

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE : 2020

N° : 272

**THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État
Mention : MÉDECINE GÉNÉRALE

PAR

Quentin GONSIOR
Né le 11 janvier 1989 à Colmar

Titre de la thèse

État des lieux sur l'usage et les effets indésirables des inhibiteurs de la
pompe à protons.
Focus sur les personnes âgées de plus de 75 ans dans la région Grand-Est
et lors de la reprise d'une patientèle à Soultz Haut-Rhin.

Président de thèse : Monsieur le Professeur Thomas VOGEL

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-Marc MICHEL



FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires : (1976-1983)** M. DÖRNER Marc
- **(1983-1989)** M. MANTZ Jean-Marie
- **(1989-1994)** M. VINCENDON Guy
- **(1994-2001)** M. GERLINGER Pierre
- **(2001-2011)** M. LODES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition SEPTEMBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général :
M. GALY Michaël



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Généétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Sélimak
DOLLFUS Héléne

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Généétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP5 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP5 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP5 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP5 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP5 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP5 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Selimak P0005	NRP5 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP5 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP5 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP5 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP5 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP5 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP5 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP5 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP5 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP5 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP5 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP5 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRP5 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP5 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP5 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP5 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP5 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0026	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZÉ Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0268	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0265	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0289	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes : Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0292	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 CS	• Pôle d'imagerie - Serv. d'imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'imagerie - Serv. d'imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - Service Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P6 : Pôle

RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES			
HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP6 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO135 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud MO001	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre		43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina MO003	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie		42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine MO109	• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss		47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle MO117	• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine		48.03 Pharmacologie fondamentale : pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie MO008	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil		47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille MO091	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre		43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier MO092	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP		44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline MO129	• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire (ICANS)		43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël MO113	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil		47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto MO118	• Pôle d'Imagerie - Service d'imagerie A interventionnelle / NHC		43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène MO124	• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP		49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn MO012	• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP		47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe MO014	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP		43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas MO016	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP		49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim MO017	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC		44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste MO130	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP		53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier MO019	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil		47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Vera MO131	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre		49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal MO021	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC		44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina MO024	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC		44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey MO034	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine		46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis MO025	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté		45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack MO027	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil		44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre MO132	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté		45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GRILLON Antoine MO133	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.		45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
GUERIN Eric MO032	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP		44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien MO125	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC		47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura MO119	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Hautepierre		43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice MO033	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC		43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François MO035	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté		45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
KASTNER Philippe MO089	• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil		47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique MO036	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP		44.01 Biochimie et biologie moléculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Aina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Aina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 <u>Bactériologie-Virologie</u> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <u>Virologie</u> biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Chrissan	P0106	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
--------------------	-------	-------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil



F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)**
 - Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**
 - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)**
 - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
 - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.18
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
DANION Jean-Marie (Psychiatrie) / 01.09.20	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQUIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.18
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.69.55.07.08

- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- *Hôpital de l'Elsau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Thomas VOGEL :

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Mon premier stage en milieu gériatrique avait eu lieu dans l'un de vos services et c'est lors de ce stage que j'ai découvert que la gériatrie pouvait être une discipline riche, intéressante et complexe par tous les aspects qui y entrent en compte. Votre passion et votre investissement dans la gériatrie m'ont séduit et incité à m'y intéresser de plus près. Veuillez recevoir toute ma gratitude pour votre aide et vos précieux conseils durant mon travail.

À Monsieur le Professeur Emmanuel ANDRES :

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'évaluer cette thèse et de participer à sa soutenance. Votre présence dans ce jury est un honneur pour moi. Veuillez trouver toute l'expression de ma reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Pascal BILBAULT :

Je vous remercie de me faire l'honneur de votre présence au sein de ce jury de thèse, quelques années après mon stage aux Urgences, un moment formateur et intense que je n'oublierai pas. Veuillez trouver l'expression de ma sincère gratitude ainsi que toute mon estime.

À Monsieur le Professeur Laurent MONASSIER :

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de prendre part au jury de cette thèse et de juger mon travail, notamment par votre regard du point de vue pharmacologique. Veuillez recevoir l'expression sincère de mes remerciements et de ma gratitude.

À Monsieur le Docteur Jean-Marc MICHEL:

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Vos conseils, votre disponibilité et votre gentillesse pendant mon travail de thèse ont été d'une aide précieuse. Mon attrait pour la gériatrie a été confirmé lors de mon année de stage passée aux Lilas 1^{er}. J'ai apprécié passer du temps dans ce service, où les personnes âgées sont soignées mais aussi respectées. Non, la gériatrie ne se résume pas qu'à la mort, l'on y rencontre des personnes (personnels et patients) passionnantes.

À Madame Ouarda PEREIRA et ses équipes de la CPAM Grand Est :

Merci à vous et à vos collègues pour avoir donné suite à ma demande de données concernant les IPP dans la région Grand Est. Votre réactivité et votre gentillesse m'ont été très appréciables et d'une aide importante pour ma thèse.

À ma Maman :

Je ne sais pas comment te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi depuis tant d'années... Déjà bien avant le départ pour Strasbourg tu as toujours été là. Merci pour tous les trajets à la gare, pour les valises bien chargées du dimanche soir, tes encouragements dans les moments difficiles, ta confiance... Merci également pour le temps que tu as passé à me relire et à corriger mes fautes. Reste comme tu es, tu es parfaite. Tu comptes tellement pour moi.

À Greg :

Merci à toi d'avoir et d'être présent, de m'avoir soutenu et remonté le moral quand il le fallait. Ne change pas, garde ton grain de folie qui me fait toujours autant de bien, même si parfois il peut être épuisant (on se comprend). Tu comptes énormément pour moi.

À Lucas, mon frère :

En souvenir des trajets du dimanche soir ensemble et des repas le soir. Ta présence a été importante durant ces années à Strasbourg. Je suis content d'avoir pu partager ces moments avec toi, d'autant plus que nous avons tous les deux réussi dans nos branches respectives et selon nos envies.

À mes grands-parents Monique et Louis :

Merci d'avoir été là pour nous aider et nous épauler durant les années difficiles. Nos vies actuelles ne seraient sans doute pas pareilles si vous n'aviez pas été là... Je n'oublierai pas votre réaction et votre fierté suite à la réussite de la première année de médecine, ce fut l'une des plus belles récompenses. Votre présence me manque... Je ne vous oublierai jamais.

À Laurence et Laurent :

Je vous remercie de votre confiance et de m'avoir proposé de rejoindre ce beau projet de pôle de santé à SOULTZ. Je ne pouvais rêver mieux pour un début de carrière. Je ne regrette pas mon choix et je ne me vois pas travailler ailleurs.

À Véro et Thomas :

Merci Véro pour la confiance et ton aide lors de mes débuts et merci à Thomas de nous avoir rejoint en cours de route.

Venir travailler avec vous deux et Laurence est un réel plaisir au quotidien. Je suis vraiment heureux dans mon travail et vous y participez largement. « Un pour tous, tous pour un », ce n'est pas prêt de changer. Plus que de simples collègues vous êtes également des amis précieux.

À mes collègues du Pôle Médical :

Je tenais à vous remercier, en particulier les cabinets infirmiers, pour la bonne ambiance et l'équipe que l'on forme au service des patients du secteur. C'est agréable de travailler dans ces conditions.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	28
LES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS	29
1. Historique des IPP	29
2. Mode d'action des IPP	30
2.1. Les cellules gastriques	31
2.1.1. Les cellules pariétales	31
2.1.2. Les cellules principales	31
2.1.3. Les cellules à mucus	31
2.1.4. Les cellules neuroendocrines gastriques	32
2.1.5. Les cellules enterochromaffines like	32
2.2. La pompe à protons	32
2.2.1. Physiologie	32
2.2.2. Pharmacodynamie des IPP	33
3. Effets indésirables	35
3.1. Effets indésirables à court terme	35
3.2. Effets indésirables à moyen/long terme	36
3.2.1. Effets indésirables digestifs	36
3.2.1.1. Infections bactériennes	36
3.2.1.2. Colites microscopiques	37
3.2.2. Effets indésirables rénaux	37
3.2.2.1. Insuffisance rénale aigüe	37
3.2.2.2. Insuffisance rénale chronique	38
3.2.3. Effets indésirables respiratoires	39
3.2.4. Effets indésirables cardio-vasculaires	39

