



**HAL**  
open science

# Évaluation de la pertinence de la prescription chronique des inhibiteurs de la pompe à protons chez les sujets de plus de 65 ans admis au court séjour gériatrique en provenance de la ville

Romain Hamel

## ► To cite this version:

Romain Hamel. Évaluation de la pertinence de la prescription chronique des inhibiteurs de la pompe à protons chez les sujets de plus de 65 ans admis au court séjour gériatrique en provenance de la ville. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02429590

**HAL Id: dumas-02429590**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02429590>**

Submitted on 6 Jan 2020

**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.



**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**

Aix-Marseille Université

**Evaluation de la pertinence de la prescription chronique des  
inhibiteurs de la pompe à protons chez les sujets de plus de 65 ans  
admis au court séjour gériatrique en provenance de la ville**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 8 Novembre 2019**

**Par Monsieur Romain HAMEL**

**Né le 17 décembre 1989 à Toulon (83)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S de MÉDECINE GÉNÉRALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur ROSSI Pascal**

**Président**

**Madame le Docteur ANDRIANASOLO Manambina**

**Directeur**

**Monsieur le Professeur GRANDVAL Philippe**

**Assesseur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) DAUMAS Aurélie**

**Assesseur**





**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**

Aix-Marseille Université

**Evaluation de la pertinence de la prescription chronique des  
inhibiteurs de la pompe à protons chez les sujets de plus de 65 ans  
admis au court séjour gériatrique en provenance de la ville**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 8 Novembre 2019**

**Par Monsieur Romain HAMEL**

**Né le 17 décembre 1989 à Toulon (83)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S de MÉDECINE GÉNÉRALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur ROSSI Pascal**

**Président**

**Madame le Docteur ANDRIANASOLO Manambina**

**Directeur**

**Monsieur le Professeur GRANDVAL Philippe**

**Asseseur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) DAUMAS Aurélie**

**Asseseur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Administrateur provisoire**: Georges LEONETTI

**Affaires Générales** : Patrick DESSI  
**Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Asseseurs :**

- 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 universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission :**

- 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3<sup>ème</sup> 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 Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service :**

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- 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	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
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  
SASTRE Bernard  
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  
WEILLER Pierre-Jean

## 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)

## PROFESSEURS EMERITE

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 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	RUF0 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	VIALETTE Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERTGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSON François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

---

### **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**

ADNOT Sébastien  
 FILIPPI Simon

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> )	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

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

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion  
REVIS Joana

**ANATOMIE 4201**

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

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

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)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

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

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

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

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (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)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018*  
DUBOURG Grégory (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)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

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

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

**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) Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-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)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-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 VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

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

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

*ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité*  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

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

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

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

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

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

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

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

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

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

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

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

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

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

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) (69ème section)

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

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VEILLISSEMENT ; 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)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 FILIPPI Simon (PR 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)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

**NUTRITION 4404**

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

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

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**IMMUNOLOGIE ; 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)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

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

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

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

**NEPHROLOGIE 5203**

*BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre*  
 BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**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)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*  
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)  
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 MARY Charles (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 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)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

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

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****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)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)  
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

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

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

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

**UROLOGIE 5204**

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

## REMERCIEMENTS

### **A Monsieur le Professeur Pascal ROSSI,**

Un grand merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse, alors que nous n'avions jamais directement travaillé ensemble. En effet, nous faisons partie du même réseau de soins gériatriques marseillais et j'espère pouvoir continuer à travailler à l'avenir avec votre service à travers un SSR gériatrique, ou ma patientèle de ville.

### **A Monsieur le Professeur Philippe GRANDVAL,**

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ma thèse pour apporter votre expertise de spécialiste. Merci de m'avoir transmis votre passion pour la gastro-entérologie durant mes années d'externat, il s'en est fallu de peu pour que je m'oriente vers cette discipline.

### **A Madame le Docteur Aurélie DAUMAS,**

Je souhaite vous remercier du temps que vous m'avez accordé pour juger de mon travail. Je sais que vous avez été l'un des mentors du Dr Andrianasolo, elle-même devenue par la suite mon modèle de médecin. C'est ainsi la médecine, la transmission des connaissances d'une praticienne hors pair à une autre.

### **A Madame le Docteur Manambina Andrianasolo,**

Manam, Manou, plus qu'une directrice de thèse, tu représentes pour moi une véritable amie. Merci de m'avoir épaulé dans ces moments plutôt difficiles. Hormis notre affinité personnelle, tu m'as remis sur le droit chemin de la médecine quand mes histoires de vie ont eu tendance à m'en écarter. Tu as su m'inculquer le goût de la pratique gériatrique en me transmettant ta méthodologie rigoureuse, que je me force à appliquer quotidiennement, mais aussi ton empathie et ta bienveillance essentielles dans la pratique de la gériatrie.

Content de côtoyer de près, peu importe la distance récente, ta petite tribu. Merci, merci, merci...

### **A Monsieur le Docteur Michel GRINO,**

Un grand merci de m'avoir éclairé dans le monde obscur des statistiques. Merci pour votre efficacité, votre écoute et vos encouragements durant l'élaboration de mon travail.

**A ma Charlotte**, merci de m'avoir épaulé (supporté) pendant ces derniers mois et de manière plus générale depuis ces cinq dernières années. Je te le dis probablement trop peu mais je t'aime. Même si la demande se fait attendre, tu es pour moi déjà ma femme. Hâte de voir tous nos futurs projets se concrétiser.

**A mon père** qui, je l'espère, aurait été fier...

**A ma mère**, je n'en écris pas plus car je sais que tu vas pleurer en lisant simplement cette ligne ☺.

**A mon frère jumeau**, (je sais déjà que tu vas râler pour ce terme), mais oui nous sommes jumeaux ! On a vécu déjà beaucoup de mauvais moments, j'espère que ce ne sont que les meilleurs qui nous attendent. Après la Thaïlande, l'Inde, l'Égypte, les Philippines, nous aurons fait le tour du monde avant nos 40 ans à ce rythme-là ! Hâte de te suivre dans tes nouvelles aventures Sétoises avec **Clément**.

**A cousine Nanou**, pour nos virées niçoises, haribo, concours de gobage de crêpe et de douche minutée, un grand CN !!!

**A Jérémy**, mon petit frère dont je suis fier, entré dans la vie active bien avant moi !

**A la Petitjean Family**, vous êtes mon pilier dans notre histoire familiale tumultueuse. Fier d'être à vos côtés au quotidien, et de voir mes neveux évolués dans leur nouvelle vie draçénoise. Tes gâteaux au chocolat n'auront pas eu raison de moi Fany, et au désarroi de Maïté, c'est bien vers la médecine que je me suis orienté.

**A Eric, Céline, et mes belles sœurs**, merci de m'avoir si chaleureusement accueilli parmi vous. Eric tu sais combien tu comptes pour Charlotte mais également pour moi...

Mazal tov à Marine et Ilan pour ce mariage à venir, et à Hannah et Valentin les lofteurs parisiens !

**A Isa, aux Schnellmann, et à Arthur**, merci d'avoir fait de moi un membre de votre famille ! Belle-maman, je sais déjà que nos enfants participeront à tes dictées légendaires et qu'ils seront initiés à la Salsa ! Arthur, tu les emmèneras au Burger King en Uber.

**A Kés**, mon troupe de cœur, après tant d'années de colloc, 8 minutes à pied nous sépare dorénavant ! Je ne pourrais pas résumer ces 12 années de OUFFF ici, mais ce n'est que le début !!! La sof, mon dragon, hâte de te voir enceinte flotter dans le jacuzzi avec ma chacha. Keke, ma Cathy, hâte de boire des bières avec toi en les regardant flotter !

**A la team des Leaders : Olibitch**, mon amie d'enfance, kravmageuse, creveuse de pneu de vélo, et podcasteuse sur la voie de la célébrité. Bon je dis la vérité tu es ma cousine ! On a encore tant à partager, mais c'est quand que tu descends à Marseille BORDEL ? et emmène **Maximoche** avec toi ! ☺ **Tom**, meilleur potooo gros, toujours là dans les mauvais et les bons moments, tu es mon troisième frère ; et comme dirait Jenifer « ya pas d'amour au hasard » donc bienvenue à **Bonnard** dans la famille !

**A l'équipe du EEEHHH YAAA PLUS DE ROSEEEE** : **Anne K** l'esthète et piqueuse hors pairs, **Omar** mon ami de couleur, vivement la piscine putain ! **Raqui** la cagole marseillaise qu'on va rejoindre à l'autre bout du monde, **Shishi et Vincent, Marie et Camille** nos triathlètes, **Dam's** le breton, **Clotilde** la parisienne, **Sarah** avec un h éternelle voisine, **Alice Baron** merci de nous faire voyager dans ton monde. **Toto** et ton coco, toujours présent pour de nouvelles aventures ! Ma vie serait bien morose sans vous ! J'espère que nos éternels Shamrock se poursuivront malgré les poussettes à venir !

**A la team Toulonnaise**, l'éternelle **Roune, Thomas** renégat de la fac au même titre que moi, **Béber, Mama** c'est un plaisir de vous voir évoluer dans la vie avec notre petite **Mauricette**, devenue l'égérie du groupe en détrônant notre Cathy Guetta !

**A PéZ**, que ce soit à Marseille, Montpellier, Salon, Champcella, Solidays, je reste votre é !!

**A Ugo**, futur associé : notre installation approche, heureux de monter tous ces projets à venir avec toi !

**Au CCM**, et surtout **Anne**, si j'en suis là aujourd'hui tu y es pour beaucoup ! Heureux de recevoir tes MMS animaliers tous les mois !

**A la team du CGD** : Manambina, Isabelle, Laurence, Ramzy (Hâte d'enfin rencontrer baby Ramzy), Maëvo (nous devons encore négocier ta place de parking), Claudette (la madonne du DIM) ! **Rémi** binôme de choc du CSG, **Julie**, heureux que tu aies quitté tes lointaines contrées lyonnaises pour te rencontrer et **la Rompt**, gériatre détonnante !

Vous m'avez énormément apporté sur le plan professionnel mais surtout personnel !

**A mes amis d'enfance** : **Juju** et SCHLAMP mon pot, et **Coralie** longue vie à Menthe et chocolat ! **Baptiste et Jess**, hâte de rencontrer Baptiste Junior !

**Ma Foune**, journaliste parisien à présent (mazette), qui n'oublie jamais sa glacière jaune pleine de bières !

Ma **K-K** et **Clémence**, parce qu'une amitié si ancienne ne peut que durer !

Aux habitants du Corbusier, **Aminthe et Benjamin**, heureux de vous avoir rencontré et merci Aminthe pour tout ce que tu m'as apporté durant notre collocation de bureau à la Phocéane Sud. J'espère pouvoir écouter du tripop avec toi prochainement !

A mes nouvelles rencontres : **Julie et Francis**, impatient de rencontrer le fameux Joseph, **Thibault, Agathe et Antoine**, modèle de famille marseillaise, **Lauriane et Lucien**, hâte de partager encore plus de moments à vos côtés ! **Constance et PA**, comme le dit si bien Lomepal « l'amour des collègues c'est un moteur de Ferrari »

**A Teddock**, viens t'installer à Marseille et on en parle plus ! Merci de ton aide, et vivement le prochain weekend marseillais !

**A Simon**, ma pougne, ma couille, entre la fête du village à Velleron et l'attaque du singe sur le toit de l'hôtel du Taj Mahal, on en a fait des choses !

A **Caro** et **Juliette**, pour la « monkey attack » et ces beaux moments indiens et CCMiens.

A l'équipe du SSR Madeleine Remuzat : **Jérôme**, capitaine qui garde le cap et veille sur ses matelots, **Katja** notre diva allemande toujours prête pour une bataille de Manugel, **Liliane**, maman de substituton, **Fabienne**, fière représentante du 6<sup>ème</sup>, **Pauline** ma colloc de bureau !

Merci pour ce que vous m'apportez : j'apprends à vos côtés quotidiennement tant sur le plan médical qu'humain et dans une super ambiance.

## SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>4</b>
<b>1) Données de santé publique.....</b>	<b>4</b>
a) État des lieux de la prescription en France, en Europe et aux États-Unis.....	4
b) Coût en France.....	5
c) Délivrance « over the counter » (OTC).....	6
d) Spécificité de la prescription chronique d'IPP chez les sujets âgés, en médecine de ville.....	6
<b>2) Rappels physiologiques .....</b>	<b>7</b>
a) Histologie de la paroi gastrique .....	7
b) Mécanismes de sécrétion de l'acide chlorhydrique .....	7
c) Physiopathologie des lésions gastriques .....	9
<b>3) LES IPP.....</b>	<b>9</b>
a) Mécanismes d'actions des IPP .....	9
b) Présentation des molécules d'IPP et posologies.....	10
c) Indications des IPP en prescription aiguë.....	11
d) Indications des IPP en prescription chronique .....	13
e) Effets indésirables des IPP .....	15
f) Objectifs de l'étude .....	19
<b>II. MATERIELS ET METHODE.....</b>	<b>20</b>
<b>1) Schéma de l'étude et population .....</b>	<b>20</b>
<b>2) Sélection des patients et recueil de données.....</b>	<b>21</b>
<b>3) Référentiels et variables d'intérêt.....</b>	<b>26</b>
<b>4) Analyse statistique.....</b>	<b>27</b>
<b>5) Accord du comité d'éthique .....</b>	<b>28</b>
<b>III. RESULTATS.....</b>	<b>29</b>
<b>1) « Flow Chart » .....</b>	<b>29</b>
<b>2) Caractéristiques de la population étudiée .....</b>	<b>30</b>
<b>3) Modalités de prescription des IPP .....</b>	<b>32</b>
<b>4) Évaluation de la conformité de la prescription.....</b>	<b>33</b>
<b>5) Évaluation de la pertinence en cas de non-conformité de la prescription</b>	<b>35</b>
<b>6) Description des effets indésirables .....</b>	<b>37</b>
<b>7) Interactions médicamenteuses .....</b>	<b>37</b>
<b>8) Identification des « facteurs prédictifs de mauvaise prescription des IPP en ville ».....</b>	<b>38</b>

<b>IV. DISCUSSION.....</b>	<b>45</b>
<b>1) Résultats .....</b>	<b>45</b>
a) Généralités.....	45
b) Analyse des indications pour lesquelles un IPP était prescrit de manière pertinente.....	47
c) Analyse des indications d'IPP hors AMM mais jugées pertinentes .....	48
d) Analyse des indications d'IPP hors AMM et jugées non pertinentes.....	49
e) Analyse des effets indésirables des IPP .....	50
f) Analyse des interactions médicamenteuses retrouvées .....	51
g) Analyse des facteurs prédictifs de mauvaise prescription chronique des IPP en ville.....	53
h) Autres raisons d'une prescription inappropriée.....	57
<b>2) Limites .....</b>	<b>58</b>
<b>V. CONCLUSION .....</b>	<b>60</b>
<b>VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>62</b>
<b>VII. ANNEXES.....</b>	<b>67</b>
<b>VIII. ABREVIATIONS .....</b>	<b>71</b>

## TABLES ET FIGURES

Tableau 1.Présentation des différentes molécules d'IPP et posologies recommandées.....	10
Tableau 2.Rappel des indications médicales de prescription d'IPP selon les recommandations en vigueur résumées dans le FMC HGE .....	12
Tableau 3.Tableau récapitulatif des AMM pour le type de molécule d'IPP et la posologie à choisir en fonction de l'indication médicale rencontrée .....	14
Tableau 4.Potentiels effets indésirables cliniques et mécanismes d'action .....	16
Tableau 5.Potentiels effets indésirables biologiques et mécanismes d'action .....	17
Tableau 6. Fréquence de survenue de potentiels effets indésirables selon le type de molécule d'IPP incriminée, d'après le RCP du VIDAL .....	18
Tableau 7.Liste des médicaments pouvant présenter une interaction médicamenteuse avec les IPP .....	26
Tableau 8.Caractéristiques gériatriques des patients inclus .....	31
Tableau 9.Traitements associés à risque.....	32
Tableau 10.Modalités de prise des IPP.....	33
Tableau 11.Conformité des indications, molécules et posologies des IPP prescrits	34
Tableau 12.Répartition des indications AMM non pertinentes .....	36
Tableau 13.Potentiels effets indésirables cliniques et biologiques recensés dans notre étude .....	37
Tableau 14.Interactions médicamenteuses recensées .....	38
Tableau 15.Analyse univariée de la non-pertinence de prescription.....	40
Tableau 16.Résultats de l'analyse multivariée de la non pertinence de prescription	44
Figure 1. Structure histologique de la paroi gastrique.....	7
Figure 2.Mécanismes de la sécrétion d'acide chlorhydrique par la cellule pariétale des glandes de l'estomac proximal .....	8
Figure 3. « Flow Chart » des patients inclus dans l'étude.....	30
Figure 4.Répartition des molécules d'IPP prescrites.....	33

## I. INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont quatre indications principales chez l'adulte (1,2) : traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO ; traitement des lésions gastro-duodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et leur prévention chez les patients considérés à risque ; traitement des ulcères gastro-duodénaux (UGD) et éradication d'*Helicobacter pylori* (HP) ; traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

Cependant, les IPP sont de plus en plus utilisés en dehors des recommandations notamment en prévention des lésions gastro-duodénales dues à des médicaments potentiellement gastro-toxiques. Bien que la bonne tolérance des IPP soit démontrée à court terme, les données de la littérature récentes font état de potentiels effets indésirables graves survenant lors de leur utilisation au long cours (3–5).

Les médecins généralistes représentent environ 90% des prescripteurs d'IPP (6). Pourtant, peu d'études publiées à ce jour permettent de décrire l'utilisation des IPP en médecine de ville au long cours, de surcroît chez une population spécifique gériatrique. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre travail.

### 1) Données de santé publique

#### a) État des lieux de la prescription en France, en Europe et aux États-Unis

En France, près d'un quart de la population française (15,8 millions de patients) aurait consommé au moins un IPP obtenu sur prescription médicale au cours de l'année 2015 (6). Parmi eux, 46% des utilisateurs incidents avaient plus de 65 ans.

D'après la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2009 (1), 60% des prescriptions d'IPP réalisées en France sont faites hors autorisation de mise sur le marché (AMM), et ceci malgré le rappel des règles de bon usage des IPP.

Actuellement, avec une moyenne nationale de 22 comprimés par an et par habitant, la France se situe au deuxième rang européen de la consommation d'IPP derrière l'Espagne (29 comprimés) et devant le Royaume-Uni, l'Italie et l'Allemagne (4,6,7).

En France, entre 2010 et 2015, les ventes d'IPP annuelles ont augmenté d'environ 27%, passant de 67 millions de boîtes vendues à plus de 85 millions (6).

Les autres pays européens ne sont pas en reste concernant le mésusage de cette classe thérapeutique. En effet, en Espagne, la prescription d'IPP a été multipliée par 4 en 10 ans (entre 2000 et 2010). La même tendance s'observe en Suisse, en Norvège, aux Pays-Bas, en Islande, au Royaume-Uni et en Belgique (6). Aux États-Unis, la consommation d'IPP chez les adultes non institutionnalisés a doublé au cours de ces dernières années, passant de 3,9% en 1999 à 7,8% en 2012 (6).

