



HAL
open science

Évaluation de la prescription concomitante des anti-inflammatoires non stéroïdiens et inhibiteurs de la pompe à protons en Médecine générale en 2016

Marnie Boisis

► **To cite this version:**

Marnie Boisis. Évaluation de la prescription concomitante des anti-inflammatoires non stéroïdiens et inhibiteurs de la pompe à protons en Médecine générale en 2016. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01915142

HAL Id: dumas-01915142

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01915142v1>

Submitted on 7 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Evaluation de la prescription concomitante des anti-inflammatoires
non stéroïdiens et inhibiteurs de la pompe à protons en Médecine
Générale en 2016.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 18 Décembre 2017

Par Madame Marnie BOISIS

Née le 21 août 1989 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur VILLANI Patrick

Président

Madame le Professeur MICALLEF-ROLL Joëlle

Assesseur

Monsieur le Professeur Associé ADNOT Sébastien

Assesseur

Monsieur le Docteur URBANO Jean-David

Directeur

**Evaluation de la prescription concomitante des anti-inflammatoires
non stéroïdiens et inhibiteurs de la pompe à protons en Médecine
Générale en 2016.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 18 Décembre 2017

Par Madame Marnie BOISIS

Née le 21 août 1989 à Marseille 12eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur VILLANI Patrick

Président

Madame le Professeur MICALLEF-ROLL Joëlle

Assesseur

Monsieur le Professeur Associé ADNOT Sébastien

Assesseur

Monsieur le Docteur URBANO Jean-David

Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :

- * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Intérieur : Joëlle FAVREGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHIERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUVE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTÉY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

FIECHI Marius
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
MM POYEN Danièle
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
VIGOUROUX Robert
WEILLER Pierre-Jean
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les
Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les
Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les
Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre		
Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre		
Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
		LE TREUT Yves-Patrice
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
		LEHUCHER-MICHEL Marie-
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
		MARANINCHI Dominique
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
		METZLER/GUILLEMAIN
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET
Emmanuelle
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PAUT Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-
Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POUGET Jean Surnombre
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas

MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE
Xavier
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent	FABRE Alexandre	MOTTOLA GHIGO Giovanna
ANDRE Nicolas	FOUILLOUX Virginie	NGUYEN PHONG Karine
ANGELAKIS Emmanouil	FRERE Corinne	NINOVE Laetitia
ATLAN Catherine	GABORIT Bénédicte	NOUGAIREDE Antoine
BACCINI Véronique	GASTALDI Marguerite	OUDIN Claire
BARTHELEMY Pierre	GAUDY/MARQUESTE Caroline	OVAERT Caroline
BARTOLI Christophe	GELSI/BOYER Véronique	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	GIUSIANO Bernard	PERRIN Jeanne
BELIARD Sophie	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	RANQUE Stéphane
BERBIS Julie	GOURIET Frédérique	REY Marc
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GRAILLON Thomas	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
BEYER-BERJOT Laura	GREILLIER Laurent	ROBERT Philippe
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SABATIER Renaud
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BOULLU/CIOCCA Sandrine	HAUTIER/KRAHN Aurélie	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	SAVEANU Alexandru
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	JOURDE CHICHE Noémie	SECQ Véronique
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	SOULA Gérard
CARRON Romain	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TOGA Isabelle
		TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VALLI Marc
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude	VELLY Lionel
DALES Jean-Philippe	LAGIER Jean-Christophe	VELY Frédéric
DAUMAS Aurélie	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène
DEL VOLGO/GORI Marie-José	LOOSVELD Marie	
DELLIAUX Stéphane	MANCINI Julien	
DESPLAT/JEGO Sophie	MARY Charles	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MASCAUX Céline	
DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André	
EBBO Mikaël	MILLION Matthieu	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	STEINBERG Jean-Guillaume
BARBACARU/PERLES T. A.	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
BOYER Sylvie	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)****ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

LAGIER Aude (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)
VELLY Lionel (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)

BURKHART Gary (PAST)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**CARDIOLOGIE 5102**

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

CAMILLERI Serge (MCU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BEGE Thierry (MCU-PH)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH)
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
 GUYS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)
 SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,**RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
 BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 LAUGIER René (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
 LEPIDI Hubert (PU-PH)
 ACHARD Vincent (MCU-PH)
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)
 NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
 SAMBUC Roland (PU-PH)
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06  me section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69  me section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 DEGEORGES/MITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65  me section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65  me section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)
 CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
 FRERE Corinne (MCU-PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 POGGI Marjorie (MCF) (64  me section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)
MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité
EBBO Mikael (MCU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
DELARQUE Alain (PU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre
LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH)
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
OPHTALMOLOGIE 5502	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section) ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	PHILOSOPHIE 17
PEDIATRIE 5401	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) ANDRE Nicolas (MCU-PH)	PHYSIOLOGIE 4402 BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements :

Au Pr Villani, un grand merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse, et de m'avoir accueillie dans votre service.

Au Pr Micallef Joëlle, merci pour votre aide très précieuse tout au long de ce travail, votre disponibilité et de me faire l'honneur de votre présence dans ce jury.

Au Pr Adnot Sébastien, merci de m'avoir si bien accueillie durant 6 mois qui sont passés très vite, d'avoir participé à me donner le goût de la médecine générale sous tous ses aspects et d'être encore présent 2 ans plus tard parmi ce jury de thèse.

À mon directeur de thèse et mémoire, que j'admire et respecte, un grand merci pour ton aide, ton soutien, ta patience et ton implication...

Merci également à toi, au Dr Guenoun et toute l'équipe des urgences de La Ciotat, pour ces 6 mois de rêve, avec une qualité de travail inimaginable, de m'avoir aussi bien intégrée, et pour cette si bonne ambiance...

À mon chéri, et sa maîtrise d'Excel et Word... avec une assistance 24/24h, même au téléphone, et pour me supporter pendant tous ces moments difficiles, de stress et de doutes...

À mes parents, pour la correction orthographique et syntaxique à toute heure, au pied levé. Mais aussi pour tout... « merci pour tous » ... Toutes ces fois où vous m'avez dit de travailler « pour moi », ça en valait la peine...

À ma sœur ou plutôt ma deuxième mère qui s'inquiétait toujours de savoir si je travaillais ma thèse/mémoire... Tu vois, faut pas s'inquiéter, on y est !

À mes 2 neveux chéris, avec qui je vais pouvoir un peu plus jouer au badminton...

À mon beau-frère et son franc parler...

À mon grand-père, mon premier patient, qui m'a aussi accompagnée plus d'une fois aux nombreux examens de la FAC...

À mes grands-mères, parties en chemin, qui ont toujours voulu que j'arrive jusqu'ici...

À mes 2 tantes...

Sans oublier mes animaux chéris... Tomimi, Jerry, et maintenant Fox...

À mes nombreux co-internes qui m'ont accompagnée durant ces 3 années d'internat, qui finalement passent très vite...

À mes pharmaciennes et infirmières qui sont toujours là pour moi...

À tous mes amis qui ne sont pas dans le milieu médical, merci de me permettre de tout oublier des fois... sauf Matteo l'hypochondriaque, mon fidèle patient...

Un grand merci à toute l'équipe de la Caisse primaire d'assurance maladie des Bouches-du-Rhône, au Dr Gaëtan Gentile, pour avoir signé la convention qui a permis la réalisation de cette étude et au conseil national de l'Ordre des médecins pour leurs aides.

Sommaire

1.	Introduction	3
2.	Rappels sur les recommandations de l'AFSSAPS en 2007 :	5
2.1.	Traitement des lésions induites par les AINS :	5
2.2.	Prévention des lésions induites par les AINS :	5
3.	Prérequis	7
3.1.	Les AINS	7
3.1.1.	Les différents AINS composants la classe thérapeutique	7
3.1.2.	Voies d'administration.....	8
3.1.3.	Mécanisme d'action des AINS	9
3.1.4.	Les effets indésirables des AINS	11
3.1.5.	Les niveaux de contrainte.....	15
3.1.6.	Interactions des AINS avec les autres classes thérapeutiques ou substances.....	17
3.1.7.	Interactions de l'acide acétylsalicylique avec les autres classes thérapeutiques ou substances	21
3.1.8.	Grossesse.....	28
3.2.	Les IPP	29
3.2.1.	Les différents IPP composants la classe thérapeutique.....	29
3.2.2.	Mécanisme d'action des IPP	29
3.2.3.	Pharmacodynamie.....	30
3.2.4.	Le traitement prolongé par IPP	33
3.2.5.	Interactions des IPP avec les autres classes thérapeutiques ou substances	41
3.2.6.	Grossesse.....	44
4.	Matériels et méthodes.....	44
4.1.	Type d'enquête et recueil de données	44
4.2.	Analyse des données.....	45
4.3.	Objectifs	46
5.	Résultats	48
5.1.	Données extraites du logiciel de la CPAM 13.....	48
5.1.1.	Personnes âgées de moins de 65 ans	48
5.1.2.	Personnes âgées de plus de 65 ans	50
5.2.	La population	51
5.2.1.	Personnes âgées de moins de 65 ans	57
5.2.2.	Personnes âgées de plus de 65 ans	59
5.3.	Les médecins généralistes	61

5.4.	Les coûts	63
6.	Discussion.....	65
6.1.	Prescriptions chez les plus de 65 ans.....	65
6.2.	Prescriptions chez les moins de 65 ans.....	66
6.3.	Nombre de patients concernés par ces prescriptions et médecins prescripteurs.....	66
6.4.	Les coûts de santé relatifs à ces prescriptions.....	67
6.5.	Pistes d'amélioration de ces prescriptions	68
6.6.	Les points faibles de l'étude.....	68
6.7.	Extrapolation à la population générale Française et données de la littérature.....	69
7.	Conclusion	76
	Liste des tableaux :	78
	Liste des figures :	78
	Liste des abréviations.....	79
	Bibliographie	80

1. Introduction

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont parmi les médicaments les plus consommés dans le monde et en France, que ce soit sur prescription ou en libre-service en automédication, du fait de leurs propriétés et efficacités mais aussi du fait de l'augmentation de l'espérance de vie qui augmente la prévalence de certaines indications, notamment dans le traitement de l'arthrose.

Leurs principales propriétés pharmacologiques sont antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires, et anti-agrégantes. Ils sont aussi bien utilisés dans les maladies rhumatismales, en traumatologie, les pathologies aiguës telles que les coliques néphrétiques, les migraines... La plupart de ces prescriptions émane de médecins généralistes.

Cette prescription repose sur l'évaluation d'une balance bénéfice-risque et une adaptation des posologies aux doses et durées minimales efficaces. Elle doit également prendre en compte le patient dans sa globalité, avec les risques d'interactions médicamenteuses mais aussi la compréhension et la compliance du patient afin de respecter les conseils et règles de prise du traitement et de surveillance (éducation thérapeutique). Tout cela afin d'éviter des effets indésirables trop fréquents et potentiellement graves, que ce soient cutanés, digestifs, hépatiques, rénaux et cardiovasculaires, voire une hospitalisation.

L'automédication se définit stricto sensu par la consommation de médicaments en l'absence de prescription médicale. Mais le médecin généraliste doit conserver un rôle essentiel dans l'information et l'orientation de son patient en tant que professionnel de santé, acteur de santé publique. Le conseil et l'éducation thérapeutique par le médecin généraliste sont des piliers du bon usage et de la sécurité de la consommation de ces médicaments.

Ces AINS représentent une classe pharmacologique très large et hétérogène, mais ont notamment des propriétés et toxicités communes. La prévention de ces toxicités repose sur la prescription concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) mais il est surtout nécessaire de murement peser le rapport bénéfice-risque de chaque prescription.

Les avantages des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2 seraient relativement modestes et surtout ne permettent pas l'exemption de l'étude de la balance bénéfice-risque au cas par cas, dans le cadre d'une « prescription raisonnée ».

Il est bien établi qu'il existe de nombreuses interactions médicamenteuses avec les AINS. Les interactions avec les IPP semblent, à l'inverse, moins connus.

Les prescriptions d'IPP seuls ainsi que de manière concomitante aux AINS seraient en augmentation. Elles représentent également une importante part des dépenses de santé du fait de leur large utilisation et du vieillissement de la population.

Les dernières recommandations de l'ANSM (Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé, anciennement AFSSAPS (Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé)) datent de 2007 et ont régulièrement été reprises, notamment par les commissions de la transparence de la HAS (Haute autorité de santé).

Dans ce travail nous avons choisi de nous intéresser aux prescriptions des AINS, d'IPP et leur prescription concomitante, par les médecins généralistes des Bouches-du-Rhône pour l'année 2016. Nous avons recueilli ces données auprès de l'assurance maladie puis analysé celles-ci à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2016.

2. Rappels sur les recommandations de l'AFSSAPS en 2007 :

2.1. Traitement des lésions induites par les AINS :

Chez les patients présentant des lésions digestives hautes sous AINS et pour lesquelles la poursuite du traitement est justifiée, il est recommandé de traiter par IPP à pleine dose pendant 4 à 8 semaines (sauf ésoméprazole à demi-dose) (Grade A).

En cas d'érosions sous AINS, il n'est pas justifié d'instaurer un traitement anti-sécrétoire.

Le misoprostol peut être utilisé dans cette indication mais n'est pas recommandé en première intention en raison de sa moins bonne tolérance.

2.2. Prévention des lésions induites par les AINS :

La prescription concomitante d'IPP et AINS, dans le cadre de la prévention des lésions gastroduodénales n'est pas systématique. Elle repose sur des recommandations de la HAS et répond à des critères bien définis.

La prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risque doit être réalisée dès la présence d'au moins un facteur de risques parmi :

- Plus de 65 ans
- Antécédents d'ulcère gastroduodéal
- Patients traités par anti-agrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïdes

Les autres facteurs de risque à prendre en compte également sont notamment : la dose d'AINS, l'infection par *Helicobacter pylori*, la sévérité des facteurs de comorbidité (polyarthrite rhumatoïde, terrain cardiovasculaire), le tabagisme...

Il n'y a donc pas lieu de prescrire un IPP lorsqu'on prescrit un AINS chez un sujet jeune, c'est à dire de moins de 65 ans, sans antécédent particulier.

Cette prévention par IPP doit être arrêtée en même temps que le traitement par AINS. La poursuite du traitement préventif par IPP au-delà du traitement par AINS n'est pas justifié.

Les AINS doivent toujours être prescrits et utilisés à la dose minimale efficace et pendant la durée la plus courte possible. La poursuite du traitement par AINS ne se justifie pas en dehors

des manifestations symptomatiques d'arthrose ou de rhumatisme inflammatoire chronique (1)(2).

IPP	Dose quotidienne
Oméprazole	Pleine dose jusqu'à la fin du traitement par AINS
Lansoprazole Pantoprazole Ésoméprazole	Demi-dose jusqu'à la fin du traitement par AINS
Rabéprazole	Le rabéprazole n'a pas cette indication

Tableau 1 : Les IPP en prévention des lésions gastroduodénales liées aux AINS

IPP	Pleine dose	Demi dose	Dose en prévention lésions AINS
Ésoméprazole	40 mg/j	20 mg/j	20 mg/j
Lansoprazole	30 mg/j	15 mg/j	15 mg/j
Oméprazole	20 mg/j	10 mg/j	20 mg/j
Pantoprazole	40 mg/j	20 mg/j	20 mg/j
Rabéprazole	20 mg/j	10 mg/j	Pas l'indication

Tableau 2 : Les doses d'IPP recommandés en préventif

Les anti-sécrétoires ont montré une efficacité dans cette indication, mais seul le misoprostol a montré une efficacité dans la prévention des complications ulcéreuses (Grade A).

Il n'est pas recommandé de prolonger leur prescription après l'arrêt des AINS.

L'utilisation d'un anti-sécrétoire ne doit pas dispenser de poser avec précision la question du rapport bénéfice-risque de la prescription d'un AINS.

La première attitude de prévention consiste à prescrire l'AINS choisi à la posologie la plus faible possible et pendant la durée la plus courte. L'association de deux AINS est contre-indiquée (2).

3. Prérequis

3.1. Les AINS

3.1.1. Les différents AINS composants la classe thérapeutique

Salicylés	Acide acétylsalicylique	<i>Aspirine Upsa</i>
	Acétylsalicylate de lysine	<i>Aspégic</i>
	Carbasalate calcique	<i>Solupsan</i>
AINS Arylcarboxyliques	Acéclofénac	<i>Cartrex</i>
	Acide tiaprofénique	<i>Surgam</i>
	Alminoprofène	<i>Minalfène</i>
	Diclofénac	<i>Voltarène</i>
	Étodolac	<i>Lodine</i>
	Fénoprofène	<i>Nalgésic</i>
	Flurbiprofène	<i>Cébutid</i>
	Ibuprofène	<i>Advil, Brufen</i>
	Kétoprofène	<i>Profénid</i>
	Kétorolac	<i>Acular</i>
	Nabumétone	<i>Nabucox</i>
Naproxène sodique	<i>Apranax</i>	
AINS dérivés Oxicam	Meloxicam	<i>Mobic</i>
	Piroxicam	<i>Feldène</i>
	Ténoxicam	<i>Tilcotil</i>
AINS fénamates ou Acides anthraniliques	Acide néfénamique	<i>Ponstyl</i>
	Acide niflumique	<i>Nifluril</i>
Pyrazolés	Phénylbutazone	<i>Butazolidine</i>
AINS indoliques et dérivés	Indométacine	<i>Indocid</i>
	Sulindac	<i>Arthrocline</i>
Inhibiteurs sélectifs de la COX-2 « Les Coxibs »	Célécoxib	<i>Célébrex</i>
	Etoricoxib	<i>Arcoxia</i>
	Parécoxib	<i>Dynastat</i>
Autres	Nimésulide	<i>Nexen</i>

Tableau 3 : Les différents AINS

3.1.2. Voies d'administration

Ces voies comportent toutes les mêmes risques inhérents aux AINS, auxquels s'ajoutent parfois des complications locales particulières nécessitant une réflexion au cas par cas sur le choix de la voie :

- ❖ **Voie orale** : En comprimés, gélules. En libération prolongée ou immédiate. C'est la voie la mieux adaptée aux traitements, en particulier prolongés. La prise du médicament pendant le repas ralentit sa vitesse d'absorption et améliore rarement la tolérance fonctionnelle digestive ;
- ❖ **Voie rectale** : les suppositoires sont résorbés plus irrégulièrement que les formes orales ;
- ❖ **Voie intramusculaire** : cette voie est surtout intéressante quand l'administration orale est impossible, dans un contexte d'urgence, vu sa rapidité d'action (colique néphrétique). Son emploi en rhumatologie est en revanche discutable : elle n'est pas plus efficace que la voie orale, mais l'effet placebo est plus marqué. Cependant elle ne met pas à l'abri des complications systémiques, notamment digestives, des AINS, tout en comportant un risque de nécrose ou d'abcès de la fesse. En pratique, il faut limiter son usage à des cures brèves de deux ou trois jours ;
- ❖ **Voie intraveineuse** : selon les AMM, cette voie est réservée à des indications particulières telles que le traitement de la douleur post-opératoire ou le traitement des crises de colique néphrétique ;
- ❖ **Voie locale** : Les applications de gels, pommades, ou emplâtres d'AINS peuvent suffire à soulager les douleurs liées à une entorse bénigne, une contusion, une tendinite, une arthrose de petites articulations. Ces formes exposent à des réactions d'hypersensibilité locales mais aussi à effets indésirables généraux du fait d'un passage systémique de l'AINS, même si celui-ci est faible.

3.1.3. Mécanisme d'action des AINS

Les prostaglandines, synthétisées par les cyclo-oxygénases (Cox) à partir de l'acide arachidonique issu des phospholipides membranaires, sont des éicosanoïdes exerçant une action purement locale. Mais leur distribution quasi ubiquitaire leur permet d'intervenir dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques.

Il existe deux isoformes de cette enzyme permettant la formation des prostaglandines :

❖ **La Cox-1 constitutive** (reins, estomac, vaisseaux...) a un rôle physiologique. Elle permet la synthèse des prostaglandines intervenant dans l'estomac (cytoprotection), les reins (maintien du flux sanguin rénal) et la synthèse du thromboxane A2 par les plaquettes (TXA2, prostaglandine vasoconstrictrice et pro-agrégante). Son inhibition est donc responsable des effets indésirables des AINS (toxicité gastrique, diminution du flux sanguin rénal et effet anti-agrégant plaquettaire).

❖ **La Cox-2 inducible** par des autacoïdes, cytokines inflammatoires (IL1, TNF α), en cas d'inflammation, permet la libération de prostaglandines ayant un rôle pathologique (fièvre, douleur, inflammation, prolifération cellulaire), mais aussi un rôle bénéfique dans divers processus (cicatrisation, fonction rénale, ovulation...) et gouvernant la synthèse de prostacycline (PGI2), prostaglandine vasodilatatrice et anti-agrégante, par les cellules endothéliales. Son inhibition est responsable des effets pharmacodynamiques des AINS (effet anti-inflammatoire ainsi que les effets analgésiques et antipyrétiques).

Les AINS regroupent l'ensemble des médicaments symptomatiques inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines par inhibition des Cox. Ce mécanisme d'action commun confère aux AINS leurs propriétés et leurs effets indésirables. La diminution de la synthèse des prostaglandines par les AINS est consécutive à l'inhibition plus ou moins sélective des iso-enzymes Cox-1 et/ou Cox-2.

On distingue quatre catégories d'AINS :

- ❖ **Les AINS classiques** : qui tous inhibent Cox-2 et plus ou moins Cox-1 aux doses thérapeutiques.
- ❖ **Les anti-Cox-1 préférentiels** : représentés par l'aspirine à faible dose (300 mg par jour ou moins), employé comme anti-agrégant à visée anti-thrombotique, mais aussi l'indométacine et le piroxicam ;
- ❖ **Les anti-Cox-2 préférentiels** : nimésulide (*Nexen*), méloxicam (*Mobic*) ;
- ❖ **Les anti-Cox-2 sélectifs ou « Coxibs »** : célécoxib (*Celebrex*), parécoxib (*Dynastat*) qui se démarquent par l'absence d'effet anti-agrégant plaquettaire. Les Coxibs ont été présentés comme une nouvelle classe d'AINS agissant préférentiellement sur la synthèse des prostaglandines lors des phénomènes inflammatoires, et donc sans effet indésirable gastrique. Or, ils n'ont pas montré d'avantages sur ce plan par rapport aux autres AINS et leur efficacité n'est pas supérieure à celle des AINS classiques. En revanche, ils exposent à des effets indésirables cardiovasculaires pouvant être graves (risque d'infarctus du myocarde). L'augmentation de la fréquence d'infarctus du myocarde et d'AVC a d'ailleurs conduit au retrait mondial en 2004 du rofécoxib.