3.2.5. Malabsorption et métabolisme	40
3.2.5.1. Carence en vitamine B12	40
3.2.5.2. Hypo-magnésiémie	41
3.2.5.3. Carence martiale	41
3.2.5.4. Hyponatrémie	42
3.2.6. Effets indésirables osseux	42
3.2.7. Risque néoplasique	44
3.2.8. Risque démentiel	45
3.2.9. Risque neuro-psychologique	46
3.2.10. Effet rebond et dépendance	46
3.2.11. Majoration de la mortalité	47
4. Interactions médicamenteuses	48
4.1. Clopidogrel	48
4.2. Autres interactions	49
4.2.1. Inhibition des isoenzymes du cytochrome P450	50
4.2.2. Modification de l'absorption digestive	50
4.2.3. Majoration des effets hyponatrémiants	50
RECOMMANDATIONS DE LA HAS ET INDICATIONS DES IPP	51
1. Indications des IPP	51
2. Non-indications des IPP	52
3. Recommandations de la HAS et AMM	52
3.1. Traitement du RGO et de l'œsophagite liée au RGO	52
3.1.1. RGO	52
3.1.2. Cicatrisation de l'œsophagite par RGO	53
3.1.3. Entretien et prévention des œsophagites par RGO	53
3.2. Prévention et traitement des lésions gastroduodénales liées aux AINS	53

3.2.1. Prévention chez les patients à risque	53
3.2.2. Traitement des lésions gastroduodénales liées aux AINS	53
3.3. Traitement de l'ulcère gastrique et duodéal sans Helicobacter pylori	54
3.3.1. Ulcère gastrique	54
3.3.2. Ulcère duodéal	54
3.4. Traitement de l'infection à Helicobacter pylori et ulcère associé	54
3.5. Syndrome de Zollinger-Ellison	55
3.6. Prévention de l'ulcère de stress	55
AUGMENTATION DES COÛTS ET DES DÉLIVRANCES	56
1. Évolution du nombre de boîtes d'IPP délivrées en France	56
2. Coût des IPP pour la CPAM	56
3. Coût journalier des IPP	57
4. ROSP et IPP	58
POPULATION GÉRIATRIQUE, IATROGÉNIE ET IPP	59
1. Définition de la personne âgée	59
2. Différentes catégories au sein des personnes âgées	59
2.1. Les « too good »	59
2.2. Les « frail »	60
2.3. Les « too bad »	60
3. Évolution de la population âgée en France	60
4. Iatrogénie chez le sujet âgé	61
4.1. Définition de la iatrogénie	61
4.2. Causes de iatrogénie médicamenteuse	62
4.3. Particularité du sujet âgé	62
4.3.1. La polymédication et la polypathologie	63
4.3.2. Modifications physiologiques	63

4.4. Conséquences socio-économiques	64
5. Prescriptions inappropriées chez le sujet âgé	64
5.1. Misuse	64
5.2. Overuse	65
5.3. Underuse	66
6. Principaux outils pour éviter les prescriptions inappropriées chez la personne âgée	66
6.1. Les critères de Beers	67
6.2. La liste de Laroche	67
6.3. Le IPET (Improved Prescribing in the Elderly Tool)	67
6.4. L’outil STOPP/START version 2	67
7. Étude du mésusage des IPP chez la personne âgée	68
7.1. Études françaises	68
7.2. Études étrangères	70
7.3. Causes de mésusage	71
7.4. Biais possibles de ces études	71
ÉTAT DES LIEUX DES PRESCRIPTIONS D’IPP CHEZ LES PLUS DE 75 ANS DANS LE GRAND EST EN 2018	72
1. Nombre de bénéficiaires concernés	72
2. Consommation d’IPP	73
3. Répartition hommes/femmes	73
4. Répartition par département du nombre de bénéficiaires	74
5. Prescripteurs des IPP dans le Grand Est	76
6. Résumé	77
ÉTAT DES LIEUX DES PRESCRIPTIONS INAPPROPRIÉES D’IPP CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE DE PLUS DE 75 ANS LORS DE LA REPRISE D’UNE PATIENTÈLE DANS LE SECTEUR DE SOULTZ HAUT-RHIN	78

1. Contexte de l'étude	78
2. Caractéristiques de l'étude	78
2.1. Critères d'éligibilité des patients	79
2.1.1. Critères d'inclusion	79
2.1.2. Critères d'exclusion	79
2.2. Déroulement de l'étude	79
3. Résultats	80
3.1. Caractéristiques des patients	80
3.1.1. Sexe	80
3.1.2. Age	80
3.2. Classes des IPP prescrits	81
3.3. Présence ou non d'une gastroscopie	82
3.3.1. Gastroscopie chez les femmes	82
3.3.2. Gastroscopie chez les hommes	83
3.4. Présence d'une pathologie gastrique	83
3.5. Horaire de la prise de l'IPP	84
3.6. Total des traitements associés et polymédication	84
3.7. IPP et antiagrégant plaquettaire	85
3.7.1. Types d'antiagrégants associés	85
3.7.2. Répartition par sexe	85
3.7.3. IPP et clopidogrel	86
3.8. Adéquation entre traitement par IPP et recommandations	86
3.8.1. Adéquation aux recommandations de bonne pratique des HCC	86
3.8.2. Adéquation avec les recommandations HAS et AMM	87
4. Discussion	88
5. Conclusion	90

PISTES POUR RÉDUIRE LA CONSOMMATION D'IPP ET SON MÉSUSAGE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE	91
1. Au niveau du patient	91
1.1. Implication du patient	91
1.2. Rappel des règles hygiéno-diététiques	92
2. Au niveau du médecin	92
2.1. Respect des recommandations de prescription	92
2.2. Réévaluation régulière des ordonnances	92
2.3. Référentiels d'aide à la déprescription	93
2.4. Utilisation d'outils de lutte contre le mésusage médicamenteux et la iatrogénie	93
2.5. Remise d'une fiche d'information au patient	93
2.6. Sensibilisation des Médecins Généralistes	94
DISCUSSION	95
CONCLUSION	97
ANNEXES	100
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	113

SOMMAIRES DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Critères STOPP/START v2.....	100
ANNEXE 2 : Référentiel de déprescription des IPP aux HCC	107
ANNEXE 3 : Référentiel de déprescription des IPP du site deprescribing.org	108
ANNEXE 4 : Fiches d'information sur les IPP pour les patients	109

SOMMAIRES DES FIGURES

Figure 1 : Récapitulatif des IPP sur le marché	30
Figure 2 : Schéma anatomique de l'estomac	30
Figure 3 : Histologie de l'estomac	31
Figure 4 : Mécanismes de la sécrétion gastrique	33
Figure 5 : Voies de métabolisation des IPP	35
Figure 6 : Nombreux effets indésirables suspectés des IPP	36
Figure 7 : Principales interactions médicamenteuses des IPP	50
Figure 8 : Indications des IPP	51
Figure 9 : Coût journalier estimé des IPP	58
Figure 10 : Pyramides des âges au 1^{er} janvier 2018 et projection en 2070	61
Figure 11 : Répartition des délivrances d'IPP par tranches d'âges	72
Figure 12 : Pourcentages des hommes et des femmes bénéficiaires d'IPP en 2018	73
Figure 13 : Répartition par département des bénéficiaires d'IPP au sein du Grand Est	74
Figure 14 : Proportion par département de la population âgée de plus de 75 ans avec délivrance d'IPP en 2018, tableau	74
Figure 15 : Proportion par département de la population âgée de plus de 75 ans avec délivrance d'IPP en 2018, graphique	75
Figure 16 : Pourcentages par départements des bénéficiaires ayant eu au moins un IPP en 2018	75
Figure 17 : Répartition des prescripteurs de boîtes d'IPP par spécialité	76
Figure 18 : Répartition des bénéficiaires d'IPP par prescripteurs	76
Figure 19 : Nombre de boîtes d'IPP par bénéficiaire	77
Figure 20 : Répartition par sexe des patients sous IPP	80
Figure 21 : Classes des IPP prescrits	81
Figure 22 : Répartition par molécule	81

Figure 23 : Pleine dose versus demi-dose	81
Figure 24 : Présence d'une gastroscopie	82
Figure 25 : Présence d'une gastroscopie chez les femmes	82
Figure 26 : Présence d'une gastroscopie chez les hommes	83
Figure 27 : Patients de l'étude avec une pathologie gastrique étiquetée	83
Figure 28 : Horaire de prise de l'IPP	84
Figure 29 : Répartition des antiagrégants plaquettaires associés aux IPP	85
Figure 30 : IPP et clopidogrel	86
Figure 31 : Respect strict des recommandations de la HAS	88
Figure 32 : Mésusage chez les patients avec un RGO (avec et sans gastroscopie)	88

TABLE DES ABRÉVIATIONS

ACFA	Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire
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
AOD	Anticoagulants oraux directs
APHP	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
ATP	Adénosine triphosphate
AVK	Anti-vitamine K
CPA	Centre pour Personnes Âgées
ECL	Enterochromaffines like
EHPAD	Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
HAS	Haute Autorité de Santé
HCC	Hôpitaux Civils de Colmar
HTA	Hypertension artérielle
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
IRA	Insuffisance rénale aigue
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRDES	Institut de recherche et de documentation en économie de la santé
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
NIA	Néphrite interstitielle aigue
RGO	Reflux gastro-oesophagien
ROSP	Rémunération sur objectifs de santé publique
SMR	Service médical rendu

INTRODUCTION

Lors de mon externat puis de mon internat, j'ai été amené à faire plusieurs stages en milieu gériatrique. Le premier durant mon externat à l'Hôpital de la Robertsau, puis deux stages de 6 mois chacun au Centre pour Personnes Âgées de Colmar. Lors de chacun d'eux, une sensibilisation particulière à la iatrogénie a été faite et une attention particulière à reprendre les ordonnances d'un point de vue gériatrique était apportée. J'ai trouvé cela intéressant.

