam prescriptions remains high, but is decreasing compared to previous studies performed in the same area [10]. This phenomenon may reflect the recent recommendation from the *Haute Autorité de Santé* (equivalent of the National Institute for Health and Clinical Excellence in France), underlining that piroxicam remains a second-line NSAID [11] in its main indications. We also found that dentists' prescriptions were preferentially ibuprofen, the NSAID commonly prescribed for its anti-inflammatory and analgesic effect in acute dental pain [12]. This information is reassuring, as low dose ibuprofen is believed to be (with naproxen) the least harmful NSAID regarding cardiovascular events [13].

To our knowledge, this study is the first one describing monitoring of serum creatinine and potassium in patients at risk of renal failure or hyperkalemia caused by NSAID DDIs with ACEI, ARBs or diuretics. The rate found in our study (around 11%) is unsurprisingly low. Low monitoring rates have been found in previous study whether in RASi initiation (34% of control in the first 3 weeks [8]) or with chronically prescribed ARBs/ACEIs/diuretics (68 to 72% of annual control [14]). Furthermore, in our study the level of DDIs risk is not associated with a greater control. In Bootsma *et al.* study [8], being under NSAIDs was not associated to an adequate control either in patients starting ACEI/ARB therapy.

Table 4. Serum creatinine and potassium monitoring after start of NSAID according to NSAID prescriber.

NSAID Prescriber (n)	Laboratory monitoring after start of NSAID* [n (%)]		
	Creatinine and potassium monitoring	Creatinine monitoring	Potassium monitoring
	(n = 347)	(n = 532)	(n = 372)
General Practitioner (2,992)	294 (9.8)	459 (15.3)	317 (10.6)
Dentist (274)	24 (8.8)	35 (12.8)	24 (8.8)
Other prescribers (238)	29 (12.2)	38 (16.0)	31 (13.0)
Anesthesiologist (21)	4 (19.0)	7 (33.3)	5 (23.8)
Cardiologist (13)	5 (38.5)	5 (38.5)	5 (38.5)
Surgeons (76)	9 (11.8)	14 (18.4)	9 (11.8)
Rheumatologist (56)	3 (5.4)	4 (7.1)	3 (5.4)
Other (67)	8 (12.5)	8 (12.5)	9 (14.1)

NSAIDs, non steroidal anti-inflammatory drugs.

doi:10.1371/journal.pone.0034187.t004

Table 5. Factors associated with serum creatinine and potassium after start of NSAID.

Factors	Unadjusted odds ratio	p	Adjusted odds ratio*	p
	[95% confidence interval]		[95% confidence interval]	
Age, years (<50 years as reference)				
50–60	1.70 [0.94–3.07]	0.075	1.64 [0.91–2.95]	0.147
60–70	1.89 [1.07–3.34]	0.028	1.78 [1.00–3.15]	0.049
70–80	2.51 [1.44–4.36]	0.001	2.31 [1.32–4.04]	0.003
>80	3.42 [1.94–6.03]	0.000	3.36 [1.90–5.96]	0.000
Gender (male as reference)				
	1.18 [0.95–1.48]	0.129	1.26 [1.00–1.59]	0.044
Concomitant drugs [‡]				
Potassium supplements	2.88 [1.74–4.75]	0.000	2.47 [1.49–4.12]	0.001
Glucose lowering drugs	1.58 [1.22–2.04]	0.001	1.58 [1.22–2.06]	0.001
Digoxin	2.04 [1.17–3.54]	0.012	1.60 [0.91–2.82]	0.106
Platelet aggregation inhibitors	1.49 [1.17–1.88]	0.001	1.20 [0.93–1.54]	0.153
Risk level of DDI [‡] (no risk as reference)				
One drug	1.49 [1.09–2.04]	0.013	1.27 [0.92–1.75]	0.139
Two drugs	1.53 [1.11–2.11]	0.009	1.28 [0.92–1.77]	0.140
Hospitalizations [§] (any)				
	2.68 [1.14–6.27]	0.023	2.09 [0.87–5.00]	0.097
NSAID prescriber				
Cardiologist or Anesthesiologist*	3.33 [1.54–7.19]	0.002	3.32 [1.53–7.26]	0.003

*Adjusted for age, gender, exposure to potassium supplements, glucose lowering drugs and NSAIDs prescriber.

[‡]according to ATC classification.

[‡]Risk level of renal failure/hyperkalemia caused by Drug-Drug Interactions (DDIs) between NSAIDs and antihypertensives (see table 1).

[§]in the 6 months before inclusion.

* Compared to other prescribers.

doi:10.1371/journal.pone.0034187.t005

This study underlines the important lack of implementation of guidelines for DDIs between NSAIDs and antihypertensives. This finding is quite ambiguous, as GPs have previously reported their concerns about NSAIDs safety of use in daily practice and claimed a caution approach in NSAID prescription [15]. As an explanation to this phenomenon, two approaches can be considered focusing on guideline-related factors and GPs-related factors [16]. Concerning the quality of the interaction compendia, one should underline that the main one, provided by the French Drug Agency, is available online [3]. The concise information provided in this guideline is used by the main drug databases (especially the French National Formulary: *Vidal*[®] [4]) and thus in the main medical software, which automated prompts and alerts have already demonstrated positive effects on decreasing preventable adverse drug events [17]. The main limitation of the recommendations could be the absence of explicit time frame in which the monitoring should be performed. The impact of this lack of precision remains uncertain. Moreover, the recommendations are different in other compendia. Surprisingly, the *British National Formulary* emphasizes on the increased risk of nephrotoxicity of the association between NSAIDs and ACEIs/ARBs/diuretics, [18] but does not provide recommendations of laboratory monitoring. This lack of consistency between drug interaction compendia has already been raised [19] and underlines the necessity for their standardization.

Regarding GPs-related factors for the non-implementation of drug prescribing guidelines, GPs may consider guidelines as too stringent in general. They consider laboratory monitoring as time-consuming, especially when they are uncertain that monitoring was already performed by another provider [20]. GPs also raise concerns about the real impact of computerized clinical decision

support to increase implementation of guidelines, as a phenomenon of alert fatigue could occur. Weingart *et al.* [21] recently emphasized on the necessity for computerized alerts to be adapted to clinicians.

In the present study, cardiologists and anesthesiologists prescribed more frequently adequate monitoring. This phenomenon can be explained by an increased prescription of flurbiprofen within these two medical specialties. Flurbiprofen is marketed in France for prevention of reinfarction and reocclusion after successful thrombolysis or angioplasty in acute myocardial infarction, in patients for whom aspirin is not recommended [22]. Thus, these patients could have more frequent monitoring because of their condition. Another explanation could be that these medical specialties are more aware of the risk evaluated in the present study.

Limitations

The use of the French Health Insurance Reimbursement Database in pharmacoepidemiological studies has already been fully described [6], but it implies some limitations. As for many administrative databases, we did not have access to medical characteristics of the patients. This involves using medications as proxies of morbidities (e.g. glucose lowering drugs for diabetes mellitus [23]). We were not able to extract some characteristics associated to serum creatinine and potassium monitoring in a previous study [24], because of database limitations. In this study of Raebel *et al.*, increasing number of outpatient visits and diagnoses of chronic heart failure or kidney disease were associated to annual monitoring. Furthermore, the disease necessitating NSAID prescription could alone be a condition implying a monitoring of serum creatinine and potassium (e.g. renal colic

[25]). Moreover, the database only records monitoring that have been performed and not all the ones that have been prescribed. A lot of patients-related situations (reluctance to blood test, doctor shopping, excessive self-confidence towards adverse drug reactions...) could have an impact on the realization of monitoring in a reasonable time frame.

Finally, the low prevalence of complete monitoring could have been underestimated. In our study, we only have access to ambulatory biochemical monitoring and thus could have missed the ones realized during hospitalizations. On the other hand, one could have underestimated the prevalence of ibuprofen and aspirin consumption, as these specific NSAIDs can be sold out-of-the-counter and thus not recorded in the French Health Insurance Reimbursement Database.