3.1.4. Les effets indésirables des AINS

3.1.4.1. Effets indésirables digestifs

Il existe plusieurs types de risques digestifs distincts :

- ❖ Les manifestations fonctionnelles (dyspepsie, gastralgies, nausées) : fréquentes et rapidement résolutive à l'arrêt du produit.

On peut estimer qu'environ 20 à 30 % des malades sous AINS au long cours se plaignent de troubles dyspeptiques. Il en résulte une mauvaise observance voire à l'arrêt du traitement chez 1 malade sur 10. Ces manifestations sont mal corrélées à l'existence de lésions endoscopiques de la muqueuse gastroduodénale ou de la survenue de complications ulcéreuses (3).

- ❖ Les ulcères gastroduodénaux découverts lors d'examen endoscopiques mais asymptomatiques dans la moitié des cas ;
- ❖ L'ulcère symptomatique, simple ou compliqué (hémorragie digestive, perforation), de survenue parfois précoce, dont on déplore 2 à 4 cas pour 100 patients-années avec les AINS classiques. Les principales circonstances prédisposantes sont une posologie élevée d'AINS, le grand âge, un ulcère évolutif ou ancien, la prise concomitante d'un anticoagulant, d'un corticoïde ou d'un autre AINS, y compris de l'aspirine à dose anti-agrégante (4).

La toxicité de l'aspirine est dose-dépendante et il semblerait qu'il n'existe pas de seuil en dessous duquel l'aspirine garderait un effet antiagréant sans exposer à une toxicité digestive. En effet, il a été démontré qu'une dose de 10 mg/jour inhibait encore significativement la synthèse des prostaglandines dans la muqueuse gastrique et induisait des lésions muqueuses chez le sujet volontaire sain (5).

Dans une étude cas-témoins réalisée aux États-Unis en 2000, 9 patients / 2768 qui recevaient un AINS ont présenté des complications d'ulcère gastroduodéal contre 2 / 6376 chez les patients recevant un inhibiteur sélectif des Cox-2 (Célécoxib).

L'incidence des complications de l'ulcère gastroduodéal associées au Célécoxib était 8 fois plus faible qu'avec des AINS non spécifiques (6).

Une récente étude cas-témoin, réalisée de 1998 à 2012 aux Pays bas, démontre que le risque de perforation gastro-intestinale, d'ulcère ou de saignement, était plus faible chez les utilisateurs d'inhibiteurs sélectifs de la COX2 avec IPP, (OR ajusté 0,51, intervalle de confiance à 95% [IC] : 0,35-0,73), suivi des utilisateurs d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2 sans IPP (OR ajusté 0,66, IC95% : 0,48-0,89) et enfin par les utilisateurs d'AINS conventionnels avec IPP (OR ajusté 0,79, IC à 95% : 0,68-0,92). Comparativement aux AINS conventionnels, ce risque était plus faible chez les patients âgés de plus de 75 ans prenant des AINS conventionnels avec IPP que chez les patients plus jeunes (interaction ajustée OR 0,79, IC à 95% : 0,64-0,99). Cependant, chez les plus de 75 ans prenant des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, le risque était plus élevé par rapport aux patients plus jeunes (interaction ajustée OR 1,22, IC à 95% : 1,01-1,47) (7).

Cependant, de nombreuses études réalisées sur le sujet concluent à des données contradictoires. Notamment une méta-analyse de 2003 en Angleterre, conclut à une toxicité digestive similaire pour toutes les classes d'AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs (8).

3.1.4.2. Réactions cutané-muqueuses

Les réactions cutané-muqueuses allergiques communes, consistent en un prurit, éruptions diverses, stomatite, rhinite, bronchospasme et jusqu'à l'œdème de Quincke ou au choc anaphylactique. Elles sont l'expression d'une allergie à la molécule ou d'un état idiosyncrasique, dont le syndrome de Widal (asthme, polypose naso-sinusienne, asthme à l'aspirine et autres AINS) est la forme la plus caractéristique. C'est alors le mécanisme d'action des AINS qui joue un rôle d'où l'éventualité de réactions croisées entre AINS distincts. Les érythèmes polymorphes (syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson) sont exceptionnels (9).

3.1.4.3. *Complications rénales*

Elles sont précoces, dose-dépendantes, surviennent surtout dans les situations cliniques à risques : personnes âgées, déshydratées, traitées par diurétiques, insuffisants rénaux chroniques...

L'inhibition de l'activité enzymatique de la Cox-1 est responsable d'une chute de la pression de perfusion glomérulaire en diminuant la synthèse des prostaglandines. L'utilisation d'AINS classiques est associée à :

- Une rétention hydro-sodée se traduisant par des œdèmes des membres inférieurs, une augmentation de la pression artérielle ou la décompensation d'une cardiopathie congestive
- Une insuffisance rénale aiguë, inaugurée par une oligurie réversible à l'arrêt de l'AINS. Sa survenue est favorisée par une hypoperfusion rénale préalable (néphropathie, déshydratation, diurétiques...) et la prise notamment d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou d'antagonistes de l'angiotensine II.

Le rôle physiologique rénal de la Cox-2 et donc de la toxicité rénale des Coxibs est moins bien connu. On présumait que les Coxibs ne présentaient aucune toxicité rénale car les prostaglandines impliquées dans la régulation de la fonction rénale étaient surtout synthétisées pas la Cox-1. Cependant, les dernières études effectuées chez l'homme démontrent le contraire, leur néphrotoxicité serait similaire (10).

Dans une étude cas-témoins aux Pays-Bas réalisée sur 72 114 hommes, il a été identifié 536 cas de rétention aiguë d'urine et 5348 contrôles appariés. Le risque de rétention aiguë d'urine était 2,02 fois plus élevé chez les utilisateurs actuels d'AINS que chez les non-utilisateurs (intervalle de confiance de 95%, 1,23-3,31). Le risque le plus élevé (Odds ratio ajusté, 3,3, intervalle de confiance de 95%, 1,2-9,2) a été observé chez les patients qui ont récemment commencé à utiliser des AINS et chez ceux qui utilisent une dose égale ou supérieure à la dose quotidienne recommandée (11). Cela rappelle donc l'intérêt de la prescription raisonnée avec une dose minimale efficace et pour la durée la plus courte possible.

3.1.4.4. *Complications vasculaires*

L'agence Européenne des médicaments (AEM) a confirmé que tous les AINS semblent susceptibles de favoriser les accidents thrombotiques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) par le biais d'une augmentation de la pression artérielle systolique.

En 2005, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a identifié un risque accru d'événements thrombotiques pour les inhibiteurs sélectifs de la Cox-2. Les Coxibs comporteraient un surcroît de risque découlant de leur mécanisme d'action qui conduit au déséquilibre de la balance TXA2/PGI2, au détriment de cette dernière.

En 2006, le CHMP a procédé à un examen similaire des AINS non sélectifs, qui ont conclu qu'un petit risque accru d'événements thrombotiques ne pouvait être exclu, en particulier lorsque ces médicaments sont utilisés à de fortes doses pour un traitement à long terme (12).

3.1.4.5. *Divers*

Les AINS provoquent parfois des troubles neurosensoriels : céphalées, vertiges, acouphènes. Les cytopénies sanguines sont rares, de même que les hépatites à expression clinique et pancréatites.

3.1.5. Les niveaux de contrainte

3.1.5.1. Contre-indications

La contre-indication revêt un caractère absolu. Elle ne doit pas être transgressée.

Les AINS sont formellement contre-indiqués dans :

- L'ulcère gastroduodéal évolutif
- L'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque sévère
- Pendant la grossesse (à partir du sixième mois dans tous les cas) et l'allaitement.
- Une hypersensibilité avérée à un AINS interdit son emploi ultérieur, voire celle de tout AINS si cette réaction entre dans le cadre d'un syndrome de Widal.

Le célécoxib est en outre contre-indiqué chez les malades ayant une insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV), une cardiopathie ischémique avérée, une artériopathie périphérique et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris un accident ischémique transitoire), une allergie aux sulfamides et chez la femme en âge de procréer en l'absence de contraception efficace (vu son potentiel tératogène expérimental).

Les injections intramusculaires sont prohibées en cas de troubles de l'hémostase.

L'association aspirine-anticoagulation orale est également contre-indiquée par majoration non négligeable du risque hémorragique, avec :

- des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour)
- des doses antalgiques ou anti-pyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) et d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal

L'association Acide acétylsalicylique-méthotrexate est dangereuse si la posologie hebdomadaire du méthotrexate est > 20 mg / semaine avec des doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires de l'acide acétylsalicylique : Majoration de la toxicité hématologique par diminution de la clairance rénale du méthotrexate.

On évite en outre l'usage des AINS chez les asthmatiques, les malades souffrant d'une entérocolopathie inflammatoire et les patients sous anticoagulants, Ticlopidine ou Clopidogrel.

3.1.5.2. *Précautions d'emploi*

C'est un cas fréquent. 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 (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG...).

Lorsqu'ils sont indispensables, les AINS doivent être prescrits à la dose et pour la durée minimales. Il est possible de limiter la posologie des AINS et, par conséquent, leur toxicité, en leur adjoignant du paracétamol et/ou un antalgique de palier 2. Chez les malades à risque digestif (personnes de plus de soixante-cinq ans, antécédents d'ulcère gastroduodéal, traitement anticoagulant), il est possible d'employer soit un coxib, soit une association AINS classique + inhibiteur de la pompe à protons (lansoprazole, oméprazole) ou prostaglandine de synthèse (misoprostol) en sachant qu'aucune de ces solutions ne garantit l'innocuité du traitement.

Des antiacides simples suffisent en cas de dyspepsie sous AINS classiques ou Coxibs. Il convient par ailleurs de s'assurer que le malade est correctement hydraté, notamment lorsqu'il s'agit d'un sujet âgé ou d'un malade sous diurétique, Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion ou antagoniste de l'angiotensine II.

Enfin, il faut informer le patient des principaux risques encourus pour qu'il arrête le médicament ou sollicite un avis médical devant certains signes d'alerte digestifs, rénaux (oligurie, prise de poids rapide) ou cutanéomuqueux. Comme l'automédication est fréquente au cours des syndromes douloureux, on l'avertira de l'incompatibilité entre le médicament prescrit et les AINS vendus sans ordonnance comme antalgiques- antipyrétiques.

3.1.5.3. Association déconseillée

L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient. C'est le cas notamment de l'association des AINS avec : d'autres AINS, l'acide acétylsalicylique, les anticoagulants oraux, HBPM ou HNF à doses curatives, le lithium ou le méthotrexate à dose > 20 mg / semaine, soit par majoration du risque hémorragique, soit par diminution de l'excrétion rénale du médicament (lithium, méthotrexate).

3.1.5.4. A prendre en compte

C'est le cas le plus fréquent. Le risque d'interaction médicamenteuse existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée. Il revient au médecin d'évaluer la balance bénéfice-risque de l'association (13).

3.1.6. Interactions des AINS avec les autres classes thérapeutiques ou substances

AUTRES AINS	ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE	Avec les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
ACIDE ACETYLSALICYLIQUE	ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE : - Avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g / jour) - Avec des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g / jour) A PRENDRE EN COMPTE : avec des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)	Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif

<p>ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II</p>	<p>PRECAUTION D'EMPLOI Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association</p>	<p>Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (sujet âgé, déshydratation, traitement associé avec diurétiques, altération de la fonction rénale), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.</p>
<p>ANTICOAGULANTS ORAUX</p>	<p>ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE : Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite, voire biologique</p>	<p>Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).</p>
<p>BÊTA-BLOQUANTS <i>(SAUF ESMOLOL)</i></p>	<p>A PRENDRE EN COMPTE</p>	<p>Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).</p>
<p>CICLOSPORINE</p>	<p>PRECAUTION D'EMPLOI : Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS</p>	<p>Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.</p>
<p>DEFERASIROX</p>	<p>A PRENDRE EN COMPTE</p>	<p>Majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.</p>

<p>DIURÉTIQUES</p>	<p>PRECAUTION D'EMPLOI : Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement</p>	<p>Insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.</p>
<p>GLUCOCORTICOÏDES (SAUF HYDROCORTISONE)</p>	<p>A PRENDRE EN COMPTE</p>	<p>Augmentation du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.</p>
<p>HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE ET APPARENTÉS (DOSES CURATIVES ET/OU SUJET ÂGÉ)</p>	<p>ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE : Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite</p>	<p>Augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les anti-inflammatoires non stéroïdiens).</p>
<p>HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE ET APPARENTÉS (DOSES PRÉVENTIVES)</p>	<p>A PRENDRE EN COMPTE</p>	<p>Augmentation du risque hémorragique.</p>
<p>HÉPARINES NON FRACTIONNÉES (DOSES CURATIVES ET/OU SUJET ÂGÉ)</p>	<p>ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE : Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite</p>	<p>Augmentation du risque hémorragique.</p>
<p>HÉPARINES NON FRACTIONNÉES (DOSES PRÉVENTIVES)</p>	<p>A PRENDRE EN COMPTE</p>	<p>Augmentation du risque hémorragique.</p>
<p>INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION</p>	<p>PRECAUTION D'EMPLOI : Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement et régulièrement pendant l'association</p>	<p>Insuffisance rénale aiguë chez le patient à risque (âgé, déshydraté, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines</p>

		vasodilatatrices due aux AINS). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.
INHIBITEURS SÉLECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE	A PRENDRE EN COMPTE	Augmentation du risque hémorragique.
LITHIUM	ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'anti-inflammatoire non stéroïdien.	Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium).
METHOTREXATE	ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE : Pour des doses de méthotrexate supérieures à 20 mg par semaine. Respecter un intervalle d'au moins 12 heures entre l'arrêt ou le début d'un traitement par kétoprofène et la prise de méthotrexate. PRECAUTION D'EMPLOI : avec le méthotrexate utilisé à faibles doses (≤ 20 mg par semaine) : contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération de la fonction rénale et chez le sujet âgé.	Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

PEMETREXED	ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE : en cas de fonction rénale faible à modérée A PRENDRE EN COMPTE : en cas de fonction rénale normale. Surveillance biologique de la fonction rénale.	Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS).
PENTOXIFYLLINE	À PRENDRE EN COMPTE	Augmentation du risque hémorragique.
TACROLIMUS	PRECAUTION D'EMPLOI : Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS	Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.
TENOFOVIR DISOPROXIL	PRECAUTION D'EMPLOI : En cas d'association, surveiller la fonction rénale	Risque de majoration de la néphrotoxicité du ténofovir, notamment avec des doses élevées de l'anti-inflammatoire ou en présence de facteurs de risque d'insuffisance rénale.

Tableau 4 : Les différentes interactions avec les AINS (13)

3.1.7. Interactions de l'acide acétylsalicylique avec les autres classes thérapeutiques ou substances

ACETAZOLAMIDE	ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE	Majoration des effets indésirables, et notamment de l'acidose métabolique, de l'acide acétylsalicylique à doses élevées et de l'acétazolamide, par diminution de l'élimination de l'acide acétylsalicylique par l'acétazolamide.
ANAGRELIDE	ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE	Augmentation du risque hémorragique.

<p>ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II</p>	<p>PRECAUTION D'EMPLOI : Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement</p>	<p>Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) :</p> <p>Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.</p>
<p>ANTICOAGULANTS ORAUX</p>	<p>CONTRE-INDICATION :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1g par prise et/ou ≥ 3g par jour) - avec des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3g par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal <p>ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3g par jour) en l'absence d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal - avec des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour) et en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal. <p>À PRENDRE EN COMPTE : avec des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour)</p>	<p>Augmentation du risque hémorragique notamment en cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal.</p>

<p>ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS</p>	<p>ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE : - avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) - avec des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour)</p> <p>À PRENDRE EN COMPTE : - avec des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour en 1 ou plusieurs prises)</p>	<p>Augmentation du risque hémorragique et ulcérogène digestif</p>
<p>CLOPIDOGREL</p>	<p>ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE : en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus.</p> <p>PRECAUTION D'EMPLOI (dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus. Surveillance clinique.)</p>	<p>Augmentation du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.</p>
<p>DEFERASIROX</p>	<p>À PRENDRE EN COMPTE</p>	<p>Avec l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.</p>
<p>DIURETIQUES</p>	<p>PRECAUTION D'EMPLOI (Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement)</p>	<p>Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg</p>

		<p>par prise et/ou < 3 g par jour) :</p> <p>Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.</p>
<p>GLUCOCORTICOÏDES (SAUF HYDROCORTISONE)</p>	<p>ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE Association déconseillée avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour)</p> <p>À PRENDRE EN COMPTE : des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour)</p>	<p>Augmentation du risque hémorragique</p>
<p>HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE ET APPARENTÉS (DOSES CURATIVES ET/OU SUJET ÂGÉ)</p>	<p>ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE : - avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) - avec des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.</p> <p>À PRENDRE EN COMPTE : avec des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour).</p>	<p>Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique.</p>

<p>HÉPARINES DE BAS POIDS MOLÉCULAIRE ET APPARENTÉS (DOSES PRÉVENTIVES)</p>	<p>À PRENDRE EN COMPTE</p>	<p>L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majeure le risque de saignement. Ainsi, chez le sujet de moins de 65 ans, l'association de l'héparine à doses préventives, ou de substances apparentées, à l'acide acétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et éventuellement biologique.</p>
<p>HÉPARINES NON FRACTIONNÉES (DOSES CURATIVES ET/OU SUJET ÂGÉ)</p>	<p>ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1g par prise et/ou ≥ 3g par jour) - avec des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3g par jour) <p>Utiliser un autre anti-inflammatoire ou un autre antalgique ou antipyrétique.</p> <p>À PRENDRE EN COMPTE :</p> <p>avec des doses antiagrégantes (de 50 mg à 375 mg par jour).</p>	<p>Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par l'acide acétylsalicylique).</p>
<p>HÉPARINES NON FRACTIONNÉES (DOSES PRÉVENTIVES)</p>	<p>À PRENDRE EN COMPTE</p>	<p>L'utilisation conjointe de médicaments agissant à divers niveaux de l'hémostase majeure le risque de saignement. Chez les moins de 65 ans, l'association des HNF à doses préventives à l'acideacétylsalicylique, quelle que soit la dose, doit être prise en compte en maintenant une surveillance clinique et biologique.</p>

<p>INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION</p>	<p>PRECAUTION D'EMPLOI : Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement</p>	<p>Pour des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) ou pour des doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et/ou < 3 g par jour) :</p> <p>Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté, par diminution de la filtration glomérulaire secondaire à une diminution de la synthèse des prostaglandines rénales. Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur.</p>
<p>INHIBITEURS SÉLECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SÉROTONINE</p>	<p>À PRENDRE EN COMPTE</p>	<p>Augmentation du risque hémorragique</p>
<p>METHOTREXATE</p>	<p>Avec le méthotrexate utilisé à des doses > 20 mg/semaine :</p> <ul style="list-style-type: none"> - CONTRE-INDICATION avec l'acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires - PRECAUTION D'EMPLOI avec des doses antiagrégantes plaquettaires d'acide acétylsalicylique. Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé. <p>Avec le méthotrexate utilisé à des doses ≤ 20 mg/semaine :</p>	<p>Majoration de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique).</p>

	<p>- PRECAUTION D'EMPLOI avec l'acide acétylsalicylique utilisé à doses antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires. Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale et chez le sujet âgé.</p>	
PEMETREXED	<p>ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE : en cas de fonction rénale faible à modérée.</p> <p>PRECAUTION D'EMPLOI (en cas de fonction rénale normale. Surveillance biologique de la fonction rénale.)</p>	<p>Risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par l'acide acétylsalicylique à doses anti-inflammatoires).</p>
PROBENECIDE	<p>ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE</p>	<p>Diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux.</p>
THROMBOLYTIQUES	<p>À PRENDRE EN COMPTE</p>	<p>Augmentation du risque hémorragique.</p>

TICAGRELOR	<p>ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE : en dehors des indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus.</p> <p>PRECAUTION D'EMPLOI (dans les indications validées pour cette association dans les syndromes coronariens aigus. Surveillance clinique.)</p>	<p><i>Augmentation</i> du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaires.</p>
TICLOPIDINE	<p>ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE (Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite)</p>	<p>Majoration du risque hémorragique par addition des activités antiagrégantes plaquettaire</p>

Tableau 5 : Les différentes interactions avec l'acide acétylsalicylique (13)

3.1.8. Grossesse

Les AINS sont d'une manière générale strictement contre-indiqués à partir du 6ème mois de grossesse, y compris par voie cutanée. En effet, ils sont responsables d'une toxicité fœtale et néonatale grave, voire fatale : mort fœtale in utero, mort néonatale, atteintes rénales et/ou cardio-pulmonaires néonatales (14).

En inhibant la Cox-2, les AINS exercent une activité tocolytique et exposent le fœtus à une fermeture prématurée du canal artériel et à une insuffisance rénale à partir du sixième mois de grossesse.

Si l'indication est l'antalgie (colique néphrétique, céphalées...), il est conseillé de remplacer l'AINS par un antalgique de palier 2 (préférer la codéine au tramadol) ou un palier 3.

On évitera si possible la prise chronique d'AINS jusqu'au début du 6ème mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) (15).

3.2. Les IPP

3.2.1. Les différents IPP composants la classe thérapeutique

L'oméprazole a été le premier inhibiteur de la pompe à protons, arrivé sur le marché Français en 1989, suivi du lansoprazole et plus récemment du pantoprazole et du rabéprazole. L'ésooméprazole est l'isomère S de l'oméprazole qui est un racémique.