A la fin de l'un de mes stages, un audit a été fait à Colmar lors d'une évaluation des pratiques professionnelles aux HCC (Hôpitaux Civils de Colmar) à l'aide de l'outil STOPP-START version 2 (1). Cet audit a notamment mis en évidence que, sur la durée de l'étude près de la moitié des patients de plus de 65 ans bénéficiait d'un traitement par IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) à dose maximale sur une durée supérieure aux recommandations en vigueur. De plus, un mémoire pour la capacité de gériatrie réalisé par le Dr Gina PISTOL au sein des EHPAD du CPA (2) en 2013 a montré que sur l'ensemble des résidents 33,5 % étaient sous IPP avec seulement 22,9 % des prescriptions conformes à l'AMM.

A la fin de mon internat, j'ai eu l'opportunité d'obtenir un statut de médecin adjoint auprès des Drs COUASNON et ROMANN à SOULTZ Haut-Rhin, zone déficitaire au niveau médical suite aux nombreux départs à la retraite de médecins généralistes. Dans ce contexte, j'ai été amené à reprendre une patientèle principalement issue du départ de deux médecins d'un village voisin. Lors de la création des dossiers et suite à mes expériences en gériatrie, j'ai remarqué qu'un nombre non négligeable de patients de plus de 75 ans était traité par un IPP sans cause évidente.

C'est dans ce contexte que j'ai décidé d'opter pour ce sujet.

LES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS

1. Historique des IPP :

Jusqu'à la fin des années 1980 le traitement des troubles de l'acidité gastrique et des dyspepsies reposait sur l'utilisation des antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 (anti-H₂) commercialisés en France sous les noms de cimétidine, ranitidine, nizatidine et famotidine.

Dans les années 1970 la pompe à protons a été découverte, ouvrant la voie à la recherche de nouvelles molécules. En 1975 la première molécule de la famille des IPP à avoir été découverte était le timoprazole, molécule rapidement oubliée devant ses interactions avec le métabolisme thyroïdien par l'intermédiaire de l'assimilation d'iode et son instabilité chimique.

Le nombre de molécules appartenant aux IPP actuellement commercialisées est au nombre de 5.

L'oméprazole : la première molécule à avoir obtenu l'AMM et toujours utilisée de nos jours est l'oméprazole en 1987 sous la spécialité de Mopral® par le laboratoire AstraZeneca.

Le lansoprazole : il a été commercialisé en 1990 sous les noms d'Ogast® et de Lanzor® respectivement des laboratoires Takeda et Sanofi Aventis.

Le pantoprazole : il a fait son apparition en 1995 sous les noms d'Eupantol® et Inipomp®, tous deux du laboratoire Takeda.

Le rabéprazole : il a été mis en vente sous le nom de Pariet® par le laboratoire Janssen Cilag en 1998.

L'ésoméprazole : dernière molécule à avoir été mise sur le marché en 2000 sous le nom d'Inexium® par le laboratoire AstraZeneca. Il est l'énantiomère S de l'oméprazole et possède la même activité, sa mise sur le marché ayant fait suite à l'expiration du brevet du Mopral®.

	Pleine dose	Demi-dose	Galénique	Grossesse	Enfant	Classe ATC
Oméprazole (Mopral®)	20mg	10mg	Per os et IV	oui	> 1 an > 10kg	A02BC01
Lansoprazole (Ogast® / Lanzor®)	30mg	15mg	Per os	oui	non	A02BC03
Pantoprazole (Eupantol®/ Inipomp®)	40mg	20mg	Per os et IV	déconseillé	> 12 ans	A02BC02
Rabéprazole (Pariet®)	20mg	10mg	Per os	non	non	A02BC04
Ésoméprazole (Inexium®)	40mg	20mg	Per os et IV	oui	> 12 ans	A02BC05

Figure 1 : Récapitulatif des IPP sur le marché

2. Mode d'action des IPP :

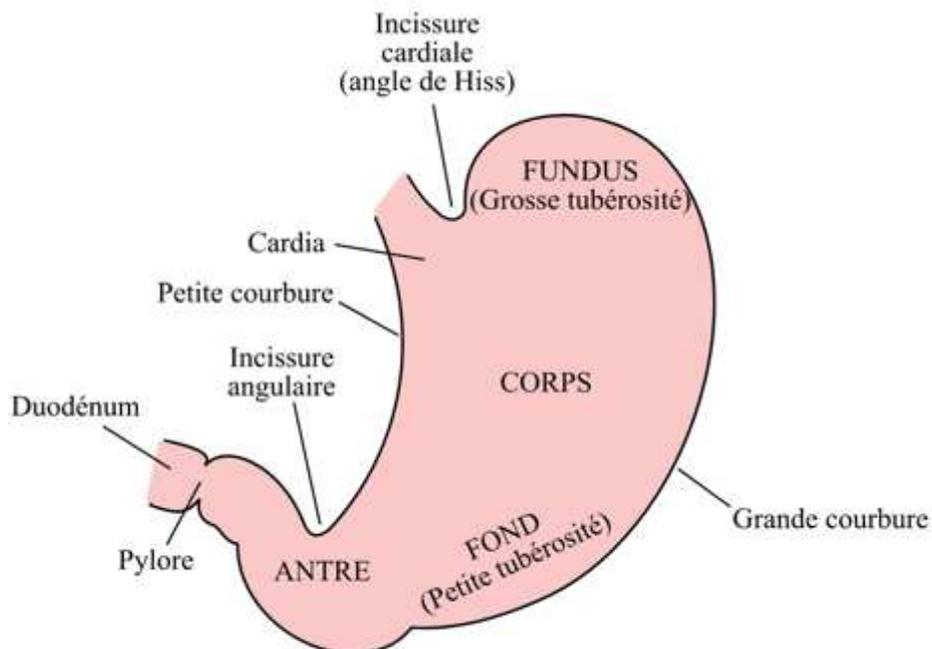


Figure 2 : Schéma anatomique de l'estomac (schéma libre de droits)

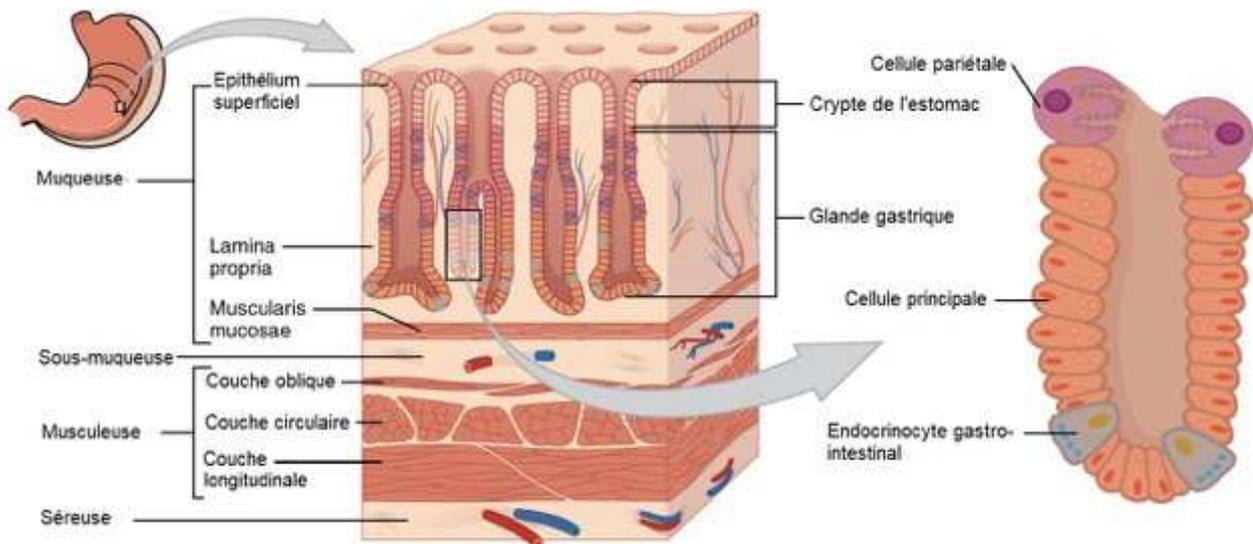


Figure 3 : Histologie de l'estomac (3)

2.1. Les cellules gastriques :

L'estomac est composé de 5 types de cellules : les cellules pariétales, les cellules principales, les cellules à mucus, les cellules neuroendocrines gastriques et les cellules enterochromaffines like.