Conclusion

The low prevalence of serum creatinine and potassium monitoring shows a very poor implementation of guidelines. Further studies are required to correlate this low prevalence with a potential increased risk of severe adverse drug reactions. Moreover, intervention studies are required to improve the knowledge of this specific risk, especially among GPs.

References

- Olyaei AJ, Whelton A, Sturmer T, Porter GA (2008) Non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: *Clinical Nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals*, 3rd ed de Broe ME, Porter GA, eds. pp 419–457.
- Loboz KK, Shenfield GM (2005) Drug combinations and impaired renal function – the “triple whammy.” *Br J Clin Pharmacol* 59: 239–243.
- Saint-Salvi B, Hueber S, De Roef P (2009) Thésaurus des interactions médicamenteuses. Available: <http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/%28offset%29/0>. Accessed 15 Dec 2011.
- Vidal (2011) Vidal 2011: Le Dictionnaire. 87th ed. Paris: O.V.P. eds.
- Revue Prescrire (2009) Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses - Le Guide Prescrire Édition 2010. *Rev Prescrire* 29: 50–63.
- Martin-Latry K, Bégaud B (2010) Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 19: 256–265.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (n.d.) ATC/DDD Index. Available: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed 2011 Dec 15.
- Bootsma JEM, Warlé-van Herwaarden MF, Verbeek ALM, Füssenich P, De Smet PAGM, et al. (2011) Adherence to biochemical monitoring recommendations in patients starting with Renin Angiotensin system inhibitors: a retrospective cohort study in the Netherlands. *Drug Saf* 34: 605–614.
- Lugardon S, Roussel H, Bourrel R, Sciortino V, Montastruc J-L, et al. (2006) Patterns of non steroidal anti-inflammatory drug use in ambulatory care. *Thérapie* 61: 109–114.
- Clinard F, Sgro C, Bardou M, Dumas M, Hillon P, et al. (2001) Non-steroidal anti-inflammatory drug prescribing patterns in general practice: comparison of a general practitioner-based survey and a pharmacy-based survey in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 10: 329–338.
- Haute Autorité de Santé (2009) Brexine, cycladol, feldene, proxalyoc (piroxicam), anti-inflammatoire non stéroïdien. Available: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_834675/brexine-cycladol-feldene-proxalyoc-piroxicam-anti-inflammatoire-non-steroïdien. Accessed 2011 Dec 15.
- Hargreaves K, Abbott PV (2005) Drugs for pain management in dentistry. *Aust Dent J* 50: S14–S22.
- McGettigan P, Henry D (2011) Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 8: e1001098.

Supporting Information

Table S1 Drug interactions between NSAIDs and anti-hypertensive drugs according to l'Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (=French Drug Agency) and La Revue Prescrire. † There are four levels of seriousness, based on the clinical management which is recommended: ‘contraindication’ (absolute), ‘avoid’ (relative contraindication), ‘precaution for use’ (combination possible if recommendations are followed), and ‘to take into account’ (no specific recommendation) * Afssaps: Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé (= French Drug Agency). (DOCX)

Acknowledgments

The authors thank Dr Robert Bourrel and Carole Suarez of the Health Insurance System of Midi-Pyrénées for their kind help during the data extraction.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: JPF MLM AS JLM. Performed the experiments: JPF MLM AS JLM. Analyzed the data: JPF MLM AS JLM. Wrote the paper: JPF MLM AS JD JCP JLM.

- McDowell SE, Ferner RE (2011) Biochemical monitoring of patients treated with antihypertensive therapy for adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 34: 1049–1059.
- Mikhail SS, Zwar NA, Vagholkar S, Dennis SM, Day RO (2007) Non-steroidal anti-inflammatory drugs in general practice: a decision-making dilemma. *Med J Aust* 187: 160–163.
- Langley C, Faulkner A, Watkins C, Gray S, Harvey I (1998) Use of guidelines in primary care-practitioners' perspectives. *Fam Pract* 15: 105–111.
- Schedlbauer A, Prasad V, Mulvaney C, Phansalkar S, Stanton W, et al. (2009) What Evidence Supports the Use of Computerized Alerts and Prompts to Improve Clinicians' Prescribing Behavior? *J Am Med Inform Assoc* 16: 531–538.
- British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2011) *British National Formulary* 62. London.
- Vitry AI (2007) Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol* 63: 709–714.
- Goldman RE, Soran CS, Hayward GL, Simon SR (2010) Doctors' perceptions of laboratory monitoring in office practice. *J Eval Clin Pract* 16: 1136–1141.
- Weingart SN, Seger AC, Feola N, Heffernan J, Schiff G, et al. (2011) Electronic drug interaction alerts in ambulatory care: the value and acceptance of high-value alerts in US medical practices as assessed by an expert clinical panel. *Drug Saf* 34: 587–593.
- Brochier ML (1993) Evaluation of flurbiprofen for prevention of reinfarction and reocclusion after successful thrombolysis or angioplasty in acute myocardial infarction. The Flurbiprofen French Trial. *Eur Heart J* 14: 951–957.
- Brefel-Courbon C, Grolleau S, Thalamos C, Bourrel R, Allaria-Lapierre V, et al. (2009) Comparison of chronic analgesic drugs prevalence in Parkinson's disease, other chronic diseases and the general population. *Pain* 141: 14–18.
- Raebel MA, McClure DL, Simon SR, Chan KA, Feldstein A, et al. (2007) Laboratory monitoring of potassium and creatinine in ambulatory patients receiving angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 16: 55–64.
- Holdgate A, Pollock T (2004) Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ* 328: 1401–1401.

2. Discussion de la publication n°3

2.1. Le contrôle de la créatininémie recommandé par les RCP lors de l'introduction d'un AINS chez les sujets traités par IEC/ARA II/diurétiques est-il effectué ?

Nous avons retrouvé que le contrôle de la créatininémie recommandé par les RCP lors de l'introduction d'un AINS chez les sujets traités par IEC/ARA II/diurétiques était insuffisamment effectué (moins de 16%).

Le faible taux de contrôle biologique de la créatininémie lors de la prescription d'AINS chez les sujets traités par IEC/ARA II/diurétiques s'intègre dans le cadre plus large d'une utilisation inappropriée des AINS chez les sujets à fonction rénale diminuée [Plantinga 2011] ou inconnue [de Pablo-López de Abechuco 2012].

Wei *et al.* ont évalué l'impact du rapport automatique de la clairance rénale (estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR) sur le nombre de prescriptions d'AINS dans la circonscription du Tayside en Écosse [Wei 2013]. Ce rapport automatique avait été recommandé au niveau national en avril 2006. Les prescriptions d'AINS avaient significativement diminué après application de ces recommandations (figure 6).