- ❖ Oméprazole : Mopral® gélules (PO) (10 mg, 20 mg), injectable (IV)
- ❖ Esoméprazole : Inexium® comprimés (PO) (20, mg 40 mg), injectable (IV)
- ❖ Pantoprazole : Eupantol® comprimés ; Inipomp® comprimés (PO) (20 mg, 40 mg)
- ❖ Lansoprazole : Lanzor® gélules ; Ogast® gélules (PO) (30 mg)
- ❖ Rabéprazole : Pariet® comprimés (PO) (10 mg, 20 mg)

3.2.2. Mécanisme d'action des IPP

Les IPP ont en commun la propriété d'inhiber la sécrétion gastrique en bloquant l'activité de l'enzyme adénosine triphosphatase (ATPase) H⁺/K⁺ qui constitue la voie finale commune de la sécrétion d'ions H⁺ par la cellule pariétale gastrique, quel que soit le mode de stimulation. L'enzyme ATPase H⁺/K⁺ est située dans la membrane sécrétoire des canalicules et des tubulo-vésicules des cellules pariétales. C'est la seule enzyme capable de générer et de maintenir un gradient de pH aussi important entre les espaces canaliculaires à pH 1 et le cytoplasme de la cellule à pH 7,4. La structure des pompes à protons comprend trois parties, la sous unité alpha est stabilisée par la présence d'une sous unité bêta. Approximativement 80% de la sous unité alpha restent dans le cytoplasme de la cellule pariétale, 15% se situent à travers la membrane cellulaire, et 5% se trouvent exposés dans le compartiment extracellulaire très acide. Au repos, les pompes à protons sont localisées essentiellement dans la membrane des tubulo-vésicules cytoplasmiques et sont inactives. Lorsque la cellule pariétale est stimulée, les tubulo-vésicules fusionnent avec la membrane des canalicules sécrétoires au pôle apical de la cellule. L'ion hydrogène est alors transporté à l'extérieur de la cellule, en échange d'un ion potassium, qui lui, rentre dans le cytoplasme de la cellule. Les pompes à protons tirent leur énergie de l'hydrolyse de l'ATP. L'acide chlorhydrique est sécrété dans les canalicules sécrétoires, avant de passer dans la lumière des glandes oxyntiques, puis dans la lumière gastrique.

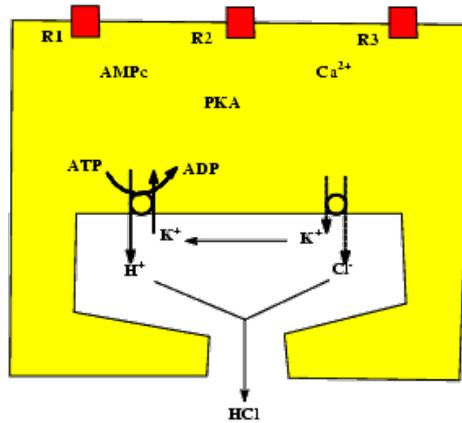


Figure 1 : La pompe à protons

Les IPP administrés per os, parviennent par voie sanguine, après résorption intestinale, dans le cytoplasme de la cellule pariétale sous forme inactive (promédicament). Du fait que les IPP, sont des bases faibles, ils ont une forte affinité pour les milieux acides et une lipophilie marquée, ils traversent très facilement la membrane canaliculaire pour se concentrer dans l'espace canaliculaire acide. À ce pH, les IPP sont protonisés et aussitôt convertis en sulphénamides qui représentent la forme active du médicament.

Le sulfure de la molécule sulphénamide se lie de façon covalente avec le groupe thiol des cystéines accessibles à la surface luminale de la sous unité alpha. L'inhibition de la pompe à protons est la conséquence de la liaison avec la cystéine 813 car elle se situe sur la zone de transport des ions hydrogènes

3.2.3. Pharmacodynamie

L'inhibition, qui résulte de la liaison covalente entre le sulfamide issu de l'IPP et la cystéine 813 de la sous unité alpha de la pompe à proton, est stable et sa durée dépend du délai nécessaire pour la synthèse d'une nouvelle pompe (la demi vie d'une pompe à protons étant d'environ 18h).

Pour obtenir le maximum d'efficacité, l'IPP doit être présent dans la cellule pariétale au moment où le plus grand nombre de pompes est activé (c'est à dire durant la période de stimulation postprandiale). La demie vie plasmatique des IPP ne dépassant pas 2 heures, l'heure optimale de prise du médicament serait avant le repas.

Considérant la proportion de pompes non bloquées lors d'une première prise d'IPP et leur taux de renouvellement, il faut généralement 2 à 3 jours à raison d'une prise quotidienne pour que l'effet antisécrétoire atteigne un plateau.

L'administration, le premier jour de traitement, d'une dose de charge, permet théoriquement de parvenir plus rapidement au plateau de l'effet antisécrétoire. L'administration des IPP en une prise matin et soir permet de bloquer plus rapidement les pompes régénérées et d'obtenir ainsi une meilleure inhibition de la sécrétion gastrique acide qu'avec la même dose administrée en une seule prise.

Bien que tous les IPP aient le même mécanisme d'action, il existe entre eux quelques différences de structure qui leur confèrent des propriétés physicochimiques spécifiques pouvant, au moins théoriquement, influencer leur rapidité d'action. Les deux protonisations successives nécessaires à la transformation en sulphénamide dépendent de deux pKa :

- Le pKa1 détermine l'accumulation sélective des IPP dans la cellule pariétale,
- Le pKa2 détermine la transformation en composé actif proprement dit qui assurera la lésion covalente avec l'enzyme. En réalité, les avantages pour un IPP donné d'un pKa1 élevé sont souvent contrebalancés par un pKa2 moins avantageux. La liaison covalente du composé sulphénamide avec la cystéine peut, selon les IPP, se faire sur des sites différents.

Tous les IPP se lient avec la cystéine 813. Le lansoprazole et le rabéprazole se lient en plus aux cystéines 321, 822 et 892. Le Pantoprazole se lie également avec la cystéine 822. Enfin, l'oméprazole se lie aussi avec la cystéine 892.

Cystéines	813	822	892	321
Oméprazole	X		X	
Ésoméprazole	X			
Pantoprazole	X	X		
Lanzoprazole	X	X	X	X
Rabéprazole	X	X	X	X

Tableau 6 : Les liaisons covalentes de chaque IPP avec les cystéines

Seules les liaisons avec les cystéines 813 et 822, qui sont dans la zone de transport des protons, inhibent l'enzyme. A l'inverse, les liaisons avec les cystéines 892 et 321, qui sont à la surface luminale externe, en dehors de la zone de transport des ions, n'affectent pas la capacité de transport des protons.

La liaison avec la cystéine 813, qui est dans le vestibule luminal de la pompe, est accessible à l'effet des agents réducteurs qui peuvent rompre cette liaison et donc lever l'inhibition. La liaison avec la cystéine 822 qui est située dans des sites plus profonds de l'enzyme est en revanche inaccessible aux agents réducteurs. L'inhibition de l'enzyme est dans ce cas irréversible.

Les IPP qui ont une activation rapide, comme l'oméprazole, réagissent d'abord avec la cystéine 813, empêchant son entrée plus profonde dans la pompe, tandis que les IPP qui ont une activation plus lente, comme le pantoprazole, peuvent accéder à des sites plus profonds, avant d'être activés et se lier à la cystéine 822. Les conséquences qui en découlent sur la durée d'action n'ont, pour le moment, pas montré d'impact thérapeutique.

Les études pharmacodynamiques des IPP reposent essentiellement sur la pHmétrie gastrique sur 24h chez le sujet sain et les ulcéreux duodénaux. Il existe une corrélation entre l'efficacité thérapeutique des antisécrétoires et les conditions d'acidité intragastrique obtenues sous traitement. Le pourcentage de temps durant lequel le pH intragastrique est maintenu au-dessus de 3 ou 4 sur 24 heures est le paramètre le mieux corrélé avec les résultats thérapeutiques. Avec l'ésooméprazole (40 mg/j), le pourcentage de temps durant lequel le pH intra- gastrique reste au-dessus de 4 sur 24 heures est, après 5 jours de traitement, en moyenne, compris entre 59 et 70 % selon les études. Le niveau d'acidité ainsi obtenu est voisin de celui observé après vagotomie mais encore au-dessus de celui observé en cas d'atrophie fundique. L'effet antisécrétoire des IPP est dose-dépendant mais non proportionnel. Le doublement de la dose ne s'accompagne pas nécessairement du doublement de son efficacité. L'effet antisécrétoire reste stable au cours du temps ; il n'y a pas, comme avec les antagonistes H₂, d'échappement. L'infection à *Helicobacter pylori* du fundus potentialise l'effet antisécrétoire des IPP.

Un article très récent (2017), publié par la Société française de pharmacologie et de thérapeutique a rapporté les résultats de 11 études pharmaco-épidémiologiques menées sur

des bases de données de d'assurance maladie et d'hospitalisation, qui ont montré un risque accru de complications associées à l'utilisation d'IPP, souvent lors d'une dose cumulée évocatrice d'une possible relation dose-effet.

Plusieurs mécanismes ont été suggérés par des études in vitro (dysfonction endothéliale, sénescence endothéliale, hypomagnésémie, augmentation des taux de chromogranine A, diminution du NO dans les cellules endothéliales) conduisant à une altération de l'homéostasie vasculaire, pouvant favoriser la survenue de ces complications. Les données disponibles suggèrent que les IPP pourraient avoir un effet « Off target », nécessitant une attitude prudente dans leur prescription, en particulier chez les personnes âgées et / ou dans le contexte d'une utilisation chronique (16).

3.2.4. Le traitement prolongé par IPP

3.2.4.1. Situations cliniques

On définit 2 types d'usage des IPP. Il y a l'utilisation aiguë correspondant à une période courte bien définie. C'est notamment le cas du traitement préventif des lésions gastroduodénales liées aux AINS ou du traitement du RGO. Il y a également l'utilisation chronique d'IPP au long cours (traitement prolongé).

Trois modalités thérapeutiques sont à distinguer : le traitement continu, le traitement intermittent et le traitement à la demande.

La HAS a réévalué les IPP en 2009 et a rappelé les indications d'un traitement au long cours (2) :

- Ulcère duodéal non lié à *Helicobacter pylori* ou aux AINS (prévention de la fréquence des récurrences, des complications hémorragiques et des perforations), Il est recommandé à dose minimale efficace chez les patients ayant présenté des complications ulcéreuses, des récurrences ou des comorbidités sévères (Grade A). Le plus souvent une demi-dose permet au patient de rester asymptomatique.
- Syndrome de Zollinger-Ellison (gastrinome),
- RGO avec œsophagite sévère (rechutes fréquentes ou précoces après l'arrêt de l'IPP), En cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement chez les patients avec ou sans œsophagite, le retentissement sur la qualité de vie impose un

traitement d'entretien par IPP en recherchant la dose minimale efficace (Grade A). Un traitement par IPP peut être proposé selon une modalité dite « à la demande » (prise quotidienne pendant les périodes symptomatiques) chez des patients sans œsophagite, après un traitement initial efficace par IPP pendant 4 semaines (Grade B).

- Gastroprotection lors d'un traitement par AINS ou corticoïdes chez les personnes de plus de 65 ans, présentant un antécédent d'ulcère ou un risque d'hémorragie (antiagrégant plaquettaire, anticoagulant).

Il n'y a pas de preuve de l'efficacité des traitements antisécrétoires, quelle que soit la dose utilisée, dans le soulagement des manifestations extra-digestives isolées telles que les symptômes ORL, la toux chronique, l'asthme, les douleurs thoraciques d'origine non cardiaque (Grade A) et la prescription d'IPP comme test diagnostique, n'est pas recommandée (Grade A).

Début 2017, de nouvelles recommandations d'experts ont été publiées dans le journal de l'association américaine de gastro-entérologie (17) :

- RGO compliqué (œsophagite) : IPP pour cicatrisation à long terme, maintenance de la cicatrisation et contrôle des symptômes sur le long terme.
- RGO non compliqué mais avec symptômes atypiques, obésité ou hernie hiatale, qui rendent difficiles l'arrêt des IPP (avant de laisser au long terme, il faut faire une pH-métrie)
- Œsophage de Barrett / endobrachyoesophage symptomatique (œsophagite) ; à discuter si asymptomatique. Les antisécrétoires au long cours et la chirurgie ne permettent pas de prévenir l'apparition d'une dysplasie ou d'un cancer. Ces traitements ne modifient donc pas les indications et les modalités de la surveillance endoscopique et histologique.
- Patients à haut risque d'ulcère sous AINS, ces traitements doivent être poursuivis

L'étude de Scholten (18) a comparé le pantoprazole 20 mg à l'ésooméprazole 20 mg, administré à la demande dans le traitement du RGO associé ou non à une œsophagite de grade A ou B de Los Angeles chez 199 patients, après un traitement aigu de cicatrisation par pantoprazole 20 mg pendant 4 semaines. Il s'agissait d'une étude randomisée en double aveugle. A l'inclusion, 59 % des patients avaient une œsophagite de grade A, 34 % une

œsophagite de grade B et 7 % pas d'œsophagite, selon la classification de Los Angeles. Après 6 mois de traitement à la demande, le score moyen de symptômes a été de 1,99 / 5 dans le groupe ésoméprazole et de 1,72 / 5 dans le groupe pantoprazole, sans différence statistiquement significative.

3.2.4.2. *L'effet rebond*

Un effet rebond peut survenir à l'arrêt d'un IPP pris au long cours. Il a été décrit pour la première fois en 1996 (19), et est directement lié à la physiologie de la digestion (20).

Le rebond est bien décrit sur le plan biologique : la gastrine et la chromogranine A sont élevées après l'arrêt et se corrigent en deux semaines environ (21)(22). Ce rebond d'acidité peut être muet sur le plan clinique ou se traduire par une dyspepsie, souvent modérée, durant en moyenne 4 à 5 jours (23) mais parfois pouvant persister jusqu'à 2 mois après l'arrêt, incitant la reprise de l'IPP.

Une diminution lente et progressive des IPP pourrait permettre de limiter l'effet rebond (24). Il est donc important d'informer les patients du risque d'effet rebond au moment de la décision d'introduction d'un IPP et du choix avec les anti-H2 (effet rebond moins important et plus court) (25).

3.2.4.3. *Critères STOPP and START*

STOPP/START est un outil reconnu de détection de la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée chez la personne de 65 ans ou plus. La version initiale de 2008 (26) comprenait une liste de 87 critères de détection des PMI a été développée en 2008 sous l'acronyme STOPP/START (Screening Tool of Older Persons Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment).

L'intérêt de cet outil est que, tout en ciblant les médicaments les plus couramment prescrits en gériatrie, il permet de détecter :

- Les principales interactions médicament-médicament et médicament-comorbidité ainsi que les effets indésirables en lien avec la prescription de ces molécules (critères STOPP) ;
- L'omission de prescriptions considérées comme appropriées (critères START).

Ces critères ont été mis à jour en 2015 et la nouvelle liste comporte 115 critères au total, dont 43 nouveaux (13 des 87 critères de la version 1 n'ont pas été repris). La majeure partie des nouveaux critères résulte de nouvelles données d'essais cliniques, du résultat de nouvelles revues systématiques et/ou de suggestions du groupe d'experts (27).

3.2.4.4. *Effets secondaires et conséquences d'un traitement prolongé par IPP*

3.2.4.4.1. *Risque infectieux intestinal (Helicobacter pylori, Shigelles, Salmonelles, Campylobacter, Clostridium difficile)*

À l'arrêt d'un traitement prolongé, on peut observer chez les malades non infectés par *Helicobacter pylori* un rebond sécrétoire en rapport avec l'hyperplasie des cellules pariétales et/ou les cellules EC-L. Ce rebond reste sans conséquence clinique.

L'environnement acide de l'estomac est considéré comme une barrière importante à la colonisation de l'estomac et de l'intestin grêle par les bactéries ingérées. Tout mécanisme qui réduit de façon prolongée l'acidité gastrique au-dessus de pH 4 peut, théoriquement, compromettre cette barrière, favoriser la colonisation bactérienne du tractus digestif supérieur et rendre l'hôte plus susceptible aux agents infectieux pathogènes introduits par voie orale. Le rôle de l'hypochlorhydrie et de l'achlorhydrie a également été incriminé dans l'augmentation du risque d'infection intestinale, en particulier par les Salmonelles, Campylobacter essentiellement chez les sujets âgés et Clostridium difficile.

Une importante étude cas-témoins suggère une petite augmentation des infections intestinales chez les malades prenant des IPP depuis 2 mois (risque relatif = 1,6). Cependant, ce risque n'est pas retrouvé chez les malades traités pendant 1 an.

Par contre, une telle association ne semble pas avoir été mise en évidence pour les Shigelles (28).

3.2.4.4.2. *Risque de pneumopathies*

L'augmentation du risque de pneumopathie a aussi été rapportée chez des malades ventilés sous traitement antisécrétoire. Une autre étude chez des malades non ventilés suggère une augmentation du risque de pneumonie sous traitement IPP (risque relatif de 4,63 [95 % intervalle de confiance IC : 3,84-5,43]). De ce fait les auteurs recommandaient chez certains malades (asthmatique, sujet âgé, broncho-pneumopathie chronique obstructive) de toujours veiller à n'utiliser les IPP qu'à la dose minimale efficace.

La physiopathologie de ce risque repose sur un phénomène de translocation pulmonaire par micro-aspiration d'un liquide gastrique enrichi en bactéries, doublé d'un effet direct de l'IPP sur les pompes ATPase H⁺/K⁺ présentes au niveau de l'arbre respiratoire.

Une récente méta-analyse coréenne rapportait une augmentation du risque de pneumopathie aiguë (communautaire ou nosocomiale) de 27% (OR = 1,27 ; IC 95% = 1,11-1,46), avec une notion d'« effet-dose » mais une relation inverse à la durée du traitement par IPP. En effet, le risque était plus élevé lorsque le traitement avait été initié dans les 7 jours précédant le diagnostic de pneumopathie, que lorsque le traitement avait été débuté dans les 30 à 180 jours. Ces résultats peuvent notamment évoquer un biais de méthodologie (protopathique) et/ou un phénomène de sélection naturelle précoce (28).

3.2.4.4.3. *Risque de cancer gastrique, colorectal et adénocarcinome œsophagien*

Une étude réalisée en Grande Bretagne, retrouvait un risque de cancer gastrique augmenté lorsque l'IPP était prescrit pour un ulcère gastroduodéal (à risque élevé d'infection par *Helicobacter Pylori*) (OR : 4,66 ; IC 95% = 2,42-8,97), alors que ce risque n'était plus augmenté lorsque l'IPP était prescrit pour un RGO par exemple (OR : 1,18 ; IC 95% = 0,6-2,32).

Les IPP prescrits au long cours modifient la topographie et l'intensité de la gastrite à *H. Pylori* et accélèrent l'évolution vers l'atrophie participant à l'achlorhydrie qui favorise la survenue de cancer gastrique.

Selon le consensus de Maastricht, il serait judicieux d'éradiquer H. Pylori chez les patients devant recevoir un IPP au long cours.

Le risque de cancer colorectal n'a pas encore pu être établi, malgré des expérimentations animales mettant en évidence une augmentation de ce risque par hypergastrinémie.

Les études rapportant une augmentation du risque d'adénocarcinome œsophagien sous IPP comportent des biais importants. Notamment le fait que ce risque n'existait que lorsque les IPP étaient prescrits pour une indication œsophagienne, mais pas dans les autres indications. Ce sujet évoqué de nombreuses fois est grandement soumis à controverse.

3.2.4.4.4. Risque de polypes gastriques

Une étude récente, réalisée en Argentine, sur 1780 endoscopies, constate que la prise d'IPP ≥ 12 mois est fortement associée au diagnostic de polypes gastriques (OR : 9,00 ; IC 95% = 5,44-14,89). Les autres facteurs étant l'âge élevé et le sexe féminin. Ce risque semblerait débuter dès 1 an de traitement par IPP et continuerait à augmenter ensuite. Par contre, le risque de dysplasie de ces polypes dits sporadiques serait presque nul. La découverte de ces polypes n'impose pas l'arrêt du traitement si celui-ci est justifié bien-sûr.

3.2.4.4.5. Risque de tumeurs carcinoïdes gastriques

Même s'il avait été démontré chez le rat que le traitement par IPP (au long cours) favorisait le développement de tumeurs carcinoïdes gastriques, chez l'homme, le lien n'est aucunement établi. Seule une hyperplasie des cellules ECL (entérochromaffine like) a été observée et correspondrait à environ 30% des patients traités au long cours. La différence entre le rat et l'homme s'expliquerait par un taux de gastrine bien supérieur chez les rats exposés aux IPP que chez l'homme exposé aux IPP et/ou une sensibilité des cellules ECL à la gastrine supérieure chez le rat.

3.2.4.4.6. Malabsorption

La biodisponibilité de certains éléments minéraux est influencée par le pH intragastrique, l'acidité gastrique augmentant la libération de ces éléments minéraux de leur support organique ou le maintien en solution des ions métalliques. Les effets de la réduction de l'acidité sur l'absorption des minéraux ont été explorés chez les sujets sains recevant l'oméprazole (40 mg/j) pendant 7 jours. Il n'y avait aucun changement significatif de l'absorption intestinale du calcium, du phosphore, du magnésium, du zinc.

Cependant, de multiples cas d'hypomagnésémie sous IPP ont été rapportés, sans réelle preuve scientifique établie.

Une autre étude montrait que les IPP pourraient diminuer l'absorption du calcium insoluble et la densité osseuse. Toutefois, cet effet pourrait être contrebalancé par un effet inhibiteur des IPP sur l'activité ostéoclastique. Dans une étude cas-contrôle, la prise prolongée d'IPP était associée chez les personnes de plus de 50 ans à une discrète augmentation significative des fractures du col du fémur (*Odds Ratio* [OR] : 1,44 IC 95 % : 1,30-1,59). L'OR augmentait avec la durée du traitement. Il n'est cependant pas recommandé d'envisager l'arrêt d'un traitement IPP justifié, au vu des résultats actuels sur le risque osseux des IPP.