2.1.1. Les cellules pariétales (ou cellules bordantes) sont celles qui comportent l' H^+/K^+ ATPase. Elles sécrètent l'acide chlorhydrique qui donne son pH acide à l'estomac, oscillant entre 1 et 5 selon les phases de digestion. Elles sécrètent également le facteur intrinsèque, glycoprotéine intervenant dans la captation puis l'absorption de la vitamine B12 au niveau de l'iléon terminal.

2.1.2. Les cellules principales sécrètent le pepsinogène qui est le précurseur de la pepsine, enzyme protéolytique.

2.1.3. Les cellules à mucus sécrètent le mucus responsable de la formation de la couche protectrice des cellules de la paroi gastrique.

2.1.4. Les cellules neuroendocrines gastriques (ou cellules G) sont responsables de la sécrétion de la gastrine après stimulation par le système parasympathique et les peptides gastriques. La gastrine sera par la suite responsable de la sécrétion de l'acide chlorhydrique par les cellules pariétales après interaction avec les récepteurs H₂.

2.1.5. Les cellules enterochromaffines like (ou ECL) sont responsables de la sécrétion d'histamine après avoir elles-mêmes été stimulées par la gastrine.

2.2. La pompe à protons :

2.2.1. Physiologie :

Les IPP agissent au niveau de la pompe à protons, protéine transmembranaire siégeant notamment au niveau de la membrane sécrétoire de la cellule pariétale gastrique. La pompe à protons ou H⁺ K⁺ ATPase a été découverte en 1973 (4) puis son rôle dans l'acidité gastrique a été démontrée notamment par les travaux d'une équipe américaine dirigée par G. SACHS (5).

Afin d'être fonctionnelles, les H⁺/K⁺ ATPase doivent être exprimées au niveau de la membrane des cellules pariétales. Cette expression fait suite à différents mécanismes de stimulation:

- par le biais de l'activation parasympathique et la stimulation des récepteurs muscariniques (H₁).
- par la stimulation des récepteurs H₂ par le biais de l'histamine et de la gastrine (c'est à ce niveau qu'agissent les anti-acides H₂).

L' H⁺/K⁺ ATPase hydrolyse pour fonctionner l'ATP. Son mécanisme consiste en l'échange d'un ion K⁺ contre un proton H⁺ qui va se retrouver sécrété au niveau de la lumière de l'estomac. Le gradient potassique nécessaire est obtenu via les N/K ATPase.

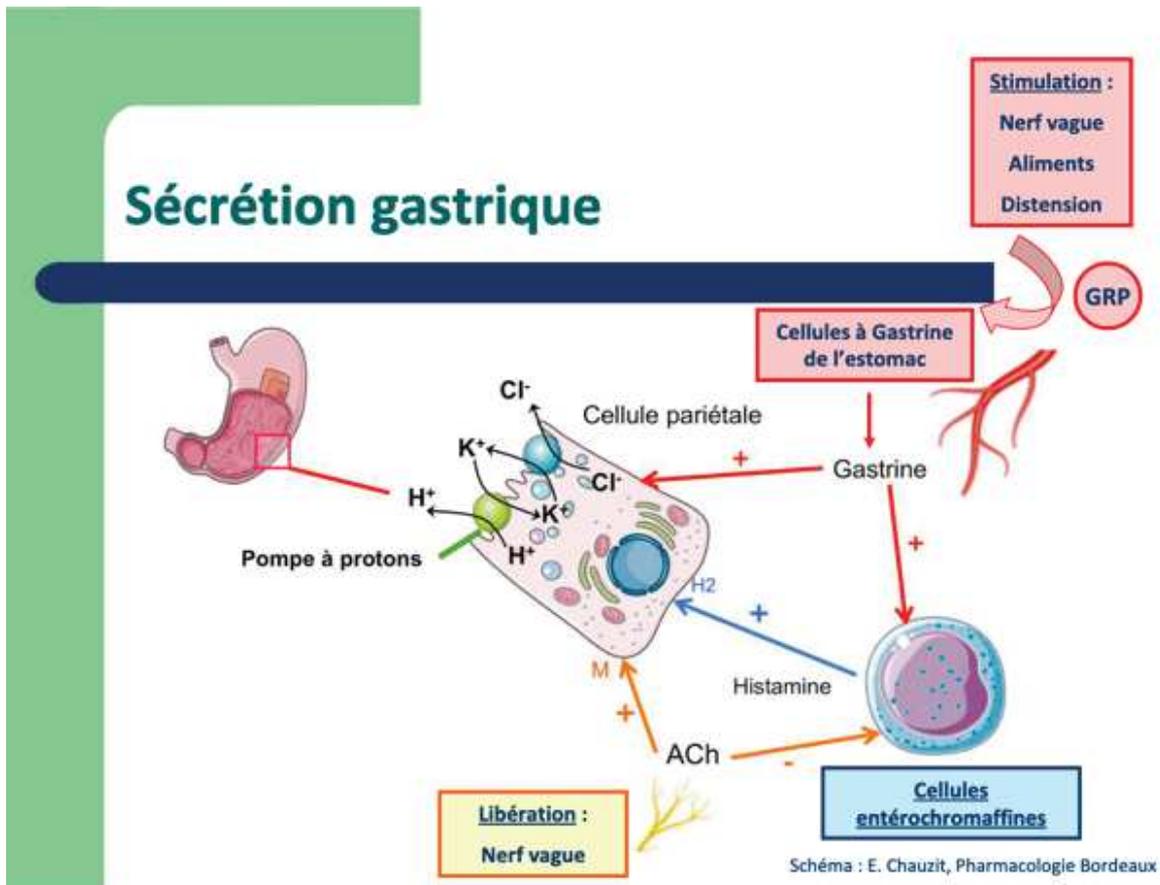


Figure 4 : Mécanismes de la sécrétion gastrique

(Schéma d'Emmanuelle CHAUZIT, CHU BORDEAUX, Pharmacologie)

2.2.2. Pharmacodynamie des IPP :

Les IPP sont des bases faibles, qui pour être actives, nécessitent une protonation en milieu acide ($\text{pH} < 4$). Pour être efficaces les IPP doivent subir cette protonation au niveau des micro-canaux des cellules pariétales. Le pH dans l'estomac pouvant être proche de 1 les IPP s'y retrouvent sous forme ionisée et métabolites actifs mais ne pouvant plus atteindre les micro-canaux de l' H^+/K^+ ATPase.

Pour être efficaces ils sont administrés sous forme gastro-résistantes afin d'être absorbés au niveau de l'intestin grêle, notamment de l'iléon.

La concentration des IPP au niveau de la paroi gastrique y devient rapidement très importante, estimée à environ 1000 fois celle au niveau plasmatique.

La protonation subie par l'IPP au niveau de la paroi de la cellule pariétale conduit à la formation de sulfénamides tétracycliques qui sont la substance active. Ces molécules vont lors du passage d'un

proton H⁺ au niveau de l'H⁺/K⁺ ATPase former des ponts disulfures de nature covalente et donc irréversible ou presque.

Ce mode d'action permet aux IPP d'avoir une durée d'efficacité supérieure à leur demi-vie plasmatique qui est de l'ordre de 1 à 2 heures contre une demi-vie de renouvellement des H⁺/K⁺ ATPase comprise entre 18 et 24h (6). L'efficacité maximale, liée notamment à la resynthèse de nouvelles pompes à protons dans le temps, serait obtenue en 3 à 5 jours et atteindrait environ 80% d'inhibition des pompes à protons(7)(6). Par conséquent, leur effet n'est pas immédiat.

Il est conseillé d'administrer les IPP environ 30 minutes avant la prise alimentaire (8), de préférence le matin, moment où les pompes à protons sont le plus exprimées après la nuit et un jeun prolongé (9)(10).

Dans le cadre d'une utilisation dite « pleine dose », il serait plus intéressant pour une efficacité maximale de répartir l'IPP en deux doses quotidiennes plutôt qu'une seule importante, ceci compte-tenu de la forte concentration obtenue au niveau de la paroi gastrique lors d'une prise ainsi que de la demi-vie courte des IPP. De préférence 30 minutes avant le petit déjeuner et 30 minutes avant le souper (11).

Concernant le métabolisme des IPP les 5 molécules sur le marché sont principalement métabolisées au niveau hépatique (12) par les iso-enzymes CYP2C19 et (dans une moindre proportion) CYP3A4 du cytochrome P450. Le rabéprazole semble être le moins dépendant du cytochrome P450 (13).