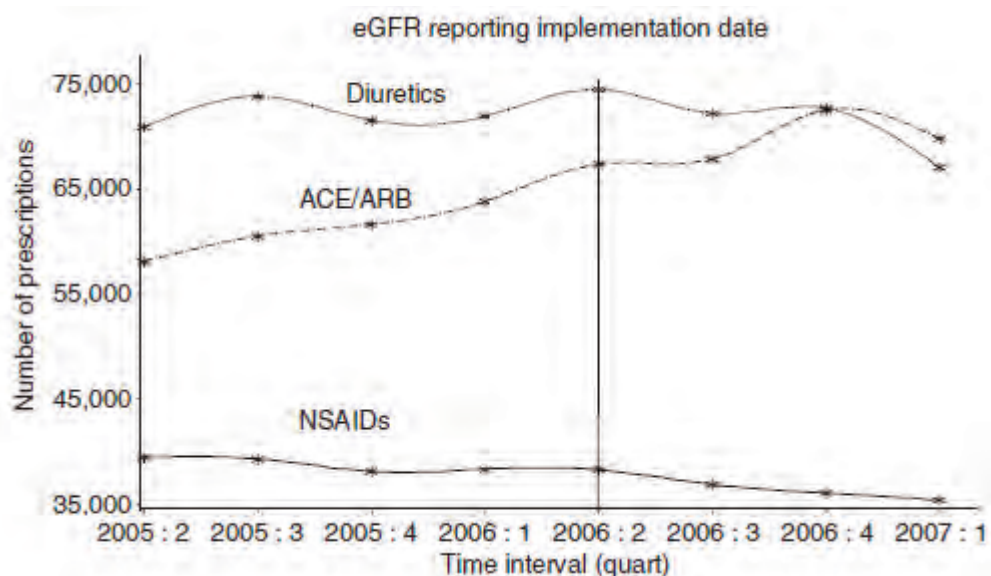


Figure 6 : Évolution des prescriptions d'AINS après application des recommandations de rapport automatisé de la fonction rénale entre 2005 et 2007 en Écosse [Wei 2013]

Cette diminution de prescription d'AINS était plus prononcée chez les sujets à fonction rénale diminuée (maladie rénale chronique stade 3 : -6,2% en un an, stade 4 : -6,2% ; stade 5 : -0,3%).

Parmi les 1 522 sujets ayant arrêté le traitement par AINS après le 1^{er} rapport automatique de l'eGFR, tous présentaient une maladie rénale chronique. Cet arrêt a été associé à une amélioration modérée de la fonction rénale (de 45,9 à 46,9 mL/min/1,73m²), plus marquée pour les stades plus sévères de la maladie rénale chronique. Les données de ce travail suggèrent donc un impact important du contrôle de la créatininémie avec rapport automatisé de la fonction rénale lors de la prescription d'AINS.

Il nous semblerait donc pertinent d'évaluer l'impact de ce contrôle dans le cadre spécifique du *triple whammy*. Plusieurs questions de recherche pourraient être traitées :

- le contrôle recommandé de la créatininémie chez les sujets traités par IEC/ARA II/diurétiques et nouvellement traité par AINS est-il associé à une diminution de survenue de cas d'insuffisance rénale aigüe ?
- ce contrôle est-il associé à un arrêt de prescription d'une triple association entre les IEC, ARA II, diurétiques et AINS ?
- quelle est l'évolution du débit de filtration glomérulaire chez les patients traités nouvellement exposés à une triple association IEC, ARA II, diurétiques et AINS ?

2.2. Contrôle de la kaliémie

Nous avons montré que le contrôle de la kaliémie était moins souvent effectué que celui de la créatininémie. Ce résultat peut être expliqué par les RCP ne recommandant pas spécifiquement ce contrôle (alors que le référentiel de la Revue Prescrire le préconise). Ceci peut être également expliqué par le fait que l'hyperkaliémie par interaction médicamenteuse entre les AINS et les IEC/ARA II/diurétique, bien que reposant sur des bases pharmacodynamiques évidentes, est moins documentée en population que l'insuffisance rénale aigüe (*cf.* introduction).

Depuis notre étude, Lafrance et al. ont étudié en population le risque d'hyperkaliémie (>6,0 mEq/L) associé aux AINS en population générale ambulatoire et hospitalisée (premières

48h) par une étude de cohorte de type cas-témoin nichée [Lafrance 2012]. L'exposition aux AINS en général n'était pas associée à une augmentation de ce risque (OR : 1,03, IC95% : 0,98 à 1,08). En revanche, ce risque était augmenté pour certains AINS : rofecoxib (OR : 1,37, IC95% : 1,17 à 1,5), diclofénac (OR : 1,21, IC95% : 1,03 à 1,42), indométacine (OR : 1,36, IC95% : 1,15 à 1,60). Il existait une interaction significative entre les AINS et les IEC/ARA II (AINS+IEC/ARA II, OR : 1,70 vs. IEC/ARA II OR : 1,54, RERI : 0,23; 95% CI : 0,12-0,34). Les auteurs ne retrouvaient pas d'interaction avec les diurétiques. Il s'agit à notre connaissance du premier travail mettant en évidence la majoration du risque d'hyperkaliémie par interaction entre les AINS et les IEC/ARA II en population. La limite principale était que les résultats de variation de la créatininémie associée à cette hyperkaliémie n'étaient pas présentés. De plus, les auteurs ne présentaient pas le ratio d'hyperkaliémies strictement ambulatoire vs. celles diagnostiquées à l'hôpital, qui aurait permis d'apprécier l'impact des contrôles biologiques ambulatoires de la kaliémie.

L'impact de ces contrôles ambulatoires dans le cadre des hyperkaliémies par interactions médicamenteuses mériterait d'être exploré. Les contrôles biologiques systématiques de la kaliémie ont déjà montré leur efficacité pour éviter la survenue d'hyperkaliémie sévère en population générale. Dans le cadre plus spécifique du patient hypertendu traité, le contrôle annuel de la kaliémie chez les patients traités par spironolactone [Wei 2010] ou inhibiteurs du SRAA [Raebel 2010] s'associe à une diminution du risque d'hyperkaliémie sévère (hospitalisations et/ou décès).

2.3. Correctif sur les données prescripteurs

Les résultats publiés concernant les données des prescripteurs sont à prendre avec précaution. En effet, l'analyse présentée surestime la proportion de médecins généralistes prescripteurs d'AINS (85,5%).

Lors de l'extraction des données, l'échelon régional de la CNAM-TS nous a fourni une variable concernant la spécialité du médecin prescripteur de l'AINS. Cette variable « spécialité du prescripteur » correspondait à la variable PSP_SPE_COD du dictionnaire du Système National d'Informations Inter-Régimes de l'Assurance-Maladie (SNIIRAM). Pour les praticiens exerçant en secteur hospitalier public, cette variable prend par défaut la valeur

« médecin généraliste ». Il est donc recommandé de croiser la variable PSP_SPE_COD avec la variable PSP_STJ_COD (« Statut Juridique ou mode d'exercice du praticien exécutant »), de ne s'intéresser alors qu'aux praticiens exerçant spécifiquement en secteur libéral et de ne pas tenir compte de la spécialité des praticiens exerçant en hôpital public.

Les conséquences de cette erreur ne peuvent être évaluées. Les données anciennes de la CNAM-TS sont régulièrement supprimées pour permettre l'enregistrement des données récentes. Néanmoins, le résultat concernant l'objectif principal reste inchangé. Pour ce qui est de l'impact de la spécialité du prescripteur sur la réalisation ou non du contrôle biologique, des évaluations complémentaires semblent nécessaires.

3. Conclusion de la publication n°3

Le faible taux de 11 % de contrôle biologiques de la créatininémie et de la kaliémie dans le cadre des interactions médicamenteuses entre les AINS et les IEC/ARA II/diurétiques reflète une mauvaise application des recommandations. Il témoigne également d'une probable méconnaissance des risques d'insuffisance rénales aiguë et hyperkaliémie par les prescripteurs.

L'impact de ces contrôles biologiques pour diminuer la survenue d'effets indésirables graves reste à évaluer.

VI. SYNTHÈSE

1. Forces et faiblesses de notre thèse

1.1. Forces

Notre thèse et les publications issues de celle-ci sont à notre connaissance les premiers travaux ayant évalué les points suivants :

- répartition des effets indésirables imputables aux interactions AINS/antihypertenseurs au sein d'une base de pharmacovigilance,
- mise en évidence du phénomène de *triple whammy* au sein d'une base de pharmacovigilance,
- impact de l'exposition aux AINS sur les intensifications de traitements antihypertenseurs,
- applications des contrôles biologiques pour la prise en charge de l'interaction avec les diurétiques, IEC et ARA II.