En cas d'indication d'apport calcique chez des patients traités par IPP, il est recommandé de préférer, parmi les sels de calcium, une forme soluble telle que le citrate, au carbonate, les IPP étant « susceptibles » d'interférer avec l'absorption du calcium.

Concernant l'absorption du fer, la surveillance du fer sérique et de la ferritinémie effectuée chez 34 malades avec maladie ulcéreuse, traités pendant 6 à 48 mois par oméprazole, a permis d'observer dans 10 % des cas une diminution des taux, mais dans chaque cas cette diminution a pu être attribuée à d'autres causes que le traitement par oméprazole.

La vitamine B₁₂ apportée par l'alimentation est liée à des protéines et sa libération des aliments est facilitée par la présence d'acide. Une fois libérée, la vitamine est liée aux protéines R dans l'estomac avant d'être combinée au facteur intrinsèque, et d'être absorbée dans l'iléon terminal.

L'effet des traitements antisécrétoires sur l'absorption de la vitamine B₁₂ a été étudié à court

et à long terme chez les sujets sains et les malades traités pour ulcère ou reflux. Le taux d'absorption de la vitamine B₁₂ mesuré par test de Shilling modifié passait de 3,2 à 0,9 % chez les malades qui recevaient 20 mg d'oméprazole et de 3,4 à 0,4 % chez ceux qui recevaient 40 mg d'oméprazole. D'autres études ont évalué l'influence des traitements IPP sur les concentrations sériques de la vitamine B₁₂. Ces concentrations restent dans les limites des valeurs normales durant les trois premières années de traitement. Avec des traitements de plus longue durée, certains auteurs ont observé une discrète diminution de la concentration sérique de la vitamine B₁₂. Le rôle favorisant des IPP sur la constitution d'une éventuelle carence en vitamines B₁₂ ne peut donc être exclu avec des traitements à très long terme.

3.2.4.4.7. L'insuffisance rénale aiguë, chronique et la néphrite interstitielle aiguë

L'utilisation d'IPP est associée à un risque accru de lésion rénale aiguë (IRA), d'insuffisance rénale chronique (IRC) et de progression vers une insuffisance rénale terminale (IRT). L'IRC associée à l'IPP est supposée être la conséquence d'une IRA préalable. Cependant, l'utilisation d'IPP associée à un risque accru d'atteinte rénale chronique en l'absence d'une IRA intermédiaire est moins bien connue.

Dans une étude de cohorte de 144 032 personnes, réalisée aux États-Unis, publiée en 2017, par rapport aux utilisateurs d'anti-H₂, les utilisateurs d'IPP avaient un risque accru de débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 60 ml / min / 1,73 m² (RR = 1,19, IC 95% 1,15-1,24), d'IRC (RR = 1,26 ; IC 95% 1,20-1,33), la diminution du DFG de plus de 30% (RR 1,22 ; IC 95% 1,16-1,28), et l'IRT où le DFG est diminué de plus de 50% (RR 1,30 ; IC 95% 1,15-1,48). Les résultats étaient cohérents dans les modèles qui excluaient les participants ayant une IRA, soit avant les résultats rénaux chroniques, soit au cours de la cohorte, soit avant l'entrée dans la cohorte. La proportion de l'IRC consécutive à une IRA après traitement par IPP était de 44,7% pour le DFG incident sous 60 ml / min / 1,73m², 45,47% pour l'IRC, 46,00% pour une baisse du DFG de plus de 30% et 46,72% pour l'IRT (baisse de plus de 50% DFG). Ainsi, l'utilisation d'IPP serait associée à un risque accru d'IRC en l'absence d'IRA préalable (29).

3.2.4.4.8. Démences

De nombreuses études évoquent un lien entre consommation chronique d'IPP et démence. C'est le cas d'une étude prospective réalisée de 2004 à 2011 en Allemagne sur 73 679 patients. Les patients qui consommaient des IPP de manière régulière (au moins 18 mois) (n = 2950 ; moyenne d'âge : 83.8 [5.4] ans ; 77.9% femmes), avaient une incidence de survenue de démence supérieure aux patients sans IPP au long cours (n = 70 729 ; moyenne d'âge : 83.0 [5.6] ans ; 73.6% femmes) (Hazard ratio = 1.44 [95% CI, 1.36-1.52] ; $p < 0.001$). La physiopathologie de l'influence des IPP dans le développement de démences n'est pas encore totalement connue. Le lansoprazole et l'oméprazole traverseraient la barrière hémato-méningée, et auraient donc des effets directs sur le cerveau (30).

Badiola et al ont démontré, en utilisant des modèles in vitro et in vivo, que le lansoprazole peut augmenter les peptides amyloïdes β , ce qui est l'une des principales caractéristiques pathologiques dans la maladie d'Alzheimer. De plus, Fallahzadeh et al. ont émis l'hypothèse que les IPP pourraient inhiber les V-ATPases sur les lysosomes microgliales et conduire à une basification des lysosomes, ce qui entraverait la dégradation des peptides amyloïdes β (16). De plus, plusieurs articles ont étudié le lansoprazole comme radio-traceur (TEP) des protéines Tau et plaques amyloïdes comme outil diagnostique des démences type maladie d'Alzheimer (31).

3.2.5. Interactions des IPP avec les autres classes thérapeutiques ou substances

Les nombreuses interactions des IPP avec les autres médicaments sont liées à :

- L'augmentation du pH gastrique diminuant l'absorption de certains médicaments
- L'inhibition de systèmes enzymatiques du cytochrome P450 (notamment CYP 2C19, CYP 3A4, CYP 11A2) en augmentant ou diminuant les concentrations plasmatiques de certaines substances.

Le cas du **CLOPIDOGREL** :

En novembre 2009, La FDA (USA), l'EMA (Europe) et l'Afssaps (France), recommandaient de ne pas associer un IPP au traitement par clopidogrel sauf « nécessité absolue », du fait d'une diminution des concentrations plasmatiques du médicament par interaction métabolique, entraînant une diminution de l'effet anti-agrégant plaquettaire.

124 patients ont été analysés. Au premier jour, l'indice de réactivité plaquettaire (in vitro) moyen (mesurant « l'effet clopidogrel ») était de 83,2% (écart type [SD] 5,6) et 83,9% (SD 4,6), respectivement, dans les groupes placebo et oméprazole (p = NS), et le jour 7, 39,8% (SD 15,4) et 51,4% (SD 16,4), respectivement (p <0,0001).

Une méta-analyse récente de 25 études conclut que l'administration des IPP avec le clopidogrel correspondait à un risque accru de 29% d'événements cardiovasculaires majeurs combinés [Risque relatif (RR) = 1,29, intervalles de confiance de 95% (IC) = 1,15-1,45] et un risque accru d'infarctus du myocarde de 31% (RR = 1,31, IC 95% = 1,12-1,53). En revanche, l'utilisation d'IPP n'a pas eu d'influence négative sur la mortalité (RR = 1,04, IC 95% = 0,93-1,16) (32). Cependant des résultats contradictoires ont été rapportés dans la littérature depuis 2009. Il convient donc d'éviter, par mesure de précaution, au maximum, l'association IPP (en particulier Oméprazole) et clopidogrel.

ATAZANAVIR	ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE	Diminution très importante des concentrations plasmatiques de l'atazanavir, avec risque d'échec thérapeutique.
CYANOCOBALAMINE	A PRENDRE EN COMPTE	Risque de carence en cyanocobalamine après traitement prolongé, la réduction de l'acidité gastrique pouvant diminuer l'absorption digestive de la vitamine B12.
INHIBITEURS DES TYROSINE KINASES MÉTABOLISÉS	A PRENDRE EN COMPTE	Risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinases (absorption pH-dépendante)
ITRACONAZOLE	A PRENDRE EN COMPTE	Diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire
KETOCONAZOLE	A PRENDRE EN COMPTE	Diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire

LÉDIPASVIR	PRECAUTION D'EMPLOI : Il est recommandé de prendre l'inhibiteur de la pompe à protons et le lédipasvir simultanément	Diminution des concentrations du lédipasvir en cas d'administration de l'inhibiteur de la pompe à protons avant le lédipasvir.
METHOTREXATE	ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE : méthotrexate aux doses > 20 mg / semaine À PRENDRE EN COMPTE : pour des doses inférieures	Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.
MILLEPERTUIS	A PRENDRE EN COMPTE	Risque d'inefficacité du traitement anti-sécrétoire par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.
MYCOPHENOLATE MOFETIL	A PRENDRE EN COMPTE	Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité.
POSACONAZOLE	ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE (Avec la forme suspension buvable)	Diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire
RILPIVIRINE	CONTRE-INDICATION	Diminution des concentrations plasmatiques de rilpivirine par l'IPP (absorption diminuée en raison de l'augmentation du pH gastrique)
ULIPRISTAL	A PRENDRE EN COMPTE	Risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par diminution de son absorption.

Tableau 7 : Les différentes interactions avec les IPP (13)

3.2.6. Grossesse

Une importante étude de cohorte Danoise n'a pas montré de sur-risque de malformations fœtales pour les femmes enceintes ayant pris des IPP au cours du premier trimestre de grossesse.

Une méta-analyse d'études de cohorte n'a pas montré non plus de majoration du risque de fausses couches spontanées ou de prématurité. Cependant il est recommandé d'éviter le lansoprazole et rabéprazole, et de ne prescrire que de l'oméprazole, ésoméprazole ou pantoprazole, avec précaution.

Selon le centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte (CRAT), la prescription de ces IPP (oméprazole, ésoméprazole et pantoprazole) est possible également durant l'allaitement. La quantité ingérée via le lait est très faible : l'enfant reçoit moins de 1% de la dose maternelle (en mg/kg) (calcul effectué chez un très petit effectif). Aucun événement particulier n'est signalé à ce jour chez des enfants allaités.

4. Matériels et méthodes

4.1. Type d'enquête et recueil de données

Il s'agit d'une étude observationnelle, comparative, rétrospective.

Nous avons recueilli les données auprès de la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) des Bouches du Rhône.

Nous avons travaillé sur le régime général seul (hors sections locales mutualistes).

Le mode d'administration était : oral, rectal ou injectable et ne comprenait pas les modes d'administration locaux, non concernés par la prescription concomitante d'IPP.

L'âge des patients a été déterminé une fois pour toute au 1^{er} janvier de l'année 2016.

Les populations totales de chaque commune des Bouches-du-Rhône ont été obtenues avec l'aide du recensement de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE), permettant une estimation de la population en 2016.

Le nombre total de médecins exerçant dans chaque commune a été estimé avec l'aide du Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins des Bouches-du-Rhône (CDOM 13).

4.2. Analyse des données

Les données extraites du logiciel de la CPAM 13 ont été ensuite analysées à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2016.

Nous avons étudié les prescriptions d'AINS seuls et les prescriptions concomitantes des AINS avec IPP, par les médecins généralistes des Bouches du Rhône, découpées théoriquement en 5 territoires : Marseille (16 arrondissements), les communes de Marseille, Aix, Arles et Istres, pour l'année complète 2016. Les territoires d'Aix, Arles et Istres, regroupent de nombreuses villes, répertoriées dans le tableau 8. Les communes de Marseille regroupent : Allauch, Aubagne, Auriol, Belcodène, La Bouilladisse, Cadolive, Cassis, Ceyreste, La Ciotat, Cuges-Les-Pins, La Destrousse, Gémenos, Gréasque, La Penne-Sur-Huveaune, Peypin, Plan-De-Cuques, Roquefort-La-Bédoule, Roquevaire, Saint-Savournin, Carnoux-En-Provence.

Nous avons distingué ces prescriptions chez les moins de 65 ans et pour les plus de 65 ans. Nous avons comptabilisé le nombre d'ordonnances d'AINS seuls (sans IPP) et celles d'AINS avec IPP, le nombre de délivrances d'AINS seuls (sans IPP) et d'AINS avec IPP et les montants remboursés.

Une ordonnance unique est identifiée par : un prescripteur, une date de prescription et un patient.

Une délivrance unique est identifiée par : un prescripteur, une date de prescription, un patient, une date de délivrance et une pharmacie.

Une délivrance n'est pas synonyme d'une boîte car au cours d'une même délivrance, peuvent être délivrées plusieurs boîtes.

La liste des AINS étudiés est représentée par 389 anti-inflammatoires anti-rhumatismaux (noms de spécialités, modes d'administration et posologies différentes, identifiés par des codes CIP, qui est l'identifiant unique des présentations de médicaments).

Ils comprennent les « anti-inflammatoires anti-rhumatismaux non associés » : Phénylbutazone, Indométacine, Sulindac, Diclofenac, Étodolac, Acéclofénac, Piroxicam, Ténoxicam, Méloxicam, Ibuprofène, Naproxène, Kétoprofène, Fenbufène, Flurbiprofène, Acide Tiaprofénique, Alminoprofène, Nabumétone, Acide niflumique, Nimésulide, Diacéine, Morniflumate et Oxaceprol et les « inhibiteurs sélectifs de la Cox 2 » : Célecoxib et Étoricoxib. De même, la liste des IPP étudiée est représentée par 940 noms de spécialités, modes d'administration et posologies différentes.

4.3. Objectifs

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'évolution du taux de prescription d'IPP en association avec un AINS en dehors des recommandations, leurs conséquences cliniques, biologiques et économiques. L'hypothèse émise est que la prescription d'IPP en prévention des lésions gastroduodénales induites par les AINS est en augmentation et qu'il existe une sur-prescription d'IPP malgré les recommandations.

Aix-en-Provence	Arles	Istres
Aix-en-Provence	Alleins	Berre-l'Etang
Aurons	Arles	Carry-Le-Rouet
La Barben	Aureille	Châteauneuf-Les-Martigues
Beaurecueil	Barbentane	Ensuès-La-Redonne
Bouc-Bel-Air	Les Baux-De-Provence	Fos-Sur-Mer
Cabriès	Boulbon	Gignac-La-Nerthe
Charleval	Cabannes	Istres
Châteauneuf-Le-Rouge	Châteaurenard	Marignane
Cornillon-Confoux	Eygalières	Martigues
Eguilles	Eyguières	Miramas
La-Fare-Les-Oliviers	Eyrargues	Port-De-Bouc
Fuveau	Fontvieille	Rognac
Gardanne	Graveson	Le Rove
Grans	Lamanon	Saint-Chamas
Jouques	Maillane	Sainte-Mitre-les-Remparts
Lambesc	Mallemort	Saint-Victoret
Lançon-Provence	Mas-Blanc-Les-Alpilles	Sausset-les-Pins
Meyrargues	Maussane-Les-Alpilles	Vitrolles
Meyreuil	Saint-Pierre-de-Mézoargues	
Mimet	Mollégès	
Pélissanne	Mouriès	
Les-Pennes-Mirabeau	Noves	
Peynier	Orgon	
Peyrolles-En-Provence	Paradou	
Puyloubier	Plan-d'Orgnon	
Le Puy-Sainte-Réparate	Port-Saint-Louis-Du-Rhône	
Rognes	Rognonas	
La Roques-d'Anthéron	Saint-Andiol	
Rousset	Saint-Etienne-Du-Grès	
Saint-Antonin-Sur-Bayon	Saintes-Marie-De-La-Mer	
Saint-Cannat	Saint-Martin-De-Crau	
Saint-Estève-Janson	Saint-Rémy-De-Provence	
Saint-Marc-Jaumegarde	Sénas	
Saint-Paul-lès-Durance	Tarascon	
Salon-De-Provence	Vernègues	
Septèmes-Les-Vallons	Verquières	
Simiane-Collongue		
Le Tholonet		
Trets		
Vauvenargues		
Velaux		
Venelles		
Ventabren		
Coudoux		

Tableau 8 : Les différentes communes composant les territoires des Bouches-du-Rhône

5. Résultats

5.1. Données extraites du logiciel de la CPAM 13

Dans les tableaux suivants nous avons comptabilisé pour chaque territoire des Bouches-du-Rhône et départements de Marseille, pour l'année 2016, d'une part le nombre de prescriptions, nombre de patients concernés par ces prescriptions et nombre de médecins prescripteurs d'AINS +/- IPP (tableaux 9 et 11) ; d'autre part, le nombre de délivrances et montants remboursés correspondant à ces prescriptions (tableaux 10 et 12) des AINS seuls +/- associés aux IPP, chez les moins de 65 ans (tableaux 9 et 10) et chez les plus de 65 ans (tableau 11 et 12).

5.1.1. Personnes âgées de moins de 65 ans

Territoires	Nombre patients	Nombre médecins	Nombre prescriptions AINS seuls	Nombre prescriptions AINS + IPP	Nombre prescriptions AINS + (AINS et IPP)	% prescriptions AINS + IPP	% prescriptions AINS seul
Aix-en-Provence	72 960	489	81 302	31 151	112 453	27,7	72,3
Arles	34 227	194	37 982	17 607	55 589	31,67	68,33
Istres	74 362	297	92 764	31 440	124 204	25,31	74,69
Marseille 1	15 144	56	20 578	7 948	28 526	27,86	72,14
Marseille 2	6 269	28	8 150	2 719	10 869	25,02	74,98
Marseille 3	11 414	58	15 782	4 749	20 531	23,13	76,87
Marseille 4	8 612	56	9 408	4 011	13 419	29,89	70,11
Marseille 5	7 237	51	7 608	3 916	11 524	33,98	66,02
Marseille 6	7 931	73	7 953	3 531	11 484	30,75	69,25
Marseille 7	4 459	45	4 757	1 975	6 732	29,34	70,66
Marseille 8	12 157	144	12 147	5 593	17 740	31,53	68,47
Marseille 9	10 356	81	10 312	5 819	16 131	36,07	63,93
Marseille 10	9 282	41	10 422	3 790	14 212	26,67	73,33
Marseille 11	13 188	55	14 001	5 917	19 918	29,71	70,29
Marseille 12	10 174	68	10 533	4 733	15 266	31	69
Marseille 13	19 805	118	24 781	10 358	35 139	29,48	70,52
Marseille 14	19 004	73	22 952	10 409	33 361	31,2	68,8
Marseille 15	13 293	74	17 734	6 047	23 781	25,43	74,57
Marseille 16	6 684	22	8 946	2 398	11 344	21,14	78,86
Total Marseille	175 009	1 043	206 064	83 913	289 977	462,2	1137,8
Communes Marseille	36 824	219	39 614	19 087	58 701	32,52	67,48

Tableau 9 : Nombre de prescriptions d'AINS +/- IPP chez les moins de 65 ans dans les Bouches-du-Rhône en 2016

Territoires	Nombre délivran- -ces AINS seuls	Nombre délivran- -ces AINS+IPP	Nombre délivran- -ces : AINS + (AINS et IPP)	% délivran- -ces AINS + IPP	% délivran- -ces AINS seul	Montant remboursés AINS seuls	Montants remboursés AINS lors des prescriptions AINS + IPP	Montants remboursés IPP lors des prescriptions AINS + IPP
Aix-en-Provence	84 688	33 551	118 239	28,38	71,62	181 224,94	101 813,99	139 164,21
Arles	39 705	19 045	58 750	32,42	67,58	93 468,15	63 944,38	76 772,68
Istres	95 779	33 754	129 533	26,06	73,94	213 176,21	113 061,26	145 224,87
Marseille 1	21 087	8 321	29 408	28,3	71,7	43 410,13	26 937,54	36 191,90
Marseille 2	8 513	3 018	11 531	26,17	73,83	21 902,05	10 891,07	15 825,36
Marseille 3	16 189	5 010	21 199	23,63	76,37	36 601,82	16 570,40	22 479,96
Marseille 4	9 809	4 291	14 100	30,43	69,57	23 097,44	14 850,76	19 684,35
Marseille 5	8 146	4 380	12 526	34,97	65,03	20 914,90	16 174,94	21 196,90
Marseille 6	8 312	3 756	12 068	31,12	68,88	19 301,51	12 012,49	17 397,84
Marseille 7	4 985	2 092	7 077	29,56	70,44	10 624,64	6 459,48	9 973,25
Marseille 8	12 696	6 017	18 713	32,15	67,85	31 614,85	19 235,41	26 608,88
Marseille 9	10 709	6 217	16 926	36,73	63,27	26 937,38	20 072,10	26 493,48
Marseille 10	10 734	4 125	14 859	27,76	72,24	24 628,73	12 360,64	17 741,09
Marseille 11	14 389	6 249	20 638	30,28	69,72	33 542,22	22 123,25	26 804,83
Marseille 12	10 831	5 015	15 846	31,65	68,35	24 652,32	16 568,18	21 456,24
Marseille 13	25 556	11 061	36 617	30,21	69,79	68 342,35	41 153,17	56 894,87
Marseille 14	23 299	10 770	34 069	31,61	68,39	55 368,63	36 484,93	44 086,79
Marseille 15	18 353	6 559	24 912	26,33	73,67	46 350,92	24 956,69	34 655,76
Marseille 16	9 146	2 515	11 661	21,57	78,43	22 139,91	9 181,35	11 809,08
Total Marseille	212 754	89 396	302 150	472,47	1127,53	509 429,80	306 032,39	409 300,58
Communes Marseille	41 401	20 691	62 092	33,32	66,68	99 407,71	72 810,73	93 983,99

Tableau 10 : Nombre de délivrances d'AINS +/- IPP chez les moins de 65 ans dans les Bouches-du-Rhône en 2016