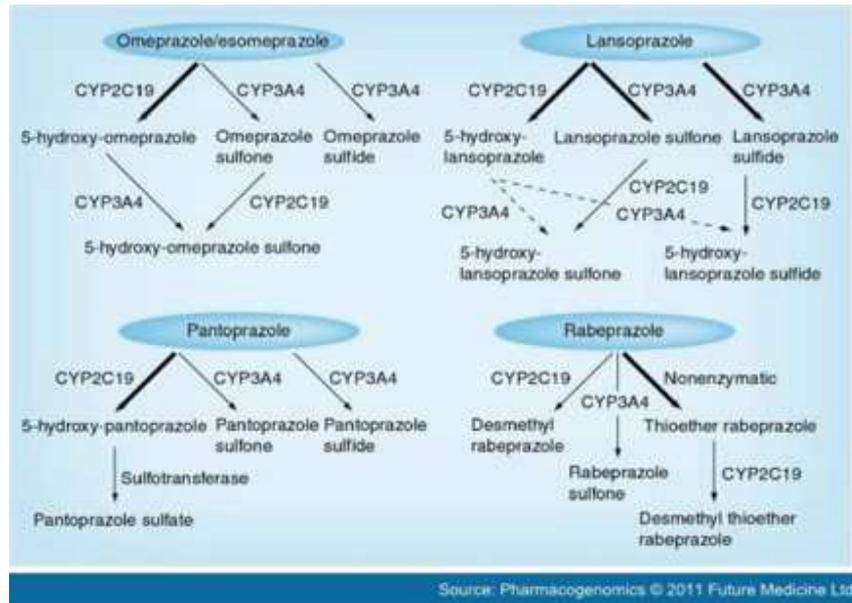


Figure 5 : Voies de métabolisation des IPP (14)

3. Effets indésirables :

La tolérance des IPP est en général très bonne. C'est l'une des raisons pour laquelle son utilisation est très fréquente.

3.1. Effets indésirables à court terme :

Les principaux effets indésirables à court terme rapportés concernent principalement la sphère digestives (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, flatulences, constipation) et des céphalées (15).

Ces effets indésirables concerneraient moins de 5% des patients traités et avec une disparition rapide des symptômes à l'arrêt du traitement (16).

3.2. Effets indésirables à moyen/long terme :

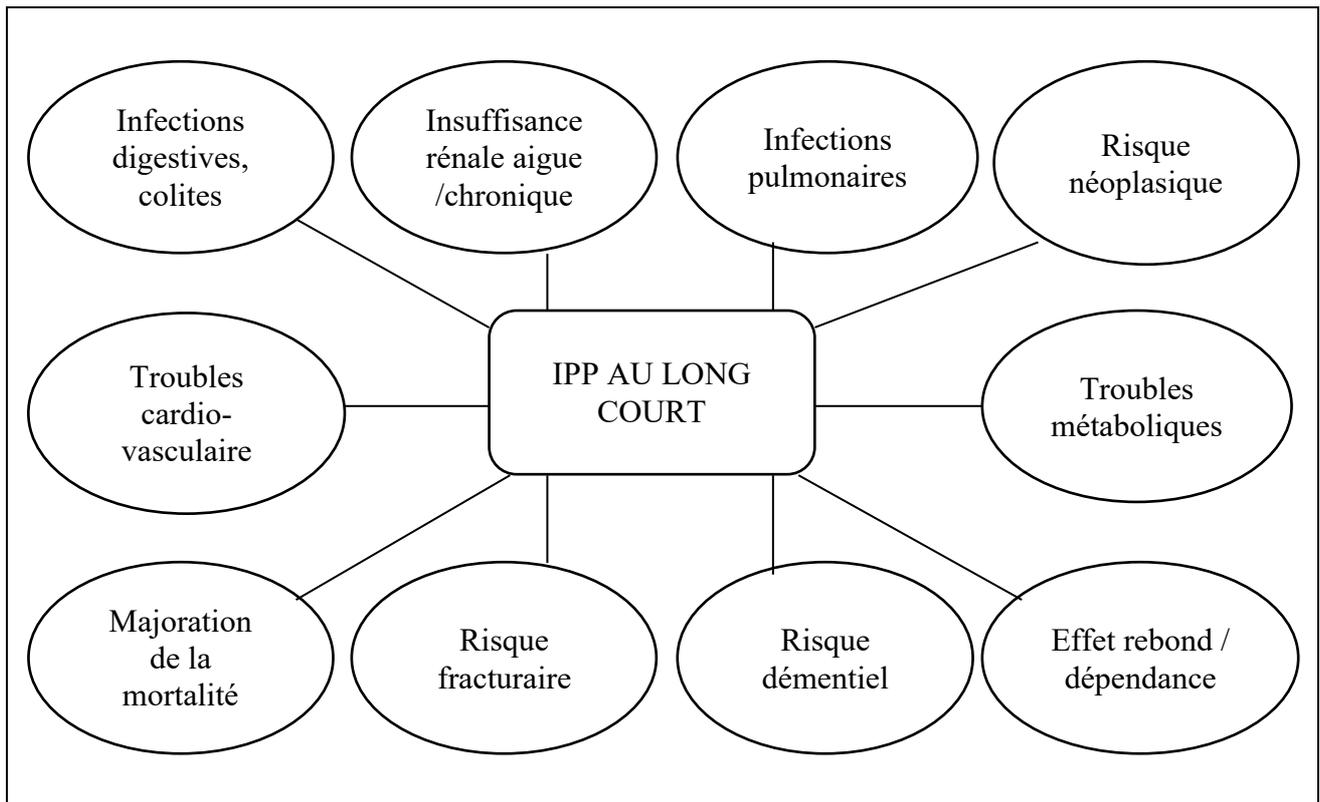


Figure 6 : Nombreux effets indésirables suspectés des IPP

3.2.1. Effets indésirables digestifs :

3.2.1.1. Infections bactériennes :

La prise d'IPP sur une période longue favoriserait les infections à *Clostridium difficile* (17), notamment avec un risque plus élevé chez les patients de plus de 80 ans selon une étude de cohorte de 2012 (18)(19). Le mécanisme serait lié à la modification des sécrétions gastriques, une hypochlorhydrie du tractus digestif, qui déstabiliserait la flore bactérienne intestinale en favorisant la prolifération de pathogènes.

Par le même mécanisme les infections à *Salmonella*, *Campylobacter* et *Shyella* seraient plus fréquentes, même chez l'enfant (20)(21)(22).

Chez le patient cirrhotique plusieurs études avançaient l'hypothèse que le déséquilibre de la flore bactérienne intestinale avec une possible pullulation augmentait le risque de surinfection du liquide

d'ascite (23). Ces différents résultats sont cependant remis en cause par une étude autrichienne de 2014 (24).

3.2.1.2. Colites microscopiques :

Les colites microscopiques sont de 2 types, lymphocytaire ou à collagène. Le tableau clinique s'exprime par des diarrhées chroniques ou récidivantes. Le diagnostic repose sur l'histologie suite à des biopsies réalisées lors d'un examen endoscopique, les examens radiologiques et l'aspect coloscopique étant normaux (25). Elles seraient secondaires à une réaction immunitaire anormale, son fonctionnement exact étant pour l'heure inconnu.

Il semblerait que l'incidence des colites microscopiques soit en augmentation sur les dernières années (25).

En 2018, une étude cas-témoin a mis en évidence un lien probable entre la prévalence des colites à collagènes et des colites lymphocytaires dans le contexte d'un traitement par IPP. Cette association était présente avec tous les IPP mais était encore plus importante sous lansoprazole (26).

Le traitement de première intention repose sur l'arrêt de l'IPP ou de tout autre médicament suspect (AINS, antidépresseur) et les symptômes évoluent bien sous budésonide dans la majorité des cas (27).

Il existe cependant un point à prendre en compte, la plupart des études sur ce sujet sont rétrospectives avec par conséquent un niveau de preuve pouvant être discuté.

3.2.2. Effets indésirables rénaux :

3.2.2.1. Insuffisance rénale aigüe :

Les IPP pourraient favoriser les néphrites interstitielles aigües (NIA), une des causes d'insuffisance rénale aigüe (IRA) estimée entre 15 et 27% selon les études (28). Le mécanisme serait immuno-allergique.

Selon une étude rétrospective les IPP pourraient être responsables d'environ 14% des NIA d'origine médicamenteuse (29). Le niveau de preuve est cependant faible et les NIA causées par les IPP seraient rares.

Le rôle des IPP dans les IRA reste donc discuté. Cependant d'autres études iraient dans ce sens. Une étude cas-témoins portant sur une cohorte de 500 000 patients et ayant débuté un traitement par IPP retrouvait un risque significativement accru de développer une NIA (30).

En dehors de la NIA, les IPP favoriseraient les IRA toutes causes confondues selon une étude qui retrouvait un lien significatif entre utilisation d'IPP et IRA (31). Une autre étude (méta-analyse) portant sur 7 études observationnelles (5 études de cohorte et 2 cas-témoins) retrouvait également un lien entre utilisation d'IPP et IRA avec une majoration de risque pouvant aller jusqu'à 61% (32).

3.2.2.2. Insuffisance rénale chronique

Outre un rôle des IPP dans l'IRA, il se discute de plus en plus un rôle dans l'insuffisance rénale chronique (IRC). Plusieurs études tendent en ce sens.