#### b) Coût en France

Selon le rapport de la commission des comptes de la sécurité sociale de Juin 2019 (8) et les données annuelles sur les médicaments remboursés par l'assurance maladie française (9,10) : en 2018, le coût estimé du remboursement des IPP en ville et à l'hôpital est d'environ 358 millions d'euros, soit 1,9 % du budget du remboursement total des médicaments par l'assurance maladie. Ceci correspondait à 336 millions d'euros soit 2,76 % du budget total en ville.

Environ 78 millions de boîtes d'IPP ont été prescrites et remboursées par l'assurance maladie en 2017 (3,18% du nombre total de boîtes remboursées), avec respectivement 70 millions de boîtes en ville (soit 3,18% du nombre total de boîtes remboursées en ville) et 8 millions à l'hôpital.

Ces tendances se confirment au regard des remboursements des trois premiers mois de 2019 (11) avec 19 millions de boîtes d'IPP remboursées en ville et à l'hôpital, soit 3,11 % du nombre de boîtes remboursées par l'assurance maladie. Ceci correspond à 85 millions d'euros (soit 1,77 %) du budget de remboursement des médicaments par l'assurance maladie en ville et à l'hôpital sur cette période.

c) Délivrance « over the counter » (OTC)

Ces chiffres peuvent être sous-estimés compte-tenu de la mise à disposition en vente libre ou (OTC) des IPP autorisée depuis la publication au journal officiel du décret ministériel du 1<sup>er</sup> juillet 2008 (3). Cette délivrance sans ordonnance est limitée dans le traitement des symptômes du RGO de l'adulte de courte durée, grâce à des présentations d'Oméprazole et de Pantoprazole dont le conditionnement est limité à 14 comprimés dosés à 20mg (3,12,13).

d) Spécificité de la prescription chronique d'IPP chez les sujets âgés, en médecine de ville

Les médecins généralistes sont les premiers prescripteurs d'IPP en ville (4).

En 2015 et en 2017, ils ont prescrit 90% des IPP, les gastro-entérologues puis les rhumatologues étaient respectivement les deuxième et troisième prescripteurs en médecine libérale (3).

En 2015, le traitement par IPP était délivré sur prescription d'un médecin libéral pour 66% des patients (6).

La durée moyenne du traitement initial semble plus élevée chez les plus de 65 ans (65 jours contre 40,8 jours), dépassant même les 6 mois pour 10% d'entre eux (6,13).

Les données de remboursement par l'assurance maladie des cinq spécialités d'IPP pour l'année 2017 (9), indiquent que seulement 10% des boîtes remboursées contenaient moins de 28 unités de prise. Ainsi, la grande majorité (90%) des boîtes d'IPP prescrites et remboursées en 2017 n'étaient pas adaptées à un traitement ponctuel.

De plus, l'utilisation des IPP chez les sujets âgés ne suit pas toujours les recommandations. Ceci est, en partie, dû à l'absence de réalisation d'une endoscopie digestive haute en cas de RGO symptomatique, du fait de son caractère jugé invasif. En effet, seulement 8% des patients de plus de 65 ans traités pour un RGO avaient bénéficié d'une fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) pré-thérapeutique en 2015 (6).

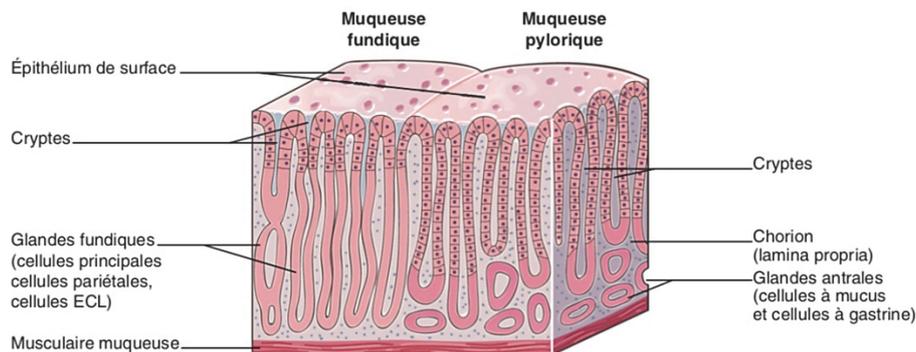
Outre son caractère inapproprié, cet « overuse » peut engendrer une iatrogénie. En particulier chez les patients âgés, dans un contexte polypathologique et de polymédication, ou dans le cas des traitements au long cours.

## 2) Rappels physiologiques (14)

### a) Histologie de la paroi gastrique

Histologiquement, on distingue au niveau de la muqueuse gastrique, la surface, les cryptes et les glandes (Figure 1). L'épithélium de surface (couche superficielle en regard de la lumière gastrique) est en continuité avec les cryptes gastriques (invagination de l'épithélium de surface). Plus en profondeur, les glandes gastriques communiquent avec le fond des cryptes.

Figure 1. Structure histologique de la paroi gastrique (14)



### b) Mécanismes de sécrétion de l'acide chlorhydrique

La sécrétion gastrique est caractérisée essentiellement par sa concentration élevée en acide chlorhydrique. Cette acidité permet de stériliser le bol alimentaire et d'initier la digestion, notamment des protéines alimentaires (14).

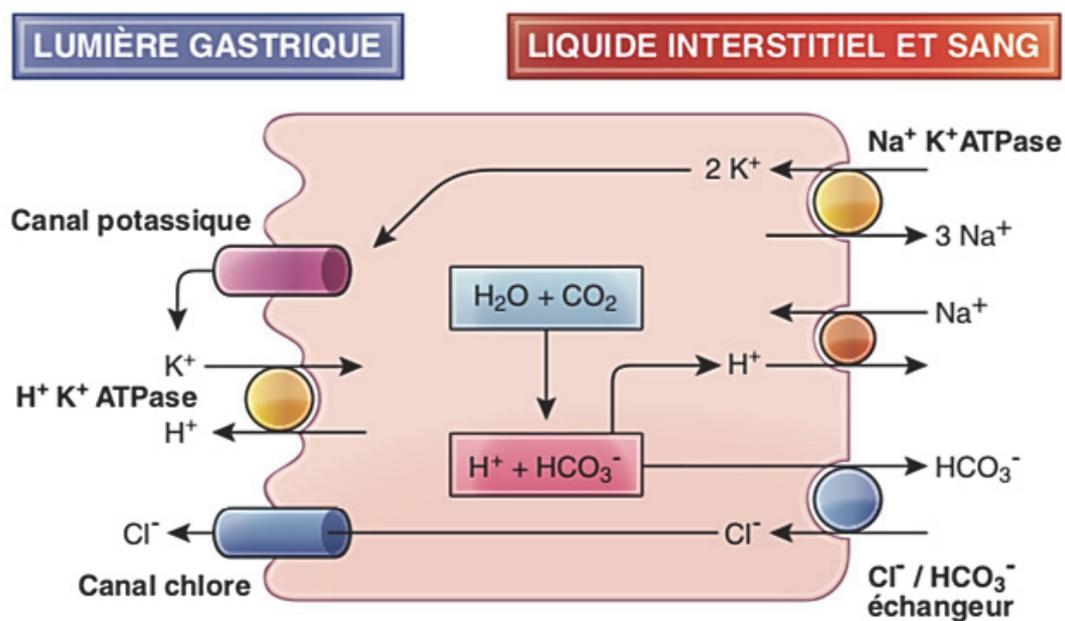
Le suc gastrique est un liquide acide, incolore et visqueux. Le volume quotidien sécrété varie entre 2 et 2,5 litres, et le débit de sécrétion est rythmé par les repas.

Ce sont les cellules pariétales, situées au niveau du fundus et du corps de l'estomac, qui sont responsables de la sécrétion de l'acide chlorhydrique.

Cette sécrétion est assurée par les pompes à protons  $H^+/K^+/ATPase$  situées au pôle apical des cellules pariétales fundiques, ce qui permet une sécrétion de protons directement dans la lumière de l'estomac (Figure 2). Chaque cycle catalytique transporte un ou deux ions  $H^+$  vers la lumière gastrique, échangeant un ou deux ions  $K^+$  dans l'autre sens. L'échange ionique étant électriquement neutre, cet échange est couplé à un transport de  $Cl^-$  à travers un autre canal, ce système produit de l'acide chlorhydrique.

Ces pompes comprennent deux sous unités *alpha* et *bêta* associées sous forme dimérique (*alphabet*) ou trimérique (*alphabet*)<sub>2</sub>. La sous-unité *alpha* est la structure active et remplit la fonction enzymatique et de transport d'ions (3).

Figure 2. Mécanismes de la sécrétion d'acide chlorhydrique par la cellule pariétale des glandes de l'estomac proximal (14)



### c) Physiopathologie des lésions gastriques

En pathologie, certaines lésions atteignent de manière préférentielle la muqueuse gastrique fundique ou antrale.

De multiples facteurs endogènes et exogènes modulent l'équilibre agression/défense de la muqueuse digestive.

Ces facteurs étiologiques déterminent des entités pathologiques différentes par leur pathogénie, leur histoire naturelle et leur traitement.

Une gastrite chronique est définie par une diminution du volume glandulaire et les pertes de substance sont corrélées à la profondeur de l'atteinte de la paroi.

Ainsi, l'érosion correspond à une perte de substance de l'épithélium de surface (la muqueuse), l'ulcération concerne la muqueuse et la sous-muqueuse.

L'ulcère atteint la musculature. Il résulte du déséquilibre entre l'agression chlorhydropeptique de la sécrétion gastrique et les mécanismes de défense (barrière muqueuse) en un point précis de la muqueuse.

L'ulcère chronique se distingue de l'ulcère aigu par l'existence d'un socle scléro-inflammatoire contenant des névromes et des lésions d'endartérite.

### 3) LES IPP

#### a) Mécanismes d'actions des IPP

- Propriétés pharmacodynamiques

Après une administration orale sous forme de pro-médicament inactif gastro-résistant, l'IPP est absorbé au niveau de l'intestin grêle et parvient sous forme non ionisé dans la circulation sanguine, aux cellules pariétales de l'estomac. Il est transformé en composés actifs dans les canalicules sécrétoires des cellules pariétales.

Après activation, il se fixe de manière covalente sur l'une des sous-unités de l'enzyme H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/ATPase et inhibe la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales de l'estomac (2,13,14).

La reprise de l'activité ATPase nécessite la synthèse de nouvelles pompes à protons, dont la demi-vie est de 18 à 24 heures. Une prise unique permet donc une inhibition de la sécrétion acide de près de 24 heures.

- Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques des IPP sont les suivants :

- Action antisécrétoire puissante, dose dépendante, avec un plateau atteint entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour de traitement. L'effet se maintient au même niveau lors des traitements prolongés
- Administration une heure avant le premier repas de la journée pour obtenir un effet antisécrétoire maximal (2)
- Biodisponibilité orale qui augmente rapidement en cours de traitement (prise orale à recommander en pratique quotidienne)
- Demi-vie plasmatique d'environ 2 heures
- Métabolisation hépatique par l'iso-enzyme 2C19 du cytochrome P450 (sauf pour l'Esoméprazole et le Pantoprazole).

b) Présentation des molécules d'IPP et posologies

Cinq molécules sont actuellement disponibles sur le marché français, dont trois sont génériques (1).

Tableau 1. Présentation des différentes molécules d'IPP et posologies recommandées

DCI	Spécialité	Demi-dose	Pleine dose
Esoméprazole	INEXIUM®	20 mg	40 mg
Lansoprazole	LANZOR®		
	OGAST®	15 mg	30 mg
	OGASTORO®		
Oméprazole	MOPRAL®	10 mg	20mg
	ZOLTUM®		
Pantoprazole	EUPANTOL®	20 mg	40 mg
	INIPOMP®		
Rabéprazole	PARIET®	10 mg	20 mg

### c) Indications des IPP en prescription aiguë

Les IPP, commercialisés en 1989, ont fait l'objet de recommandations par l' Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) en 1999, remises à jour en 2007 (2) et par l'HAS en 2009 (1).

Actuellement, les IPP ont quatre indications principales en AMM (1) :

- Traitement des UGD et éradication d'*HP*
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison
- Traitement du RGO sans œsophagite, et de l'œsophagite par RGO : à court terme (2 à 6 semaines) ou à long terme, en entretien, en cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement
- Traitement des lésions gastro-duodénales dues aux AINS et prévention chez les patients à risque.

Les patients considérés comme à risque d'après les recommandations de l'HAS (1,2) sont les suivants : les antécédents d'UGD ou de complications ulcéreuses ou l'association d'un AINS à :

- Âge  $\geq$  65 ans ou
- Antiagrégants plaquettaires (Aspirine à faible dose et/ou Clopidogrel) ou
- Anticoagulants ou
- Corticoïdes.

Dans les recommandations de bonne pratique éditées en 2008 par l' AFSSAPS, la prescription d' IPP ne peut se faire sans endoscopie préalable que dans deux situations cliniques (2) :

- RGO typique hebdomadaire chez un patient de moins de 60 ans sans signe d'alarme
- Prévention des lésions induites par les AINS chez les plus de 65 ans ou ayant des facteurs de risque, énumérés ci-dessus.

Dans les autres cas, une endoscopie digestive haute est nécessaire avant traitement.

La réévaluation de la HAS (1) n'a pas démontré de différence d'efficacité cliniquement pertinente entre les différentes molécules d'IPP. Les coûts de traitement étant différents, la prescription devrait toujours observer la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

Tableau 2. Rappel des indications médicales de prescription d'IPP selon les recommandations en vigueur (1,2) résumées dans le FMC HGE (3)

Indications AMM	Indications Hors AMM « pertinentes »	Non indications
Traitement de l'UGD	Prévention de l'ulcère de stress chez les sujets à risque**	Dyspepsie fonctionnelle
Éradication de <i>HP</i>	Prévention des lésions gastro-duodénales sous corticoïdes chez les sujets à risque*	Prévention de l'ulcère de stress
Traitement symptomatique du RGO sans œsophagite	Traitement des manifestations atypiques du RGO	Prévention des lésions gastro-duodénales sous corticoïdes chez les sujets non à risque
Traitement de l'œsophagite érosive par RGO	Effet antisécrétoire dans les grêles courts symptomatiques	Prévention des lésions gastro-duodénales sous AINS chez les sujets non à risque
Si prise d'Aspirine : prévention en cas d'hémorragie digestive ou de co-prescription avec AINS		Prévention des lésions gastro-duodénales sous antiagrégants plaquettaires chez les sujets non à risque
Si prise d'AINS : prévention si $\geq 65$ ans ou si facteurs de risque*		Test thérapeutique en cas de douleurs abdominales aiguës
Syndrome de Zollinger-Ellison		Hypertension portale

AMM : autorisation de mise sur le marché ; UGD : ulcère gastro-duodéal ; *HP* : *Helicobacter pylori* ; RGO : reflux gastro-œsophagien ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens

\*\* Sujets en réanimation ou soins intensifs ayant au moins l'un des critères suivants : intubation avec ventilation mécanique de durée prévisible > 48h, présence de troubles de la coagulation, état de choc, insuffisance rénale aiguë, coma neurologique.

d) Indications des IPP en prescription chronique (2)

- Traitement du RGO sans œsophagite : en cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement avec retentissement sur la qualité de vie
  
- Traitement de l'œsophagite par RGO :
  - en cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement avec retentissement sur la qualité de vie, ou
  - en cas d'œsophagite sévère, ou
  - en cas de complications de type sténose peptique ou endobrachyoesophage.
  
- Traitement d'éradication d'HP : lorsque l'éradication n'a pas été obtenue après un traitement conventionnel bien mené.
  
- Prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS : traitement d'entretien jusqu'à la fin du traitement par AINS, ou en traitement préventif en cas d'antécédent d'hémorragie ulcéreuse sous AINS, si ce traitement ne peut être interrompu.
  
- Prévention des lésions gastro-duodénales dues à l'Aspirine faible dose (AFD) : uniquement en cas d'antécédent d'hémorragie digestive sous AFD, si ce traitement ne peut être interrompu.
  
- Traitement de l'ulcère gastrique non lié à HP ou aux AINS : pas d'indication au-delà de 4 semaines.
  
- Traitement de l'ulcère duodéal non lié à HP ou aux AINS : en cas de complications ulcéreuses, de récurrences, de comorbidités sévères, ou de facteurs de risque (tabagisme ou ulcère  $\geq$  10mm ou ulcère anastomotique). Recommandé à posologie minimale efficace.

Sauvaget *et al.* (15) a établi un tableau récapitulatif de l'ensemble de ces variables d'intérêt permettant de juger de la pertinence de la prescription (Tableau 3).

Tableau 3. Tableau récapitulatif des AMM pour le type de molécule d'IPP et la posologie à choisir en fonction de l'indication médicale rencontrée (15)

L. Sauvaget et al. / La Revue de médecine interne xxx (2015) xxx-xxx

	RGO sans œsophagite				Œsophagite par RGO				Lésions gastroduodénales dues aux AINS				Ulcère gastrique ou duodénal <sup>a</sup>		Ulcère gastrique <sup>a</sup> H. pylori négatif		Ulcère duodénal H. pylori négatif	
	Traitement symptomatique <sup>a</sup>		Traitement d'entretien		Traitement		Traitement d'entretien		Traitement		Traitement d'entretien		Ulcère gastrique ou duodénal <sup>b</sup> H. pylori positif		Ulcère gastrique ou duodénal <sup>b</sup> H. pylori négatif		Ulcère duodénal H. pylori négatif	
	Traitement	Traitement d'entretien	Traitement	Traitement d'entretien	Traitement	Traitement d'entretien	Traitement	Traitement d'entretien	Traitement	Traitement d'entretien	Traitement	Traitement d'entretien	Traitement	Traitement d'entretien	Traitement	Traitement d'entretien	Traitement	Traitement d'entretien
Lansoprazole	Demi-dose (4 sem) Si réponse insuffisante : pleine dose		Pleine dose (4-8 sem)	Demi-dose ou pleine dose au long cours Recherche de la dose minimale efficace	Pleine dose (4-8 sem)	Demi-dose jusqu'à la fin du traitement par AINS	Pleine dose (4-8 sem)	Demi-dose jusqu'à la fin du traitement par AINS	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4 sem) réduit à 2 sem si cicatrisation complète	Pas d'indication	Pleine dose (4 sem)	Pas d'indication
Oméprazole	Demi-dose (4 sem) Si réponse insuffisante : pleine dose	Si rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement : traitement à la posologie minimale efficace au long court ou à la demande	Pleine dose (4-8 sem) Si œsophagite sévère résistante à 4 sem, passer à double dose pendant 4 sem	Demi-dose ou pleine dose au long cours Recherche de la dose minimale efficace	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose jusqu'à la fin du traitement par AINS	Pleine dose (4-6 sem)	Pleine dose (4-6 sem)	Pleine dose (4-6 sem)	Pleine dose (4-6 sem)	Pleine dose (4-6 sem)	Pleine dose (4-6 sem)	Pleine dose (4-6 sem)	Pleine dose (4-6 sem)	Pleine dose (4 sem)	Pas d'indication	Pleine dose (4 sem)	Demi-dose ou pleine dose après échec traitement anti-H2
Pantoprazole	Demi-dose (4 sem)		Pleine dose (4-8 sem) Si œsophagite légère, demi-dose	Pleine dose au long cours, en cas de récurrence	Pas d'indication	Demi-dose jusqu'à la fin du traitement par AINS	Pleine dose (4-8 sem)	Demi-dose jusqu'à la fin du traitement par AINS	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4 sem)	Pas d'indication	Pleine dose (4 sem)	Pas d'indication
Esomeprazole	Demi-dose (4 sem)		Pleine dose (4-8 sem)	Demi-dose au long cours	Demi-dose (4-8 sem)	Demi-dose jusqu'à la fin du traitement par AINS	Pleine dose (4-8 sem)	Demi-dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pas d'indication	Pleine dose (4-8 sem)	Pas d'indication
Rabéprazole	Demi-dose (4 sem)		Pleine dose (4-8 sem)	Demi-dose ou pleine dose au long cours Recherche de la dose minimale efficace	Pas d'indication	Pas d'indication	Pleine dose (4-8 sem)	Pas d'indication	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pleine dose (4-8 sem)	Pas d'indication	Pleine dose (4-8 sem)	Pas d'indication

Il n'existe de pas de consensus sur la durée de prescription des IPP à partir de laquelle on considère une prescription comme chronique. Cependant, d'après les recommandations en vigueur (1,2), la plupart des traitements par IPP toutes étiologies confondues semble ne pas dépasser les 4 à 8 semaines. Au-delà, on parle de « traitement d'entretien ». Ainsi une prescription chronique d'IPP pourrait être définie comme un renouvellement de traitement après 8 semaines de traitement bien mené.