5.1.2. Personnes âgées de plus de 65 ans

<i>Territoires</i>	<i>Nombre patients</i>	<i>Nombre médecins</i>	<i>Nombre prescriptions AINS seul</i>	<i>Nombre prescriptions AINS+IPP</i>	<i>Nombre de prescriptions : AINS + (AINS et IPP)</i>	<i>% prescriptions AINS + IPP</i>	<i>% prescriptions AINS seul</i>
<i>Aix-en-Provence</i>	12 415	453	12 656	9 991	22 647	44,12	55,88
<i>Arles</i>	6 515	190	6 870	6 105	12 975	47,05	52,95
<i>Istres</i>	11 837	287	13 160	10 158	23 318	43,56	56,44
<i>Marseille 1</i>	1 698	53	2 063	1 572	3 635	43,25	56,75
<i>Marseille 2</i>	989	28	1 269	833	2 102	39,63	60,37
<i>Marseille 3</i>	1 291	49	1 530	1 081	2 611	41,4	58,6
<i>Marseille 4</i>	1 769	55	1 917	1 637	3 554	46,06	53,94
<i>Marseille 5</i>	1 343	48	1 254	1 384	2 638	52,46	47,54
<i>Marseille 6</i>	1 491	61	1 469	1 321	2 790	47,35	52,65
<i>Marseille 7</i>	1 134	36	1 182	913	2 095	43,58	56,42
<i>Marseille 8</i>	3 106	124	2 993	2 445	5 438	44,96	55,04
<i>Marseille 9</i>	2 476	77	2 486	2 183	4 669	46,76	53,24
<i>Marseille 10</i>	1 534	41	1 512	1 428	2 940	48,57	51,43
<i>Marseille 11</i>	1 713	53	1 545	1 630	3 175	51,34	48,66
<i>Marseille 12</i>	2 039	65	1 792	1 875	3 667	51,13	48,87
<i>Marseille 13</i>	3 154	105	3 783	3 084	6 867	44,91	55,09
<i>Marseille 14</i>	1 597	68	1 619	1 674	3 293	50,84	49,16
<i>Marseille 15</i>	1 695	61	2 153	1 534	3 687	41,61	58,39
<i>Marseille 16</i>	804	22	1 117	699	1 816	38,49	61,51
<i>Total Marseille</i>	27 833	946	29 684	25 293	54 977	732,34	867,66
<i>Communes Marseille</i>	7 534	205	7 530	6 902	14 432	47,82	52,18

Tableau 11 : Nombre de prescriptions d'AINS +/- IPP chez les plus de 65 ans dans les Bouches-du-Rhône en 2016

Territoires	Nombre délivran- -ces AINS seul	Nombre délivran- -ces AINS+IPP	Nombre délivran- -ces : AINS + (AINS et IPP)	% délivran- -ces AINS + IPP	% délivran- -ces AINS seuls	Montants remboursés AINS seuls	Montants remboursés AINS lors des prescriptions AINS + IPP	Montants remboursés IPP lors des prescriptions AINS + IPP
Aix-en-Provence	14 696	12 360	27 056	45,68	54,32	49 063,51	47 598,34	67 874,83
Arles	8 034	7 400	15 434	47,95	52,05	27 857,59	29 544,45	40 211,66
Istres	15 087	12 305	27 392	44,92	55,08	52 600,73	50 255,82	66 900,53
Marseille 1	2 288	1 849	4 137	44,69	55,31	8 131,45	8 298,97	11 231,76
Marseille 2	1 496	1 117	2 613	42,75	57,25	6 947,00	5 435,45	7 918,29
Marseille 3	1 729	1 318	3 047	43,26	56,74	6 999,27	6 479,44	8 803,95
Marseille 4	2 260	1 961	4 221	46,46	53,54	8 681,80	9 975,37	12 438,76
Marseille 5	1 515	1 726	3 241	53,26	46,74	5 743,79	7 758,09	10 473,30
Marseille 6	1 708	1 650	3 358	49,14	50,86	6 785,29	7 101,50	9 754,57
Marseille 7	1 322	1 094	2 416	45,28	54,72	4 070,58	4 011,54	6 396,51
Marseille 8	3 409	2 999	6 408	46,8	53,2	11 959,79	11 873,78	16 833,63
Marseille 9	2 888	2 589	5 477	47,27	52,73	11 075,48	10 553,88	14 309,64
Marseille 10	1 661	1 758	3 419	51,42	48,58	5 940,04	7 421,90	9 887,40
Marseille 11	1 735	2 003	3 738	53,58	46,42	5 888,61	8 364,28	11 511,03
Marseille 12	2 009	2 210	4 219	52,38	47,62	6 656,98	8 261,30	12 324,64
Marseille 13	4 242	3 621	7 863	46,05	53,95	18 492,34	17 150,25	23 521,26
Marseille 14	1 822	1 953	3 775	51,74	48,26	7 566,45	9 168,29	11 156,49
Marseille 15	2 407	1 884	4 291	43,91	56,09	10 424,94	9 144,39	12 897,76
Marseille 16	1 218	823	2 041	40,32	59,68	5 480,59	4 973,50	5 735,99
Total Marseille	33 709	30 555	64 264	758,31	841,69	130 844,40	135 971,92	185 194,99
Communes Marseille	8 723	8 417	17 140	49,11	50,89	31 698,45	35 462,39	49 433,38

Tableau 12 : Nombre de délivrances d'AINS +/- IPP chez les plus de 65 ans dans les Bouches-du-Rhône en 2016

5.2. La population

Au total 459 516 patients ont été recensés dans cette étude, 393 382 personnes de moins de 65 ans et 66 134 personnes âgées de plus de 65 ans.

On dénombre 769 273 prescriptions d'AINS, que ce soit seules ou en association à un IPP, dont 640 924 chez les moins de 65 ans et 128 349 chez les personnes âgées de plus de 65 ans. De même on dénombre 822 050 délivrances d'AINS (+/- IPP), dont 670 764 chez les moins de 65 ans, contre 151 286 chez les plus de 65 ans.

Nous avons recensé dans ces graphiques, le nombre de patients ayant bénéficié d'un traitement par AINS au cours de l'année 2016 chez les moins et plus de 65 ans.

Dans la population générale, le nombre moyen de prescriptions est de 1,67 et le nombre moyen de délivrances de 1,79. Chez les moins de 65 ans le nombre moyen de prescriptions

est de 1,63 et le nombre moyen de délivrances de 1,71. Chez les plus de 65 ans le nombre moyen de prescriptions est de 1,94 et le nombre moyen de délivrances de 2,29.

Le recensement de la population des Bouches-du-Rhône en 2016 est représenté dans le tableau ci-dessous (33). On constate que la ville de Marseille (858 120 habitants) est bien sûr la plus peuplée, vient ensuite le territoire d'Aix en Provence (429 436 habitants). Proportionnellement, les arrondissements de Marseille où la population de plus de 65 ans est la plus importante sont : 7^{ème} (25%), 8^{ème} (25%) et 12^{ème} (23%). À l'inverse les arrondissements de Marseille les plus jeunes sont : 3^{ème}, 1^{er} et 15^{ème}. La population du territoire de Marseille est bien plus âgée que le territoire d'Arles et d'Aix en Provence (Respectivement 39% habitants de plus de 65 ans vs 20% et 18%).

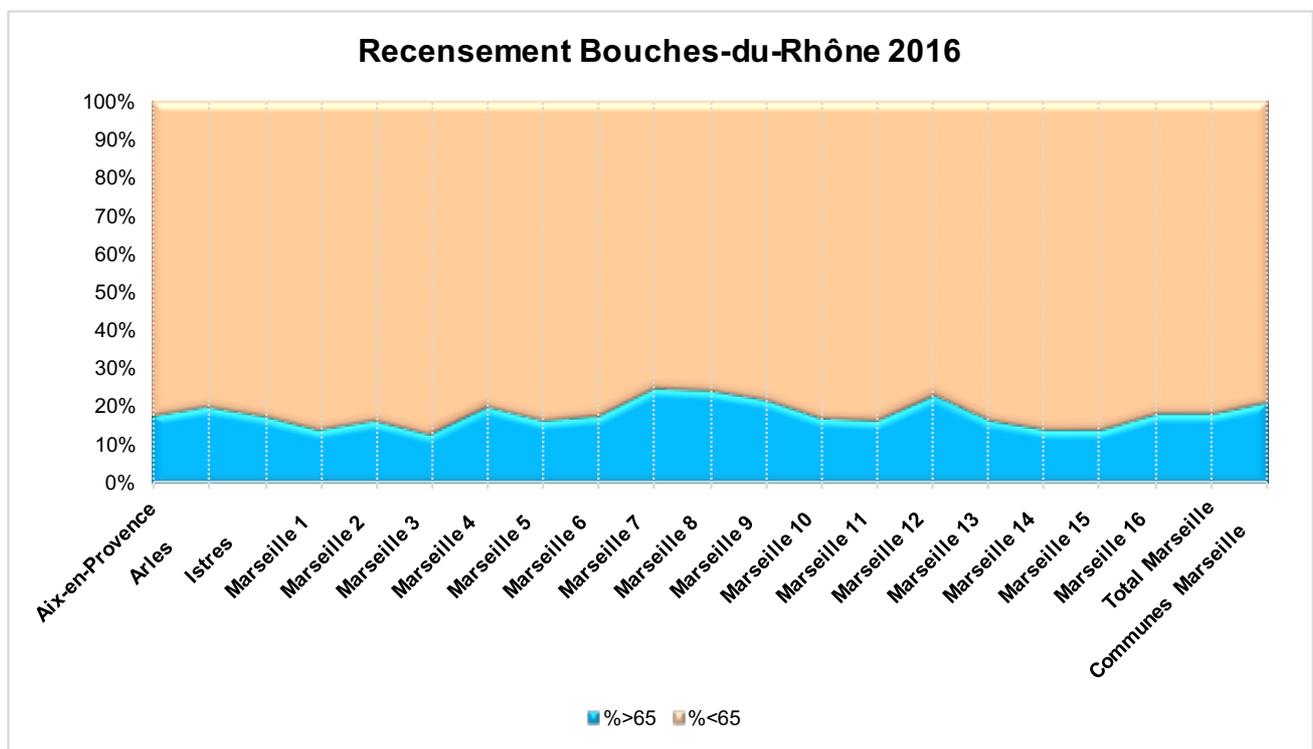


Figure 2 : Recensement de la population des Bouches-du-Rhône

ARRONDISSEMENTS	RECENSEMENT	RECENSEMENT > 65 ANS	RECENSEMENT < 65
AIX-EN-PROVENCE	429436	78269	351167
ARLES	205529	42129	163400
ISTRES	312489	56045	256444
MARSEILLE 1	39855	5627	34228
MARSEILLE 2	23930	4034	19896
MARSEILLE 3	47111	6082	41029
MARSEILLE 4	48245	9865	38380
MARSEILLE 5	46435	7820	38615
MARSEILLE 6	42621	7729	34892
MARSEILLE 7	35150	8814	26336
MARSEILLE 8	79910	19856	60054
MARSEILLE 9	73578	16279	57299
MARSEILLE 10	55120	9738	45382
MARSEILLE 11	56841	9659	47182
MARSEILLE 12	60809	14185	46624
MARSEILLE 13	91214	15049	76165
MARSEILLE 14	61443	8790	52653
MARSEILLE 15	79287	11243	68044
MARSEILLE 16	16571	3047	13524
TOTAL MARSEILLE	858120	334260	523860
COMMUNES MARSEILLE	200495	43838	156657
TOTAL	2006069	378046	1628023

Tableau 13 : Recensement de la population des Bouches-du-Rhône en 2017

On peut constater que 17% des plus de 65 ans ont bénéficié d'au moins une prescription d'AINS dans l'année 2016 dans les Bouches-du-Rhône. Parallèlement, 24% des moins de 65 ans ont reçu au moins une prescription d'AINS dans l'année 2016 dans les Bouches-du-Rhône.

On constate que dans 4 arrondissements de Marseille (16^{ème}, 1^{er}, 14^{ème} et 11^{ème}), les taux de prescriptions d'AINS (avec ou sans IPP), chez les moins de 65 ans, sont bien plus importants que dans les autres territoires. La différence entre les 2 catégories d'âge est la plus importante dans le 16^{ème} arrondissement de Marseille, suivi du 1^{er} arrondissement puis du 14^{ème} arrondissement et enfin le 11^{ème} arrondissement.

Ces taux sont quasi superposables dans les territoires d'Aix en Provence, Arles et les communes de Marseille, mais légèrement supérieurs dans le territoire d'Istres. Par contre à Marseille (total de l'ensemble des arrondissements), les taux de prescriptions d'AINS chez les personnes âgées de plus de 65 ans sont bien inférieurs aux taux chez les moins de 65 ans (16% vs 39%).

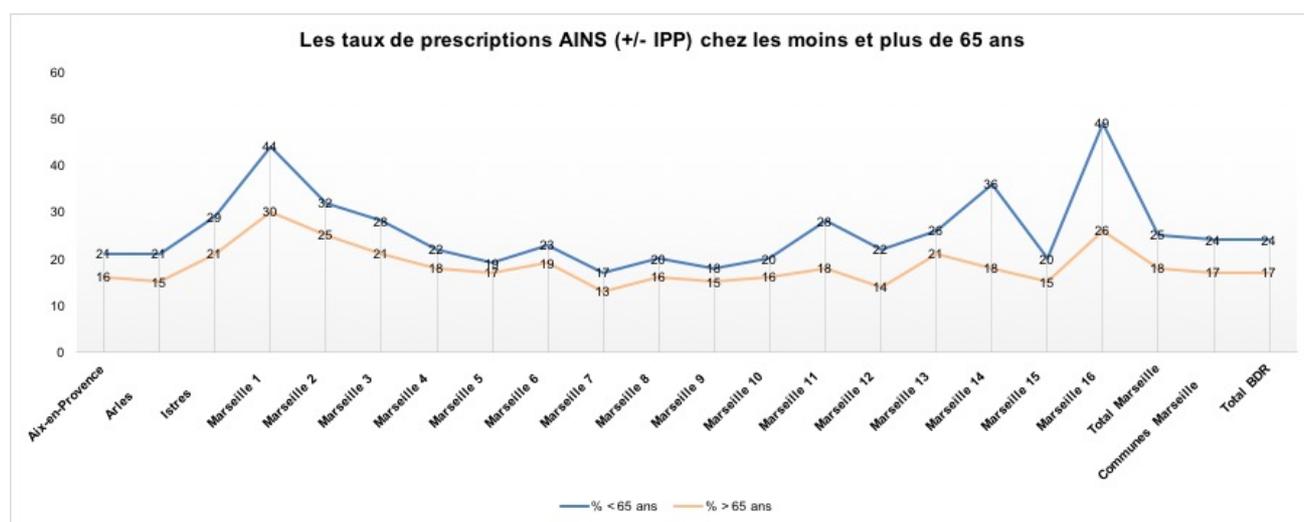


Figure 3 : Les taux de prescriptions des AINS +/- IPP

Dans la population générale, sur l'ensemble des Bouches-du-Rhône, environ 69% des prescriptions d'AINS ne sont pas associées à un IPP, avec un écart type à 3,9%, contre 31% de prescription concomitante AINS + IPP. Ces proportions sont sensiblement similaires dans chaque territoire. La prescription d'IPP en association aux AINS semble la plus importante dans le 9^{ème} arrondissement de Marseille (environ 37% des prescriptions d'AINS).

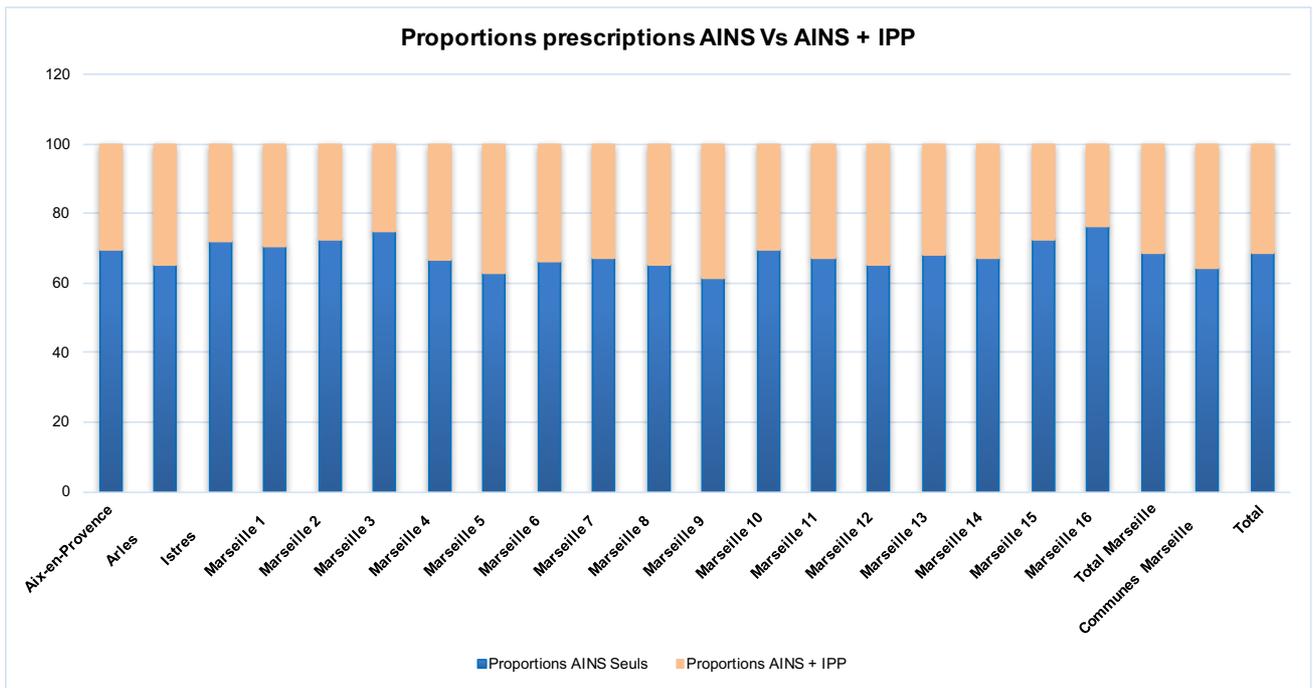


Figure 4 : Les taux de prescriptions des AINS seuls et des AINS + IPP

Au total, environ 26% de la population générale totale des Bouches-du-Rhône ont reçu un AINS seul (sans IPP) et environ 12% ont reçu un IPP avec leur prescription d'AINS. On peut également constater que les taux de prescriptions ne sont pas uniformes dans l'ensemble des Bouches-du-Rhône. En particulier 3 territoires ont des taux bien supérieurs aux autres : Marseille 16^{ème} arrondissement (61% / 19%), Marseille 1^{er} arrondissement (57% / 24%) et Marseille 14^{ème} arrondissement (40% / 20%).

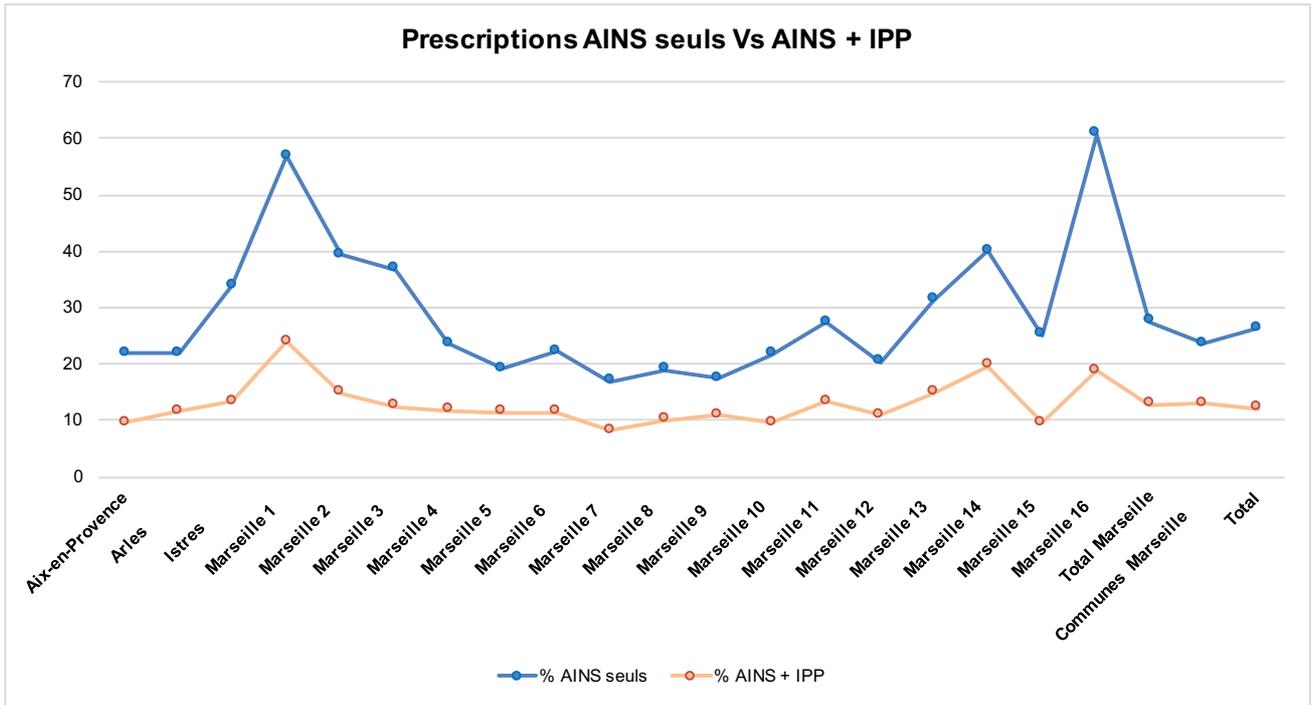


Figure 5 : Les taux de prescriptions des AINS seuls et des AINS + IPP dans la population générale

5.2.1. Personnes âgées de moins de 65 ans

Dans notre étude, pour l'ensemble des Bouches-du-Rhône, chez les moins de 65 ans, environ 71,4% des prescriptions d'AINS ne sont pas associées à un IPP, avec un écart type à 3,7%, contre 28,6% de prescription concomitante AINS + IPP. Ces proportions sont sensiblement similaires dans chaque territoire. La prescription d'IPP en association aux AINS semble la plus importante dans le 9^{ème} arrondissement de Marseille (environ 36% des prescriptions d'AINS). Ces taux sont donc semblables aux taux dans la population générale totale.