Une première étude concernant 10 000 patients suivis plusieurs années montre un risque accru de survenue d'IRC chez les utilisateurs d'IPP au long court allant de 35 à 76% (33).

Une seconde étude de cohorte concernant près de 250 000 patients retrouve une majoration de risque moindre de survenue d'IRC mais tout de même estimée entre plus 16 à 29%. Ce risque serait corrélé à la dose d'IPP reçue (33).

Une troisième étude de cohorte concernant elle près de 150 000 patients chez qui un IPP ou un anti-H2 a été introduit va dans le même sens. Elle retrouve un risque accru significatif d'IRC de 20 à 30% chez les patients sous IPP par rapport à ceux sous anti-H2. Le risque serait proportionnel à la durée du traitement (34).

Des résultats similaires ont également été retrouvés par une étude cas-témoins réalisée à Taiwan (35), sous couvert de biais possibles dans ce type d'étude.

Le mécanisme qui pourrait expliquer ces résultats n'est pas connu. Conséquence de plusieurs épisodes de NIA avec récupération rénale partielle, conséquence d'une modification de la flore intestinale et conséquence d'une hypomagnésémie chronique font partie des hypothèses avancées.

Il n'y a donc pas de preuve formelle reliant les IPP aux insuffisances rénales compte-tenu du type d'études réalisées, mais si l'on prend en compte l'importance des prescriptions d'IPP cela doit amener à la prudence.

3.2.3. Effets indésirables respiratoires :

Tout comme au niveau digestif, il existe un doute sur une prévalence plus importante de pneumopathies bactériennes communautaires et nosocomiales chez les patients traités par IPP (17)(36), également chez les enfants (20).

Une étude américaine rétrospective retrouvait une plus grande prévalence de pneumopathies nosocomiales chez les patients mis sous IPP en prévention de l'ulcère de stress par rapport à ceux sous anti-H2 (37).

Le mécanisme favorisant serait lié à l'augmentation du nombre de bactéries au niveau de l'estomac, notamment des anaérobies (38). Par un phénomène de micro-inhalation bronchique, l'arbre bronchique se retrouverait contaminé (39)(36).

Comme pour les autres effets indésirables imputés aux IPP, certaines études appellent à la méfiance concernant les résultats et invoquent de nombreux biais potentiels (40).

3.2.4. Effets indésirables cardio-vasculaires :

Une fois encore différentes études contradictoires sur le rôle des IPP dans la survenue d'évènements cardio-vasculaires existent.

Les premières évoquent une interaction entre les IPP et le clopidogrel qui, par un phénomène d'inhibition compétitive au niveau du CYP450 entre les deux, provoquerait une moindre efficacité du clopidogrel (ce point sera évoqué dans le paragraphe sur les interactions médicamenteuses) (41).

Une étude de 2015 mettait en évidence la majoration du risque de survenue d'évènements cardio-vasculaires chez les patients de plus de 75 ans sous IPP (42). Une des hypothèses serait que les patients sous IPP avaient des antécédents cardio-vasculaires lors desquels un IPP aurait été introduit, notamment en prévention de l'ulcère de stress. Les IPP ne seraient donc pas responsables à proprement parler des nouveaux évènements survenant dans un contexte cardio-vasculaire déjà fragile avant leur introduction.

En 2010, une publication évoquait à partir du cas de quatre patients un potentiel risque d'arythmie cardiaque liée aux IPP (43). Cette idée a été reprise lors d'une autre étude qui liait ce risque majoré à la possible hypomagnésémie secondaire au traitement par IPP (44).

3.2.5. Malabsorption et métabolisme :

3.2.5.1. Carence en vitamine B12 :

Les IPP, par la génération d'une hypochlorhydrie et d'une gastrite atrophiante, modifieraient l'absorption de la vitamine B12 en empêchant sa dissociation des protéines alimentaires sous l'action du suc gastrique et de la pepsine et créeraient une carence, la vitamine B12 ne pouvant plus se lier au facteur intrinsèque qui est nécessaire pour absorption au niveau de l'iléon (45)(46)(47). En l'absence de cette liaison au facteur intrinsèque, la vitamine B12 se retrouve catabolisée par les bactéries intestinales.

Une étude de 1994 a avancé une absorption de la vitamine B12 passant de 3,2% à 0,9% sous oméprazole 20mg et une absorption passant de 3,4% à 0,4% sous oméprazole 40mg. Les auteurs avançaient également qu'un traitement de longue durée était associé à une baisse des taux moyens de vitamine B12 chez 46% des patients sans répercussion clinique. Chez 10% d'entre eux les taux étaient pathologiques (48).

Une étude de 2013 avance que tout comme les IPP, les anti-H2 seraient à risque de provoquer une carence en vitamine B12 (49).

D'autres études (également rétrospectives) retrouvent des résultats opposés et affirment que les IPP sont sans incidence sur les taux de vitamine B12 (50)(51).

Dans ce contexte avec suspicions, il semble intéressant de doser la vitamine B12 si un traitement par IPP devait être pris au long court afin de prévenir et corriger une éventuelle carence.

3.2.5.2. Hypo-magnésémie :

Les traitements par IPP pourraient engendrer des hypo-magnésémies (52) liées à la modification au long court (durée supérieure à un an) de la muqueuse digestive et de l'augmentation du pH (53)(54).

Des carences en magnésium ne s'améliorant pas malgré la supplémentation pendant un traitement par IPP, mais s'améliorant à l'arrêt de ce dernier ont fait suspecter ce lien. Ces hypo-magnésémies s'amélioreraient dans les deux semaines suivant l'arrêt des IPP (55)(56).

Il semblerait que ces hypo-magnésémies ne seraient pas symptomatiques en l'absence de facteur aggravant ajouté (gastro-entérite aigüe, traitement par diurétique et digoxine notamment (57)).

L'hypo-magnésémie devrait être évoquée, recherchée et traitée chez les patients prenant un traitement par IPP et présentant des symptômes évocateurs (troubles du rythme cardiaque, crise de tétanie, convulsions ou gêne musculaire, vomissements importants, asthénie intense). Bien évidemment si l'arrêt de l'IPP est possible, il doit être envisagé.

3.2.5.3. Carence martiale :

La carence martiale consécutive à un traitement par IPP est controversée et il existe peu d'études à son sujet. L'acidité gastrique joue un rôle dans la dissociation du fer non héminique (ou fer ferrique), des complexes alimentaires (principalement les végétaux et produits laitiers) et permet la réduction du fer ferrique en fer ferreux soluble et donc absorbable.

Une étude cas-témoins américaine de 2016 mettait en avant que l'utilisation d'IPP sur une durée supérieure à 2 ans engendrait un risque accru de carence martiale, principalement chez les patients jeunes et chez les femmes (58). Compte tenu des deux types de fer (fer héminique présent

principalement dans la viande et le poisson et le fer non héminique) présents dans l'alimentation, ces carences sous IPP toucheraient préférentiellement les populations aux apports faibles et aux stocks en fer faibles mais non celles avec des apports suffisants.

Une autre étude réalisée avec des patients traités au long court pour un syndrome de Zollinger-Ellison retrouve des données contradictoires (59).

Ce phénomène n'étant pas démontré et de plus ne concernant que peu de patients, il ne semble pas nécessaire de contrôler régulièrement le bilan martial chez les patients sous IPP sauf en présence de la survenue d'une anémie.

3.2.5.4. Hyponatrémie :

Cet effet indésirable a été évoqué mais serait rare et à l'origine d'hyponatrémies modérées donc non symptomatiques et survenant principalement chez les patients de plus de 65 ans (60).

Il n'existe pas d'autre étude importante sur ce sujet mais des cas sont décrits dans la littérature (61)(62).

En dehors d'une surveillance régulière chez les patients âgés et à risque d'hyponatrémie notamment médicamenteuses (diurétiques, ISRS, carbamazépine, lamotrigine, lévétiracétam) il ne semble pas nécessaire vu ces données de la contrôler chez tous les patients sous IPP.

3.2.6. Effets indésirables osseux :

Les différentes études réalisées sur le lien possible entre IPP et majoration du risque fracture sont contradictoires. Certaines affirment avec certitude qu'il y a un sur-risque (46)(63). Cette majoration n'existerait pas avec la prise d'anti-H2 (64).

Le mécanisme provoquant ce risque accru serait lié à une malabsorption du calcium secondaire à l'élévation du pH qui empêcherait l'ionisation du calcium à partir de sels de calcium qui sont insolubles et donc inabsorbables (65).

Un autre mécanisme envisagé concernerait une interférence avec la résorption osseuse au niveau de la sécrétion acide des ostéoclastes (via une interférence possible des pompes à protons de ces derniers appelées vacuolar H⁺ ATPase) avec une possible diminution du renouvellement osseux (66)(67)(68). Le risque fracturaire augmenterait avec la durée d'exposition et la dose d'IPP (69), jusqu'à 2,6 fois (sous IPP à pleine dose pendant plus d'un an) pour le risque de fracture du col du fémur selon une étude rétrospective britannique portant sur plus de 135 000 patients (65). Sous faible dose d'IPP le risque serait moindre, entre 1,2 et 1,6 fois plus important.