#### e) Effets indésirables des IPP

Les IPP sont de plus en plus incriminés dans la survenue d'effets indésirables en lien avec l'achlorhydrie induite sur la muqueuse digestive mais également de par leur effet extra gastrique. En effet, les pompes à protons sont également retrouvées au niveau des ostéoclastes, du rein, du cerveau et du colon.

Les effets indésirables secondaires considérés comme bénins sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement (céphalées, troubles digestifs bénins), et conduisent donc rarement à l'arrêt de l'IPP (3).

Une étude de cohorte américaine de 2017, suivant plus de 300 000 vétérans américains sur une durée de deux ans rapporte un risque relatif de mortalité plus élevé sous IPP que sous antiacides (16) (RR 1,25 % ; IC 95 1,23 à 1,28). Cette mortalité était corrélée à la durée de l'exposition de manière significative.

En cas de prescription chronique, des effets plus sévères et plus rares peuvent devenir significatifs en termes de santé publique (3), qu'ils soient d'ordre clinique ou biologique.

Du fait d'un manque de preuve suffisante dans l'état actuel des connaissances, l'imputabilité des IPP dans la survenue de certains de ces effets indésirables n'est pas certaine.

Plusieurs méta-analyses permettent de résumer la littérature scientifique actuelle.

L'infection à *Clostridium Difficile* (5,17–19), la néphrite interstitielle aiguë (5), une carence en vitamine B12 ou une hypomagnésémie sont les effets indésirables actuellement les plus décrits. Les fractures osseuses (5,20,21), les pneumopathies

infectieuses communautaires ou acquises (5,22,23), le cancer gastrique restent controversés. Concernant la démence, les études actuelles restent controversées et sont soumises à de nombreux biais de confusion liée à cette pathologie. La physiopathologie évoquée serait l'accumulation cérébrale de protéines bêta-amyloïdes (3). Cependant, une méta analyse récente (24) ainsi qu' une étude prospective sur une large cohorte de patients (25) ne retrouvaient pas d'association statistiquement significative entre la prise d'IPP prolongée et l'apparition d'une démence.

- Effets indésirables cliniques

Les potentiels effets indésirables cliniques des IPP ainsi que leur mécanisme d'action sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4. Potentiels effets indésirables cliniques et mécanismes d'action (3,4)

Effets indésirables des IPP	Mécanismes d'action
Ostéoporose fracturaire (fractures vertébrales, hanche, poignet, col du fémur)	Diminution de l'absorption du calcium par augmentation du pH gastrique
Infections digestives à <i>Clostridium difficile</i> , <i>Campylobacter</i> ou <i>Salmonella</i>	Modification de la flore microbienne intestinale par diminution de la protection par acidité gastrique
Cancer de l'estomac	Accélération de l'évolution de la gastrite chronique vers l'atrophie du corps gastrique favorisant l'adénocarcinome gastrique
Pneumopathies communautaires ou nosocomiales	Colonisation de la cavité oro-pharyngée par des agents pathogènes issus du tractus digestif
Majoration du risque cardio-vasculaire global	Mécanisme précis non connu
Myalgies et rhabdomyolyse	Atteinte musculaire auto-immune
Infections du liquide d'ascite et encéphalopathie hépatique	Pullulation bactérienne du tractus digestif et translocation bactérienne
Colites microscopiques et diarrhées chroniques	Mécanisme précis non connu
Démence	Accumulation cérébrale de protéines bêta-amyloïdes liée à l'hypochlorhydrie induite par le passage de la barrière hémato-méningée des IPP

- Effets indésirables biologiques

Les potentiels effets indésirables biologiques les plus décrits sont résumés dans le tableau 5. Ils sont la résultante d'une malabsorption en partie expliquée par l'hypochlorhydrie.

Tableau 5. Potentiels effets indésirables biologiques et mécanismes d'action (3,4)

Effets indésirables des IPP	Mécanismes d'action
Insuffisance rénale chronique ou néphrite interstitielle aiguë*	Mécanisme immuno-allergique
Hypovitaminose B12 et anémie	Non dissociation de la vitamine B12 et de ses protéines porteuses
Hyponatrémie	Modification à long terme de la muqueuse digestive, modifiant l'absorption digestive
Hypomagnésémie, hypocalcémie, hypokaliémie	Malabsorption digestive

\*La néphrite interstitielle aiguë est une complication rare des IPP, définie comme une insuffisance rénale aiguë associée à une triade clinique (fièvre/rash cutané/éosinophilie), avec éventuellement une leucocyturie, une hématurie microscopique et une protéinurie.

La carence martiale induite par l'hypochlorhydrie reste controversée, avec des résultats contradictoires dans la littérature. Récemment, une étude prospective nord-américaine (26) a démontré que la prise d'IPP depuis au moins 2 ans était significativement associée à une carence martiale (OR 2,49 ; 95% IC 2,35 – 2,64). Ceci sans forcément être lié à un retentissement somatique (5).

Les fréquences de survenue de ces effets indésirables sont peu connues.

De manière générale, il est précisé dans le VIDAL que les IPP, toutes molécules confondues, augmenteraient le risque fracturaire osseux de 10 à 40% selon des études observationnelles ; et qu'ils « augmenteraient très légèrement le risque » d'infection à *Clostridium Difficile*.

Le tableau 6 résume la fréquence de survenue des effets indésirables de classe selon la molécule d'IPP incriminée.

Tableau 6. Fréquence de survenue de potentiels effets indésirables selon le type de molécule d'IPP incriminée, d'après le RCP du VIDAL

Type d'IPP Effets Indésirables	Pantoprazole	Oméprazole	Esoméprazole	Rabéprazole	Lansoprazole
Fractures os, hanche, poignet, vertèbre	Peu fréquent			Peu fréquent	Peu fréquent
Néphrite interstitielle aiguë	Indéterminée	Rare	Très rare	Rare	Rare
Colites microscopiques				Indéterminée	Très rare
Hyponatrémie	Indéterminée	Rare	Rare	Indéterminée	Très rare
Hypomagnésémie	Indéterminée	Très rare	Indéterminée	Indéterminée	Indéterminée
Hypocalcémie	Indéterminée		Indéterminée		
Hypokaliémie	Indéterminée				

En pratique, il est recommandé d'utiliser avec prudence les IPP dans les cas suivants :

- Sujets à risque d'infections entériques (sujets âgés hospitalisés, voyageurs dans les pays à risques, sujets sous antibiotiques pour infection à *Clostridium difficile*, sujets immunodéprimés...)
- Sujets à risque d'infections pulmonaires
- Sujets à risque de fractures osseuses (femme âgée de plus de 65 ans, ostéoporose connue, antécédents de fractures, maladies endocriniennes...)
- Sujets atteints d'une infection à *HP* : attente de l'éradication avant traitement par IPP si prescription au long cours
- Sujets à risque de carence en vitamine B12 (troubles neurologiques, cognitifs ou hématologiques) : dosage en vitamine B12 recommandé si prescription d'IPP au long cours
- Sujets de plus de 65 ans et sous traitement hypomagnésémiant (digoxine, diurétique) : dosage annuel de la magnésémie si prescription d'IPP au long cours.

#### f) Objectifs de l'étude

Nous n'avons retrouvé que peu d'études s'intéressant au taux de non-conformité de prescription des IPP dans la population gériatrique, en médecine de ville. En effet, la plupart des études publiées prennent en compte le taux de prescription d'IPP hors AMM dans une population hospitalière et/ou évaluent l'impact des pratiques professionnelles hospitalières sur l'amélioration de cette prescription (27–30).

L'objectif principal de notre étude était donc d'analyser la pertinence de la prescription chronique des IPP en ville, chez les sujets âgés de plus de 65 ans, admis en service de gériatrie aiguë, d'après les ordonnances préhospitalières.

Les objectifs secondaires de notre étude étaient de recenser les effets indésirables clinico-biologiques potentiellement liés à la prescription chronique d'IPP au sein de cette population ; de recueillir les potentielles interactions médicamenteuses rencontrées ; et de tenter d'identifier les potentiels facteurs prédictifs de mauvaise prescription chronique des IPP en ville.

## II. Matériels et méthode

### 1) Schéma de l'étude et population

Il s'agissait d'une étude rétrospective, monocentrique, descriptive, dans le service du court séjour gériatrique (CSG) du Centre Gérontologique Départemental (CGD) de Marseille sur une durée totale de deux ans et un mois (du 01/05/17 au 31/05/19).

Établissement public autonome, le CGD rassemble, en un même lieu, toutes les prises en charge autour de la personne âgée :

- Un hôpital gériatrique de 94 lits de court et moyen séjour gériatrique
- Un service de soins de longue durée de 150 lits
- Un Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD) de 219 lits
- Un service de soins infirmiers à domicile de 50 places
- Un service d'hospitalisation à domicile de 40 places
- Un hôpital de jour gériatrique de 5 places
- Une équipe mobile de soins palliatifs
- Une équipe mobile cognitivo-comportementale.

L'unité de CSG est une unité d'hospitalisation destinée aux patients polypathologiques de plus de 65 ans, en période aiguë, ou dans le cadre d'un bilan. L'unité comprend 30 lits et est agréée depuis 2007 pour la prise en charge et l'accompagnement des patients en soins palliatifs.

Les patients inclus dans notre étude étaient ceux admis au CSG directement depuis la ville (domicile personnel ou EHPAD), durant la période définie, d'âge supérieur ou égal à 65 ans et présentant un IPP sur l'ordonnance durant le séjour.

Les critères de non-inclusion étaient la provenance de toute autre unité hospitalière (service de médecine, service d'accueil des urgences ou unités de soins de longue durée).

Les critères d'exclusion étaient un deuxième séjour dans notre unité, un motif d'admission indiquant une prise en charge palliative (du fait du non-respect de certaines AMM lié à la spécificité de cette prise en charge), un manque de données lié à un compte-rendu incomplet ou l'absence d'IPP sur l'ordonnance d'entrée.

## 2) Sélection des patients et recueil de données

Une requête informatique permettant de sélectionner les patients admis dans le service durant la période d'intérêt a été effectuée. Celle-ci permettait d'isoler les patients avec les critères d'inclusion requis. Les dossiers de tous patients sous IPP durant la période ont été consultés afin de sélectionner ceux dont la molécule était présente sur l'ordonnance préhospitalière.

Ensuite, les comptes-rendus hospitaliers établis à la sortie des patients préalablement identifiés ont été récupérés.

Les données étaient colligées à partir du compte-rendu d'hospitalisation selon une grille de recueil standardisée, anonymisée :

- Profil sociodémographique du patient : Âge, sexe, lieu de vie (EHPAD ou domicile), durée du séjour (en indiquant la date d'entrée et de sortie du patient)
- Caractéristiques gériatriques du patient :
  - o Statut cognitif : présence d'une démence ou « troubles neurocognitifs majeurs selon le DSM5 », classée en stades débutants à modérés ou modérément sévères à sévères selon le Mini Mental State Examination (MMSE), effectué au cours du séjour

- Statut fonctionnel : évalué grâce aux échelles suivantes :
  - Groupe Iso Ressource (GIR) issu de la grille nationale Aggir, réalisé à la sortie du service. Il permet d'évaluer le degré de dépendance du demandeur de l'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA). Les niveaux de dépendance sont classés en 6 groupes, dits « iso-ressources ». A chaque GIR correspond un niveau de besoins d'aides pour accomplir les actes essentiels de la vie quotidienne (31)
  
  - Activity Daily Living de Katz (ADL), déterminée à l'admission dans le service. C'est un outil destiné à évaluer de manière objective la capacité d'une personne à réaliser les actes de la vie quotidienne (AVQ) à travers 6 activités phares : l'hygiène corporelle, l'habillement, la capacité à aller aux toilettes, la locomotion, la continence, et l'alimentation. Un score à 0/6 correspond à un patient complètement dépendant pour les AVQ (32)
  
  - Instrumental Activities of Daily Living (IADL), réalisée à l'admission dans le service. Cette échelle est constituée de quatre items : gestion du téléphone, capacité à prendre des médicaments, à utiliser les moyens de transport, à gérer de l'argent. Elle évalue le niveau de dépendance d'un patient à travers l'appréciation des activités de la vie quotidienne. Un score à 4/4 correspond à une dépendance totale (33)
  
- Statut nutritionnel (poids, albuminémie)
  
- Facteurs de risque cardio-vasculaires : Hypertension artérielle (HTA) (ou traitement antihypertenseur sur l'ordonnance d'entrée), dyslipidémie, diabète de type 2 (insulinorequérant, sous antidiabétiques oraux(ADO), ou régime seul), obésité (définie comme un indice de masse corporel (IMC)  $>35 \text{ kg.m}^2$ ), tabac (sevré ou actif). Les antécédents familiaux d'infarctus du myocarde (IDM) n'ont pas été recherchés compte tenu de la population étudiée.

- Comorbidités des patients :
  - Antécédents cardiaques et vasculaires (IDM stenté, IDM ponté ou angor sous traitement médicamenteux, thrombose veineuse profonde, stents vasculaires, cardiopathie rythmique, valvulaire, insuffisance cardiaque)
  - Cancers (en rémission ou non)
  - Antécédents neurologiques autre que démence (syndrome parkinsonien, pathologie neurologique périphérique ou centrale type accident vasculaire cérébral (AVC))
  - Insuffisance rénale chronique (quel que soit le stade, définie comme une clairance rénale <60ml/min selon le CKD EPI lorsque celle-ci était précisée ou simplement indiquée dans les antécédents du patient)
  - Pathologies pulmonaires chroniques (Broncho-pneumopathie chronique obstructive, asthme, dilatation de bronches ou pathologie bronchique ou parenchymateuse chronique) avec ou sans insuffisance respiratoire chronique
  - Antécédents psychiatriques (toute pathologie psychiatrique comprenant les syndromes anxio-dépressifs, excluant les troubles du comportement sur démence sévère)
  - Arthrite inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde, pseudo-polyarthrite, rhumatisme articulaire aigu, rhumatisme psoriasique, arthrite sans plus de précision)
  - Alcoolisme (actif ou sevré)
  
- Antécédents digestifs : recherchant notamment les indications des prescriptions d'IPP : exploration digestive de moins de 2 ans, antécédent d'ulcère gastro-duodéal, éradication d'*Helicobacter pylori*, syndrome de Zollinger-Ellison, RGO, œsophagite, gastrite, hémorragie digestive haute ou basse, hernie hiatale, cirrhose, varices œsophagiennes, hypertension portale
  
- Antécédents potentiellement liés aux effets indésirables des IPP (3,4) : ostéoporose fracturaire (définie comme une ou plusieurs des fractures suivantes : hanche, bassin, vertèbre, poignet et col du fémur), insuffisance rénale chronique (indiquée à l'admission dans les antécédents du patient),

néphrite interstitielle aiguë, infection digestive à *Clostridium difficile* ou *Campylobacter jejuni* ou *Salmonella*, cancer de l'estomac, pneumopathie infectieuse communautaire ou nosocomiale, myalgie, rhabdomyolyse (pour ces derniers, diagnostiqués avant l'entrée du patient ou durant son séjour)

- Le recensement des potentiels effets indésirables cliniques définis ci-dessus a été effectué grâce au compte-rendu d'hospitalisation, que ceux-ci soient précisés dans les antécédents du patient lors de son admission ou recueillis au cours du séjour par les cliniciens prenant en charge le patient
  
- Les effets indésirables biologiques, quant à eux, ont été renseignés grâce à la biologie effectuée le jour de l'admission du patient dans le service ou le lendemain ; sans prise en compte des éventuelles biologies antérieures à l'hospitalisation ou réalisées successivement lors du séjour. Le recueil biologique, comprenait :
  - Le recueil biologique général permettant de caractériser les patients inclus : taux d'hémoglobine, leucocytes totaux, protéine C réactive (CRP) et albuminémie
  - Le recueil biologique reflétant potentiellement certains effets indésirables des IPP : créatininémie, calcul de la clairance selon la formule CKD EPI, albuminémie, calcémie, calcul de la calcémie corrigée, taux de vitamine B12, natrémie, kaliémie, magnésémie, créatine phosphokinase (CPK).
  
- Traitements médicamenteux administrés per os, par voie sous-cutanée ou parentérale, associés aux IPP et considérés comme potentiellement à risque, recueillis sur l'ordonnance d'entrée : AINS, anti-inflammatoires autres qu'AINS (Pentasa<sup>®</sup> ou autre), corticothérapie, Aspirine (Acide acétylsalicylique (Aspégic<sup>®</sup>, Kardégic<sup>®</sup>) simple ou double dose), Clopidogrel (Plavix<sup>®</sup>), anticoagulants (antivitamine K type Fluindione (Previscan<sup>®</sup>) ou Warfarine (Coumadine<sup>®</sup>)), anticoagulants oraux directs : type Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>), Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>), ou Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>), ou une anticoagulation préventive par Héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou Héparine non fractionnée (HNF)). Il était également précisé l'existence d'une quelconque association entre ces médicaments.

L'administration de ces traitements par voie topique n'était pas considérée comme à risque.