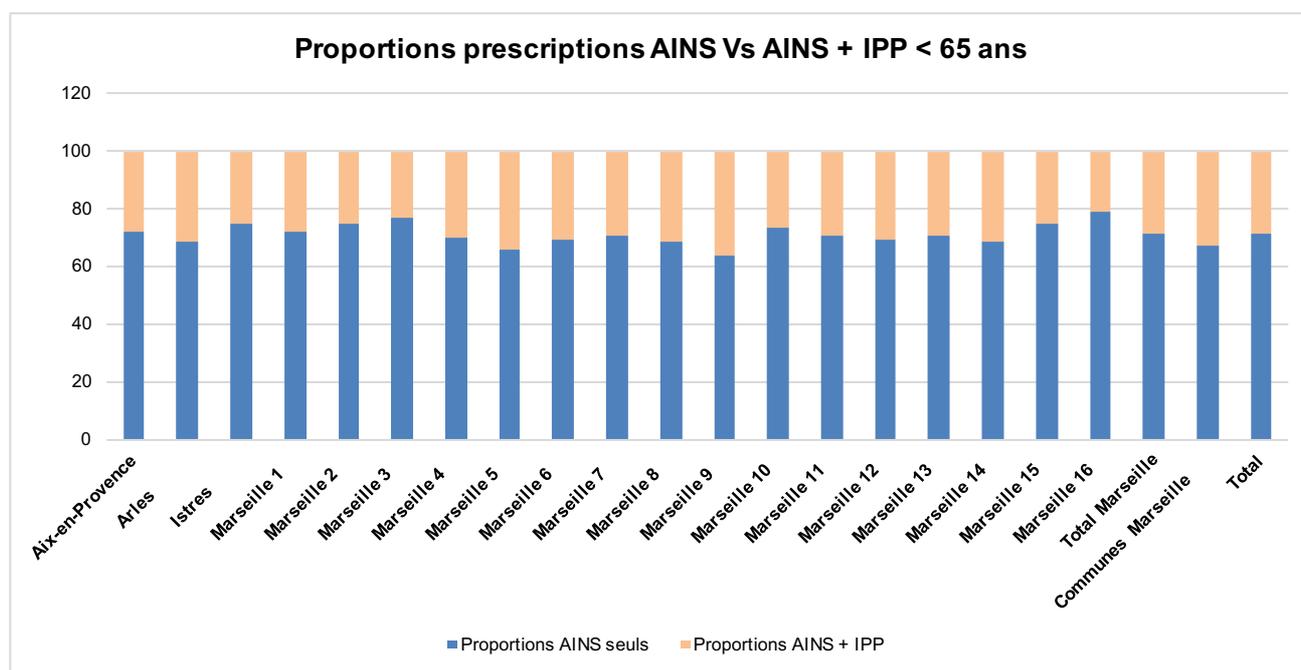


Figure 6 : Les taux de prescriptions des AINS seuls et des AINS + IPP chez les moins de 65 ans

Dans les Bouches-du-Rhône, 28,1% des personnes de moins de 65 ans, ont reçu une prescription d'AINS sans IPP, et 11,3% ont bénéficié d'une prescription d'AINS avec IPP. Ces taux sont significativement différents dans chaque arrondissement de Marseille. C'est le cas dans 3 arrondissements qui ont des taux bien supérieurs aux autres : Marseille 16^{ème} arrondissement (66% / 18%), Marseille 1^{er} arrondissement (60% / 23%) et Marseille 14^{ème} arrondissement (44% / 20%).

Par contre il n'y a pas de différence significative dans chaque territoire global (Aix en Provence, Arles, Istres, Marseille, les communes de Marseille). La moyenne de ces taux de prescriptions étant d'environ 31% pour les AINS seuls et 12% de prescriptions d'AINS avec IPP en association chez les moins de 65 ans.

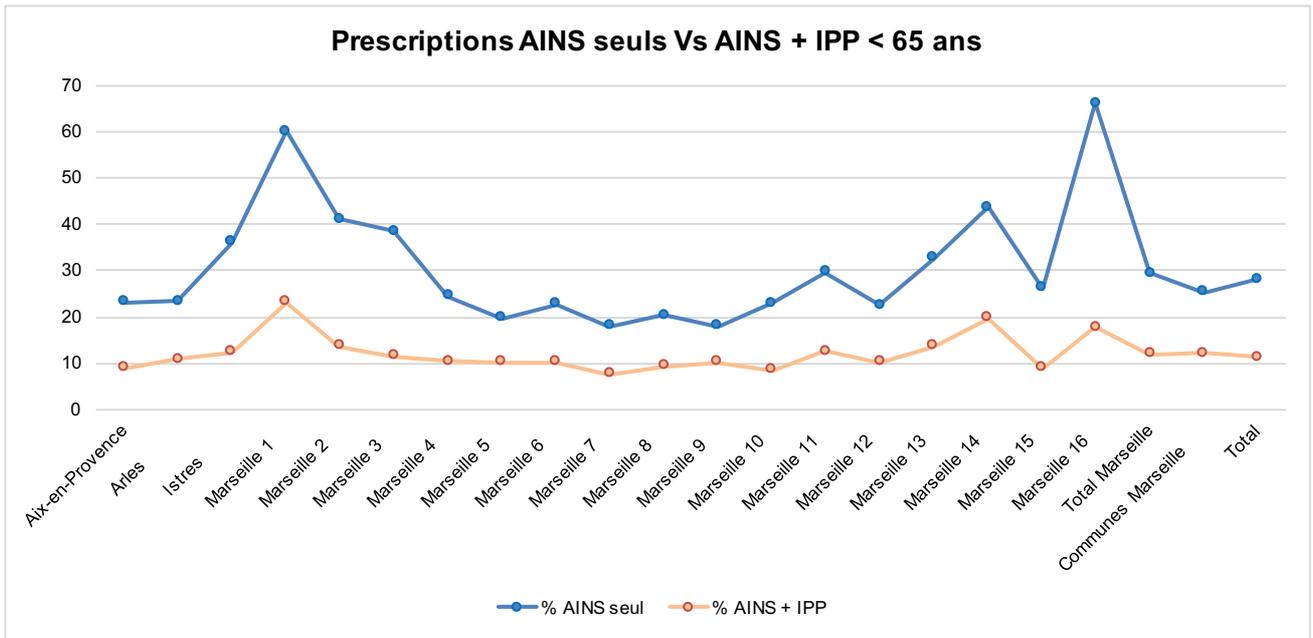


Figure 7 : Les taux de prescriptions des AINS seuls et des AINS + IPP dans la population de plus de 65 ans

5.2.2. Personnes âgées de plus de 65 ans

Dans l'ensemble des Bouches-du-Rhône, chez les plus de 65 ans, environ 54,5% des prescriptions d'AINS ne sont pas associées à un IPP, avec un écart type à 3,9%, contre 45,5% de prescription concomitante AINS + IPP. Ces proportions sont sensiblement similaires dans chaque territoire. La prescription d'IPP en association aux AINS semble la plus importante dans le 5^{ème} arrondissement de Marseille (environ 52,5% des prescriptions d'AINS).

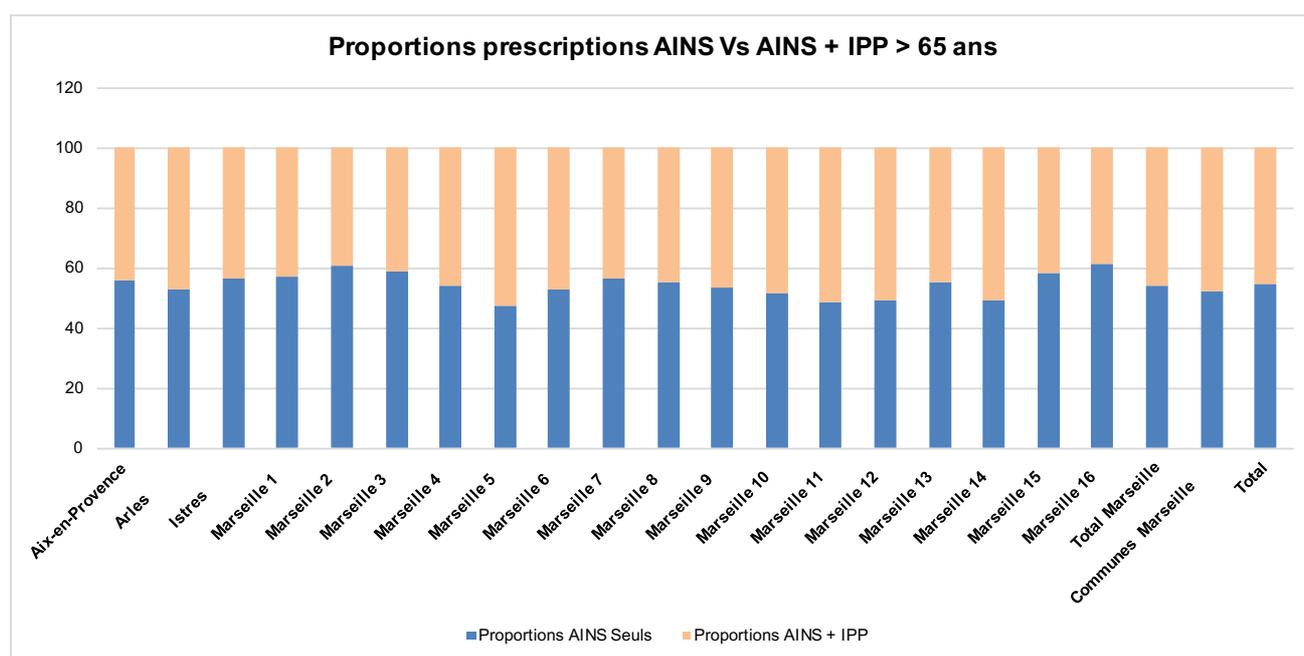


Figure 8 : Les taux de prescriptions des AINS seuls et des AINS + IPP chez les plus de 65 ans

Dans les Bouches-du-Rhône, 18,5% des personnes âgées de plus de 65 ans, ont reçu une prescription d'AINS sans IPP, et 15,5% ont bénéficié d'une prescription d'AINS avec IPP. Comme chez les moins de 65 ans, ces taux sont significativement différents dans les chaque arrondissement de Marseille. C'est le cas dans 3 arrondissements qui ont des taux bien supérieurs aux autres : Marseille 16^{ème} arrondissement (37% AINS seuls / 23% AINS + IPP), Marseille 1^{er} arrondissement (37% AINS seuls / 28% AINS + IPP) et Marseille 14^{ème} arrondissement (25% AINS seuls / 21% AINS + IPP).

Par contre, il n'y a pas de différence significative dans chaque territoire global (Aix en Provence, Arles, Istres, Marseille, les communes de Marseille). La moyenne de ces taux de prescriptions étant d'environ 20% pour les AINS seuls et 17% de prescriptions d'AINS avec

IPP en association chez les plus de 65 ans. Cependant, dans 3 arrondissements, les taux AINS seuls vs AINS + IPP s'inversent. En effet, les taux de prescriptions d'AINS seuls sont inférieurs aux taux de prescriptions AINS + IPP : 5^{ème} arrondissement (16% vs 17,7%), 11^{ème} arrondissement (16% vs 16,9%) et 14^{ème} arrondissement (18,4% vs 19%).

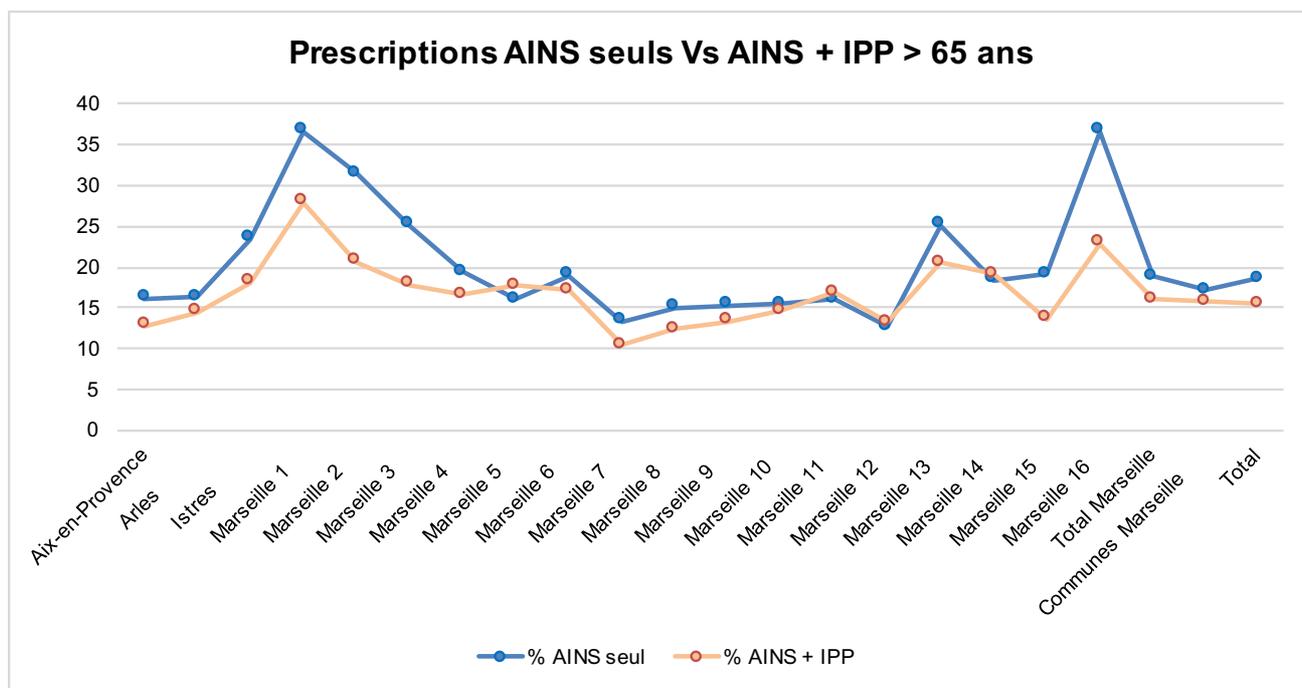


Figure 9 : Les taux de prescriptions des AINS seuls et des AINS + IPP dans la population de plus de 65 ans

5.3. Les médecins généralistes

Le nombre total de médecins généralistes dans chaque territoire a été obtenu à l'aide de l'annuaire du Conseil National de l'Ordre des Médecins (34), il est répertorié dans le tableau ci-dessous et fait référence à la colonne « nombre de médecins dans la population générale ». Il correspond au nombre de médecins inscrits au CNOM en août 2017.

On constate, dans notre étude, qu'en moyenne, dans les Bouches-du-Rhône, environ 76% des médecins généralistes ont prescrit des AINS (au moins une prescription dans l'année) chez les patients de moins de 65 ans, avec ou sans IPP, avec un minimum à environ 31% et un maximum à environ 111%. Chez les plus de 65 ans environ 70% des médecins généralistes ont prescrit au moins une fois un AINS en 2016 dans les Bouches-du-Rhône (minimum 29% et maximum 99% environ).

ARRONDISSEMENTS	Nb médecins prescripteurs chez < 65 ans	Nb médecins prescripteurs chez > 65 ans	Nb médecins pop générale	Pourcentage prescripteurs chez < 65 ans	Pourcentage prescripteurs chez > 65 ans
<i>Aix-en-Provence</i>	489	453	588	83,16326531	77,04081633
<i>Arles</i>	194	190	244	79,50819672	77,86885246
<i>Istres</i>	297	287	377	78,77984085	76,12732095
<i>Marseille 1</i>	56	53	71	78,87323944	74,64788732
<i>Marseille 2</i>	28	28	57	49,12280702	49,12280702
<i>Marseille 3</i>	58	49	93	62,3655914	52,68817204
<i>Marseille 4</i>	56	55	69	81,15942029	79,71014493
<i>Marseille 5</i>	51	48	167	30,53892216	28,74251497
<i>Marseille 6</i>	73	61	99	73,73737374	61,61616162
<i>Marseille 7</i>	45	36	50	90	72
<i>Marseille 8</i>	144	124	223	64,57399103	55,60538117
<i>Marseille 9</i>	81	77	120	67,5	64,16666667
<i>Marseille 10</i>	41	41	47	87,23404255	87,23404255
<i>Marseille 11</i>	55	53	66	83,33333333	80,3030303
<i>Marseille 12</i>	68	65	95	71,57894737	68,42105263
<i>Marseille 13</i>	118	105	106	111,3207547	99,05660377
<i>Marseille 14</i>	73	68	82	89,02439024	82,92682927
<i>Marseille 15</i>	74	61	87	85,05747126	70,11494253
<i>Marseille 16</i>	22	22	26	84,61538462	84,61538462
Total Marseille	1 043	946	1458	71,53635117	64,88340192
<i>Communes Marseille</i>	219	205	314	69,74522293	65,2866242
Total	2 242	2 081	2 981	75,20966119	69,808789

Tableau 14 : Les médecins prescripteurs d'AINS +/- IPP en 2016 dans les Bouches-du-Rhône

C'est dans le 13^{ème} arrondissement de Marseille, que le plus de médecins généralistes prescrivent des AINS, que ce soit chez moins de 65 ans, mais aussi chez les plus âgés (environ 111% et 99%). À l'inverse, c'est dans le 5^{ème} arrondissement de Marseille qu'il y a le moins de médecins généralistes prescripteurs d'AINS (31% et 29% environ).

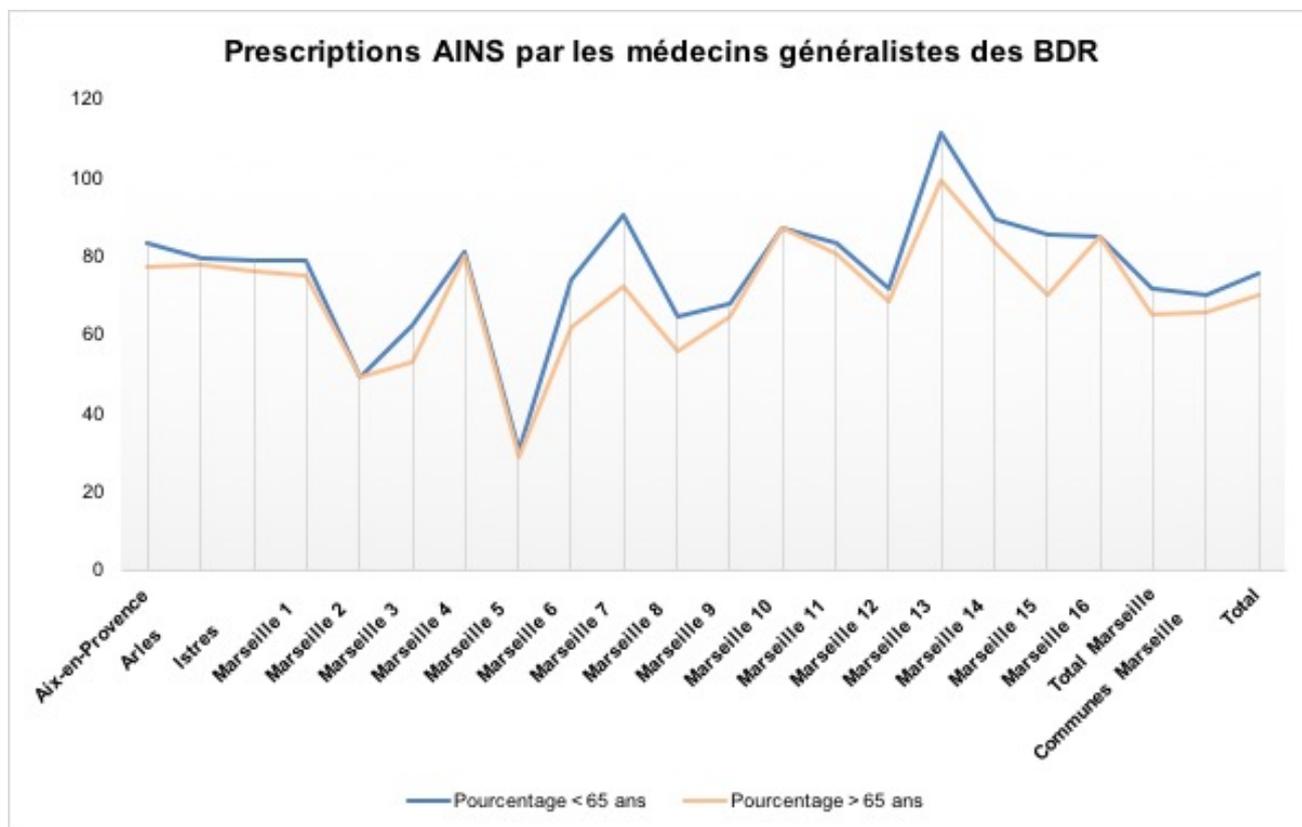


Figure 10 : Les taux de prescriptions des AINS seuls et des AINS + IPP chez les moins de 65 ans

5.4. Les coûts

Le montant total des coûts engendrés par les traitements par AINS dans les Bouches-du-Rhône en 2016 dans la population générale est de 3 619 328,86 euros (2 618 815,87 euros chez les moins de 65 ans et 1 000 512,99 euros chez les plus de 65 ans).

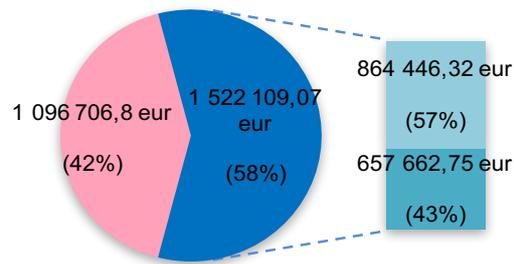
Le montant total des coûts engendrés par le traitement par AINS en association avec un IPP dans la population générale des Bouches-du-Rhône en 2016 est de 2 230 557,39 euros (1 522 109,08 euros chez les moins de 65 ans et 708 448,31 euros chez les plus de 65 ans).

Le montant total des coûts engendrés par le traitement par AINS seuls dans la population générale des Bouches-du-Rhône en 2016 est de 1 096 706,80 euros chez les moins de 65 ans et 292 064,68 euros chez les plus de 65 ans).