Il existe une autre étude de 2008, elle aussi rétrospective et portant sur 15 792 cas de fracture dans un contexte d'ostéoporose. Les résultats ont montré que pour une durée d'exposition aux IPP inférieure à 7 ans, il n'existait pas majoration du risque fracturaire sauf pour la fracture de la hanche qui était majorée après 5 années d'expositions (risque majoré de 1,62 fois) (70).

Au milieu de ces études rétrospectives, il en existe une prospective publiée en 2010 et portant sur l'étude du risque fracturaire de plusieurs sites chez des femmes ménopausées (plus de 160 000 femmes). Elle a mis en évidence une légère majoration du risque (compris entre 1,25 et 1,47) des fractures de la colonne vertébrale, de l'avant-bras ou du poignet mais pas au niveau de la hanche (71).

D'un autre côté, il existe également des études qui ne retrouvent pas de lien entre la prise d'IPP et le risque fracturaire. Une méta-analyse incluant 4 études de cohortes et 6 études cas-témoins (72) évoquait la possibilité d'un tel lien mais dans une faible mesure et surtout sans cause à effet entre la dose d'IPP et la durée du traitement.

Les opposants à l'idée que les IPP jouent un rôle dans l'ostéoporose et le risque fracturaire avancent le fait que l'ostéoporose est multifactorielle et que par conséquent il existe de nombreux facteurs à prendre en compte avant de pouvoir affirmer ce lien, facteurs pouvant être à l'origine de nombreux biais dans les études rétrospectives (73).

Dans le contexte actuel des connaissances, il semble donc que la prudence voudrait que l'on évite la prescription d'IPP chez les patients ostéoporotiques ou à risque de le devenir. Si un IPP est prescrit,

il faudrait en théorie veiller à l'absence notamment de carence en vitamine D et en calcium. Le cas échéant, une supplémentation s'impose avec concernant le calcium une préférence pour des sels de calcium sous forme soluble afin de contrer les potentiels effets de l'hypochlorhydrie sur la ionisation du calcium et de son absorption.

3.2.7. Risque néoplasique :

Le risque de majoration de cancer gastrique sous IPP est suspecté mais n'est pas clairement établi (74)(75).

Cela fait notamment suite à des études réalisées sur le rat avec comme hypothèse une modification et des remaniements de la muqueuse gastrique liés à la baisse chronique d'acidité (76)(77).

Une étude avait comparé le risque de survenue sur plusieurs années de lésions cancéreuses ou précancéreuses entre deux groupes : l'un ancien subit une chirurgie anti-reflux et l'autre un traitement par IPP. Aucune différence significative n'a été constatée (78).

Cependant deux études plus récentes de 2017 vont à l'encontre des précédents constats et suggèrent tout de même un risque accru de néoplasie gastrique sous IPP (79)(80).

Une étude avec l'oméprazole a quant à elle mis en évidence un lien potentiel entre cancer des voies biliaires (cholangiocarcinome) et les IPP (81), et une autre la majoration du risque de cancer œsophagien lié au reflux biliaire alcalin non atténué par l'acidité gastrique (76).

Le rôle de l'infection à *Helicobacter pylori* dans la survenue de néoplasie gastrique liée à l'atrophie de la muqueuse est lui démontré (82), cela pourrait constituer un biais dans le rôle incriminé aux IPP compte tenu du fait que ces derniers interviennent dans le traitement (83).

Il a également été évoqué le fait que les IPP provoquent une hypergastrinémie pouvant majorer le risque de tumeur gastrique. Il semblerait cependant que ce soit l'accumulation de plusieurs facteurs qui pourrait y aboutir et non l'hypergastrinémie isolée (84).

Enfin une étude s'est intéressée au cas du cancer colorectal sous IPP, aucun lien reliant les deux n'a pu être établi (85).

3.2.8. Risque démentiel :

Selon une première étude publiée en 2013 réalisée sur des souris, le lansoprazole interférerait au niveau des cellules microgliales cérébrales qui comportent des pompes à protons. Ces cellules interviennent dans la destruction des plaques protéiques β -amyloïde (86). Or l'accumulation des plaques de protéines β -amyloïdes sont un des mécanismes de la maladie d'Alzheimer. Par ces interférences supposées les IPP pourraient majorer cette accumulation et par conséquent favoriser la survenue d'une maladie d'Alzheimer, comme le suggère une publication de 2010 (87). Aucune étude chez l'homme concernant cette hypothèse n'a été publiée pour le moment.

Deux études allemandes renforcent les soupçons de non-innocuité des IPP au long court sur le risque de survenue d'états démentiels. S'agissant cependant d'études de cohorte, la possibilité de l'existence de facteurs de confusions à l'origine de biais doit être prise en compte.

La première étude (rétrospective) a consisté en l'étude des dossiers médicaux de 3327 patients âgés de plus de 75 ans. Selon les chiffres obtenus, la prise d'IPP sur une période prolongée était associée à un risque de démence (toutes démences confondues) supérieur de 38% par rapport aux patients n'en prenant pas (88).

La seconde étude (prospective) s'est intéressée à l'étude des données médicales de 73 629 patients (indemnes de démence dans les données initiales) issues d'un grand assureur allemand, avec un suivi de 2004 à 2011. Les résultats ont mis en évidence un risque accru de 44% de survenue de démence chez les patients sous IPP par rapport à ceux n'en prenant pas (89).

Ces chiffres, s'ils devaient être confortés par d'autres études, pourraient être à l'origine d'un important enjeu de santé publique quand l'on sait que l'incidence des démences augmente (90), et du fait de la large utilisation des IPP.

Une revue de la littérature publiée en 2018 va dans le même sens. Elle conclut à l'association probable entre l'utilisation au long court des IPP et la survenue d'états démentiels (91).

3.2.9. Risque neuro-psychologique :

Outre l'idée d'une majoration du risque démentiel chez les personnes âgées traitées au long court par IPP, certains auteurs avancent également un risque de majoration des troubles neuro-psychologiques. Une étude de 2017 avance ainsi l'idée que la prévalence des syndromes dépressifs serait plus importante chez les personnes âgées de plus de 75 ans sous traitement par IPP (92).

Il existe également dans la littérature le cas d'une patiente de 55 ans, qui a développé dix jours après l'introduction d'un traitement par rabeprazole des symptômes psychiatriques tels qu'une confusion mentale, des épisodes d'anxiété et de terreurs nocturnes. Les symptômes ont été régressifs deux jours après l'arrêt du traitement (93). Il s'agit certes d'un cas isolé. Cependant il laisse suspecter l'existence, peut-être être rare, d'effets indésirables psychiatriques liés aux IPP.

Un autre rapport de cas, celui d'une patiente de 93 ans sans aucun antécédent psychiatrique, va également dans ce sens. Peu de temps après l'introduction d'un traitement par pantoprazole, elle a présenté un état confusionnel avec hallucinations auditives et visuelles. Là aussi les symptômes ont été rapidement régressifs à l'arrêt de l'IPP (94).

Il existe peu de publications sur ce sujet. La réalisation d'études plus larges serait intéressante, mais s'agissant d'effets indésirables possiblement rares, cela semble difficile à être mis en œuvre.

3.2.10. Effet rebond et dépendance :

L'un des critères qui rend difficile l'arrêt des IPP est lié à la possibilité de l'existence d'un effet rebond d'acidité au niveau gastrique avec une recrudescence de la symptomatologie ayant conduit à les prendre. Ce retour des symptômes (pyrosis, régurgitations...) est source de poursuite du traitement, notamment si le patient tolère bien l'IPP car il ne comprendrait pas pourquoi l'arrêter. L'on se retrouve face à une dépendance du patient comme lors d'un sevrage.

Ce rebond d'acidité serait dû à l'hypergastrinémie secondaire à l'hypochlorhydrie chronique provoquée par les IPP (95). Il a été décrit dès 1999 (96).

Une étude randomisée en double aveugle versus placebo a montré l'apparition de symptômes compatibles avec un rebond acide après un traitement par IPP de plus de 8 semaines, même chez les patients sans pathologie gastrique au moment de prendre l'IPP (97). Une étude similaire retrouvait des résultats comparables après quatre semaines de traitement par pantoprazole (95).

Lorsqu'un traitement par IPP arrive à la date d'échéance, il faut envisager son arrêt mais pas de manière brutale. Une décroissance progressive semble mieux tolérée, passage éventuel d'un traitement pleine dose à un traitement demi-dose sur plusieurs jours avant de ne le prendre plus qu'un jour sur deux et ainsi de suite. L'ajout d'un alginat de sodium ou d'un anti-H2 pendant la phase de sevrage est également une alternative (98).

Il existe cependant des auteurs et des critiques qui remettent en cause l'existence d'un possible effet rebond (99)(100), en critiquant notamment les méthodologies utilisées (101).