- Traitements médicamenteux potentiellement pourvoyeurs d'interactions médicamenteuses avec les IPP, présents sur l'ordonnance d'entrée : Recueil établi après concertation avec les pharmaciens de l'établissement, en étudiant les AMM des différentes molécules d'IPP (Tableau 7)
- Données relatives à la molécule d'IPP, recueillies sur l'ordonnance à l'admission : les molécules d'IPP ont été identifiées par la classification ATC A02BC. Recueil du type de molécule, posologie, heure de la prise (Tableau 1).

Il n'existe pas de consensus quant à la définition d'une prescription chronique, cependant dans le rapport de l'ANSM, une prise d'IPP au long cours correspond à un traitement de plus de 6 mois (6) .

Dans notre étude, le traitement par IPP était au moins prescrit pour 4 semaines d'après les ordonnances préhospitalières mensuelles renouvelées par le médecin traitant Elles avaient été renouvelées au moins une fois.

Chaque patient admis sous IPP était considéré comme traité par IPP au long cours.

Tableau 7. Liste des médicaments pouvant présenter une interaction médicamenteuse avec les IPP

Classe médicamenteuse	Spécialité
Cytostatiques	Dasanitib (Sprycel®)
	Erlotinib (Tarceva®)
	Pazotinib (Votrient®)
	Nilotinib (Tasigna®)
	Bosutinib (Bosulif®)
	Gefitinib (Iressa®)
Antirétroviraux	Rilpivirine (Edurant®)
	Atazanavir (Reyataz®)
Antifongiques azolés	Itraconazole (Sporanox®)
	Posaconazole (Noxafil®)
Immunosuppresseurs	Mycophenolate (Cellcept®)
	Tacrolimus (Prograf®)
	Méthotrexate (MTX®)
Vitamine	Cyanocobalamine (Vit B12®)
Benzodiazépine	Diazepam (Valium®)
Antidépresseur	Citalopram (Seropram®)
Antiagrégant plaquettaire	Clopidogrel (Plavix®)

### 3) Référentiels et variables d'intérêt

Le critère de jugement principal de notre étude était l'évaluation de la pertinence de la prescription chronique d'IPP.

Premièrement, l'analyse du respect de l'indication AMM de l'IPP prescrit était réalisée d'après les recommandations HAS 2009 (1), AFSSAPS 2007 (2), et Formation Médicale Continue des Hépto-gastro-entérologues (FMC HGE) 2018 (3) permettant un classement des indications retrouvées en deux catégories : « indication AMM » ou « indication hors AMM ».

Cette dernière était dichotomisée en deux sous classes « indication hors AMM jugée pertinente » ou « indication hors AMM jugée non pertinente ».

Deuxièmement, une analyse du respect du type de molécule d'IPP choisie et de la posologie, comme le préconisent les recommandations en vigueur (1,2,15) était faite. (Tableau 3).

Une prescription dite appropriée respectait l'indication AMM, le type de molécule d'IPP et la posologie choisie selon l'indication initiale.

Les autres variables d'intérêt recueillies permettaient l'analyse des objectifs secondaires de notre étude.

L'identification des facteurs prédictifs de mauvaise prescription chronique des IPP chez les sujets de plus de 65 ans, par les médecins de ville, a pu être réalisée de manière statistique en utilisant l'ensemble des données recueillies.

#### 4) Analyse statistique

Les données recueillies dans la grille de recueil initiale ont été saisies anonymement sur le logiciel Microsoft Excel 2019. Les analyses statistiques effectuées étaient descriptives, puis prédictives.

Concernant l'analyse descriptive :

Les variables continues quantitatives étaient exprimées en moyennes  $\pm$  la déviation standard en écart-types et les variables catégorielles qualitatives en nombres absolus et pourcentages (%).

Concernant l'analyse prédictive :

L'analyse statistique prédictive a été réalisée grâce au logiciel SPSS V23, à l'aide d'un test de régression logistique binaire univarié. Une différence significative était retenue pour une valeur de  $p < 0,05$ . Une tendance à la significativité était évoquée pour une valeur de  $p < 0,2$ .

Les variables associées à une probabilité  $< 0,2$  ont été introduites dans une analyse multivariée. La qualité de l'ajustement de l'analyse multivariée a été évaluée par le test d'Hosmer-Lemeshow.

#### 5) Accord du comité d'éthique

En accord avec la loi Jardé du 16 Juin 2016 (34), il n'a pas été demandé d'avis auprès du Comité de Protection des Personnes (CPP) ni auprès de l'établissement. La recherche faisait appel à des données rétroactives déjà collectées dans les dossiers patients informatisés.

### III. RESULTATS

#### 1) « Flow Chart »

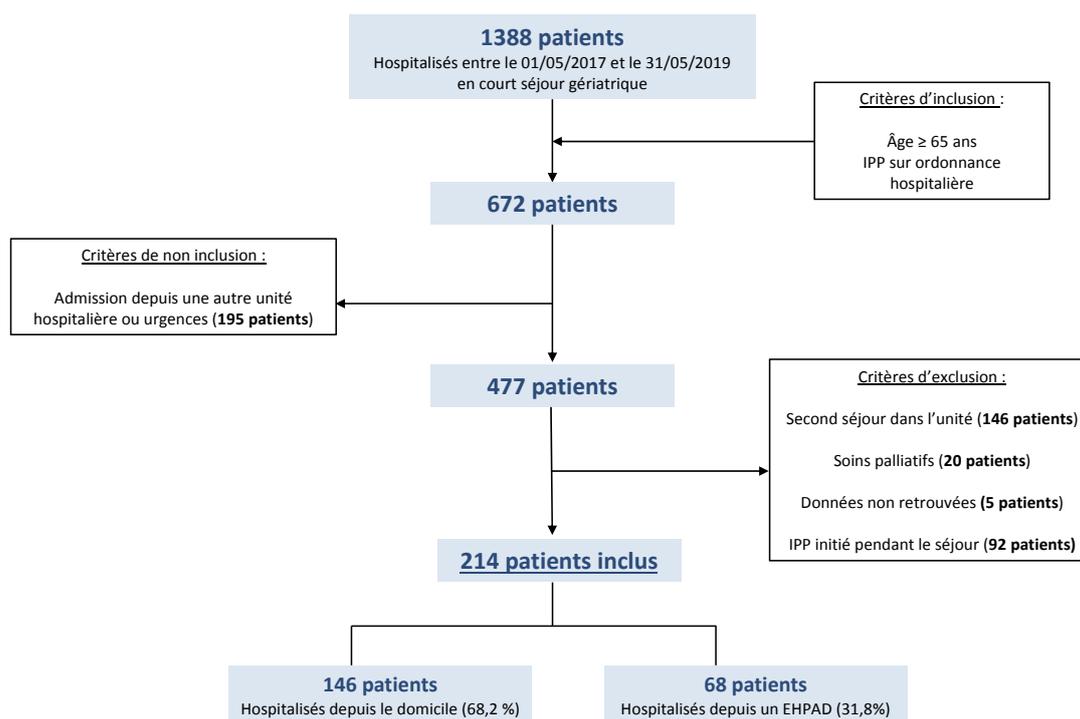
Entre le 1<sup>er</sup> Mai 2017 et le 31 Mai 2019, 1388 patients ont été hospitalisés dans le service de CSG du CGD de Marseille.

Une première requête informatique permettant d'isoler les patients de plus de 65 ans et ayant bénéficié d'un traitement par IPP au cours du séjour (dès l'entrée ou introduit durant le séjour) a permis de retenir 672 patients sur la période d'intérêt.

Parmi eux, 195 patients n'ont pas été inclus car étaient admis depuis une autre unité hospitalière ou service d'urgence. Deux cent soixante-trois patients ont été exclus car, revenaient pour un second séjour dans l'unité (146), étaient en démarche palliative étiquetée dès l'entrée (20), présentaient un IPP initié durant le séjour (92) et par manque de données (5).

Au total, 214 patients de plus de 65 ans avec IPP à l'entrée ont été inclus, dont 146 (68,2%) venant du domicile et 68 (31,8 %) d'un EHPAD.

Figure 3. « Flow Chart » des patients inclus dans l'étude



## 2) Caractéristiques de la population étudiée

La durée moyenne de séjour était de 13,4 jours ( $\pm 7,5$ ).

L'âge moyen des patients était de 85,6 ans ( $\pm 7,5$  ans), le sex-ratio était de 0,44 (66 hommes soit 30,8% pour 148 femmes soit 62,9%).

Nos patients étaient dépendants (GIR moyen à  $2,95 \pm 1,38$ , ADL à  $2,79 \pm 1,97$  et IADL à  $3,36 \pm 1,08$ ). Centre quatre-vingt-un patients (84,6%) présentaient des troubles cognitifs et 143 patients (66,8%) présentaient des comorbidités cardio-vasculaires. Cent soixante-deux patients (75,7%) étaient hypertendus, 65 patients (30,4%) avaient un diabète et 64 patients (30%) une dyslipidémie.

Concernant les comorbidités digestives, nous n'avons pas retrouvé de cas d'éradication d'*HP* ou de syndrome de Zollinger-Ellison. Huit patients (3,7%) présentaient un antécédent de cancer digestif. Un UGD était retrouvé chez 17 patients (7,9%), une gastrite isolée chez 9 patients (4,2%). Vingt-et-un patients présentaient un RGO (9,8%), dont 12 patients avec œsophagite (5,6%). Un antécédent d'hémorragie digestive était retrouvé chez 5 patients (2,3%), et une simple suspicion de saignement digestif chez 13 patients (6,1%). Deux patients étaient traités pour une manifestation atypique du RGO.

Tableau 8. Caractéristiques gériatriques des patients inclus

	n (%) / Moyenne $\pm$ DS
<b>Autonomie</b>	
GIR	2,95 $\pm$ 1,38
ADL	2,79 $\pm$ 1,97
IADL	3,36 $\pm$ 1,08
<b>Nutrition</b>	
Poids corporel (kg)	62,8 $\pm$ 17,3
Albuminémie (g/L)	36,2 $\pm$ 5,2
Albuminémie < 35 g/L	70 (32,9)
<b>État cognitif</b>	
Troubles neurocognitifs	181 (84,6)
Troubles neurocognitifs débutants à modérés	86 (40,2)
Troubles neurocognitifs modérément sévères à sévères	95 (44,4)
<b>Facteurs de risque cardio-vasculaire</b>	
Hypertension artérielle	162 (75,7)
Diabète	65 (30,4)
Dyslipidémie	64 (30,0)
Tabac	42 (28,6)
Obésité	41 (21,5)
<b>Comorbidités Générales</b>	
Cardio-vasculaire	143 (66,8)
Psychiatrique	82 (38,3)
Neurologique (autre que démence)	64 (29,9)
Cancer	54 (25,2)
Insuffisance rénale chronique	54 (25,2)
Insuffisance respiratoire chronique	34 (15,9)
Arthrite inflammatoire	19 (8,9)
Alcoolisme	13 (9,3)
<b>Comorbidités digestives</b>	
Hernie hiatale	29 (13,6)
RGO	21 (9,8)
UGD	17 (7,9)
Suspicion de saignement digestif	13 (6,1)
RGO + œsophagite	12 (5,6)
Gastrite isolée	9 (4,2)
Cancer digestif	8 (3,7)
Antécédent d'hémorragie digestive	5 (2,3)
Manifestation atypique du RGO	2 (0,9)
Éradication <i>HP</i>	0
Syndrome de Zollinger-Ellison	0
Polymédication ( $\geq$ 5 médicaments)	198 (92,5)

GIR : Groupe Iso-Ressource ; ADL : Activity Daily Living; IADL : Instrumental Activities of Daily; RGO : reflux gastro-oesophagien UGD : ulcère gastro-duodéal; *HP* : *Helicobacter pylori*

Cent quatre-vingt-dix-huit patients (92,5%) présentaient une polymédication.

Les traitements associés, considérés comme à risque, comprenaient : les anti-inflammatoires, en proportion similaire pour les AINS que pour les non stéroïdiens (0,9% des prescriptions), les antiagrégants plaquettaires (42%), les anticoagulants (25,7%), les corticoïdes administrés par voie générale (8,4%) ; ainsi que les associations entre ces différentes molécules.

Tableau 9. Traitements associés à risque

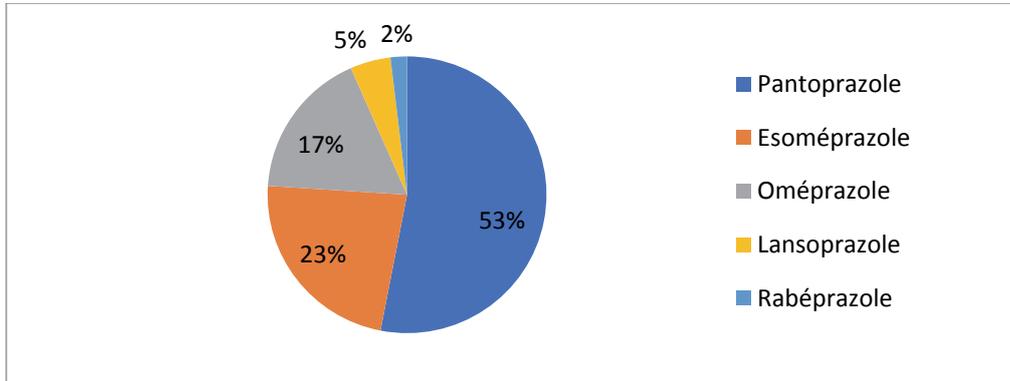
	n (%)
Acide acétylsalicylique (Kardégic®)	72 (33,6)
Clopidogrel (Plavix®)	18 (8,4)
Fluindione (Previscan®)	18 (8,4)
Corticoïde	18 (8,4)
Apixaban (Eliquis®)	16 (7,5)
Rivaroxaban (Xarelto®)	11 (5,1)
Anticoagulation préventive	8 (3,7)
Acide acétylsalicylique (Kardégic®) + anticoagulant	5 (2,3)
Acide acétylsalicylique (Kardégic®) + Clopidogrel (Plavix®)	4 (1,9)
Acide acétylsalicylique (Kardégic®) double dose	4 (1,9)
Acide acétylsalicylique (Kardégic®) + corticoïde	3 (1,4)
Acide acétylsalicylique (Kardégic®) + AINS	1 (0,5)
AINS	1 (0,5)
Autre anti-inflammatoire	2 (0,9)
Clopidogrel (Plavix®) + anticoagulant	2 (0,9)
Clopidogrel (Plavix®) + corticoïde	1 (0,5)
Dabigatran (Pradaxa®)	1 (0,5)
Warfarine (Coumadine®)	1 (0,5)
Anticoagulant + corticoïde	1 (0,5)

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

### 3) Modalités de prescription des IPP

La molécule d'IPP la plus représentée dans notre étude était le Pantoprazole (53,1%), suivie par l'Esoméprazole (23%), l'Oméprazole (17,4%), le Lansoprazole (4,7%), et le Rabéprazole (1,9%).

Figure 4. Répartition des molécules d'IPP prescrites



Les IPP étaient prescrits en majorité à pleine dose (100 prescriptions, soit 51%), et administrés le plus souvent le soir (126 prescriptions, soit 92,6%) contre 17 prescriptions (12,4%) le matin. La modalité de prise de l'IPP était manquante pour certains patients.

Tableau 10. Modalités de prise des IPP

Posologie	
Demi-dose	93 (47,4)
Pleine dose	100 (51,0)
Double pleine dose	3 (1,5)
Heure de prise	
Matin	17 (12,4)
Midi	2 (1,5)
Soir	126 (92,6)

#### 4) Évaluation de la conformité de la prescription

Trente-huit patients (17,8%) avaient une indication de prescription d'IPP appropriée aux regards des recommandations HAS (1). Parmi eux, trois prescriptions avaient une molécule d'IPP inappropriée au long cours au regard de l'indication avancée, et deux prescriptions présentaient une posologie inadaptée.

Au total, 33 patients (15,4%) présentaient une prescription d'IPP au long cours conforme aux recommandations.

L'indication la plus représentée était le traitement d'une atteinte gastro-duodénale, comprenant : 17 traitements (44,7%) de l'UGD, 12 traitements (31,6%) du RGO avec œsophagite, 9 traitements (23,7%) du RGO sans œsophagite.

Le traitement préventif des lésions gastro-duodénales comprenait : 2 cas de prise d'AINS chez le plus de 65 ans (5,3%), 5 cas de prise d'Aspirine avec un antécédent d'hémorragie digestive (13,2%), et une association de prise d'Aspirine et d'AINS (2,6%).

Certaines de ces indications étaient retrouvées en association.

Il n'a pas été mis en évidence de traitement du syndrome de Zollinger-Ellison ou d'éradication d'*HP*.

Tableau 11. Conformité des indications, molécules et posologies des IPP prescrits

	n (%)
<b>Indication AMM pertinente</b>	<b>38 (17,8)</b>
Ulcère gastro-duodéal	17 (44,7)
RGO avec œsophagite	12 (31,6)
RGO sans œsophagite	9 (23,7)
Aspirine + ATCD d'hémorragie digestive	5 (13,2)
AINS, ≥ 65 ans	2 (5,3)
AINS + Aspirine	1 (2,6)
Syndrome de Zollinger-Ellison	0
Eradication <i>HP</i>	0
Respect de la molécule	35 (16,4)
Respect de la posologie	33 (15,4)
<b>Respect de l'AMM, de la molécule, et de la posologie</b>	<b>33 (15,4)</b>

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ATCD : antécédent ; RGO : reflux gastro-œsophagien ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens ; *HP* : *Helicobacter pylori*

## 5) Évaluation de la pertinence en cas de non-conformité de la prescription

Cent soixante-quatorze prescriptions d'IPP (81,3%) n'étaient pas conformes aux recommandations en termes d'indication.

Deux prescriptions (0,9%) ont pu être jugées pertinentes bien qu'elles ne respectaient pas l'indication AMM : une prescription de corticothérapie associée à des facteurs de risque et une manifestation atypique du RGO.

L'indication non conforme la plus représentée est la co-prescription d'IPP avec les médicaments potentiellement gastro-toxiques : 77 prescriptions (44,2%) d'antiagrégants plaquettaires sans facteur de risque associé, 39 prescriptions (22,4%) d'une anticoagulation à posologie curative ou préventive sans facteur de risque associé, et 14 prescriptions (8%) d'une corticothérapie sans facteur de risque associé.

L'hypothèse d'un saignement digestif, (du fait d'une anémie au bilan d'entrée ou d'une suspicion de saignement digestif par voie basse posée devant des selles suspectes, non confirmée par endoscopie), a motivé la prescription d'IPP chez 13 patients (soit 7,5%).

Sont retrouvés également d'autres motifs comme un traitement d'épreuve des gastralgies (0,6%), une dyspepsie (0,6%), 4 cas de gastrites isolées (2,3%), et 8 cancers digestifs (4,8%).

Quarante indications d'IPP (23%) n'ont pas été retrouvées.