Ces travaux ont été menés dans de larges bases de données, nous garantissant une puissance suffisante pour ajuster les analyses sur de nombreux facteurs de confusion et évaluer des expositions parfois rares. Nous avons pu ainsi explorer dans la base de l'Assurance-Maladie le risque associé aux AINS de façon individuelle, mettant en évidence un risque d'intensification du traitement antihypertenseur plus important pour le piroxicam ou le diclofénac.

Les deux études au sein de la base de remboursement de l'Assurance-Maladie sont un excellent reflet de la pratique. L'exposition aux AINS et les contrôles biologiques sont représentatifs des prescriptions quotidiennes et nous permettent d'extrapoler les résultats de notre étude à la population générale.

1.2. Faiblesses

Notre thèse présente cependant certaines limites inhérentes au choix des bases de données.

Le travail au sein de la BNPV souffre du biais habituel de sous-notification. Ainsi, nous n'avons pas pu explorer correctement les effets indésirables cardiovasculaires imputables aux interactions AINS/antihypertenseurs. De même, les expositions aux AINS dans cette base ne sont pas représentatifs des AINS prescrits et utilisés au quotidien, par biais probable de notoriété pour certains AINS (ex : ketoprofène et diclofénac et effets indésirables gastro-intestinaux). Enfin, la qualité des données au sein de la BNPV ne nous a pas permis de prendre en compte de nombreux facteurs de confusion (variables de comorbidité notamment).

L'approche au sein de la base de l'Assurance-Maladie souffre d'un biais d'information important : les médicaments enregistrés sont prescrits et remboursés, mais leur consommation par le patient reste imprécise. De plus, de nombreuses variables de confusion n'y sont pas enregistrées : la méthode des *proxys* permet de contourner cette problématique, mais n'est pas envisageable pour toutes les variables, entraînant un biais de confusion résiduel.

Enfin, nous n'avons pu évaluer l'importance du phénomène de l'automédication par AINS (ibuprofène et aspirine) dans aucune de nos trois études. Ce phénomène nécessiterait une évaluation par une approche méthodologique différente, qui pourrait faire l'objet d'un nouveau projet.

2. Conclusions et perspectives

Ce travail de thèse a présenté différentes méthodes ayant permis d'évaluer l'impact des interactions médicamenteuses entre les AINS et les antihypertenseurs en population.

Nous avons dans un premier temps décrit les mécanismes pharmacologiques des interactions médicamenteuses entre AINS et antihypertenseurs, en insistant sur l'importance du mécanisme pharmacodynamique d'inhibition du système compensatoire des prostaglandines par les AINS, à l'origine de tous les effets indésirables par interactions AINS/antihypertenseurs.

La synthèse de la littérature a souligné le nombre important de travaux cliniques et épidémiologiques ayant estimé la hausse de pression sanguine artérielle par interactions AINS/antihypertenseur. Cette hausse est importante chez les sujets sous bêta-bloquant, IEC ou ARA II, modérée sous diurétique, et quasi nulle sous inhibiteurs calciques. Nous avons également rappelé que la fonction rénale diminue lorsque le nombre de médicaments associés parmi AINS, IEC, ARA II et diurétique augmente (phénomène de *triple whammy*). L'interaction entre les AINS et les diurétiques semble augmenter le risque d'insuffisance rénale aiguë en population. Le risque d'hyperkaliémie par interaction AINS/antihypertenseur était peu évalué en population à l'initiation de notre thèse, mais une étude récente a montré que les interactions entre les AINS et les IEC ou ARA II augmentait modérément mais significativement ce risque.

Nous avons pour la première fois décrit la répartition des effets indésirables par interactions AINS/antihypertenseur au sein de la Base Nationale de Pharmacovigilance française. Dans cette étude, nous avons retrouvé que les effets indésirables imputables à une interaction AINS/antihypertenseur les plus souvent déclarés étaient l'insuffisance rénale aiguë, associée dans 30% des cas à une hyperkaliémie. Nous avons mis en évidence pour la première fois dans une base de pharmacovigilance le phénomène de *triple whammy*, avec une augmentation de la probabilité de déclaration d'insuffisance rénale aiguë lorsque le nombre de médicaments associés parmi AINS, IEC, ARA II et diurétique augmente. Depuis notre publication, une large étude pharmaco-épidémiologique a confirmé ces données : l'association entre un AINS, un diurétique et un IEC/ARA II augmente de 30% le risque d'insuffisance rénale aiguë en population. Alors que les données épidémiologiques suggèrent l'augmentation de ce risque d'insuffisance rénale aiguë par les AINS à demi-vies d'élimination longues, l'effet des demi-vies d'élimination des AINS sur la survenue d'insuffisance rénale aiguë était inverse dans notre étude.

Dans une étude d'évaluation des pratiques au sein de la base française de remboursement de l'Assurance-Maladie, nous avons retrouvé que cette nette augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë et hyperkaliémie par interaction médicamenteuse n'est pas prise en compte par les prescripteurs d'AINS. Ils effectuent en effet dans moins de 11% des cas un contrôle de la créatininémie et de la kaliémie lors de l'initiation d'AINS chez les sujets traités par médicaments inhibiteurs du SRAA et diurétiques. Les contrôles biologiques ont

pourtant démontré leur efficacité pour diminuer la survenue d'événements indésirables : le contrôle de la kaliémie permet d'éviter les hyperkaliémies sévères, et le rapport automatisé de la fonction rénale permet de diminuer les prescriptions inappropriées d'AINS. L'utilité de ce contrôle de la créatininémie (et de son éventuelle association au rapport automatisé de la fonction rénale) et de la kaliémie reste à évaluer dans ce contexte précis. Nous nous proposons de poursuivre prochainement les objectifs suivants, à l'aide d'une analyse secondaire de la cohorte de Lapi *et al.* :

- évaluer l'association entre l'utilisation du contrôle recommandé de la créatinémie et la poursuite d'une triple association entre les IEC/ARA II, diurétiques et AINS en population générale,

- évaluer l'évolution du débit de filtration glomérulaire chez les patients traités nouvellement exposés à une triple association IEC/ARA II, diurétiques et AINS.

Des interventions auprès des prescripteurs sont nécessaires, mais également auprès des patients afin d'éviter des automédications par AINS à risque. Les modalités de ces interventions restent à définir.

Nous avons montré au sein de la base de l'Assurance-Maladie, que l'exposition aux AINS s'associe à des intensifications de traitement antihypertenseur plus fréquentes de 30%. Ces intensifications sont, à notre avis, témoin de l'effet pro-hypertensif largement décrit des AINS, mais également de l'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque associée à leur exposition. Une étude observationnelle récente ne retrouve pas cette association entre exposition aux AINS et intensifications du traitement antihypertenseur. Des biais inhérents à cette étude et à la nôtre peuvent expliquer cette discordance de résultats. Des travaux complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'impact des AINS sur les choix thérapeutiques des prescripteurs d'antihypertenseurs.

Nous avons souligné l'importance de la prise en compte des interactions entre AINS et antihypertenseurs lors de l'évaluation des effets des AINS en population. Dans notre étude, les AINS avaient des interactions spécifiques avec les antihypertenseurs bloqueurs du SRAA (IEC et ARA II). Si certains auteurs évaluent systématiquement ces potentielles interactions en population (notamment dans le cadre de l'insuffisance cardiaque), nous n'en retrouvons pas la mention spécifique dans tous les travaux pharmaco-épidémiologiques évaluant le risque cardiovasculaire attribuable aux AINS.

Au-delà des perspectives de recherche, en tant qu'enseignant de Médecine Générale, nos données nous incitent à insister sur l'importance de l'enseignement auprès des étudiants et de nos collègues prescripteurs des mécanismes de ces interactions, de leur prévalence, de leur impact clinique et de leur contrôle biologique nécessaire.

VII. RÉFÉRENCES

Adams RJ, Appleton SL, Gill TK, Taylor AW, Wilson DH, Hill CL. Cause for concern in the use of non-steroidal anti-inflammatory medications in the community--a population-based study. *BMC Fam Pract.* 2011; **12**: 70.