MONTANTS	POPULATION GENERALE	< 65 ANS	> 65 ANS
AINS SEULS	1 388 771, 48	1 096 706, 8	292 064, 68
AINS + IPP	2 230 557, 39	1 522 109, 08	708 448, 31
TOTAL	3 619 328, 87	2 618 815, 88	1 000 512, 99

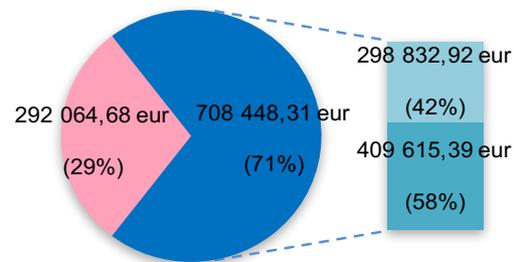
Tableau 15 : Montants engendrés par les traitements par AINS +/- IPP en 2016 dans les Bouches-du-Rhône

Montants remboursés < 65 ans



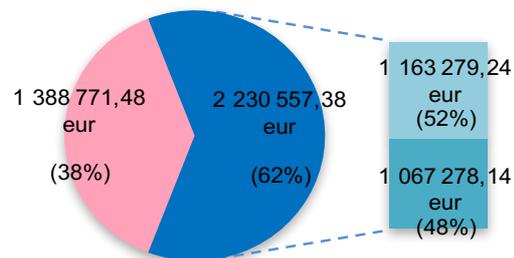
- Montants remboursés AINS seuls
- Montant remboursé IPP lors des prescriptions concomitantes AINS + IPP
- Montant remboursé AINS lors des prescriptions concomitantes AINS + IPP

Montants remboursés > 65 ans



- Montants remboursés AINS seuls
- Montant remboursé IPP lors des prescriptions concomitantes AINS + IPP
- Montant remboursé AINS lors des prescriptions concomitantes AINS + IPP

Montants remboursés dans la population générale



- Montants remboursés AINS seuls
- Montant remboursé IPP lors des prescriptions concomitantes AINS + IPP
- Montant remboursé AINS lors des prescriptions concomitantes AINS + IPP

Figure 11 : Les montants remboursés par la CPAM concernant la prescription AINS +/- IPP dans les Bouches-du-Rhône en 2016

6. Discussion

Dans notre étude, l'objectif principal était d'évaluer l'évolution des prescriptions concomitantes d'AINS avec IPP et des prescriptions d'AINS seuls, dans la population générale et chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Nous nous sommes alors intéressés à ces taux de prescriptions dans les Bouches-du-Rhône, en 2016.

6.1. Prescriptions chez les plus de 65 ans

Dans les Bouches-du-Rhône, 18,5% des personnes âgées de plus de 65 ans, ont reçu une prescription d'AINS sans IPP, et 15,5% ont bénéficié d'une prescription d'AINS avec IPP. Ces taux sont significativement supérieurs dans 3 arrondissements : Marseille 16^{ème} arrondissement, Marseille 1^{er} arrondissement et Marseille 14^{ème} arrondissement. Par contre, il n'y a pas de différence significative dans chaque territoire global (Aix en Provence, Arles, Istres, Marseille, les communes de Marseille).

Cependant, dans 3 arrondissements, les taux AINS seuls vs AINS + IPP s'inversent. Les taux de prescriptions d'AINS seuls sont inférieurs aux taux de prescriptions AINS + IPP : 5^{ème} arrondissement, 11^{ème} arrondissement et 14^{ème} arrondissement. Ils semblent donc être les « bons élèves »... Cependant pour ces arrondissements, il n'y a, en fait, pas de différences significatives entre les taux de prescriptions d'AINS seuls et d'AINS avec IPP malgré la persistance de prescriptions d'AINS sans IPP dans cette population plus fragile. Il est difficile d'interpréter ces différences de prescriptions. Nous pouvons évoquer, peut-être, des méthodes de travail différentes dans ces arrondissements, où il existe de nombreuses permanences et maisons médicales. Le CHU Timone se situe notamment dans ces arrondissements (dans le 5^{ème} arrondissement plus exactement). Ce fonctionnement de travail en « groupes » permettraient peut-être d'améliorer la qualité de travail et la conformité aux recommandations.

Dans l'ensemble des Bouches-du-Rhône, chez les plus de 65 ans, plus de la moitié des prescriptions d'AINS ne sont pas associées à un IPP. Ces proportions sont sensiblement similaires dans chaque territoire. La prescription d'IPP en association aux AINS semble la plus importante dans le 5^{ème} arrondissement de Marseille. Toutefois, on pouvait s'attendre à des taux de prescription d'IPP en association aux AINS, avoisinant les 100%. Or, plus de la moitié (environ 54%) des prescriptions d'AINS chez les plus de 65 ans, ne sont pas associées à une prescription préventive par IPP. Ces prescriptions ne sont donc pas conformes aux

recommandations de l'ANSM, décrites précédemment dans la partie 2. Il existe donc une sous prescription d'IPP dans la population de plus de 65 ans.

6.2. Prescriptions chez les moins de 65 ans

Dans notre étude, pour l'ensemble des Bouches-du-Rhône, chez les moins de 65 ans, un peu plus de 2/3 des prescriptions d'AINS ne sont pas associées à un IPP. Ces proportions sont sensiblement similaires dans chaque territoire et sont quasiment identiques aux taux dans la population générale totale des Bouches-du-Rhône.

Dans la population de moins de 65 ans des Bouches-du-Rhône, plus d'un quart, ont reçu une prescription d'AINS sans IPP, et environ 11 % ont bénéficié d'une prescription d'AINS avec IPP. Là par contre, comme chez les plus de 65 ans, ces taux sont significativement supérieurs dans notamment 3 arrondissements de Marseille : Marseille 16^{ème} arrondissement, Marseille 1^{er} arrondissement et Marseille 14^{ème} arrondissement.

Par contre il n'y a pas de différence significative dans chaque territoire global (Aix en Provence, Arles, Istres, Marseille, les communes de Marseille).

Au vu des effets indésirables graves cités en première partie, un risque (même faible) devient important, extrapolé aux milliers de patients exposés en PACA et les millions de personnes en France, et paraît alors inacceptable pour un bénéfice non prouvé.

Ces chiffres témoignent donc surtout d'un mésusage important des IPP, dans la population générale. On ne peut malheureusement pas conclure si la sur-prescription dans la catégorie de moins de 65 ans est supérieure, inférieure ou égale à la sous-prescription chez les personnes de plus de 65 ans.

6.3. Nombre de patients concernés par ces prescriptions et médecins prescripteurs

Nous avons comptabilisé pour chaque territoire de la région PACA, le nombre de patients concernés par ces prescriptions. Par extrapolation, pour obtenir le total pour la ville de Marseille, nous avons additionné les patients des 16 arrondissements. Cependant, des patients peuvent avoir consulté des médecins dans plusieurs arrondissements. Ce nombre peut donc être légèrement surestimé.

De même pour le nombre de médecins, il s'agit du nombre total de médecins généralistes des Bouches-du-Rhône, prescrivant au moins 1 AINS +/- IPP dans l'année 2016. Le total pour la ville de Marseille peut avoir été légèrement amplifié car un médecin peut exercer dans plusieurs cabinets et dans plusieurs arrondissements. Les chiffres de recensement des médecins généralistes dans chaque territoire peuvent être légèrement différents car il s'agit des médecins généralistes inscrits à l'ordre des médecins au moment de la recherche sur le site du CNOM, c'est à dire en août 2017 et acceptant de figurer dans l'annuaire du conseil de l'ordre. Ces effectifs peuvent donc avoir été légèrement sous-estimés car certains médecins ont pu refuser de figurer dans cet annuaire, mais aussi du fait de la baisse significative du nombre de médecins généralistes en activité, en France, d'une manière générale, mais surtout en PACA (baisse de 10,3% de 2007 à 2016, avec une baisse de 8% en moyenne en France, soit une baisse significativement supérieure à la moyenne) (35). Cependant, d'après la base de données privée du CNOM, le nombre total de médecins généralistes dans les Bouches-du-Rhône, qui exercent une « activité professionnelle médicale régulière » (hospitalière, libérale ou salariale) serait de 5709.

6.4. Les coûts de santé relatifs à ces prescriptions

On constate en 2016 des coûts de santé, relatifs aux AINS, considérables. En effet, un montant de plus de 3 600 000 euros en une année, pour les Bouches-du-Rhône donc un seul département sur 101 départements Français, est alloué au traitement global par AINS (comprenant ou non un IPP). Un tiers de ce montant est représenté par le traitement par IPP. Ces montants seront probablement en augmentation ces prochaines années du fait du vieillissement de la population, qui entrainera une utilisation des AINS, mais aussi des IPP, plus importante. On peut donc penser que pour tenter de diminuer ces coûts de santé, ou tout au moins les stabiliser, on pourrait diminuer l'utilisation des IPP en association aux AINS. En effet, chez les moins de 65 ans, le traitement par IPP représente plus de 860 000 euros. Ce traitement préventif n'est justifié, dans cette catégorie d'âge, que si ces personnes présentent un antécédent d'ulcère gastroduodéal ou sont traités par anti-agrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïdes. Dans notre étude, plus d'un quart (environ 28%) des prescriptions d'AINS chez les moins de 65 ans sont associées à un IPP. On peut raisonnablement penser qu'il existe une sur-prescription d'IPP dans cette catégorie d'âge. Cette population étant beaucoup moins exposée aux ulcères gastro-duodénaux (l'incidence des ulcères gastro-duodénaux en France étant de 0,2% de la population adulte (36)). Afin de

tenter de diminuer la consommation des IPP en prévention des lésions gastroduodénales liées aux AINS, il est nécessaire d'insister sur les mesures hygiéno-diététiques.

6.5. Pistes d'amélioration de ces prescriptions

Les conseils doivent comprendre notamment les règles posturales : position demi-assise (environ 30°) mais éviter de se pencher en avant et de se coucher immédiatement après le repas. Le port de vêtements trop serrés (pantalons serrés, corsets, ceintures) est également déconseillé. La prise de l'AINS doit se faire strictement au milieu d'un repas. Le tabagisme et la consommation trop abondante d'aliments susceptibles de provoquer une diminution de la pression du sphincter œsophagien doivent être évités : graisses, alcool, chocolat, épices, menthe, café et boissons gazeuses...

Il semble nécessaire de consacrer une attention particulière aux prescriptions et renouvellement d'IPP. Une réévaluation systématique des prescriptions à chaque consultation par les médecins généralistes, accompagnée d'une éducation thérapeutique adaptée et renouvelée, s'avère utile afin d'améliorer le bon usage de cette classe de médicaments.

De nombreux outils (dont les critères STOPP/START) permettent de réévaluer les prescriptions médicamenteuses et d'éviter les prescriptions inappropriées, afin de prévenir les effets secondaires et interactions médicamenteuses. Cependant, cet outil est le plus souvent utilisé à l'hôpital pour les personnes âgées de plus de 65 ans. On pourrait imaginer l'extension de cet outil aux autres catégories d'âge et d'encourager son utilisation en médecine de ville. Il serait alors nécessaire d'envisager des consultations dédiées, plus longues et personnalisées.

6.6. Les points faibles de l'étude

Les points faibles de notre étude sont notamment l'absence de données sur les durées et les doses des AINS mais aussi des IPP. De nombreuses études insistent sur l'intérêt des prescriptions d'AINS aux doses et durées minimales efficaces. Il existe aussi des études qui témoignent d'un mésusage des IPP, que ce soit sur les durées, s'étendant parfois au-delà du traitement par AINS, mais aussi sur les doses. Notre étude ne comprenait pas l'acide acétylsalicylique, qui pouvait être utilisée à dose anti-inflammatoire ou à dose anti-agrégante. Nous n'avons pas non plus les informations sur l'incidence des antécédents d'ulcères gastro-

duodénaux ou de traitements associés par anti-agrégants, anticoagulants ou corticoïdes, qui nécessiteraient la prise préventive d'IPP associés aux AINS.

6.7. Extrapolation à la population générale Française et données de la littérature

Les points forts de cette étude résident notamment dans l'originalité de la méthode de recueil des données, qui a été réalisée à l'aide du logiciel de la CPAM. Celle-ci a permis d'obtenir un échantillon composé d'un effectif considérable (459 516 patients), extrapolable à la population générale Française.

De nombreuses études ont rapporté des données concernant l'utilisation inadéquate d'IPP chez les patients tant en hospitalisation qu'en pratique de ville. A l'inverse, peu d'études ont étudié l'importance du taux de non prescription d'IPP dans des cas d'indications reconnues. Une étude transversale de type enquête un jour donné a été réalisée en Avril 2005 dans 20 unités de court séjour du CHU de Saint-Étienne sur 514 patients, 16% des patients ont présentés une non prescription non appropriée d'IPP. Les facteurs associés à une absence de prescription injustifiée d'IPP étaient : un âge inférieur à 70 ans ($p = 0,01$), une durée d'hospitalisation courte (inférieure à 10 jours, $p = 0,02$), moins de 2 tares associées ($p = 0,04$) et l'utilisation d'aspirine ou d'AINS ($p = 0,02$). Le taux de non prescription injustifiée d'IPP était de 22 % chez les patients sous AINS et 25 % des patients sous aspirine. Les facteurs associés à cette non prescription étaient identiques à ceux de la population générale avec de plus pour l'aspirine une dose inférieure à 100 mg/j ($p < 0,01$). 6% des patients sous anticoagulants oraux et 12 % des patients sous corticothérapie auraient dû justifier d'une prescription d'IPP. Aucun patient porteur d'une pathologie œso-gastroduodénale active n'a présenté de non prescription inappropriée d'IPP.

Ce travail montre que dans une proportion non négligeable de patients (16 %), la prescription d'IPP n'a pas été proposée malgré une indication formelle. Ces taux sont plus élevés chez les patients sous AINS et aspirine. Une durée courte d'hospitalisation, l'absence de tares associées et un âge plus jeune sont corrélés à cette non prescription (37).

Dans une autre étude descriptive transversale, en 2014, sur l'évaluation de la prescription des IPP des médecins généralistes normands, à l'aide d'un questionnaire composé de huit situations cliniques qui a été diffusé à 1158 médecins et le taux de réponse était de 8%. Le taux de prescriptions d'IPP hors recommandations, qu'il s'agisse de sur-prescriptions ou de sous-prescriptions, toutes pathologies confondues, correspondant à un mésusage était de

47,31%. La pathologie ulcéreuse et le RGO étaient principalement pourvoyeurs d'une sur-prescription d'IPP. À l'inverse, la prévention des complications gastro-intestinales secondaires aux AINS les IPP étaient sous-prescrit ; 31,18% des médecins ne prescrivait pas de traitement préventif en présence d'un seul facteur de risque. En cas de symptomatologie dyspeptique, 84,95% des médecins prescrivait un traitement approprié sans IPP. Le taux de sur-prescription hors recommandations était donc élevé. Les auteurs mettent en évidence les avantages d'une utilisation d'examens complémentaires non invasif afin de ne pas perdre de vue les objectifs de prescription (38).

Dans une étude transversale réalisée en 2016, dans un service de post urgence gériatrique du centre hospitalier universitaire de Toulouse, il a été démontré que plus de 35% des patients du service recevaient un IPP lors de leur admission. Parmi eux, 40% de ces prescriptions seraient « non conformes », c'est à dire qu'elles ne respectaient pas les recommandations. Le plus souvent, il s'agissait d'une prévention d'ulcères gastroduodénaux chez les patients traités par anticoagulants oraux ou antiagrégants (39). Dans une autre étude prospective, réalisée en 2016 également, dans un service de gériatrie à Paris, il a été démontré que dans 68% des cas, la durée des traitements par IPP dépassait 1 an et qu'environ la moitié des prescriptions d'IPP étaient hors AMM. Ces études confirment la faible adéquation des prescriptions d'IPP aux recommandations (40). Cela peut s'expliquer au moins en partie par des difficultés d'adaptation de ces recommandations chez les patients les plus âgés et par le fait que les recommandations sur ce sujet sont diverses et parfois imprécises. En effet, l'utilisation d'un IPP en prévention primaire de l'ulcère gastroduodéal lors d'un traitement par un antiagrégant (y compris aspirine à faible dose) ou un anticoagulant n'est pas recommandée par l'ANSM. Par contre, le consensus américain de cardiologie recommande l'association d'un IPP lors d'une bi anti-agrégation plaquettaire chez les patients à risque d'hémorragie digestive (défini comme patient avec antécédent d'hémorragie digestive haute) durant la durée de la bi-anti-agrégation.

De plus, les recommandations Françaises concernant la durée du traitement et l'utilisation au long cours s'avèrent confuses, ce qui favorise le renouvellement d'IPP par les médecins généralistes mais aussi en sortie d'hospitalisation, sans réévaluation de la prescription. Dans un rapport de juin 2014, de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), on peut constater qu'en 2013, l'Ibuprofène et l'Oméprazole sont les quatre et cinquième substances en dénomination commune internationale (DCI), les plus vendues en officine, représentant chacun près de 20 millions de boîtes en 1 an, soit 2,4% du

marché des génériques, suivi par l'Esoméprazole avec 19 millions de boîtes / an (2,3% du marché des génériques). On retrouve également le Diclofénac avec 13 millions de boîtes (1,5% du marché des génériques), et le Pantoprazole avec 11 millions de boîtes en 2013 (1,4% du marché des génériques) (41). Ces classes de médicaments représentent donc une part très importante des dépenses de santé.

Rang	DCI	Classe	Nombre boîtes (millions/an)	% du marché des génériques
1	Amoxicilline	Antibiotique	39	4,6%
2	Tramadol/paracétamol	Antalgique	26	3,1%
3	Zolpidem	Hypnotique	20	2,4%
4	Oméprazole	Anti-ulcéreux	20	2,4%
5	Ibuprofène	AINS	20	2,4%
6	Esoméprazole	Anti-ulcéreux	19	2,3%
7	Metformine	Antidiabétique	19	2,3%
8	Amoxicilline/acide clavulanique	Antibiotique	18	2,2%
9	Alprazolam	Anxiolytique	18	2,2%
10	Chlorhexidine / chlorobutanol	Préparation stomato	16	1,9%
11	Furosémide	Diurétique de l'anse	15	1,8%
12	Zopiclone	Hypnotique	14	1,7%
13	Prédnisolone	Glucocorticoïde	14	1,6%
14	Bisoprolol	Bétabloquant	13	1,5%
15	Diclofenac	Anti-inflammatoire	13	1,5%
16	Macrogol	Laxatif	12	1,5%
17	Atorvastatine	Hypolipémiant	12	1,5%
18	Paroxétine	Antidépresseur	11	1,4%
19	Pantoprazole	Anti-ulcéreux	11	1,4%
20	Desloratadine	Antihistaminique	10	1,2%
21	Cefpodoxime	Antibiotique	10	1,2%
22	Dompéridone	Antiémétique	10	1,2%
23	Allopurinol	Antigoutteux	10	1,2%
24	Tramadol	Antalgique	9	1,1%
25	Econazole	Antifongique topique	8	0,9%

Tableau 16 : Les médicaments en DCI les plus vendus en officine en 2013

Même si dans notre enquête, nous n'avons pas étudié les prescriptions d'acide acétylsalicylique, dans la littérature on s'aperçoit que l'aspirine est de moins en moins utilisée comme antalgique mais de plus en plus comme anti-agrégant. Ceci étant directement lié à l'augmentation des traitements en prévention primaire (maladie athéromateuse) et prévention secondaire (Accident Ischémique Transitoire (AIT), Infarctus Du Myocarde (IDM) avec ou sans stent, Syndrome Coronarien Aigu (SCA) ...) (42). Cette augmentation est probablement liée à l'augmentation de la prévalence de ces maladies cardiovasculaires dans nos pays développés et sédentarisés, mais aussi à l'augmentation du diagnostic liée à l'amélioration des connaissances scientifiques et des méthodes diagnostiques.