Tableau 12. Répartition des indications AMM non pertinentes

	n (%)
<b>Indication AMM non pertinente</b>	<b>174 (81,3)</b>
Antiagrégant sans facteur de risque	77 (44,2)
Acide acétylsalicylique (Kardégic®) sans facteur de risque	61 (35,1)
Acide acétylsalicylique (Kardégic®) sans facteur de risque en monothérapie	49 (28,2)
Association Acide acétylsalicylique (Kardégic®) + anticoagulant ou Clopidogrel (Plavix®) ou corticoïde sans facteur de risque	12 (6,9)
Clopidogrel (Plavix®) sans facteur de risque	16 (9,2)
Clopidogrel (Plavix®) sans facteur de risque en monothérapie	14 (8)
Association Clopidogrel (Plavix®) + anticoagulant sans facteur de risque	2 (1,1)
Anticoagulation préventive ou curative sans facteur de risque	39 (22,4)
Corticothérapie sans facteur de risque	14 (8)
Suspicion de saignement digestif	13 (7,5)
Cancer digestif	8 (4,6)
Gastrite isolée	4 (2,3)
Dyspepsie	1 (0,6)
Traitement d'épreuve	1 (0,6)
Pas d'étiologie retrouvée	40 (23)
<b>Indication Hors AMM jugée pertinente</b>	<b>2 (0,9)</b>
Manifestation atypique du RGO	1 (0,45)
Corticothérapie avec facteur de risque associé	1 (0,45)

AMM : autorisation de mise sur le marché

## 6) Description des effets indésirables

Quatre-vingt-dix-huit patients (45.8%) présentaient des effets indésirables cliniques potentiellement liés à la prise d'IPP. Parmi eux, l'ostéoporose fracturaire et la pneumopathie infectieuse avec respectivement 72 patients (73.5%) et 35 patients (35.7%) étaient les principales complications.

Quatre-vingt-douze patients (43%) présentaient des effets indésirables biologiques potentiellement imputables aux IPP.

Les plus représentés étant une insuffisance rénale chronique tous stades confondus pour 54 patients (58,7%), une hyponatrémie chez 17 patients (18.5%) et une hypovitaminose B12 chez 17 patients (18,5%).

Tableau 13. Potentiels effets indésirables cliniques et biologiques recensés dans notre étude

	n (%)
Cliniques	98 (45,8)
Ostéoporose fracturaire	72 (73,5)
Pneumopathie infectieuse	35 (35,7)
Infection digestive à <i>Clostridium difficile</i>	4 (4,1)
Cancer de l'estomac	2 (2,0)
Néphrite interstitielle aiguë	0
Biologiques	92 (43,0)
Insuffisance rénale chronique	54 (58,7)
Hyponatrémie	17 (18,5)
Hypovitaminose B12	17 (18,5)
Hypokaliémie	13 (14,1)
Hypocalcémie	13 (14,1)

## 7) Interactions médicamenteuses

Trente-cinq patients (16,4%) présentaient à l'admission des molécules pouvant interagir avec la classe des IPP.

Les co-prescriptions de Clopidogrel (Plavix®) et vitamine B12 étaient majoritaires, avec respectivement 18 prescriptions (51,4%) et 10 prescriptions (28,6%) à risque d'interaction.

Tableau 14. Interactions médicamenteuses recensées

	n (%)
Interaction médicamenteuse avec les IPP	35 (16,4)
Clopidogrel (Plavix®)	18 (51,4)
Vitamine B12	10 (28,6)
Citalopram (Seropram®)	5 (14,3)
Immunosuppresseurs	2 (5,7)
Diazépam (Valium®)	2 (5,7)
Anti-rétroviraux	0
Antifongiques azolés	0
Cytostatiques	0

8) Identification des « facteurs prédictifs de mauvaise prescription des IPP en ville »

En analyse univariée, trois facteurs prédictifs indépendants et statistiquement significatifs ont été mis en évidence.

Un antécédent de cancer était significativement associé à la diminution des prescriptions non pertinentes (OR 0,26 ; IC95 0,12-0,54 ;  $p=0,0003$ ).

Il en va de même lorsque la molécule d'IPP était administrée le matin (OR 0,23 ; IC95 0,07-0,7,  $p= 0,01$ ).

Ainsi, ces deux facteurs étaient considérés comme associés à une prescription chronique d'IPP appropriée.

A contrario, une démence de stade modérément sévère à sévère était associée à une augmentation significative des prescriptions d'IPP non conformes en comparaison à des stades moins évolués de démence (OR 2,6 ; IC95 1,8-5,8,  $p=0,017$ ). Ce dernier peut être considéré comme un facteur de risque de mauvaise prescription d'IPP au long cours.

Il existe une tendance à une prescription appropriée d'IPP au long cours chez les patients présentant une dénutrition biologique avec hypoalbuminémie (OR 1,06 ; IC95 0,9-1,1 ;  $p=0,058$ ).

Il existe une tendance à prescrire de manière non pertinente des IPP chez les patients présentant une polymédication (OR 2,1 ; IC95 0,7-6,7 ;  $p= 0,169$ ), une dépendance plus importante (échelles GIR, IADL, et ADL), des comorbidités cardio-vasculaires (OR 1,9 ; IC95 0,9-4 ;  $p=0,06$ ) et une ordonnance d'entrée où figure une co-prescription par Fluindione (Previscan®) (OR 4,1 ; IC95 0,5-31,6 ;  $p = 0,178$ ).

Tableau 15. Analyse univariée de la non-pertinence de prescription

Caractéristiques générales		n (%) / moyenne ± DS		OR	IC 95%	p
		Prescription non pertinente Non	Oui			
Sexe	Masculin	12 (18,2)	54 (81,8)	1		
	Féminin	27 (18,2)	121 (81,8)	0,996	0,470-2,112	0,991
Âge		85,4 ± 8,8	85,6 ± 7,1	1,004	0,959-1,052	0,851
Durée de séjour		14,4 ± 11,7	13,1 ± 6,2	0,981	0,941-1,022	0,355
EHPAD	Non	24 (16,4)	122 (83,6)	1		
	Oui	15 (22,1)	53 (77,9)	0,695	0,338-1,430	0,323
GIR		3,27 ± 1,57	2,88 ± 1,32	0,818	0,634-1,056	0,123*
ADL		3,18 ± 2,05	2,70 ± 1,95	0,884	0,735-1,063	0,191*
IADL		3,05 ± 1,42	3,42 ± 0,98	1,326	0,947-1,856	0,100*
Poids		61,4 ± 17,3	63,1 ± 17,2	1,006	0,985-1,028	0,595
Albuminémie		34,7 ± 5,5	36,5 ± 5,1	1,064	0,998-1,133	0,058*
Troubles cognitifs	Non	6 (18,2)	27 (81,8)	1		
	Oui	33 (18,2)	148 (81,8)	0,997	0,381-2,607	0,995
Troubles cognitifs Débutants à modérés	Non	6 (18,2)	27 (81,8)	1		
	Oui	22 (25,6)	64 (74,4)	0,646	0,236-1,772	0,397
Troubles cognitifs Modérément sévères à sévères	Non	22 (25,6)	64 (74,4)	1		
	Oui	11 (11,6)	84 (88,4)	2,625	1,187-5,804	0,017*
Facteurs de risque						
HTA	Non	8 (15,4)	44 (84,6)	1		
	Oui	31 (19,1)	131 (80,9)	0,768	0,329-1,796	0,543
Dyslipidémie	Non	28 (18,8)	121 (81,2)	1		
	Oui	11 (17,2)	53 (82,8)	1,115	0,517-2,405	0,781
Diabète	Non	30 (20,1)	119 (79,9)	1		
	Oui	9 (13,8)	56 (86,2)	1,569	0,698-3,525	0,276
Tabac	Non	16 (15,2)	89 (84,8)	1		
	Oui	9 (21,4)	33 (78,6)	0,659	0,266-1,636	0,369
Obésité	Non	28 (18,7)	122 (81,3)	1		
	Oui	5 (12,2)	36 (87,8)	1,652	0,595-4,590	0,335

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes ; GIR : Groupe Iso-Ressource ; ADL : Activity Daily Living IADL : Instrumental Activities of Daily Living ; HTA : Hypertension artérielle

Comorbidités		n (%)		OR	IC 95%	p
		Prescription non pertinente Non	Oui			
Cardiaque	Non	18 (25,4)	53 (74,6)	1		
	Oui	21 (14,7)	122 (85,3)	1,973	0,973-4,002	0,060*
Cancer	Non	20 (12,5)	140 (87,5)	1		
	Oui	19 (35,2)	35 (64,8)	0,263	0,127-0,546	0,0003*
Insuffisance rénale chronique	Non	30 (18,8)	130 (81,3)	1		
	Oui	9 (16,7)	45 (83,3)	1,154	0,509-2,616	0,732
Insuffisance respiratoire chronique	Non	31 (17,2)	149 (82,8)	1		
	Oui	8 (23,5)	26 (76,5)	0,676	0,280-1,633	0,384
Psychiatrique	Non	24 (18,2)	108(81,8)	1		
	Oui	15 (18,3)	67 (81,7)	0,993	0,486-2,026	0,984
Neurologique (Autre que démence)	Non	29 (19,3)	121 (81,7)	1		
	Oui	10 (15,6)	54 (84,4)	1,294	0,589-2,843	0,521
Arthrite inflammatoire	Non	36 (18,5)	159 (81,5)	1		
	Oui	3 (15,8)	16 (84,2)	1,208	0,334-4,365	0,774
Alcoolisme	Non	23 (18,1)	104 (81,9)	1		
	Oui	3 (23,1)	10 (76,9)	0,737	0,188-2,892	0,662
Polymédication	Non	5 (31,3)	11 (68,8)	1		
	Oui	34 (17,2)	164 (82,8)	2,193	0,716-6,718	0,169*

Traitements à risque		n (%)		OR	IC 95%	p
		Prescription non pertinente Non	Oui			
AINS	Non	37 (17,5)	175 (82,5)			
	Oui	2 (100,0)	0			
Autre anti-inflammatoire	Non	39 (18,4)	173 (81,6)			
	Oui	0	2 (100,0)			
Acide acétylsalicylique (Kardégic®)	Non	28 (19,2)	118 (80,8)	1		
	Oui	11 (16,2)	57 (83,8)	1,230	0,572-2,644	0,597
Acide acétylsalicylique (Kardégic®) double dose	Non	39 (18,6)	171 (81,4)			
	Oui	0	4 (100,0)			
Clopidogrel (Plavix®)	Non	37 (18,9)	159 (81,1)	1		
	Oui	2 (11,1)	16 (88,9)	1,862	0,410-8,451	0,421
Fluindione (Previscan®)	Non	38 (19,4)	158 (80,6)	1		
	Oui	1 (5,6)	17 (94,4)	4,089	0,528-31,68	0,178*
Warfarine (Coumadine®)	Non	39 (18,3)	174 (81,7)			
	Oui	0	1 (100,0)			
Apixaban (Eliquis®)	Non	35 (17,7)	163 (82,3)	1		
	Oui	4 (25,0)	12 (75,0)	0,644	0,196-2,115	0,468
Rivaroxaban (Xarelto®)	Non	39 (19,2)	164 (80,8)			
	Oui	0	11 (100,0)			
Dabigatran (Pradaxa®)	Non	39 (18,3)	174 (81,7)			
	Oui	0	1 (100,0)			
Corticoïde	Non	37 (18,9)	159 (81,1)	1		
	Oui	2 (11,1)	16 (88,9)	1,862	0,410-8,451	0,421
Anticoagulation préventive	Non	38 (18,4)	168 (81,6)	1		
	Oui	1 (12,5)	7 (87,5)	1,583	0,189-13,25	0,672

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

Type d'IPP		n (%)		OR	IC 95%	p
		Prescription non pertinente Non	Oui			
Esomeprazole	Non	28 (17,1)	136 (82,9)	1		
	Oui	10 (20,4)	39 (79,6)	0,803	0,359-1,796	0,593
Lansoprazole	Non	37 (18,2)	166 (81,8)	1		
	Oui	1 (10,0)	9 (90,0)	2,006	0,247-16,32	0,515
Oméprazole	Non	32 (18,2)	144 (81,8)	1		
	Oui	6 (16,2)	31 (83,8)	1,148	0,442-2,982	0,777
Pantoprazole	Non	18 (18,0)	82 (82,0)	1		
	Oui	20 (17,7)	93 (82,3)	1,021	0,506-2,061	0,954
Rabéprazole	Non	37 (17,7)	172 (82,3)	1		
	Oui	1 (25,0)	3 (75,0)	0,645	0,065-6,378	0,708
<b>Posologie</b>						
Demi-dose	Non	20 (19,4)	83 (80,6)	1		
	Oui	16 (17,2)	77 (82,8)	1.160	0.561-2.399	0.690
Pleine dose	Non	17 (17,7)	79 (82,3)	1		
	Oui	19 (19,0)	81 (81,0)	0,917	0,445-1,892	0,815
Double pleine dose	Non	35 (18,0)	159 (82,0)	1		
	Oui	1 (33,3)	2 (66,7)	0,440	0,039-4,992	0,508
<b>Heure de prise</b>						
Matin	Non	17 (14,2)	103 (85,8)	1		
	Oui	7 (41,2)	10 (58,8)	0,236	0,079-0,704	0,010*
Midi	Non	24 (17,9)	110 (82,1)			
	Oui	0	2 (100,0)			
Soir	Non	4 (40,0)	6 (60,0)	1		
	Oui	20 (15,9)	106 (84,1)	3,533	0,914-13,66	0,067*

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

\* : indique que ces variables ont été utilisées dans l'analyse multivariée

La qualité d'ajustement de la régression multivariée évaluée par le test d'Hosmer-Lemeshow s'avérait excellente ( $\text{Chi}^2 = 5,599$  ;  $p = 0,692$ ).

En analyse multivariée, l'administration d'IPP matinale restait significativement un facteur prédictif de prescription appropriée d'IPP (OR = 0,130 ; IC95 0,03-0,53 ;  $p = 0,005$ ).

L'hypoalbuminémie, qui était une simple tendance en analyse univariée, devenait associée à une prescription appropriée d'IPP au long cours, de manière statistiquement significative.

A l'inverse, la perte d'autonomie et un antécédent de cancer perdaient en significativité.

Tableau 16. Résultats de l'analyse multivariée de la non pertinence de prescription

	OR	95% IC	p
Albuminémie	1,156	1,023-1,306	0,020
Heure de prise matin	0,130	0,031-0,539	0,005

## IV. DISCUSSION

### 1) Résultats

#### a) Généralités

Plus des 2/3 des patients inclus venaient du domicile (68,2%), le tiers restant provenaient d'EHPAD (31,8%). Le taux de patients admis depuis une institutionnalisation semble important et découle probablement de l'étroite collaboration des médecins d'EHPAD avec le Centre gérontologique.

Notre étude concernait une population exclusivement gériatrique, d'âge moyen de 85,6 ans. Les patients étaient dépendants. En 2019, les Français de plus de 65 ans représenteraient 20% de la population et ceux de plus de 75 ans, un habitant sur 10 (35). Cette population vieillissante présente une perte d'autonomie aux alentours de 83 ans, avec une personne sur cinq de plus de 85 ans jugée dépendante (36).

Durant la période de recueil, 41,8% des patients âgés de plus de 65 ans admis dans le service de court séjour gériatrique avaient un IPP sur l'ordonnance d'entrée. Ceci corrobore le constat de prescription importante d'IPP en France, avec un quart de la population française ayant utilisé au moins un IPP obtenu sur prescription médicale, en 2015. Parmi eux, 46% des utilisateurs incidents avaient plus de 65 ans (6).

De plus, le suivi de 2006 à 2016 de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'assurance maladie française de l'étude de Boucherie *et al.* (13) mettait en évidence une majoration de la posologie et de la durée de traitement par IPP chez les plus de 75 ans.

La molécule d'IPP la plus représentée dans notre étude était le Pantoprazole (53,1% des prescriptions), suivie par l'Esoméprazole (23%) et l'Oméprazole (17,4%).

La littérature place alternativement l'Esoméprazole ou l'Oméprazole en tête des prescriptions d'IPP par les médecins de ville (15,27–29).

Le Pantoprazole, quant à lui, n'arrive généralement qu'en troisième position (taux de prescription variant de 9,3% à 22,2%) (6,15,28).

La préférence de prescription pour le Pantoprazole peut s'expliquer par plusieurs raisons. La prescription de la molécule choisie dépend des habitudes de prescription du médecin traitant et du spécialiste. La disponibilité de la molécule au livret thérapeutique peut différer selon les établissements, et se répercuter sur les prescriptions de ville ; la prescription hospitalière ayant une influence sur le choix de l'IPP par les omnipraticiens (37).

Soixante-huit patients provenaient d'un EHPAD, et pouvaient également être soumis aux habitudes de prescriptions locales et à la molécule disponible au livret thérapeutique de l'établissement.

L'indication d'IPP la plus représentée dans notre étude avec 130 prescriptions (60.7%), bien qu'en dehors des recommandations, était le traitement ou la prévention des lésions gastro-duodénales dues aux médicaments potentiellement gastro-toxiques tels que les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants ou les corticoïdes sans facteur de risque. D'après le rapport de l'ANSM (6), le taux de prescription d'IPP pour la prévention ou le traitement des lésions gastro-duodénales dues aux antiagrégants plaquettaires et aux anticoagulants en 2015 était de 15,3% chez les plus de 65 ans. La prescription au long cours (dépassant les 6 mois) dans cette indication et cette tranche d'âge était de 30,5%, contre 24,3% chez les sujets plus jeunes.

Trente-huit prescriptions (17,8%) d'IPP respectaient les recommandations en vigueur concernant l'indication AMM, et seulement 33 prescriptions (15,4%) en termes de molécule et de posologie adéquates. Déjà en 2009, la commission de transparence de l'HAS retrouvait que 60% des prescriptions d'IPP réalisées en France étaient faites hors AMM, et ceci malgré le rappel de bonne utilisation des IPP (1).

Nos résultats font également écho à ceux de l'étude de 2013 de Sauvaget *et al.* (15), qui analysait les prescriptions d'IPP préhospitalières de 173 patients, préalablement à leur admission dans un service de médecine interne. Seulement 32% des prescriptions étaient en accord avec l'indication AMM, avec 9% de prescriptions valides concernant la molécule et la posologie choisies.