Aljadhey H, Tu W, Hansen RA, Blalock SJ, Brater DC, Murray MD. Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012; **12**: 93.

Baxter K, editor. Stockley's Drug Interactions: A Source Book of Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance and Management (Drug Interactions. 9th ed. Pharmaceutical Pr; 2010.

Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Friedman RH, Glickman M, Kader B, Moskowitz MA. Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med.* 1998; **339**: 1957–1963.

Berthet S, Grolleau S, Brefel-Courbon C, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Prevalence of diabetes in France and drug use: study based on the French pharmacovigilance database. *Thérapie.* 2007; **62**: 483–488.

Bolen SD, Samuels TA, Yeh HC, Marinopoulos SS, McGuire M, Abuid M, Brancati FL. Failure to intensify antihypertensive treatment by primary care providers: a cohort study in adults with diabetes mellitus and hypertension. *J Gen Intern Med.* 2008; **23**: 543–550.

Bootsma JEM, Warlé-van Herwaarden MF, Verbeek ALM, Füssenich P, De Smet PAGM, Olde Rikkert MG, Kramers C. Adherence to biochemical monitoring recommendations in patients starting with Renin Angiotensin system inhibitors: a retrospective cohort study in the Netherlands. *Drug Saf.* 2011; **34**: 605–614.

Boyd IW, Mathew TH, Thomas MC. COX-2 inhibitors and renal failure: the triple whammy revisited. *Med J Aust.* 2000; **173**: 274.

Brefel-Courbon C, Grolleau S, Thalamas C, Bourrel R, Allaria-Lapierre V, Loï R, Micallef-Roll J, Lapeyre-Mestre M. Comparison of chronic analgesic drugs prevalence in Parkinson's disease, other chronic diseases and the general population. *Pain.* 2009; **141**: 14–18.

British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary (BNF). 62nd ed. Pharmaceutical Press; 2011.

- Brochier ML. Evaluation of flurbiprofen for prevention of reinfarction and reocclusion after successful thrombolysis or angioplasty in acute myocardial infarction. The Flurbiprofen French Trial. *Eur Heart J*. 1993; **14**: 951–957.
- Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). *Drug Saf*. 1999 Feb; **20**: 109–117.
- Campbell N. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol*. 2008; **15**: 383–384.
- Chiroli S, Chinellato A, Didoni G, Mazzi S, Lucioni C. Utilisation Pattern of Nonspecific Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and COX-2 Inhibitors in a Local Health Service Unit in Northeast Italy. *Clin Drug Investig*. 2003; **23**: 751–760.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; **289**: 2560–2572.
- Chrischilles EA, Wallace RB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure in an elderly population. *J Gerontol*. 1993; **48**: 91–96.
- Clinard F, Sgro C, Bardou M, Dumas M, Hillon P, Bonithon-Kopp C. Non-steroidal anti-inflammatory drug prescribing patterns in general practice: comparison of a general practitioner-based survey and a pharmacy-based survey in France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001; **10**: 329–38.
- Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL, Barr E, Gazdick L, Fletcher C, DeLucca P, Demopoulos L. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension*. 2000; **36**: 461–465.
- Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and Cyclooxygenase-2 Selectivity of Widely Used Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Am J Med*. 1998; **104**: 413–421.
- De Pablo-López de Abechuco I, Gálvez-Música MÁ, Rodríguez D, del Rey JM, Prieto E, Cuchi M, Sánchez-Peruca L, Liaño-García F. Renal function assessment in non-steroidal anti-inflammatory drug prescriptions. A pilot study in a primary care centre. *Nefrologia*. 2012; **32**: 777–781.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000; **356**: 1255–1259.

- European Medicines Agency/Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP). European Medicines Agency starts new review of cardiovascular risks of non-selective NSAIDs. 2011 [En ligne] Consultable à l'URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/10/WC500115001.pdf
[Consulté le 22 avril 2013]
- Evans JM, McGregor E, McMahon AD, McGilchrist MM, Jones MC, White G, McDevitt DG, MacDonald TM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalization for acute renal failure. *QJM*. 1995; **88**: 551–557.
- FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*. 2001; **345**: 433–442.
- Fogari R, Zoppi A, Carretta R, Veglio F, Salvetti A. Effect of indomethacin on the antihypertensive efficacy of valsartan and lisinopril: a multicentre study. *J Hypertens*. 2002; **20**: 1007–1014.
- Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, Folke F, Hansen ML, Schramm TK, Sørensen R, Rasmussen JN, Andersen SS, Abildstrom SZ, Traerup J, Poulsen HE, Rasmussen S, Køber L, Torp-Pedersen C. Risk of myocardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; **85**: 190–197.
- Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, Abildstrom SZ, Hansen ML, Schramm TK, Folke F, Sørensen R, Rasmussen JN, Køber L, Madsen M, Torp-Pedersen C. The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008; **17**: 822–833.
- Fournier JP, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Dupouy J, Poutrain JC, Montastruc JL. Laboratory Monitoring of Patients Treated with Antihypertensive Drugs and Newly Exposed to Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Cohort Study. *PLOS ONE*. 2012; **7**: e34187.
- Fournier JP, Sommet A, Bourrel R, Oustric S, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012; **68**: 1533–1540.
- Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, Poutrain JC, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012 [Epub ahead of print]

- García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs as a Trigger of Clinical Heart Failure. *Epidemiology*. 2003; **14**: 240–246.
- Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbøl EL, Sørensen R, Folke F, Buch P, Gadsbøll N, Rasmussen S, Poulsen HE, Køber L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med*. 2009 Jan 26; **169**: 141–149.
- Goldman RE, Soran CS, Hayward GL, Simon SR. Doctors' perceptions of laboratory monitoring in office practice. *J Eval Clin Pract*. 2010; **16**: 1136–1141.
- Grass P, Gerbeau C, Kutz K. Spirapril: pharmacokinetic properties and drug interactions. *Blood Press Suppl*. 1994; **2**: 7–13.
- Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol*. 2000; **151** :488–496.
- Guillemin F, Rat AC, Mazieres B, Pouchot J, Fautrel B, Euller-Ziegler L, Fardellone P, Morvan J, Roux CH, Verrouil E, Saraux A, Coste J. Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: a two-phase population-based survey. *Osteoarthr Cartil*. 2011; **19**: 1314–1322.
- Hargreaves K, Abbott PV. Drugs for pain management in dentistry. *Aust Dent J*. 2005; **50** : S14–22.
- Haute Autorité de Santé. Brexin, cycladol, feldene, proxalyoc (piroxicam), anti-inflammatoire non stéroïdien. 2009 [En ligne] Consultable à l'URL: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_834675/brexin-cycladol-feldene-proxalyoc-piroxicam-anti-inflammatoire-non-steroidien [Consulté le 22 avril 2013].
- Hay E, Derazon H, Bukish N, Katz L, Kruglyakov I, Armoni M. Fatal hyperkalemia related to combined therapy with a COX-2 inhibitor, ACE inhibitor and potassium rich diet. *J Emerg Med*. 2002; **22**: 349–352.
- Helin-Salmivaara A, Klaukka T, Huupponen R. Heavy users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nationwide prescription database study in Finland. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; **59**: 477-482.
- Hernández-Díaz S, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006; **98**: 266–274.
- Hicks PC, Westfall JM, Van Vorst RF, Bublitz Emsermann C, Dickinson LM, Pace W, Parnes B. Action or inaction? Decision making in patients with diabetes and elevated blood pressure in primary

care. *Diabetes Care*. 2006; **29**: 2580–2585.

Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ*. 2004; **328**: 1401–1409.

Houston MC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives. *Am J Med*. 1991; **90**: 42S–47S.

Houston MC, Weir M, Gray J, Ginsberg D, Szeto C, Kaihonen PM, Sugimoto D, Runde M, Lefkowitz M. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressures of patients with hypertension controlled by verapamil. *Arch Intern Med*. 1995; **155**: 1049–1054.

Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Vos T, Buchbinder R. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum*. 2012; **64**: 2028–2037.

Hudson M, Richard H, Pilote L. Differences in outcomes of patients with congestive heart failure prescribed celecoxib, rofecoxib, or non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based study. *BMJ*. 2005; **330**: 1370.

Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, García Rodríguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart*. 2006; **92**:1610–1615.

Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis*. 2005; **45**: 531–539.

Isaac T, Weissman JS, Davis RB, Massagli M, Cyrulik A, Sands DZ, Weingart SN. Overrides of medication alerts in ambulatory care. *Arch Intern Med*. 2009; **169**: 305–311.

Ishiguro C, Fujita T, Omori T, Fujii Y, Mayama T, Sato T. Assessing the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antihypertensive drug therapy using post-marketing surveillance database. *J Epidemiol*. 2008; **18**: 119–24.

Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994; **121**: 289–300.

Johnson AG, Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based cross-sectional study. *Br J Clin Pharmacol*. 1993; **35**: 455–459.

- Knol MJ, VanderWeele TJ, Groenwold RHH, Klungel OH, Rovers MM, Grobbee DE. Estimating measures of interaction on an additive scale for preventive exposures. *Eur J Epidemiol.* 2011; **26**: 433–438.
- Kogut SJ, Andrade SE, Willey C, Larrat EP. Nonadherence as a predictor of antidiabetic drug therapy intensification (augmentation). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004; **13**: 591–598.
- Krum H, Swergold G, Curtis SP, Kaur A, Wang H, Smugar SS, Weir MR, Laine L, Brater DC, Cannon CP. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: results from the MEDAL study. *J Hypertens.* 2009; **27**: 886–893.
- Kurata C, Uehara A, Sugi T, Yamazaki K. Syncope caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Jpn Circ J.* 1999; **63**:1002–1003.
- Lafrance JP, Miller DR. Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; **18**: 923–931.
- Lafrance JP, Miller DR. Dispensed Selective and Nonselective Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and the Risk of Moderate to Severe Hyperkalemia: A Nested Case-Control Study. *Am J Kidney Dis.* 2012; **60**: 82–89.
- Langley C, Faulkner A, Watkins C, Gray S, Harvey I. Use of guidelines in primary care--practitioners' perspectives. *Fam Pract.* 1998 Apr; **15**: 105–111.
- Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc J-L. Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002-2006. *Fundam Clin Pharmacol.* 2013; **27**: 223–30.
- Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ.* 2013; **346**: e8525.
- Le Gouvernement Francais. Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. [En ligne] Consultable à l'URL: <http://www.legifrance.gouv.fr> [Consulté le 22 avril 2013].
- Loboz KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function -- the “triple whammy.” *Br J Clin Pharmacol.* 2005; **59**: 239–243.
- Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal

Medicine: Volumes 1 and 2, 18th Edition. 18th ed. McGraw-Hill Professional; 2011.

Lugardon S, Roussel H, Bourrel R, Sciortino V, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Patterns of non steroidal anti-inflammatory drug use in ambulatory care. *Thérapie*. 2006; **61**: 109–114.

Maas R, Böger RH. Antihypertensive therapy: special focus on drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2003 Nov; **2**: 549–579.

Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012; **11**: 83–94.

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HAS, Zanchetti A. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007 Sep; **25**: 1751–1762.

Mangoni AA, Woodman RJ, Gilbert AL, Knights KM. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of ischemic and hemorrhagic stroke in the Australian veteran community. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 May; **19**: 490–498.

Mangoni AA, Woodman RJ, Gaganis P, Gilbert AL, Knights KM. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of incident myocardial infarction and heart failure, and all-cause mortality in the Australian veteran community. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; **69**: 689–700.

Manrique C, Giles TD, Ferdinand KC, Sowers JR. Realities of newer beta-blockers for the management of hypertension. *J Clin Hypertens*. 2009; **11**: 369–375.

Martin-Latry K, Bégau B. Pharmacoepidemiological research using French reimbursement databases: yes we can! *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010; **19**: 256–265.

McDowell SE, Ferner RE. Biochemical monitoring of patients treated with antihypertensive therapy for adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2011; **34**: 1049–1059.

McGettigan P, Han P, Jones L, Whitaker D, Henry D. Selective COX-2 inhibitors, NSAIDs and congestive heart failure: differences between new and recurrent cases. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; **65**: 927–934.

McKellar GE, Hampson R, Tierney A, Capell HA, Madhok R. Nonsteroidal antiinflammatory drug withdrawal in patients with stable rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011; **38**: 2150–2152.

- Meune C, Mourad J-J, Bergmann J-F, Spaulding C. Interaction between cyclooxygenase and the renin-angiotensin-aldosterone system: rationale and clinical relevance. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2003; **4**: 149–154.
- Mikhail SS, Zwar NA, Vagholkar S, Dennis SM, Day RO. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in general practice: a decision-making dilemma. *Med J Aust.* 2007; **187**: 160–163.
- Montastruc F, Sommet A, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Bui E, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Schmitt L, Montastruc J-L. The importance of drug-drug interactions as a cause of adverse drug reactions: a pharmacovigilance study of serotonergic reuptake inhibitors in France. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; **68**: 767–775.
- Montastruc JL. Les “coxibs” dans l’actualité. *Rev Prescr* 2001. **21**: 392.
- Moore N, Noblet C, Kreft-Jais C, Lagier G, Ollagnier M, Imbs JL. French pharmacovigilance database system: examples of utilisation. *Therapie.* 1995; **50**: 557–56280. Morgan T, Anderson A. Interaction of indomethacin with felodipine and enalapril. *J Hypertens Suppl.* 1993; **11**: S338–339.
- Morgan TO, Anderson A, Bertram D. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with essential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril. *Am J Hypertens.* 2000; **13**: 1161–1167.
- Motola D, Vaccheri A, Silvani MC, Poluzzi E, Bottoni A, De Ponti F, Montanaro N. Pattern of NSAID use in the Italian general population: a questionnaire-based survey. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004; **60**: 731–738.
- Mück W, Heine PR, Schmage N, Niklaus H, Horkulak J, Breuel HP. Steady-state pharmacokinetics of nimodipine during chronic administration of indometacin in elderly healthy volunteers. *Arzneimittelforschung.* 1995; **45**: 460–462.
- Müller FO, Schall R, de Vaal AC, Groenewoud G, Hundt HK, Middle MV. Influence of meloxicam on furosemide pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995; **48**: 247–251.
- Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician.* 2008; **78**: 743–750.
- Nicodème R, Albessard A, Amar J, Chamontin B, Lang T. Poor blood pressure control in general practice: in search of explanations. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009; **102**: 477–483.
- Noize P, Bazin F, Dufouil C, Lechevallier-Michel N, Ancelin M-L, Dartigues J-F, Tzourio C, Moore