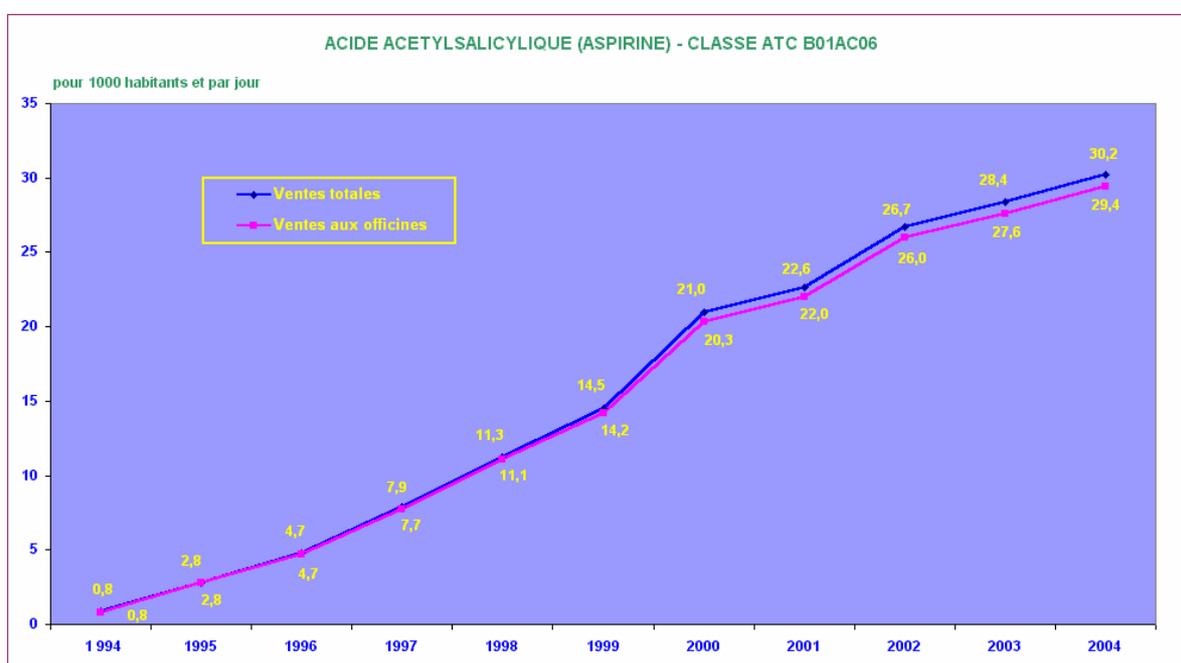


Figure 12 : Evolution du nombre de DDJ d'aspirine (B01AC06)

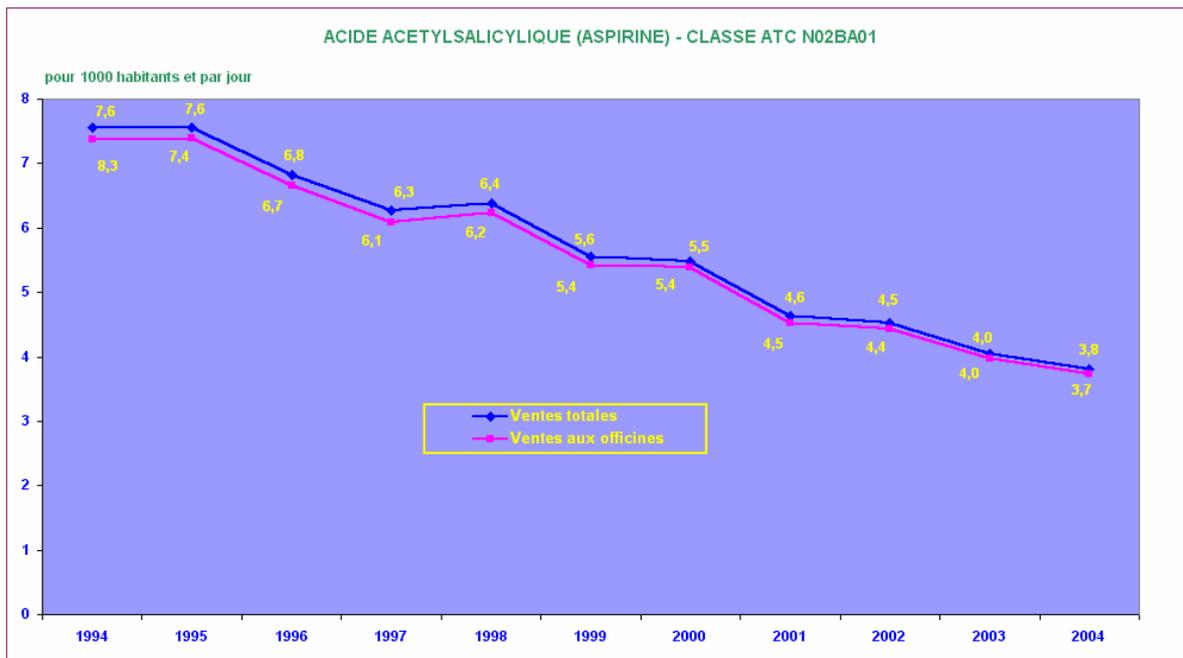


Figure 13 : Evolution du nombre de DDJ d'aspirine (N02BA01)

Ces deux graphiques font ressortir l'évolution divergente des ventes d'acide acétylsalicylique en fonction de ses indications. L'aspirine est de plus en plus utilisée comme anti-agrégant plaquettaire (B01AC06) et moins fréquemment comme antalgique (N02BA01). Signalons toutefois que la DDJ (Dose définie journalière) est très différente selon l'indication retenue. En effet, elle est de 1 à 3 grammes par jour (selon la voie d'administration), lorsqu'elle est utilisée comme antalgique, mais seulement d'un comprimé ou sachet, quel qu'en soit le dosage, lorsqu'elle est utilisée dans la prévention secondaire après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose. Pour chaque indication, l'aspirine dispose de dosages et de conditionnements adaptés et est vendue sous des noms de marque généralement différents.



Figure 14 : Evolution du nombre de DDJ d'antiulcéreux (A02B)

Les ventes d'antiulcéreux (ou plus exactement des « médicaments pour l'ulcère peptique et le RGO »), ont progressé à des rythmes de plus en plus soutenus. On peut voir qu'entre 1994 et 1998, le nombre de DDJ d'antiulcéreux a subi une augmentation très progressive, soit d'environ 3,5 DDJ pour 1000 habitants en 4 ans. À partir de 1999, on note une cassure de la courbe avec une augmentation majeure des ventes d'antiulcéreux (d'un facteur 2,5 en 6 ans), que ce soit en ville en officines ou à l'hôpital. Au total, en 10 ans, le nombre de DDJ a été multiplié par 3. Ces chiffres comprennent le traitement par IPP en curatif comme préventif des lésions gastro-duodénales.

La recrudescence de l'utilisation d'agents antiulcéreux en France n'est pas une exception. Des propensions similaires ont été remarquées dans d'autres pays, notamment en Espagne, aux Pays-Bas, en Islande, au Danemark, au Royaume-Uni, en Belgique et en Australie. Ainsi, en Espagne, les ventes d'antiulcéreux ont presque quadruplé depuis l'an 2000, principalement en raison d'une augmentation de l'utilisation des IPP (16).

On peut supposer que cette évolution des ventes est le reflet d'une recrudescence des diagnostics de ces lésions par une fréquence accrue de réalisation des fibroscopies œso-gastro-duodénales mais aussi d'une augmentation du traitement préventif en association à la prescription d'AINS. Ce taux de prescriptions préventives est en progression du fait d'un mésusage, avec une prescription abusive d'antiulcéreux, mais aussi du fait de l'évolution de

la durée de vie des personnes, et donc de l'utilisation plus fréquentes des AINS. Il n'existe pas d'âge au-delà duquel un AINS est strictement contre indiqué, en l'absence d'interactions médicamenteuses ou antécédent d'ulcère. Cependant, la prescription d'AINS pour cette catégorie d'âge impose une évaluation rigoureuse de la balance bénéfices-risques.

7. Conclusion

Bien que les IPP génèrent peu d'effets indésirables à court terme, il ne faut pas sous-estimer les effets indésirables à long terme de cette classe médicamenteuse.

Les IPP semblent être, d'une manière générale, sur-prescrits, que ce soit en termes d'indications (hors recommandations) ou de durées de traitement, en raison de leur efficacité, leur facilité d'emploi, et d'une réputation de bonne tolérance depuis leur mise sur le marché en 1987. Après 30 ans d'utilisation, les effets indésirables à long terme des IPP ne sont pas encore complètement connus, mais de plus en plus d'études sont réalisées sur le sujet.

Trois situations ont d'ores et déjà été identifiées comme sources de mésusage par sur-prescription :

- Les co-prescriptions IPP/AINS dans le cadre de pathologies non chroniques chez des patients non à risque,
- La dyspepsie fonctionnelle,
- Les symptômes ORL traités de façon empirique comme symptômes extra-œsophagiens du RGO,

Il semble malgré tout exister une sous-prescription d'IPP, car encore beaucoup de prescriptions d'AINS chez les personnes âgées de plus de 65 ans, ne sont pas associées à un IPP.

Il serait intéressant de réaliser des études qualitatives afin d'identifier les raisons de ces nombreuses prescriptions non conformes et de trouver des solutions, afin d'améliorer et d'harmoniser les recommandations sur la prescription concomitante des AINS et IPP, mais aussi sur le traitement prolongé par IPP.

Dans cette étude, nous avons également mis en évidence que la prescription raisonnée d'AINS, aux doses et durées minimales efficaces, par les médecins généralistes est essentielle. Elle repose sur une prise en charge globale du patient et sur une éducation thérapeutique adaptée à chacun.

Par ailleurs, de nombreux AINS sont disponibles, depuis plusieurs années, en accès direct en pharmacie. Le médecin généraliste a un rôle central avant, pendant et après la prise de l'AINS, dans le bon usage et la sécurité du médicament, que ce soit dans la prévention et

l'information des effets secondaires éventuels ou pour éviter les interactions médicamenteuses avec des conséquences potentiellement graves pour le patient.

Une réévaluation systématique des prescriptions d'IPP à chaque consultation par les professionnels de santé accompagnée d'une sensibilisation du public s'avère utile afin d'améliorer le bon usage de cette classe de médicaments « populaires ». Il est nécessaire d'insister sur les règles hygiéno-diététiques essentielles, notamment chez les moins de 65 ans, prévenant les effets indésirables digestifs liés à la prise d'un AINS et la consommation inutile d'IPP. Cette prescription est, d'autant plus, potentiellement responsable de nombreuses interactions médicamenteuses et effets secondaires, mais aussi de dépenses de santé considérables, possiblement évitables et pourtant en constante augmentation.

Chez les personnes âgées, il existe plusieurs outils, notamment les critères STOPP/START permettant la détection de la prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée. La morbi-mortalité associée paraît évitable par une optimisation des prescriptions médicamenteuses dans cette population fragile, polymorbide et polymédiquée. Cependant, cet outil est le plus souvent utilisé à l'hôpital pour les personnes âgées de plus de 65 ans. On pourrait imaginer l'extension de cet outil aux autres catégories d'âge et d'encourager son utilisation en médecine de ville. Il serait alors nécessaire d'envisager des consultations dédiées, plus longues et personnalisées.

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Les IPP en prévention des lésions gastroduodénales liées aux AINS	6
Tableau 2 : Les doses d'IPP recommandés en préventif	6
Tableau 3 : Les différents AINS	7
Tableau 4 : Les différentes interactions avec les AINS (13)	21
Tableau 5 : Les différentes interactions avec l'acide acétylsalicylique (13)	28
Tableau 6 : Les liaisons covalentes de chaque IPP avec les cystéines.....	31
Tableau 7 : Les différentes interactions avec les IPP (13).....	43
Tableau 8 : Les différentes communes composant les territoires des Bouches-du-Rhône	47
Tableau 9 : Nombre de prescriptions d'AINS +/- IPP chez les moins de 65 ans dans les Bouches-du-Rhône en 2016	48
Tableau 10 : Nombre de délivrances d'AINS +/- IPP chez les moins de 65 ans dans les Bouches-du-Rhône en 2016	49
Tableau 11 : Nombre de prescriptions d'AINS +/- IPP chez les plus de 65 ans dans les Bouches-du-Rhône en 2016	50
Tableau 12 : Nombre de délivrances d'AINS +/- IPP chez les plus de 65 ans dans les Bouches-du-Rhône en 2016	51
Tableau 13 : Recensement de la population des Bouches-du-Rhône en 2017	53
Tableau 14 : Les médecins prescripteurs d'AINS +/- IPP en 2016 dans les Bouches-du-Rhône.....	61
Tableau 15 : Montants engendrés par les traitements par AINS +/- IPP en 2016 dans les Bouches-du-Rhône	63
Tableau 16 : Les médicaments en DCI les plus vendus en officine en 2013.....	71

Liste des figures :

Figure 1 : La pompe à protons	30
Figure 2 : Recensement de la population des Bouches-du-Rhône	52
Figure 3 : Les taux de prescriptions des AINS +/- IPP	54
Figure 4 : Les taux de prescriptions des AINS seuls et des AINS + IPP.....	55
Figure 5 : Les taux de prescriptions des AINS seuls et des AINS + IPP dans la population générale	56
Figure 6 : Les taux de prescriptions des AINS seuls et des AINS + IPP chez les moins de 65 ans	57
Figure 7 : Les taux de prescriptions des AINS seuls et des AINS + IPP dans la population de plus de 65 ans.....	58
Figure 8 : Les taux de prescriptions des AINS seuls et des AINS + IPP chez les plus de 65 ans	59
Figure 9 : Les taux de prescriptions des AINS seuls et des AINS + IPP dans la population de plus de 65 ans.....	60
Figure 10 : Les taux de prescriptions des AINS seuls et des AINS + IPP chez les moins de 65 ans	62
Figure 11 : Les montants remboursés par la CPAM concernant la prescription AINS +/- IPP dans les Bouches-du-Rhône en 2016.....	64
Figure 12 : Evolution du nombre de DDJ d'aspirine (B01AC06)	72
Figure 13 : Evolution du nombre de DDJ d'aspirine (N02BA01)	73
Figure 14 : Evolution du nombre de DDJ d'antiulcéreux (A02B).....	74

Liste des abréviations

AEM : Agence européenne des médicaments

AFSSAPS : Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AIT : Accident ischémique transitoire

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

CDOM 13 : Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins des Bouches-du-Rhône

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)

CHU : Centre hospitalier universitaire

CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins

Cox : Cyclo-oxygénase

CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie

DCI : Dénomination commune internationale

DDJ : Dose définie journalière

DFG : Débit de filtration glomérulaire

HAS : Haute autorité de santé

IC : Intervalle de confiance

IDM : Infarctus du myocarde

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons

IRA : Insuffisance rénale aiguë

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRT : Insuffisance rénale terminale

IV : Intraveineux

OR : Odds Ratio

PO : Per os

RGO : Reflux gastro-œsophagien

RR : Risque Relatif

SCA : Syndrome coronarien aigu

STOPP/START : Screening Tool of Older Persons Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment

Bibliographie

1. AFSSAPS - Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Rappel des règles de bon usage des AINS [Internet]. Available from: <http://www.afssaps.sante.fr>
2. Haute autorité de santé. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation [Internet]. 2009 Jan p. 55. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf
3. Thiéfin G. Complications gastro-intestinales des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l'aspirine à faible dose. /data/revues/03998320/00270005/498/ [Internet]. 2003 Mai [cited 2017 Sep 10];25(5):498–510. Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/99512>
4. COFER - Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Prescriptions et surveillance des anti- inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. ELSEVIER / MASSON; 2010.
5. Thiéfin G. Toxicité digestive de l'aspirine à faible dose : un problème sous-estimé et non résolu. /data/revues/03998320/00250003/229/ [Internet]. 2011 Juillet [cited 2017 Sep 10];25(3):229. Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/98669>
6. Goldstein J, Silverstein F, Agrawal N, Hubbard R, Kaiser J, Maurath C, et al. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10925968#>. 2000 Juillet;
7. Bakhriansyah M, Souverein PC, de Boer A, Klungel OH. Gastrointestinal toxicity among patients taking selective COX-2 inhibitors or conventional NSAIDs, alone or combined with proton pump inhibitors: a case–control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2017 Nov 12];26(10):1141–8. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.4183/abstract>
8. Baigent C, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*. 2013 Aout;382(9894):769–79.
9. Bouvenot G, Caulin C. Guide du bon usage du médicament. Lavoisier. Lavoisier; 2011. 1323 p.
10. Harris HFC and RC. Renal Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Curr Pharm Des*. 2005;11:10.
11. Verhamme KMC, Dieleman JP, Van Wijk MAM, van der Lei J, Bosch JLHR, Stricker BHC, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and increased risk of acute urinary retention. *Arch Intern Med* [Internet]. 2005 Jul 11;165(13):1547–51. Available from: <http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/486643>
12. European Medicines Agency. Questions and answers on the review of non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk [Internet]. 2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/10/WC500134095.pdf
13. ANSM-Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Thésaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2016 [cited 2017 Jul 14]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc084905c917c902a805f.pdf
14. AFSSAPS - Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Rappel sur la contre-indication des AINS à partir du début du 6ème mois de la grossesse, quelle que soit la voie d'administration. 2009.
15. Centre de référence sur les agents tératogènes. Etat des connaissances sur l'ibuprofène [Internet]. Available from: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=ibuprofene>

16. Kheloufi F, Frankel D, Kaspi E, Lepelley M, Mallaret M, Boucherie Q, et al. Chronic use of proton pump inhibitors, adverse events and potential biological mechanisms: A translational analysis. *Therapie*. 2017 Oct 14;
17. Freedberg DE, Kim LS, Yang Y-X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2017 Nov 8];152(4):706–15. Available from: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(17\)30091-4/fulltext](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(17)30091-4/fulltext)
18. Scholten T, Teutsch I, Bohuschke M, Gatz G. Pantoprazole on-demand effectively treats symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Drug Investig*. 2007;27(4):287–96.
19. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut* [Internet]. 1996 Nov [cited 2017 Nov 8];39(5):649–53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1383386/>
20. Waldum HL, Qvigstad G, Fossmark R, Kleveland PM, Sandvik AK. Rebound acid hypersecretion from a physiological, pathophysiological and clinical viewpoint. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Apr;45(4):389–94.
21. Juul-Hansen P, Rydning A. Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease. Is rebound hypersecretion of acid a problem? *Scand J Gastroenterol*. 2011 Apr;46(4):398–405.
22. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jul;105(7):1531–7.
23. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2013 May;48(5):515–22.
24. Niv Y. Gradual cessation of proton pump inhibitor (PPI) treatment may prevent rebound acid secretion, measured by the alkaline tide method, in dyspepsia and reflux patients. *Med Hypotheses* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2017 Nov 8];77(3):451–2. Available from: [http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877\(11\)00265-9/fulltext](http://www.medical-hypotheses.com/article/S0306-9877(11)00265-9/fulltext)
25. McColl KEL, Gillen D. Evidence That Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces the Symptoms it Is Used to Treat. *Gastroenterology* [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2017 Nov 8];137(1):20–2. Available from: [http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(09\)00780-X/abstract](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(09)00780-X/abstract)
26. Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J, et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2017 Nov 12];15(90):323–36. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1627483015001373>
27. Netgen. Prescription médicamenteuse inappropriée : les nouveaux critères STOPP/START [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. 2015 [cited 2017 Nov 12]. Available from: <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-494/Prescription-medicamenteuse-inappropriée-les-nouveaux-criteres-STOPP-START>
28. Bretagne J-F. Sécurité des inhibiteurs de pompes à protons (IPP). *Seminaire SNFGE*. 2011 Sep;18(5):519–27.
29. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. 2017 Fevrier;91(6):1482–1494.
30. Gomm W, Von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia. A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurology*. 2016 Fevrier;7.
31. Shao X, Carpenter GM, Desmond TJ, Sherman P, Quesada CA, Fawaz M, et al. Evaluation of [¹¹C]N-Methyl Lansoprazole as a Radiopharmaceutical for PET Imaging of Tau Neurofibrillary Tangles. *ACS Med Chem Lett* [Internet]. 2012 Sep 25 [cited 2017 Nov 22];3(11):936–41. Available

from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4025667/>

32. Bretagne J-F. Inhibiteurs de la pompe à protons et clopidogrel : que faire en pratique ? Presse Médicale [Internet]. 2010 Nov [cited 2017 Jun 12];39(11):1122–5. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0755498210004756>
33. Insee. Populations légales en vigueur à compter du 1er janvier 2017. Bouches-Du-Rhone; 2016 décembre p. 13.
34. CNOM. Annuaire du Conseil de l'Ordre des Médecins [Internet]. 2017 Aout. Available from: https://www.conseil-national.medecin.fr/med_search/terms_of_service
35. CNOM. Atlas de la démographie médicale en France, situation au 1er janvier 2016 [Internet]. 2016 Jan p. 326. Available from: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/atlas_de_la_demographie_medicale_2016.pdf
36. ABREGE D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE. Ulcère gastrique et duodéal. Gastrite. In Elsevier-Masson; 2012. p. 17. Available from: http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Rubrique_Professionnels/abrege_hepato_gastro/abrege_d_hge_2012-chap31_item290.pdf
37. Roblin X, Phelip J, Genevois M. Taux de non prescription des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez les patients en ayant l'indication : résultats d'une enquête un jour donné [Internet]. Société nationale française de gastro-entérologie; 2005 p. P234. Available from: <http://www.snfge.org/content/taux-de-non-prescription-des-inhibiteurs-de-la>
38. Tourneur PL. Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons par les médecins généralistes normands : état des lieux en 2014. 2014 Oct 2 [cited 2017 Nov 12];88. Available from: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01080233/document>
39. Thorela J, McCambridge C, Piau A, Secher M, Magre E, Montastruc J, et al. Les inhibiteurs de pompe à protons : vraie indication ou prescription banalisée ? 2016 Mai;71:589—593.
40. Schonheit C, Le Petitcorps H, Pautas E. Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients âgés ambulatoires : adéquation aux recommandations. 2016 décembre;14(4):383–8.
41. ANSM-Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 [Internet]. 2014 juin p. 35. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
42. ANSM-Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bon usage des agents antiplaquettaires [Internet]. 2012 juin p. 13. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/12irp06_reco_agents_antiplaquettaires.pdf

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RÉSUMÉ :

INTRODUCTION : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont parmi les médicaments les plus consommés dans le monde et en France. Cette prescription repose sur l'évaluation d'une balance bénéfice-risque et une adaptation des posologies aux doses et durées minimales efficaces. Les dernières recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de 2007 ont régulièrement été reprises (commissions de transparence de la Haute autorité de santé).

MÉTHODE : Étude observationnelle, comparative, rétrospective. Les données ont été recueillies auprès de la caisse primaire d'assurance maladie. Nous avons étudié les prescriptions d'AINS seuls et associés aux IPP, par les médecins généralistes des Bouches du Rhône en 2016.

RÉSULTATS : Dans les Bouches-du-Rhône, 459 516 patients ont été recensés dont 393 382 de moins de 65 ans. 26% de la population générale totale ont reçu un AINS seul et 12% ont reçu un AINS + IPP. 15,5% des plus de 65 ans et 11,3% des moins de 65 ans ont bénéficié d'une prescription d'AINS avec IPP (vs 18,5% et 28,1% sans IPP). Il y avait 31% de prescriptions concomitantes AINS + IPP (< 65 ans : 28,6% et > 65 ans : 45,5%). Le montant des coûts engendrés par ces prescriptions est de 3 619 328,86 €.

CONCLUSION : Les IPP sont sur-prescrits, en termes d'indications ou durées de traitement. Il existe cependant une sous-prescription chez les plus de 65 ans. Des études qualitatives pourraient permettre d'identifier les raisons de ce mésusage, pour améliorer et harmoniser les recommandations. Des outils (STOPP/START) permettent d'éviter les prescriptions inappropriées. Cependant, ils sont plus souvent utilisés à l'hôpital chez les personnes âgées. On pourrait étendre ces outils aux plus jeunes, encourager leurs utilisations en ville et envisager des consultations dédiées, plus longues et personnalisées.

MOTS-CLÉS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de la pompe à protons, prescriptions, médecins généralistes, recommandations, effets indésirables, interactions médicamenteuses