Plusieurs études, corroborent ces chiffres. Ainsi 15 ans auparavant, Marie *et al.* (29) analysant les IPP prescrits durant le séjour de patients hospitalisés dans un service de médecine interne, retrouvait seulement 35% de prescriptions pertinentes. L'étude de Dipanda *et al.* en 2017 (28), portait sur l'analyse des prescriptions d'IPP chez les personnes âgées de plus de 75 ans admises dans un service de gériatrie aiguë. La prévalence de la prescription des IPP jugée non conforme était de 60 %. Plus récemment, Daumas *et al.* (27), au cours d'une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) sur le modèle de la roue de Deming, étudiait la pertinence de la prescription d'IPP selon les recommandations HAS 2009 (1) dans deux services de médecine interne et de gériatrie d'hôpitaux marseillais. Cette étude analysait toutes les prescriptions, qu'elles aient été initiées en externe ou durant le séjour. On retrouvait alors 25 % des prescriptions préhospitalières et 33 % des prescriptions hospitalières respectant ces recommandations. Après rappel des recommandations de bonnes pratiques, on retrouvait une amélioration significative de la pertinence des prescriptions passant de 26% à 60%. Enfin, le rapport de l'ANSM (6), rendu publique en 2018, consistait en une étude observationnelle du taux d'IPP délivrés en ville sur prescription médicale dans l'ensemble de la population française, en 2015. Pour 32% de ces patients, l'indication du traitement par IPP était considérée comme inadaptée.

b) Analyse des indications pour lesquelles un IPP était prescrit de manière pertinente

Concernant le traitement d'une atteinte gastro-duodénale identifiée, on retrouve une prescription d'IPP conforme aux recommandations chez 38 patients (17,8%). Plus précisément, le traitement de l'UGD et du RGO avec œsophagite constituaient les deux motifs de prescriptions appropriées les plus représentés dans notre étude avec respectivement 44,7% et 31,6% des prescriptions. Le traitement du RGO sans œsophagite représentait 23,7% des prescriptions. L'ANSM rapporte une utilisation incidente d'IPP pour cette indication, chez 3,1% des plus de 65 ans au cours de l'année 2015 (6). L'ANSM précise que le traitement du RGO, avec ou sans œsophagite, concernait 33,7% des prescriptions d'IPP en 2015 (6).

Bien qu'en fréquence différente, les principales indications d'IPP respectant les recommandations sont similaires aux autres études portant exclusivement sur les prescriptions préhospitalières des patients inclus (6,15,28).

Les principales indications étaient : le traitement de l'UGD (25% à 28,7%), du RGO sans œsophagite (57,1% à 75 %), et de l'œsophagite par RGO (10,2% à 14,3%) (15,28).

Les deux prescriptions d'AINS retrouvées étaient systématiquement associées à un traitement par IPP. Les sujets de notre étude étant tous âgés de 65 ans ou plus, ils étaient considérés comme à risque en cas de prescription d'AINS (1), et ont bien bénéficié d'un traitement associé par IPP comme précisé dans les recommandations HAS (1). Au sein de la population générale, plus de 80% des prescriptions d'IPP étaient initiées du fait d'un AINS, et ceci de manière non justifiée (6). Comme nous le confirmons au regard de nos résultats, les AINS sont utilisés de manière très prudente chez le sujet âgé.

Nous n'avons retrouvé aucun cas d'éradication d'*HP* dans notre étude. Cependant, la prescription d'IPP pour cette indication concernerait seulement 0,5% des patients de plus de 65 ans (6), et semble trop faible pour être mise en valeur dans notre cohorte. Une explication similaire peut être avancée pour l'absence de syndrome de Zollinger-Ellison. Sa prévalence en France étant estimée à seulement 1-9 cas pour 100 000 patients en 2016 (8).

Une indication indéterminée était retrouvée pour 40 patients (23,1%). Cette proportion était légèrement inférieure à celle d'études similaires (aux alentours de 30% (6,15)).

#### c) Analyse des indications d'IPP hors AMM mais jugées pertinentes

Seules deux prescriptions (0,9%) hors AMM étaient jugées pertinentes au regard de la classification FMC HGE (3), une manifestation atypique du RGO et la prescription d'une corticothérapie associée à des facteurs de risque.

Les corticoïdes sont souvent considérés, par excès, comme à risque de saignement digestif et la co-prescription avec des IPP semble être de rigueur, bien qu'elle ne figure pas dans les recommandations. Dans le rapport de l'ANSM (6), 5,8% des patients de plus de 65 ans avaient bénéficié d'une prescription d'IPP en cas de prescription synchrone de corticoïdes.

La donnée concernant les manifestations atypiques du RGO ne semble pas être exploitable dans notre étude du fait de sa faible représentation (1 cas seulement). En

effet, cette dénomination précise ou les symptômes qui lui sont attribués n'étaient pas retrouvés dans la grille de recueil, et relèvent probablement de la sensibilité du prescripteur et de son expérience. Les IPP semblent être utilisés de manière empirique dans cette indication, bien qu'ils soient hors recommandations.

#### d) Analyse des indications d'IPP hors AMM et jugées non pertinentes

L'indication à l'origine du mésusage des IPP la plus représentée était la prévention des lésions gastro-duodénales sans facteur de risque identifié, notamment en cas de co-prescription avec des antiagrégants plaquettaires (77 prescriptions, 44,2%), anticoagulants (39 prescriptions, 22,4%), corticoïdes (18 prescriptions, 8%).

Bien que les facteurs de risque justifiant une prescription concomitante d'IPP pour la prévention des lésions gastro-duodénales, soient bien identifiés dans le rapport de l'HAS (1) ; plusieurs études confirment nos résultats.

Ainsi, le rapport de l'ANSM (6) retrouverait un mésusage d'IPP en cas d'association avec les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants chez 15,3% de la population française en 2015. Plus récemment, Daumas *et al.* (27) relevait une mauvaise utilisation d'IPP en cas de co-prescription avec ces trois molécules dans 54% de leur population.

Dans notre étude, 54 patients (25,2%) présentaient un antécédent néoplasique, avec 8 cas (4,6%) de prescription d'IPP dans le cadre d'un cancer digestif. Cette donnée est partiellement exploitable du fait de l'absence de recueil d'un éventuel traitement anticancéreux en cours ayant pu indiquer ou non un traitement par IPP. En ce qui concerne la prescription des IPP pour la prévention ou le traitement des complications gastro-duodénales liées aux traitements spécifiques des cancers, la littérature fait état de 1,1% d'utilisateurs incidents en 2015 parmi les plus de 65 ans (6).

Étonnamment, une seule prescription d'IPP était retrouvée pour une dyspepsie et aucun IPP n'avait été initié pour la prévention d'un ulcère de stress. Dans l'étude de Dipanda *et al.* (28) la dyspepsie était la première indication d'IPP (52 prescriptions, soit 19,2%) et l'ulcère de stress était à la sixième place (3 prescriptions, soit 1,1%).

La moyenne d'âge de nos patients était similaire mais nos patients présentaient des troubles cognitifs plus sévères rendant l'interrogatoire, et notamment la recherche d'une dyspepsie, difficile. Dans l'étude de Sauvaget *et al.* (15) la dyspepsie était également la première indication de prescription d'un IPP (30 prescriptions, soit 33%)

et l'ulcère de stress la troisième avec 15 prescriptions (17%). Le traitement par IPP dans cette indication était majoritairement débuté pour des patients sortants de service de réanimation, qui sont quasi-inexistants dans notre population.

Le traitement de la gastrite isolée représentait 4 prescriptions d'IPP (2,3%). Le traitement d'épreuve pour la suspicion de saignement digestif était retrouvé dans 13 prescriptions (7,5%). Ces deux indications étaient retrouvées assez similaires en fréquence en comparaison avec ces deux études.

#### e) Analyse des effets indésirables des IPP

Quatre-vingt-dix-huit patients (45,8%) présentaient des effets indésirables cliniques potentiellement liés à une prise chronique d'IPP. L'ostéoporose fracturaire était présente chez 72 patients (73,5%), suivie par la pneumopathie infectieuse communautaire ou nosocomiale chez 35 patients (35,7%) et l'infection digestive à *Clostridium Difficile* chez 4 patients (4,1%). Du fait du caractère controversé de la démence, et de notre population incluse, il a été décidé de ne pas introduire ce critère dans la recherche d'évènements indésirables.

Une potentielle iatrogénie biologique était retrouvée chez 92 patients (43%). Les plus représentées dans notre étude étaient, outre l'insuffisance rénale chronique retrouvée chez 58,7% des patients, l'hyponatrémie et l'hypovitaminose B12, retrouvées en proportion similaire chez 17 patients (18,5%).

Longtemps considérés comme bénins, les effets indésirables liés à la prise chronique d'IPP sont de plus en plus décrits dans la littérature scientifique (3–5,17–23,26,39,40).

Dans une récente étude française menée auprès de 232 médecins généralistes, il ressortait que 38,4% d'entre eux avaient été confrontés à des effets indésirables potentiellement imputables aux IPP au cours des 6 derniers mois. La déclaration à la pharmacovigilance avait été réalisée dans seulement 2,3% des cas. A contrario, aucun effet indésirable n'était connu pour 70% des médecins interrogés, et 74,6% de ces praticiens déclaraient avoir besoin d'information pour mieux connaître les effets indésirables potentiels de cette classe médicamenteuse (39).

Il convient de rester prudent avec ces résultats. En effet, les effets indésirables retrouvés dans la littérature proviennent, la plupart du temps, d'études observationnelles sujettes à des facteurs confondants ; d'autant plus chez les sujets âgés polypathologiques. Il existe un lien plausible de cause à effet par des mécanismes métaboliques (40). Il pourrait ainsi exister un sur risque réel lié à l'utilisation des IPP au long cours. Cette classe thérapeutique pourrait même représenter un marqueur de comorbidités important (3,22).

Le choix de cette population à risque, notamment en termes d'effets indésirables, rend l'impact clinique des ajustements thérapeutiques plus important. Le mésusage des IPP chez ces patients fragiles reste encore méconnu et rend cette étude intéressante de par sa spécificité d'inclusion.

Ceci est à mettre en balance avec le grand âge de notre population cible, qui pourrait ne pas être sujette à la survenue de ces effets indésirables selon la durée d'exposition nécessaire à leur apparition. La pertinence de ces effets pourrait même être discutée dans la population gériatrique en cas de prescription incidente.

Il est donc particulièrement important de veiller à la pertinence de l'indication d'un traitement par IPP, a fortiori lorsque cette prescription est envisagée au long cours dans la mesure où elle expose à un nouveau champ d'effets indésirables encore mal connus et potentiellement graves (5) .

L'iatrogénie médicamenteuse était suspectée sur un critère d'imputabilité extrinsèque bibliographique. Dans un objectif d'exhaustivité du recueil des effets indésirables, le diagnostic d'iatrogénie médicamenteuse est posé probablement en excès. Le caractère rétrospectif de l'étude n'a pas permis l'évaluation complète de la recherche d'imputabilité.

#### f) Analyse des interactions médicamenteuses retrouvées

Les résultats de l'étude mettaient en évidence une potentielle interaction médicamenteuse avec l'IPP chez 35 patients (16,4%). Pour la moitié d'entre eux, 18 patients (51,4%), il s'agissait de la prescription synchrone du Clopidogrel (Plavix®).

Cette association est de plus en plus décriée dans la littérature car elle pourrait majorer le risque cardio-vasculaire chez les sujets âgés, et être à l'origine d'une augmentation de la morbi-mortalité globale (4,5,40).

Le Clopidogrel (Plavix®) est une prodrogue métabolisée par le CYP450 2C19 pour être active ; lui-même inhibé par les IPP, interférant donc avec le métabolisme hépatique de la molécule. Lors d'une association avec un IPP, il existe donc un risque d'inefficacité du Clopidogrel. Suite à la publication de plusieurs études cliniques, l'ANSM a édité une lettre d'information en 2009 (41) qui préconise d'éviter cette association. Le RCP des IPP a été modifié dans ce sens. Dans la mesure où l'inhibition du CYP450 2C19 par les IPP est réversible et compte tenu de la courte demi-vie des IPP, il est également possible de minimiser les conséquences de cette interaction en prescrivant l'IPP le matin et le Clopidogrel le soir (5). Ne s'agissant pas d'un effet de classe, l'Esoméprazole et le Pantoprazole ne sont pas métabolisés par ce cytochrome, et pourraient être prescrits afin de limiter le risque d'interaction médicamenteuse (3). Les 10 co-prescriptions de vitamine B12 représentaient presque un tiers (28,6%) des prescriptions incriminées avec le risque associé d'anémie qui en découle. En augmentant le pH de l'estomac, les IPP pourraient diminuer l'absorption gastrique de la vitamine B12.

De nombreuses interactions médicamenteuses avec les IPP sont décrites dans la littérature, mais après concertation avec les pharmaciens de notre établissement, seulement certaines d'entre elles ont été retenues dans notre étude. Les interactions potentielles sélectionnées sont celles ayant été décrites comme ayant une traduction clinique significative, c'est-à-dire susceptible de provoquer ou majorer les effets indésirables, ou entraîner une diminution d'efficacité des traitements (42). Ceci était étayé par un outil informatique permettant de quantifier et de prédire les éventuelles interactions médicamenteuses selon le rapport AUC des molécules sélectionnées (43).

Le respect du bon usage des IPP constitue le premier temps de la prévention des effets indésirables de classe. Cette iatrogénie reste souvent méconnue des prescripteurs, et concernerait en particulier les sujets gériatriques où la polymédication reste largement représentée (198 patients (92,5%) présentaient 5 médicaments ou plus sur l'ordonnance d'entrée).

En France, la polymédication chez le sujet âgé est habituelle, comme le confirment le rapport remis par P. Verger en 2013 (44) et celui du Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie (HCCAM) (45). Le nombre moyen de médicaments consommés quotidiennement serait de 3,3 pour les 65-74 ans, 4 médicaments pour les 75-84 ans,

et 4,6 chez les plus de 85 ans (46). Chaque nouvelle spécialité majorerait le risque d'effets indésirables de 12 à 18%. La polyopathie l'accompagnant, majorerait également ce risque (47).

g) Analyse des facteurs prédictifs de mauvaise prescription chronique des IPP en ville

- Facteurs prédictifs de prescription chronique appropriée d'IPP

L'administration d'IPP matinale et un antécédent de cancer seraient, d'après notre analyse prédictive univariée, des facteurs prédictifs, indépendants, et statistiquement significatifs de prescription appropriée d'IPP au long cours.

Dans notre étude, l'IPP était majoritairement prescrit le soir avec 126 prescriptions (92,6%) et à pleine dose pour la moitié d'entre elles (51%), ceci en dehors des recommandations.

L'horaire de prise matinale reste significatif en analyse multivariée et ne semble pas dépendre de facteurs confondants.

La raison la plus probable serait que les prescripteurs initiateurs soient des gastro-entérologues privilégiant la prise à cet horaire, et soient plus sensibilisés à cette classe thérapeutique. *Beboux et al.*, dans une étude transversale comparant les modalités de prescription d'IPP entre médecins généralistes et spécialistes, retrouvait une prescription d'IPP matinale émanant d'un gastro-entérologue pour 25% des patients, contre 2,6% des médecins généralistes. L'étude précisait que 79,24% des médecins interrogés privilégiaient une prise vespérale (48).

L'AFSSAPS préconise une administration en une prise unique avant le premier repas de la journée pour obtenir un effet sécrétoire maximal (2).

Physiologiquement, la prise à jeun (30 minutes avant un repas) est recommandée car l'alimentation va activer une grande proportion de pompes et les IPP pourront alors s'y lier pour les inactiver. Le déjeuner entraînerait une plus grande production d'acide que le souper, ce qui exposerait un plus grand nombre de pompes susceptibles à l'action des IPP (49).

De plus, il est probable que ces spécialistes soient sollicités dans les suites d'une FOGD réalisée par leur soin, leur procurant une indication à la prescription pertinente. La prescription d'IPP sans endoscopie préalable ne peut se faire chez le sujet de plus de 65 ans qu'en cas de traitement par AINS ou en présence de facteurs de risque selon les recommandations officielles (2). Cependant, en pratique quotidienne, la réalisation d'une FOGD pré-thérapeutique est quasi inexistante chez les sujets âgés. Seulement 8% des patients de plus de 65 ans traités par IPP pour un RGO avaient bénéficié d'une FOGD pré-thérapeutique en 2015 (6). Une récente étude descriptive de la prescription des IPP chez les plus de 75 ans menée auprès de médecins généralistes (37) dénonçait la méconnaissance de cette indication parmi les médecins prescripteurs (57,6% des médecins généralistes répondants), mais également par simple refus du patient ou une balance bénéfice/risque évaluée en sa défaveur.

De même, un antécédent de cancer semble également être un facteur prédictif de prescription appropriée d'IPP. Ceci peut s'expliquer par le fait que le prescripteur soit plus « alerte » chez cette catégorie de patient, avec une conciliation médicamenteuse qui peut également être faite auprès de leur oncologue ou radiothérapeute référent.

Cependant, en analyse multivariée, ce facteur disparaît au profit de l'hypoalbuminémie, simple tendance en analyse univariée, qui devient significativement associée à une prescription appropriée d'IPP au long cours. Ceci peut s'expliquer par le fait que le cancer soit probablement un facteur confondant, en étant prédictif d'une éventuelle dénutrition biologique liée à cette pathologie chronique, dont le marqueur est ici la diminution de l'albumine sérique.

- Facteurs prédictifs de prescription chronique inappropriée d'IPP

La perte d'autonomie, une démence à un stade évolué, une polymédication, des comorbidités cardio-vasculaires, ou un traitement sur l'ordonnance d'entrée par Fluindione (Previscan®) étaient associés à une tendance à une prescription inappropriée d'IPP.

Concernant la polymédication, nos résultats semblent cohérents avec la littérature émergente : une étude récente grecque (50) a identifié la polymédication comme seul

facteur prédictif de mauvaise prescription des IPP chez les plus de 65 ans dans une étude cas témoins menée dans un service de médecine sur 3 ans. Le nombre de patients recevant des IPP augmentait en même temps que le nombre de médicaments reçus. Une étude prospective américaine (51), conduite sur des résidents de trois EHPAD, retrouve des résultats similaires avec un mésusage des IPP en lien avec une polymédication (>8 médicaments).

Selon les auteurs, la prise de plusieurs médicaments engendrerait une dyspepsie à l'origine de la prescription des IPP.

Une étude de prévalence de la prescription de différents médicaments (comportant 95,5% d'IPP) agissant sur l'ulcère gastrique et le RGO sur une cohorte de 1155 patients (52) indique que la mauvaise prescription de ces classes médicamenteuses confondues est liée à la polymédication, et ceci indépendamment de la co-prescription de médicaments gastro-toxiques.

Notre étude univariée retrouvait une tendance à la mauvaise prescription d'IPP lorsque les patients étaient traités par Previscan®. Ce mésusage ne semble pas s'arrêter à cette molécule, mais s'étendre à l'ensemble des traitements par anticoagulants et antiagrégants plaquettaires. Ceci peut s'expliquer par une mauvaise information des praticiens, considérant leur patient à haut risque de saignement digestif, alors même que les facteurs de risque, définis par l'HAS (1), ne sont pas réunis.

Les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS de 2017 (2) rappellent qu'il n'y a, actuellement, pas d'argument suffisant pour recommander l'association systématique d'un gastro-protecteur lors de l'utilisation des antiagrégants plaquettaires, (Aspirine faible dose en monothérapie ou associée au Clopidogrel (Plavix®)). Les associations Aspirine / Clopidogrel et Aspirine / Antivitamine K augmentent le risque digestif mais il n'y a pas de preuve de l'efficacité des IPP dans ces situations ; excepté, dans le cas d'un antécédent de saignement digestif sous Aspirine avec nécessité de maintien de ce traitement.