- N, Fourrier-Réglat A. Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; **18**: 310–319.
- Noveck R, McMahon F, Bocanegra T, Karem A, Sugimoto D, Smith M. Effects of oxaprozin on enalapril and enalaprilat pharmacokinetics, pharmacodynamics: Blood pressure, heart rate, plasma renin activity, aldosterone and creatinine clearances, in hypertensive patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1997; **61**: 208.
- Oliveria SA, Lapuerta P, McCarthy BD, L'Italien GJ, Berlowitz DR, Asch SM. Physician-related barriers to the effective management of uncontrolled hypertension. *Arch Intern Med.* 2002; **162**: 413–420.
- Olivier P, Bertrand L, Tubery M, Lauque D, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: a prospective survey. *Drugs Aging.* 2009; **26**: 475–482.
- Olkola KT, Brunetto AV, Mattila MJ. Pharmacokinetics of oxicam nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Clin Pharmacokinet.* 1994; **26**: 107–120.
- Olsen ME, Thomsen T, Hassager C, Ibsen H, Dige-Petersen H. Hemodynamic and renal effects of indomethacin in losartan-treated hypertensive individuals. *Am J Hypertens.* 1999; **12**: 209–216.
- Olyaei AJ, Whelton A, Sturmer T, Porter GA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: *Clinical Nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals, 3rd ed.* Springer/Kluwer Acad Pub. de Broe, M.E. & Porter, G.A. (Eds.); 2008: 419–457.
- Paterson CA, Jacobs D, Rasmussen S, Youngberg SP, McGuinness N. Randomized, open-label, 5-way crossover study to evaluate the pharmacokinetic/pharmacodynamic interaction between furosemide and the non-steroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011; **49**: 477–490.
- Pavlicević I, Kuzmanić M, Rumboldt M, Rumboldt Z. Interaction between antihypertensives and NSAIDs in primary care: a controlled trial. *Can J Clin Pharmacol.* 2008; **15**: e372–382.
- Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Raiford DS, Duque Oliart A, Ris Romeu J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure. *Arch Intern Med.* 1996; **156**: 2433–2439.
- Peterson C, Basch C, Cohen A. Differential effects of naproxen on diclofenac on verapamil pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1991; **49**: 129.

Plantinga L, Grubbs V, Sarkar U, Hsu C-Y, Hedgeman E, Robinson B, Saran R, Geiss L, Burrows NR, Eberhardt M, Powe N. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. *Ann Fam Med*. 2011; **9**: 423–430.

Polónia J, Boaventura I, Gama G, Camões I, Bernardo F, Andrade P, Nunes JP, Brandão F, Cerqueira-Gomes M. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function and 24h ambulatory blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J Hypertens*. 1995; **13** : 925–931.

Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1993; **153**: 477–484.

Raebel MA, McClure DL, Simon SR, Chan KA, Feldstein A, Andrade SE, Lafata JE, Roblin D, Davis RL, Gunter MJ, Platt R. Laboratory monitoring of potassium and creatinine in ambulatory patients receiving angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007; **16**: 55–64.

Raebel MA, Ross C, Xu S, Roblin DW, Cheetham C, Blanchette CM, Saylor G, Smith DH. Diabetes and drug-associated hyperkalemia: effect of potassium monitoring. *J Gen Intern Med*. 2010; **25**: 326–333.

Rault RM. Case report: hyponatremia associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med Sci*. 1993; **305**: 318–320.

Ray WA, Stein CM, Hall K, Daugherty JR, Griffin MR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet*. 2002; **359**: 118–123.

Revue Prescrire. Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses - Le Guide Prescrire Édition 2010. *Rev Prescrire*. 2009; **29**: 50–63.

Ricordeau P, Weill A, Vallier N, Bourrel R, Fender P, Allemand H. Epidemiology of diabetes in metropolitan France. *Diabetes Metab*. 2000; **26** Suppl 6: 11–24.

Ripley EB, Gehr TW, Wallace H, Wade J, Kish C, Sica DA. The effect of nonsteroidal agents (NSAIDs) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metolazone. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1994; **32**: 12–18.

Rogulj D, Hauptfeld M, Iskra MS, Zorko VK, Strasek M. Extreme hyperkalaemia caused by concomitant use of a NSAID and an ace inhibitor in an elderly patient. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2010; **61**: 241–245.

- Rose AJ, Berlowitz DR, Manze M, Orner MB, Kressin NR. Intensifying therapy for hypertension despite suboptimal adherence. *Hypertension*. 2009; **54**: 524–529.
- Rossignol M, Abouelfath A, Lassalle R, Merlière Y, Droz C, Bégau B, Depont F, Moride Y, Blin P, Moore N, Fourier-Réglat A. The CADEUS study: burden of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) utilization for musculoskeletal disorders in blue collar workers. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; **67**: 118–124.
- Saint-Lary O, Boissault P, Naiditch M, Szidon P, Duhot D, Bourgueil Y, Pelletier-Fleury N. Performance scores in general practice: a comparison between the clinical versus medication-based approach to identify target populations. *PLOS ONE*. 2012; **7**: e35721.
- Saint-Salvi B, Hueber S, De Rooef P. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2011. [En ligne] Consultable à l'URL: www.ansm.sante.fr. [Consulté le 22 avril 2013].
- Salvo F, Fourier-Réglat A, Bazin F, Robinson P, Riera-Guardia N, Haag M, Caputi AP, Moore N, Sturkenboom MC, Pariente A. Cardiovascular and Gastrointestinal Safety of NSAIDs: A Systematic Review of Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; **89**: 855–866.
- Samson S, Ricordeau P, Pépin S. Hypertension artérielle et facteurs de risque associés: évolutions des traitements entre 2000 et 2006. *Points de repère*. 2007; **10**: 1–8.
- Schedlbauer A, Prasad V, Mulvaney C, Phansalkar S, Stanton W, Bates DW, Avery AJ. What Evidence Supports the Use of Computerized Alerts and Prompts to Improve Clinicians' Prescribing Behavior? *J Am Med Inform Assoc*. 2009; **16**: 531–538.
- Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2008; **10**: 1102–1107.
- Sheridan R, Montgomery AA, Fahey T. NSAID use and BP in treated hypertensives: a retrospective controlled observational study. *J Hum Hypertens*. 2005; **19**: 445–450.
- Smets HL, Haes D, Ff J, De Swaef A, Jorens PG, Verpooten GA. Exposure of the elderly to potential nephrotoxic drug combinations in Belgium. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008; **17**: 1014–1019.
- Snowden S, Nelson R. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in hypertensive patients. *Cardiol Rev*. 2011; **19**: 184–191
- Sommers DK, Kovarik JM, Meyer EC, van Wyk M, Snyman JR, Blom M, Ott S, Grass P, Kutz K.

Effects of diclofenac on isradipine pharmacokinetics and platelet aggregation in volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993; **44**: 391–393.

Stangier J, Su CA, Fraunhofer A, Tetzloff W. Pharmacokinetics of acetaminophen and ibuprofen when coadministered with telmisartan in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2000; **40**: 1338–1346.

Sudano I, Flammer AJ, Périat D, Enseleit F, Hermann M, Wolfrum M, Hirt A, Kaiser P, Hurlimann D, Neidhart M, Gay S, Holzmeister J, Nussberger J, Mocharla P, Landmesser U, Haile SR, Corti R, Vanhoutte PM, Lüscher TF, Noll G, Ruschitzka F. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2010; **122**:1789–1796.

Takahashi Y, Nishida Y, Asai S. Utilization of health care databases for pharmacoepidemiology. *Eur J Clin Pharm.* 2011. **68**: 123-129.

Tavassoli N, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Bagheri H, Montrastruc J-L. Drug interactions with cholinesterase inhibitors: an analysis of the French pharmacovigilance database and a comparison of two national drug formularies (Vidal, British National Formulary). *Drug Saf.* 2007; **30**: 1063–1071.

Thomas MC. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs--the triple whammy. *Med J Aust.* 2000; **172**:184–185.

Ubeda A, Llopico J, Sanchez MT. Blood pressure reduction in hypertensive patients after withdrawal of effervescent medication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009; **18**: 417–419.

Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Stang MR, Perez-Gutthann S, Aguado J, Rodriguez LAG. The use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and the risk of acute myocardial infarction in Saskatchewan, Canada. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2009; **18**: 1016–1025.

Vidal. *Vidal 2011: Le Dictionnaire.* 87e édition. Paris: O.V.P. eds.; 2011.

Vitry AI. Comparative assessment of four drug interaction compendia. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; **63**: 709–714.

Wagner A, Arveiler D, Ruidavets J-B. État des lieux sur l'hypertension artérielle en France en 2007: l'étude Mona Lisa. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire.* 2008; **49-50**: 483–486.

Wei L, Struthers AD, Fahey T, Watson AD, MacDonald TM. Spironolactone use and renal toxicity: population based longitudinal analysis. *BMJ.* 2010; **340**:c1768.