Il est courant, en pratique quotidienne, d'associer systématiquement un IPP en cas de prise synchrone d'antiagrégants plaquettaires ou d'anticoagulants au long cours, et spécifiquement chez le sujet âgé. La littérature émergente rapporte une majoration de la morbi-mortalité et du risque de saignement digestif haut en cas d'utilisation des antiagrégants plaquettaires et des anticoagulants en prévention primaire ou

secondaire, chez les sujets âgés de plus de 65 ans (53–55). Bien que l'administration synchrone d'IPP réduirait ce risque de 70 à 90% (53), cette co-prescription ne figure pas dans les recommandations actuelles (1,2) par manque de preuves. En effet, les études s'intéressent majoritairement au risque de saignement en prévention primaire, avec des périodes de suivi insuffisantes chez une population vieillissante, et notamment pour les plus de 65 ans. De plus, peu de classification existe concernant les sujets à risque de saignement digestif haut en population gériatrique.

Une récente étude anglaise, publiée dans le *Lancet* (53), analysait le risque de saignement digestif haut dans une cohorte de patients traités par antiagrégants plaquettaires en prévention secondaire, dont certains avaient plus de 75 ans. Les auteurs retrouvaient un risque de saignement digestif haut, augmentant proportionnellement à la durée de suivi des patients (1,3, et 10 ans). De plus, le nombre de sujet nécessaire à traiter par IPP pour prévenir ces saignements diminuait avec l'âge des patients. Ainsi, ils recommandaient une co-prescription systématique d'IPP en cas d'utilisation d'antiagrégants plaquettaires, en prévention secondaire, chez les sujets de plus de 75 ans. Dans la seule méta analyse publiée comparant la prise d'IPP versus placebo chez des patients sous antiagrégants plaquettaires (54), la co-prescription réduisait le risque de saignement digestif haut de 74% (5 études analysées (OR 0,26, IC 95% : 0,14-0,49)).

Ray *et al.* (55) a démontré la diminution du risque d'hémorragie digestive haute en cas de co-prescription d'IPP avec les anticoagulants, et notamment les anticoagulants oraux directs (Rivaroxaban<sup>®</sup>, Dabigatran<sup>®</sup>, Apixaban<sup>®</sup>). Il retrouvait une diminution du risque global pour tous les anticoagulants confondus (RR, 0.66 [95% CI, 0.62-0.69]).

Concernant les patients présentant des comorbidités cardio-vasculaires, il va de soi que ces patients sont généralement traités par antiagrégants plaquettaires et/ou anticoagulants au long cours, et bénéficient donc d'une co-prescription par IPP, bien que non indiqué selon les recommandations et déjà abordé précédemment.

#### h) Autres raisons d'une prescription inappropriée

Aujourd'hui, les médecins suivent la démarche de l'*evidence based medicine (EBM)*, incluant une partie empirique dans le processus décisionnel sans systématiquement suivre les recommandations. La pratique libérale viendrait également se heurter à la méconnaissance des indications des IPP par le médecin initiateur, comme le montre Vanderriest *et al.* (37) dans une étude portant sur la prescription des IPP chez les plus de 75 ans par les médecins généralistes, où un tiers des médecins répondants avouaient méconnaître les recommandations en vigueur.

Beboux *et al.* (48), dans une étude transversale des modalités de prescriptions des IPP par les médecins généralistes dans les Bouches du Rhône de 2014, dénonçait une sur prescription d'IPP inappropriée chez les patients sous AINS, ceux avec dyspepsie, ou manifestation extra-digestive du RGO. Il pourrait s'agir de facteurs indépendants du patient, et propre à l'expérience personnelle de chaque praticien.

Dans une récente étude menée auprès de médecins généralistes français, 80,4% d'entre eux étaient prêts à ne pas prescrire les IPP (39).

Une meilleure formation des praticiens pourrait donc significativement améliorer la sur prescription préalablement décrite.

La reconduction systématique d'ordonnance sans révision, notamment émanant de confrères hospitaliers, pourrait également être incriminée bien que difficilement quantifiable (37).

Dans cette même étude (37), des facteurs intrinsèques au patient pourraient également être mis en avant. Parmi les 59 médecins interrogés, 74,6% des répondants indiquaient que l'habitude et l'insistance du patient à poursuivre le traitement par IPP incitaient le praticien à maintenir le traitement par IPP pour une durée supérieure à 1 an. La banalisation de la prise d'IPP au long cours par les patients semble être un facteur explicatif à ne pas négliger.

Ce phénomène pourrait être aggravé par l'automédication, rendue possible par l'administration des IPP en OTC par les officinaux. Toutefois, selon l'ANSM (6), 97% des boîtes délivrées en ville en 2015 avaient été prescrites. La proportion de prescription sans ordonnances semble être négligeable.

Par ailleurs, la délivrance d'un médicament ne présage pas de son utilisation ni du respect de la prescription par le patient.

L'arrêt d'un IPP expose au risque de rebond d'acidité gastrique, source de régurgitations acides et d'épigastalgies, créant une situation de sevrage (3,5). Des essais cliniques, randomisés en double aveugle versus placebo, ont démontré l'apparition de symptômes liés à l'hyperacidité gastrique en cas d'arrêt d'un traitement par IPP, y compris chez des volontaires sains, sans troubles préalables. Ceci pour une durée d'exposition de 4 semaines (56,57).

L'explication avancée serait liée à l'hypergastrinémie secondaire à l'hypochlorhydrie chronique induite par les IPP secondaire à une augmentation de la densité de cellules pariétales de l'estomac et d'une « up-régulation » de l'activité des pompes à protons. Ce rebond acide serait proportionnel à la durée d'exposition et au niveau de suppression acide, et pourrait apparaître après quelques semaines de traitement et durer jusqu'à 26 semaines après son arrêt (3,5).

## 2) Limites

Bien que la durée du recueil (deux ans et un mois) nous ait permis de sélectionner 672 ordonnances préhospitalières comportant des IPP, avec seulement 5 prescriptions non analysables du fait d'un manque de données (0,7% de l'ensemble des ordonnances) pour notre grille de recueil, le caractère rétrospectif de notre étude pourrait entraîner des biais. De plus, des renseignements en lien avec l'initiation du traitement par IPP n'ont pu être retrouvés : date d'initiation de la prescription, durée précise du traitement avant l'admission, prescripteur initiateur, FOGD pré-thérapeutique.

Notre étude avait pour but d'évaluer les modalités de prescription des IPP par les médecins de ville. Cependant du fait de son lieu d'inclusion, l'aspect hospitalier reste prédominant et pourrait s'éloigner de la prescription en médecine libérale.

L'analyse descriptive de notre population gériatrique retrouvait certaines pathologies avec une prévalence plus élevée qu'en population générale.

Notre cohorte comprenait 181 patients (84,6%) présentant une démence, probablement du fait de la spécialisation de l'unité de court séjour gériatrique et de son étroite collaboration avec les médecins de ville. La sur-représentation des cancers (25,2%), et des comorbidités cardio-vasculaires (66,8%) semble être en lien avec un manque d'informations à l'admission, sans précision sur l'ancienneté de la pathologie, ni sur son éventuelle rémission. De même, les intoxications alcoolo-tabagiques (avec respectivement 9,3 % et 28,6% des patients) comprenaient les patients sevrés, et ceux avec une addiction en cours.

## V. CONCLUSION

En 2015, un traitement par IPP a été prescrit à un quart de la population française dont près de la moitié était âgée de plus de 65 ans. Ils peuvent entraîner des effets secondaires sévères et sont coûteux pour la société. La prescription des IPP constitue donc un enjeu majeur de santé publique ayant conduit à la publication de nombreuses recommandations nationales. Elles restent insuffisamment respectées, de surcroît en population gériatrique, comme illustré dans notre étude avec seulement 15,4% des prescriptions d'IPP initiées en ville conformes aux recommandations en vigueur chez les plus de 65 ans.

Le traitement préventif des lésions gastro-duodénales sous antiagrégants plaquettaires, anticoagulants ou corticoïdes, sans facteur de risque validé reste l'indication de mésusage la plus représentée.

Le respect du bon usage des IPP constitue le premier temps de la prévention des effets indésirables de classe. Les potentiels effets indésirables liés à une prise au long cours sont liés à de multiples mécanismes physiopathologiques et certains restent encore discutés dans la littérature émergente. Dans notre étude, 45,8% des patients présentaient des potentiels effets indésirables liés à la prise chronique d'IPP. Les plus représentés étaient l'ostéoporose fracturaire, la pneumopathie infectieuse communautaire ou nosocomiale, l'infection à *Clostridium Difficile*, l'hyponatrémie et l'hypovitaminose B12.

La polymédication, la dépendance, les troubles cognitifs avancés, un traitement par Fluindione sont retrouvés comme facteurs prédictifs d'une prescription inadaptée d'IPP au long cours. A l'inverse, la prescription d'IPP matinale, réalisée en majorité par les gastro-entérologues semble être corrélée à une prescription d'IPP appropriée. Une hypoalbuminémie, présente chez les patients dénutris sur pathologie chronique telle que les états cancéreux, inciterait le prescripteur à être plus vigilant quant à ses prescriptions d'IPP.

D'autres facteurs spécifiques à la pratique libérale sont à retenir. Ils relèvent à la fois de difficultés rencontrées par la pratique de la médecine de ville, principalement basée

sur l'EBM avec une part d'empirisme non négligeable, et d'autre part, de facteurs intrinsèques au patient, banalisant l'emploi de ce traitement et sollicitant leur poursuite. Une méconnaissance de leur indication lors de l'introduction d'IPP par le médecin initiateur, ou la reconduction systématique d'ordonnance sans révision, sont également décrits.

Une évaluation des pratiques professionnelles en ville réalisée de manière prospective pourrait permettre de préciser ces résultats et de sensibiliser les prescripteurs grâce à la transmission d'une fiche de bon usage des IPP.

Le déploiement de la conciliation médicamenteuse chez les patients hospitalisés, en collaboration avec les médecins de ville, pourrait endiguer ce constat de sur-prescription d'IPP. La déclaration d'évènements indésirables à la pharmacovigilance reste insuffisante et serait à effectuer de manière systématique afin de préciser les effets indésirables. Une éducation thérapeutique des patients, quant aux potentiels effets indésirables et au risque d'effet rebond à l'arrêt du traitement, semble primordiale.

Par ailleurs, des études récentes démontreraient le bénéfice des IPP sur la réduction du risque d'hémorragie digestive chez les sujets âgés traités par anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires. Des recommandations spécifiques à une population gériatrique pourraient être repensées, si tel était le cas.

## VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Haute autorité de santé. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. Fiche de bon usage du médicament. HAS 2009.
2. Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les antisécrétoires gastriques de l'adulte. Recommandations de Bonne Pratique. AFSSAPS ; Novembre 2007.
3. Macaigne G. Effets secondaires des IPP au long cours. In: Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie [Internet]. 2018. p. 177–88. Available from: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/effets-secondaires-des-ipp-au-long-cours/>
4. La Revue Prescrire. Inhibiteurs de la pompe à protons : augmentation de la mortalité. Rev Prescrire. 2018 Oct;Tome 38 n°420:749–51.
5. Roulet L, Vernaz N, Giostra E, Gasche Y, Desmeules J. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton : faut-il craindre de les prescrire au long cours ? Rev Médecine Interne. 2012 Aug;33(8):439–45.
6. ANSM. Utilisations des inhibiteurs de la pompe à protons. Etude observationnelle à partir des données du SNDS, France, 2015. In 2018. Available from: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/cd53a115d61537a049f16954c021313c.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cd53a115d61537a049f16954c021313c.pdf)
7. Assurance Maladie. Consommation et dépenses de médicaments : Comparaison des pratiques françaises et européennes. In: Point d'information mensuel [Internet]. 2007. Available from: [https://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Consommation\\_et\\_depenses\\_de\\_medicaments\\_-\\_Europe.pdf](https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Consommation_et_depenses_de_medicaments_-_Europe.pdf)
8. Commission des comptes de la sécurité sociale. Les comptes de la sécurité sociale : Résultats 2018, Prévisions 2019. In: Rapport de la commission des comptes de la sécurité sociale [Internet]. 2019. p. 195. Available from: <http://www.securite-sociale.fr/Les-comptes-de-la-securite-sociale-Resultats-2018-et-previsions-2019-juin-2019>
9. Cnamts. Medic'am-Médicaments remboursés par le Régime général d'assurance maladie au cours de l'année 2017. In: Edition mise à jour en février 2018. Available from: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville/medic-am-mensuel-2017.php>
10. Cnamts. Medic'am-Médicaments remboursés par le Régime général d'assurance maladie au cours de l'année 2018. In 2019. Available from: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville/medic-am-mensuel-2018.php>

11. Cnamts. Medic'am-Médicaments remboursés par le Régime général d'assurance maladie au cours de Janvier à Juin 2019. In 2019. Available from: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville/medic-am-mensuel-2019.php>
12. Faure S. Inhibiteurs de la pompe à protons. *Actual Pharm.* 2012 May;51(516):55–8.
13. Boucherie Q, Rouby F, Frankel D, Roll P, Micallef J. Proton pump inhibitors prescriptions in France: Main trends from 2006 to 2016 on French health insurance database. *Therapies.* 2018 Oct;73(5):385–8.
14. Les fondamentaux de la pathologie digestive - chapitre 2- Estomac-Duodénum. In: *Collegue des enseignants universitaires en hépato-gastro-entérologie.* Elsevier-Masson. 2014.
15. Sauvaget L, Rolland L, Dabadie S, Desblaches J, Bernard N, Vandenhende M-A, et al. Rapport sur l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons : les recommandations françaises sont-elles respectées ? *Rev Médecine Interne.* 2015 Oct;36(10):651–7.
16. Xie Y et al. Risk of death among users of proton pump inhibitors : a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open.* 2017;
17. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Dec;14(12):697–710.
18. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology.* 2019 Sep;157(3):682-691.e2.
19. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of Clostridium difficile Infection With Acid Suppressing Drugs and Antibiotics: Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012 Jul;107(7):1011–9.
20. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA, Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ.* 2012 Jan 30;344(jan30 5):e372–e372.
21. Ye X, Liu H, Wu C, Qin Y, Zang J, Gao Q, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Sep;23(9):794–800.
22. Eom C-S, Jeon CY, Lim J-W, Cho E-G, Park SM, Lee K-S. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J.* 2011 Feb 22;183(3):310–9.

23. Eurich DT, Sadowski CA, Simpson SH, Marrie TJ, Majumdar SR. Recurrent Community-acquired Pneumonia in Patients Starting Acid-suppressing Drugs. *Am J Med.* 2010 Jan;123(1):47–53.
24. Li M, Luo Z, Yu S, Tang Z. Proton pump inhibitor use and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Feb;98(7):e14422.
25. Gray SL, Walker RL, Dublin S, Yu O, Aiello Bowles EJ, Anderson ML, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Dementia Risk: Prospective Population-Based Study. *J Am Geriatr Soc.* 2018 Feb;66(2):247–53.
26. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist use and iron deficiency. In: *Gastroenterology.* 2017. p. 821–9.
27. Daumas A, Garros E, Mendizabal H, Gayet S, Bernard F, Bagnères D, et al. Impact d'une évaluation des pratiques professionnelles sur la pertinence des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons à l'hôpital. *Rev Médecine Interne.* 2018 Aug;39(8):618–26.
28. Dipanda M, Piore L, Buttard M, d'Athis P, Asgassou S, Putot S, et al. Évaluation de la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons chez la personne âgée de 75 ans et plus dans un service de gériatrie aiguë. *Therapies.* 2017 Dec;72(6):669–75.
29. Marie I, Moutot A, Tharrasse A, Hellot M-F, Robaday S, Hervé F, et al. Adéquation aux recommandations des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons dans un service de médecine interne. *Rev Médecine Interne.* 2007 Feb;28(2):86–93.
30. Silvestri F. Évaluation des pratiques de prescription d'inhibiteurs de pompes à protons au long cours chez les patients hospitalisés à l'hôpital de Laveran et de leur arrêt approprié à la sortie d'hospitalisation. 2018;78.
31. Legifrance. Code de l'action sociale et des familles - Article R232-3. In 2008. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000019416824&cidTexte=LEGITEXT000006074069&dateTexte=20091215&oldAction=rechCodeArticle>
32. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA.* 1963 Sep 21;185(12):914–9.
33. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living1. *The Gerontologist.* 1969 Oct 1;9(3\_Part\_1):179–86.

34. Legifrance. Décret n° 2017-884 du 9 mai 2017 modifiant certaines dispositions réglementaires relatives aux recherches impliquant la personne humaine. In 2017. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/5/9/AFSP1706303D/jo/texte>
35. Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE). Population par sexe et groupe d'âges en 2019. In 2019. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>
36. Ministère des Solidarités et de la Santé. Loi relative à l'adaptation de la société au vieillissement. Personnes âgées : les chiffres clés. In 2018. Available from: <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/loi-relative-a-l-adaptation-de-la-societe-au-vieillessement/article/les-chiffres-cles>
37. Vanderriest Juliette. Prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons en médecine générale chez les personnes âgées de plus de 75 ans. In: Thèse d'exercice de Docteur en Médecine Générale. 2019.
38. Dipanda et al. - 2017 - Évaluation de la prescription des inhibiteurs de l.pdf.
39. Rudelle K, Laroche M-L. Connaissances et attitudes des médecins généralistes à l'égard des effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons. Therapies [Internet]. 2019 Aug 1; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595719301258>
40. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, et al. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use: Proton pump inhibitors. J Gastroenterol Hepatol. 2017 Jul;32(7):1295–302.
41. ANSM. Interaction entre clopidogrel et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) - Lettre aux professionnels de santé. In 2009. Available from: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Interaction-entre-clopidogrel-et-les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-IPP-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
42. Fp P. Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). :2.
43. DDI Predictor. In. Available from: <https://www.ddi-predictor.org>
44. Verger Philippe. La politique du médicament en EHPAD. 2013;125.
45. HCAAM. Document n° 9 : Personnes âgées, état de santé et dépendance : quelques éléments statistiques. In 2015.
46. Auvray L, Sermet C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées: Un état des lieux. Gérontologie Société. 2002;25 / n° 103(4):13.

47. Calderón-Larrañaga A, Poblador-Plou B, González-Rubio F, Gimeno-Feliu LA, Abad-Díez JM, Prados-Torres A. Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: are we doing things well? *Br J Gen Pract*. 2012 Dec;62(605):e821–6.
48. Beboux Sylvain. Modalités de prescriptions des Inhibiteurs de la Pompe à Protons par les médecins généralistes et les gastroentérologues dans les Bouches du Rhône. In: *Mémoire de DES de Médecine Générale*. 2014.
49. Marie-Josée Guérin. Quel est le moment optimal pour administrer les IPP? In: *Au centre de l'information, Pharmactuel*. 2003.
50. Voukelatou P, Vrettos I, Emmanouilidou G, Dodos K, Skotsimara G, Kontogeorgou D, et al. Predictors of Inappropriate Proton Pump Inhibitors Use in Elderly Patients. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2019 Jan 1;2019:1–5.
51. Rababa M, Al-Ghassani AA, Kovach CR, Dyer EM. Proton Pump Inhibitors and the Prescribing Cascade. *J Gerontol Nurs*. 2016 Apr 1;42(4):23–31.
52. Pasina L, Nobili A, Tettamanti M, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, et al. Prevalence and appropriateness of drug prescriptions for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease in a cohort of hospitalized elderly. *Eur J Intern Med*. 2011 Apr;22(2):205–10.
53. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *The Lancet*. 2017 Jul;390(10093):490–9.
54. Mo C. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5382.
55. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding. *JAMA*. 2018 Dec 4;320(21):2221.
56. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces Acid-Related Symptoms in Healthy Volunteers After Withdrawal of Therapy. *Gastroenterology*. 2009 Jul;137(1):80-87.e1.
57. Niklasson A, Lindström LM, Simren M, Lindberg G, Bjornsson E. 797 Dyspeptic Symptom Development After Discontinuation of a Proton Pump Inhibitor: Clinical Importance of Acid-Rebound. *Gastroenterology*. 2008 Apr 1;134(4):A-112.

VII. ANNEXES : Bon usage du médicament. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DU MÉDICAMENT

## Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte

La HAS a réévalué l'utilisation chez l'adulte des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) à partir d'une analyse critique de la littérature et des études cliniques les plus récentes.

- **Cinq molécules** sont actuellement disponibles, dont trois sont **généralisées**.
  - Ésoméprazole (Inexium®). *Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.*
  - Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Ogastoro® et génériques). *Demi-dose : 15 mg. Pleine dose : 30 mg.*
  - Oméprazole (Mopral®, Zoltum®, génériques). *Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.*
  - Pantoprazole (Eupantol®, Inipomp® et génériques). *Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.*
  - Rabéprazole (Pariet®). *Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.*
- **Les IPP ont trois indications principales**<sup>1</sup> :
  - traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO ;
  - prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque ;
  - éradication d'*Helicobacter pylori* et traitement des ulcères gastroduodénaux.

Le libellé exact des indications et la posologie diffèrent selon les produits.

### L'ESSENTIEL

#### Pas de différence d'efficacité et de tolérance entre les IPP

- **La réévaluation de la HAS n'a pas démontré de différence d'efficacité cliniquement pertinente entre les IPP. Elle n'a pas mis en évidence de différence entre les IPP pour la survenue d'effets indésirables.**
- Rien ne permettant de recommander un IPP plutôt qu'un autre dans une indication donnée et les coûts de traitement étant différents, la prescription doit toujours observer la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

#### ⚠ De nombreuses prescriptions injustifiées

- Un nombre important de prescriptions d'IPP sont faites dans des situations cliniques hors AMM. En l'état actuel des connaissances, ces prescriptions sont **injustifiées**, notamment dans :
  - **la dyspepsie fonctionnelle** (sauf si un RGO est associé) ;
  - **la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque** (moins de 65 ans, sans antécédent ulcéreux et n'étant traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïde).

1. Tous les IPP sont aussi indiqués dans le syndrome de Zollinger-Ellison, maladie grave et rare qui n'est pas évoquée dans ce document.

## 1. Reflux gastro-œsophagien et œsophagite par reflux

- **Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO) sans œsophagite**, à court terme (2 à 6 semaines) ou à long terme (entretien en cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement) : il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les IPP.

IPP	RGO sans œsophagite (dose quotidienne)
Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Ésoméprazole Rabéprazole	<b>Demi-dose pendant 4 semaines</b> (ou pleine dose en cas de réponse insuffisante pour le lansoprazole et l'oméprazole), <b>puis, éventuellement, traitement à la demande</b> (à long terme)

- **Traitement de l'œsophagite par RGO (cicatrisation)** : il n'y a pas en général de différence d'efficacité entre les IPP.

Dans une étude, 40 mg/j d'ésoméprazole ont été plus efficaces que 20 mg/j d'oméprazole sur la cicatrisation au bout de 4 semaines. Mais la différence est minime et sa pertinence clinique discutable. D'autant qu'après 4 semaines de traitement, il est recommandé de passer à 40 mg/j d'oméprazole en cas d'inefficacité. Aucune étude comparant directement cette posologie d'oméprazole à l'ésoméprazole n'est disponible.

IPP	Cicatrisation de l'œsophagite par RGO (dose quotidienne)
Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Ésoméprazole Rabéprazole	<b>Pleine dose pendant 4 à 8 semaines</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ pour l'oméprazole, en cas d'œsophagite sévère résistante au bout de 4 semaines, passer à double dose pendant 4 semaines</li> <li>▶ pour le pantoprazole, demi-dose en cas d'œsophagite légère</li> </ul>

- **Traitement d'entretien et prévention des récurrences de l'œsophagite par RGO** : après 6 mois de traitement, il n'y a pas en général de différence d'efficacité entre les IPP.

Des résultats discordants ont été rapportés :

- une plus grande efficacité de l'ésoméprazole (20 mg/j) que du lansoprazole (15 mg/j) ou du pantoprazole (20 mg/j) ;
- une non-infériorité du pantoprazole (20 mg/j) comparé à l'ésoméprazole (20 mg/j).

IPP	Prévention des récurrences d'œsophagite par RGO (dose quotidienne)
Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Ésoméprazole Rabéprazole	<b>Demi-dose ou pleine dose au long cours (la dose minimale efficace doit être recherchée)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ pour le pantoprazole, toujours pleine dose en cas de récurrence</li> <li>▶ pour l'ésoméprazole, toujours demi-dose</li> </ul>

- **Les IPP n'ont pas d'AMM dans le soulagement de manifestations extradiigestives isolées pouvant être liées à un RGO**, telles que symptômes ORL, toux chronique, asthme ou douleurs thoraciques d'origine non cardiaque. Il n'y a pas d'intérêt à les prescrire dans ces situations, sauf en cas de RGO documenté (par pHmétrie par exemple), mais non en traitement d'épreuve ou test thérapeutique.

## 2. Lésions gastroduodénales dues aux AINS

- Dans la **prévention** et le **traitement des lésions digestives hautes induites par les AINS**, il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les IPP.

- **Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risque** (patients sous AINS de plus de 65 ans, ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal, ou traités par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde). Cette prévention doit être arrêtée en même temps que le traitement par AINS.

IPP	Prévention des lésions dues aux AINS (dose quotidienne)
Oméprazole	Pleine dose jusqu'à la fin du traitement par AINS
Lansoprazole	Demi-dose jusqu'à la fin du traitement par AINS
Pantoprazole	
Ésoméprazole	
	▶ Le rabéprazole n'a pas cette indication

- **Traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS** (chez les patients pour lesquels un traitement par AINS doit être poursuivi).

IPP	Traitement des lésions dues aux AINS (dose quotidienne)
Lansoprazole	Pleine dose pendant 4 à 8 semaines
Oméprazole	
Ésoméprazole	Demi-dose pendant 4 à 8 semaines
	▶ Le pantoprazole et le rabéprazole n'ont pas cette indication

## 3. Ulcère gastrique et duodéal

- **Éradication d'*Helicobacter pylori*** en association à une antibiothérapie appropriée, en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénales avec infection par *H. pylori*.

Dans la **trithérapie de l'ulcère gastroduodéal associé à *Helicobacter pylori***, il n'a pas en général été montré de différence d'efficacité entre les IPP en termes d'éradication d'*H. pylori*.

Dans une étude sur l'éradication d'*H. pylori*, l'ésoméprazole (40 mg/j) a été plus efficace que le pantoprazole (40 mg/j), mais non différent de l'oméprazole (20 mg/j) ou du rabéprazole (40 mg/j).

IPP	Éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> (dose quotidienne)	
Lansoprazole	Pleine dose x 2/jour pendant 7 jours	Pour un ulcère duodéal compliqué (hémorragie, perforation) ou associé à un traitement par AINS, corticoïde ou antiagrégant, ou pour un ulcère gastrique (compliqué ou non), poursuivre le traitement à pleine dose (1/jour) pendant 3 à 7 semaines selon les symptômes (douleurs, saignements) et la taille de l'ulcère à l'endoscopie.
Oméprazole		
Pantoprazole		
Rabéprazole		
Ésoméprazole	Demi-dose x 2/jour pendant 7 jours	

### Antibiothérapie associée en première intention (7 jours de traitement)\*

<b>Cas général</b>	Clarithromycine 1 g/j et amoxicilline 2 g/j
<b>Contre-ind. à la clarithromycine</b>	Amoxicilline 2 g/j et métronidazole ou tinidazole 1 g/j
<b>Contre-ind. aux bêtalactamines</b>	Clarithromycine 1g/j et métronidazole ou tinidazole 1 g/j

\* En cas d'échec du traitement initial, on recommande en seconde intention d'associer IPP, amoxicilline et imidazole pendant 14 jours.

- Dans le **traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal évolutif sans infection à *Helicobacter pylori***, il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les IPP.

IPP	Ulceré gastrique (dose quotidienne)
<b>Lansoprazole</b>	<b>Pleine dose pendant 4 à 8 semaines</b>
<b>Oméprazole</b>	▶ 4 à 6 semaines pour l'oméprazole
<b>Pantoprazole</b>	▶ 6 à 12 semaines pour le rabéprazole
<b>Rabéprazole</b>	
	▶ L'ésoméprazole n'a pas cette indication

IPP	Ulceré duodénal (dose quotidienne)
<b>Lansoprazole</b>	<b>Pleine dose pendant 4 semaines</b>
<b>Oméprazole</b>	▶ 2 semaines pour le lansoprazole si la cicatrisation est complète
<b>Pantoprazole</b>	▶ 4 à 8 semaines pour le rabéprazole
<b>Rabéprazole</b>	
	▶ L'ésoméprazole n'a pas cette indication

- **Traitement d'entretien (au long cours) de l'ulcère duodénal** chez les patients non infectés par *H. pylori*, ou chez qui l'éradication n'a pas été possible.
  - Oméprazole (seul à avoir l'AMM dans cette indication) : demi-dose ou pleine dose après échec d'un traitement par anti-H2.

#### 4. Doses et coûts de traitement

IPP	Demi-dose	Coût de traitement journalier
<b>Lansoprazole</b>	15 mg	 0,36 €
<b>Pantoprazole</b>	20 mg	 0,41 €
<b>Oméprazole</b>	10 mg	 0,46 €
<b>Ésoméprazole</b>	20 mg	 0,78 €
<b>Rabéprazole</b>	10 mg	 0,73 €

IPP	Pleine dose	Coût de traitement journalier
<b>Lansoprazole</b>	30 mg	 0,49 €
<b>Pantoprazole</b>	40 mg	 0,55 €
<b>Oméprazole</b>	20 mg	 0,60 €
<b>Ésoméprazole</b>	40 mg	 1,09 €
<b>Rabéprazole</b>	20 mg	 1,35 €

- Les coûts de traitement indiqués ici correspondent aux plus faibles prix publics unitaires (et aux génériques, s'il y a lieu) au 1<sup>er</sup> janvier 2010. Le taux de remboursement est de 65 %.
- Pour chaque indication, le coût de traitement par un **générique d'IPP** est inférieur au coût du traitement par un non-générique.

## ABREVIATIONS THESE

ADL :	Activity Daily Living de Katz
ADO :	antidiabétiques oraux
AFD :	Aspirine à faible dose
AFSSAPS :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS :	anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APA :	Allocation Personnalisée d'Autonomie
AVC :	accident vasculaire cérébral
AVQ :	actes de la vie quotidienne
CGD :	Centre Gérontologique Départemental
CPK :	créatine phosphokinase
CPP :	Comité de Protection des Personnes
CRP :	protéine C réactive
CSG :	court séjour gériatrique
EBM :	Evidence Based Medecine
EHPAD :	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
FMC HGE :	Formation Médicale Continue des Hépto-gastro-entérologues
FOGD :	fibroscopie oeso-gastro-duodénale
GIR :	Groupe Iso Ressource
HAS :	Haute Autorité de Santé
HBPM :	héparine de bas poids moléculaire
HCAAM :	Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie
HNF :	héparine non fractionnée
HP :	<i>Helicobacter pylori</i>
HTA :	Hypertension artérielle
IADL :	Instrumental Activities of Daily Living
IDM :	infarctus du myocarde
IMC :	indice de masse corporel
IPP :	inhibiteurs de la pompe à protons
OTC :	« over the counter »
RCP :	Résumés des Caractéristiques des Produits
RGO :	reflux gastro-œsophagien
UGD :	ulcère gastro-duodéal

## 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.** Un quart de la population française s'est vu prescrire des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en 2015 en ville, avec 46% de patients de plus de 65 ans et 90% des prescriptions réalisées par les médecins généralistes. Cependant, les IPP sont de plus en plus utilisés en dehors des recommandations et la littérature émergente rapporte des effets indésirables graves en cas de prise chronique, notamment chez le sujet âgé. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la pertinence de la prescription d'IPP au long cours chez des patients de plus de 65 ans, sur des ordonnances pré-hospitalières émanant de la ville. Les objectifs secondaires étaient d'identifier les éventuelles interactions médicamenteuses, les potentiels effets indésirables de classe et d'identifier les facteurs prédictifs de mauvaise prescription d'IPP en ville.

**Matériels et méthode.** Analyse descriptive, rétrospective, monocentrique de la pertinence des prescriptions d'IPP pré-hospitalières chez des patients de plus de 65 ans admis depuis la ville en service de gériatrie aiguë au Centre Gérontologique Départemental de Marseille. Pertinence évaluée en regard des recommandations HAS 2009 en termes d'indication, de respect de molécule et de posologie d'IPP choisi. Réalisation d'une analyse statistique descriptive puis prédictive de la population en utilisant les données incluses dans une grille de recueil standardisée.

**Résultats.** Sur une durée de 25 mois entre 2017 et 2019, 214 prescriptions pré-hospitalières ont été analysées. Seulement 33 prescriptions (15,4%) suivaient les recommandations HAS 2009. L'indication la plus représentée était le traitement d'une atteinte gastro-duodénale identifiée (38 patients, soit 17,8% des prescriptions). Quatre-vingt-un pourcents des prescriptions n'étaient pas conformes aux recommandations, majoritairement représenté par le traitement préventif de lésions gastro-duodénales en cas de co-prescription avec des médicaments potentiellement gastro-toxiques sans facteurs de risques identifiés.

En analyse multivariée, l'hypoalbuminémie (Albuminémie ; OR=1,156 ; IC95 1,023-1,306 ; p=0,02) et la prise d'IPP matinale (OR =0,130 ; IC95 0,03-0,53 ; p= 0,005) étaient significativement associés à une prescription chronique d'IPP appropriée. A l'inverse, la démence avancée (OR 2,6 ; IC95 1,8-5,8, p=0,017), la polymédication (OR 2,1 ; IC95 0,7-6,7 ; p= 0,169) ou la co-prescription avec le Fluindione (OR 4,1 ; IC95 0,5-31,7 ; p = 0,178) étaient associés à des prescriptions inadaptées. L'ostéoporose fracturaire (33,6%), la pneumopathie communautaire ou nosocomiale (16,4%), la carence en vitamine B12 (18,5%), et l'hyponatrémie (18,5%), étaient les effets indésirables clinico-biologiques les plus représentés.

**Conclusion.** Le respect du bon usage des IPP permet de prévenir les effets indésirables liée à une prise chronique, notamment chez les patients âgés polypathologiques et polymédiqués. La réalisation d'une évaluation des pratiques professionnelles en ville de manière prospective pourrait permettre de préciser nos résultats à plus grande échelle. La conciliation médicamenteuse et la transmission d'une fiche de bon usage des IPP pourrait permettre de sensibiliser les prescripteurs. La déclaration d'évènements indésirables à la pharmacovigilance permettrait de faire avancer nos connaissances sur la prise au long cours. La banalisation de cette classe thérapeutique par les patients pourrait être enrayée par une information concernant les risques liés à l'automédication, à l'iatrogénie, et à la potentielle survenue d'effets indésirables en cas de prise chronique soit une éducation thérapeutique.

**Mots-clés :** Inhibiteur de la pompe à protons, Médecine générale, Gériatrie, Recommandation HAS, Effets indésirables, Interactions médicamenteuses, Facteurs prédictifs de prescription

## ABSTRACT

**Introduction.** 25% of the general population in France got an ambulatory prescription of proton pump inhibitors (PPI) in 2015. Among them, 46% of patients aged more than 65 years got prescribed PPI, and up to 90% by general practitioners. However, PPI are always more used out of the guidelines and up-to-date publications are reporting serious side effects in the event of chronic use, particularly on elderly subject. The main objective of this study is to analyze the relevance of long-term PPI's advice applied for patients aged more than 65 years, in ambulatory pre-hospital prescriptions. Our secondary aim is to outline the potential drugs interactions, the potential side effects and to identify predictors factors of misuse local PPI's prescription.

**Patients and methods.** Descriptive, retrospective, monocentric analysis of the relevance of ambulatory PPI prescriptions towards patients aged more than 65 years admitted from ambulatory in a geriatric acute-care unit at the Centre Gérontologique Départemental of Marseille. The relevance was assessed in comparison to the French Health Authority's (HAS) recommendation, regarding medical indication, compliance with molecule and dosage. Realization of a descriptive statistical analysis and then predictive of the population using data collected in a standardized table.

**Results.** During a 25 months period between 2017 and 2019, 214 pre-hospital prescriptions have been analyzed. Only 33 prescriptions (15,4%) were following HAS 2009 recommendations. The most represented indication found was the treatment of an identified peptic ulcer (38 patients, 17,8% of prescriptions). Eighty-one percent of prescriptions did not comply with recommendations, mostly represented by the preventive treatment of gastro-duodenal lesions in the event of co-prescription with drugs potentially gastro-toxic without risk factors identified.

In multivariate analysis, hypoalbuminemia (OR=1,156 ; IC95 1,023-1,306 ; p=0,02) and a morning administration of PPI (OR =0,130 ; IC95 0,03-0,53 ; p= 0,005) were significantly associated with a proper PPI chronic prescription. On the contrary, late-stage dementia (OR 2,6 ; IC95 1,8-5,8, p=0,017), polypharmacy (OR 2,1 ; IC95 0,7-6,7 ; p= 0,169) or co-prescription with Fluindione (OR 4,1 ; IC95 0,5-31,7 ; p = 0,178) were combined with inappropriate prescriptions. Osteoporotic fractures (33,6%), community or nosocomial-acquired infectious pneumonia (16,4%), B12 vitamin deficiency (18,5%), and hyponatremia (18,5%), were the most represented clinical and biological adverse effects.

**Conclusion.** Respect of PPI proper use enable to prevent adverse effects combined with a chronic use, particularly towards elderly patients undergoing multiple pathologies and polypharmacy. Realization of an assessment of ambulatory professional practices prospectively would make possible to widely clarify our results. Medicinal conciliation and diffusion of an IPP proper use's document could enable to raise awareness among prescribers. Reporting adverse events to pharmacovigilance will enable to expand our knowledge on long-term medication. Normalization of PPI's use by patients could be blocked with widespread information about risks bound to this self-medication, to iatrogenia, and to the potential occurrence of adverse effects with chronic use. Therapeutic education of patients should be widely carried out in daily practices.

**Keywords:** Proton Pump Inhibitors, General Practice, Elderly, Professional practices evaluation Guidelines, Adverse effects, Iatrogenia, Not corresponding prescription