Wei L, MacDonald TM, Jennings C, Sheng X, Flynn RW, Murphy MJ. Estimated GFR reporting is

associated with decreased nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing and increased renal function. *Kidney Int.* 2013. [Epub ahead of print]

Weingart SN, Seger AC, Feola N, Heffernan J, Schiff G, Isaac T. Electronic drug interaction alerts in ambulatory care: the value and acceptance of high-value alerts in US medical practices as assessed by an expert clinical panel. *Drug Saf.* 2011; **34**: 587–593.

Welsch M, Alt M, Richard MH, Imbs JL. The French pharmacovigilance system: structure and missions. *Presse Med.* 2000; **29**: 102–106.

Werner U, Werner D, Rau T, Fromm MF, Hinz B, Brune K. Celecoxib inhibits metabolism of cytochrome P450 2D6 substrate metoprolol in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; **74**: 130–137.

Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > or =65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol.* 2002; **90**: 959–963.

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. International language for drug utilization research. 2011 [En ligne] Consultable à l'URL: <http://www.whocc.no> [Consulté le 22 avril 2013]

Williams RL, Davies RO, Berman RS, Holmes GI, Huber P, Gee WL, Lin ET, Benet LZ. Hydrochlorothiazide pharmacokinetics and pharmacologic effect: the influence of indomethacin. *J Clin Pharmacol.* 1982; **22**: 32–41.

Wilson SL, Poulter NR. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other commonly used non-narcotic analgesics on blood pressure level in adults. *J Hypertens.* 2006; **24**: 1457–1469.

Wolfe F, Zhao S, Pettitt D. Blood pressure destabilization and edema among 8538 users of celecoxib, rofecoxib, and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) and nonusers of NSAID receiving ordinary clinical care. *J Rheumatol.* 2004; **31**:1143–1151.

VIII. ANNEXES

1. Résumé en Anglais

This thesis consists of a mutual approach of pharmacovigilance and pharmacoepidemiology to assess the drug interactions between Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) and antihypertensives, as close as possible of primary care.

The French pharmacovigilance database and the French health insurance system database have been used.

The pharmacovigilance approach has showed that patients exposed to these drug interactions had similar characteristics with hypertensive patients in general population. This study underlined the important risk of acute renal failure caused by drug interactions between NSAIDs and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs), Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) and Diuretics (phenomenon called triple whammy).

The pharmacoepidemiological approach showed that increase in arterial blood pressure caused by drug interactions between NSAIDs and antihypertensives led to a greater risk of antihypertensive treatment intensification (Relative Risk for NSAIDs exposure: 1.34 [1,05-1,71]) in general population. This study underlined the specific risk of NSAIDs interactions with ACEIs and/or ARBs.

The second pharmacoepidemiological study showed an insufficiently secure initiation of NSAIDs among treated hypertensive patients. Recommended laboratory monitoring of serum creatinine and potassium were only applied in 10.7% of cases. These insufficiencies were more frequent in general practitioners than other prescribers (cardiologists or anesthesiologists).

Drug interactions between NSAIDs and antihypertensives, although fully described, have a major impact in primary care.

2. Communications sur ce thème

2.1. Communications internationales

Do Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) modify antihypertensive regimen? A population-based cohort study

JP Fournier, M Lapeyre-Mestre, A Sommet, S Oustric, A Pathak, JL Montastruc

- Congrès de l'European General Practice Research Network, Nice (2011) - communication orale

- International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Barcelone (2012) - communication affichée

Laboratory Monitoring of Patients Treated with Antihypertensive Therapy and Newly Exposed to Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

JP Fournier, M Lapeyre-Mestre, A Sommet, J Dupouy, JC Poutrain, JL Montastruc

- International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management, Barcelone (2012) - communication affichée

- 29^e congrès de l'Association médicale franco-britannique, Londres (2012) - communication orale

2.2. Communications nationales

Interactions des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) avec les médicaments antihypertenseurs: étude analytique sur la base de remboursement de l'assurance maladie de Midi-Pyrénées

JP Fournier, M Lapeyre-Mestre, A Sommet, S Oustric, A Pathak, JL Montastruc

- Congrès de la Médecine Générale, Nice (2011) - communication affichée

- Congrès de Physiologie, Pharmacologie, et Thérapeutique, Dijon (2012) - communication affichée

Repris dans : Dépêche Agence Presse Médicale: Les AINS diminuent l'efficacité des antihypertenseurs ciblant le système rénine-angiotensine, Dijon, 11 avril 2012

Interactions médicamenteuses entre les anti-inflammatoires non-stéroïdiens et les médicaments antihypertenseurs: étude descriptive sur la Banque Nationale de Pharmacovigilance

JP Fournier, A Sommet, G Durrieu, JC Poutrain, H Bagheri, M Lapeyre-Mestre, JL Montastruc

- Congrès de la Médecine Générale, Nice (2011) - communication affichée

Contrôle insuffisant de la créatinémie et de la kaliémie lors de la première délivrance d'AINS chez les sujets sous IEC, ARA II et diurétiques

JP Fournier, M Lapeyre-Mestre, A Sommet, J Dupouy, JC Poutrain, JL Montastruc

- Congrès du Collège National des Généralistes Enseignants, Bordeaux (2011) - communication orale

- Congrès de Physiologie, Pharmacologie, et Thérapeutique, Dijon (2012) - communication affichée

- Préconférence du Fayr GP (2012) - communication orale

Prix de la communication orale

Auteur : Jean-Pascal FOURNIER

Titre : Interactions médicamenteuses entre Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens et Antihypertenseurs : approches pharmaco-épidémiologiques.

Directeur de thèse : Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

Lieu et date de soutenance : Toulouse, le 03 juillet 2013

Résumé :

Ce travail présente une approche conjointe de pharmacovigilance et de pharmaco-épidémiologie pour évaluer les interactions médicamenteuses (IM) entre Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) et antihypertenseurs.

La base de données française de PharmacoVigilance et la base de remboursement de l'Assurance-Maladie ont été utilisées.

L'approche de pharmacovigilance a démontré que les patients exposés à ces IM avaient des caractéristiques proches des patients hypertendus en population générale. Cette étude a souligné le risque important de survenue d'insuffisance rénale aigüe par IM des AINS avec les Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), les Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA II) et les Diurétiques (phénomène appelé *triple whammy*).

L'approche de pharmaco-épidémiologie a démontré que la majoration de la pression sanguine artérielle par interaction médicamenteuse des AINS avec les antihypertenseurs se traduisait en population générale par un risque augmenté d'intensification du traitement antihypertenseur (Risque Relatif ajusté pour l'exposition aux AINS : 1,34 [1,05-1,71]). Ce travail a souligné le risque spécifique des interactions entre les AINS et les IEC et/ou les ARA II.

La seconde étude pharmaco-épidémiologique a retrouvé une sécurisation insuffisante de l'initiation d'un traitement AINS chez les hypertendus traités. Le contrôle recommandé de la créatininémie et de la kaliémie chez les sujets traités par IEC, ARA II et diurétiques n'était effectué que dans 10,7% des cas. Ce manquement était plus marqué chez les prescripteurs de médecine générale que chez les autres spécialistes (cardiologues ou anesthésistes).

Les IM entre AINS et antihypertenseurs, bien que classiquement décrites, ont un impact majeur en population.

Mots-clés : pharmaco-épidémiologie, pharmacovigilance, interactions médicamenteuses

Titre en anglais : Drug interactions between non steroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives : pharmacoepidemiological approaches for drug interactions.

Discipline administrative : Pharmacologie

Intitulé et adresse du laboratoire :

Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique

Inserm 1027, Équipe 6 – Pharmaco-épidémiologie, évaluation de l'utilisation et du risque médicamenteux

Université de Toulouse, Faculté de Médecine

37, allées Jules Guesde - 31000 Toulouse