3.2.11. Majoration de la mortalité :

Une étude de cohorte américaine comprenant près de 350 000 patients suivis sur une durée médiane de 5,7 ans a été publiée en 2016. Les patients inclus étaient des nouveaux utilisateurs d'IPP et d'anti-H2. Après un ajustement sur l'âge et les comorbidités, l'étude a montré une augmentation de 25% de la mortalité des patients sous IPP par rapport à ceux sous anti-H2 (102). Comme dans toute étude de cohorte, en l'absence de randomisation, l'on ne peut exclure que des différences significatives entre les patients n'aient pas été prises en compte.

Cependant d'autres études ont retrouvé des résultats compatibles. Une étude de revue de la littérature, prenant en compte la mortalité toutes causes confondues à partir de 37 études, retrouvait une majoration significative de la mortalité chez les patients sous IPP par rapport aux patients qui n'en prenaient pas (103).

4. Interactions médicamenteuses :

Comme lors de toutes co-prescriptions, il peut y avoir des interactions entre les différents traitements. Les IPP peuvent interagir via la modification de leur absorption suite à la modification du pH gastrique soit au niveau de leur métabolisme via l'interaction avec les cytochromes. Pour rappel, les IPP sont majoritairement métabolisés par le cytochrome P450C19 et dans une proportion moindre par les cytochromes 3A4, 2D6 et 2C9.

4.1. Clopidogrel :

Le clopidogrel fait partie de l'un des médicaments les plus co-prescrits avec les IPP en prévention des gastralgies qui peuvent survenir sous clopidogrel, bien que cela ne soit pas dans l'AMM des IPP. Selon certaines études, il semblerait que cette association clopidogrel/IPP soit une mauvaise idée. En effet les IPP interféreraient dans le métabolisme du clopidogrel au niveau du cytochrome P450 par un phénomène d'inhibition compétitive, le clopidogrel étant une prodrogue qui nécessite une activation par les cytochromes P450 au niveau hépatique (principalement les P450 2C19, 3A4 et 1A2). Le pantoprazole serait l'IPP le moins métabolisé par le P450 2C19 (104).

Le clopidogrel serait donc moins efficace avec un risque accru de complication après un geste vasculaire (angioplastie, pose de stent) (105), supposition appuyée par une étude de 2010 qui mettait en évidence un risque de réhospitalisation après un infarctus plus important chez les patients sous clopidogrel plus un IPP que chez les patients qui prenaient uniquement du clopidogrel (106). Des résultats similaires ont été retrouvés par une autre étude, sauf lorsque le clopidogrel était associé au pantoprazole (107), à noter tout de même qu'aucun patient sous ésoméprazole n'avait été inclus. Une étude de 2010 allait également dans ce sens, mais reconnaissait que les patients qui étaient sous IPP étaient plus âgés, avaient plus de comorbidités et de co-prescriptions (108). Enfin une étude de 2009 concluait que ce risque d'interaction n'était pas prouvé avec le clopidogrel ni avec le prasugrel (étude financée par Daiichi Sankyo et les laboratoires Lilly) (109).

Une autre étude évoque, elle, que la résistance au clopidogrel serait plutôt la résultante de multiples facteurs et que les preuves que la seule association avec un IPP ne sont pas suffisantes pour déconseiller leur utilisation en présence d'une indication justifiée (110).

Dans la même optique, une étude de cohorte a démontré que le risque de survenue de saignements gastro-intestinaux chez les patients sous clopidogrel plus aspirine associées à un IPP est significativement moindre que chez les patients sans IPP (111). Une étude randomisée ne montrait pas de lien évident entre majoration du risque de survenue de complications cardio-vasculaires et l'utilisation de l'oméprazole avec le clopidogrel (112).

Par conséquent, quelle conduite tenir devant ces études contradictoires?

En cas de gastralgies sous clopidogrel après un geste d'angioplastie l'utilisation des anti-H2 pourrait être privilégiée, aucune interaction n'ayant à ce jour été démontrée (113). La deuxième solution avancée serait de ne pas prendre l'IPP et le clopidogrel au même moment mais de les décaler, compte tenu de leurs demi-vies respectives courtes (1 à 2 heures) afin de limiter une potentielle interaction. Le pantoprazole pourrait être privilégié par rapport aux autres IPP, son interaction semblant moindre. La meilleure solution semble encore être de temporiser l'utilisation concomitante d'anti-acide en l'absence de symptomatologie de la part du patient. A noter qu'en 2009 l'AFSSAPS (devenue ANSM en 2012) recommandait d'associer clopidogrel et IPP qu'en cas de nécessité absolue.

4.2. Autres interactions :

Comme lors de toutes utilisations concomitantes de plusieurs médicaments, l'on expose le patient à un risque lié aux interactions médicamenteuses. Avec un traitement par IPP il y aurait différents mécanismes d'interactions.

4.2.1. Inhibition des isoenzymes du cytochrome P450 :

Ce mécanisme serait à l'origine de la diminution de l'activité du clopidogrel (évoquée ci-dessus). Il aurait également pour conséquence une augmentation des taux plasmatiques du diazepam, des AVK, du méthotrexate, de l'escitalopram, de la clarithromycine, de la phénytoïne (114).

4.2.2. Modification de l'absorption digestive :

Ce mécanisme toucherait principalement la vitamine B12 (évoqué ci-dessus), certains anti-fongiques comme le ketoconazole ou l'itraconazole, le midazolam ou encore des antirétroviraux comme l'atazanavir ou le sofosbuvir (115) en diminuant leur absorption. A l'inverse, il existerait un risque d'augmentation de la digoxine.

4.2.3. Majoration des effets hyponatrémiants :

Ce risque serait principalement présent en cas de co-prescription avec les diurétiques, ISRS, carbamazépine, lamotrigine, lévétiracétam et les sulfamides hypoglycémiantes.

Classes thérapeutiques	Conduite à tenir	Consignes particulières
Anticancéreux		
Inhibiteurs de tyrosine kinase (bosutinib, cabozantinib, dabrafenib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, ibrutinib, lapatinib, pazopanib)		
Capécitabine		
Méthotrexate		
Anti-infectieux	1/ éviter la co prescription avec un IPP	posaconazole : privilégier les comprimés à la solution buvable
Antifongiques azolés (ketoconazole, itraconazole, posaconazole)		
Antiviraux - Anti VIH (atazanavir, rilpivirine, ledipasvir, neltegravir, saquinavir)	2/ utiliser des topiques anti-acides en respectant un délai de 2h	si nécessaire : IPP à 1/2 dose en même temps que l'anti-VHC
Antiviraux - Anti VHC (velpatasvir, ledipasvir)		
Immunosuppresseur	3/ si indispensable : réaliser un suivi rapproché de l'efficacité du traitement +/- dosage plasmatique	si nécessaire : augmentation de la dose de mycophénolate
Mycophénolate		
Tacrolimus		
Vitamines - Minéraux		
Calcium, Fer, Magnésium		
Vitamine B12		
Contraceptif		
Ulipristal		
Antiagrégant plaquettaire		Clopidogrel : privilégier pantoprazole
Clopidogrel, Dipyridamol		
Médicaments additionnant les effets indésirables avec ceux des IPP	Si indispensable : surveiller la survenue des effets indésirables	
Risque d'hyponatrémie		
• Diurétiques		
• SSRI, SNRI		
• Carbamazépine, ocarbazépine, lamotrigine, lévétiracétam		
Risque de colite		
• Pénicillines, CGL, macrolides, FQ, cotrimoxazole, clindamycine, vancomycine, métronidazole		
• Rifampicine		
• Anti-H2		
Risque néphrite interstitielle aigüe		
• AINS		
• β -lactames		
• Diurétiques		

Figure 7 : Principales interactions médicamenteuses des IPP (116)

RECOMMANDATIONS DE LA HAS ET INDICATIONS DES IPP

1. Indications des IPP :

Les IPP, au nombre de 5 molécules sur le marché, ont cinq indications principales (117):

- traitement du RGO et de l'œsophagite liée au RGO.
- prévention et traitement des lésions gastroduodénales secondaires à un traitement par AINS chez les patients à risque, à savoir les patients âgés de plus de 65 ans, avec antécédent d'ulcère et ceux prenant un traitement par antiagrégant plaquettaire ou un traitement par anticoagulant ou des corticoïdes.
- traitement des ulcères gastroduodénaux.
- éradication de l'infection à *Helicobacter pylori*.
- traitement dans le cadre du syndrome de Zollinger-Ellison.

INDICATIONS			Endoscopie préalable	DOSE	DUREE MAXI
RGO	typique (sans oesophagite, < 50ans, sans signes d'alarme)	traitement	Non	1/2 dose	4 semaines
		entretien -prévention récidives => uniquement en cas de rechute précoce et/ou fréquente		1/2 dose	SB
	avec oesophagite	traitement de cicatrisation * non sévère	Oui	1/2 dose	4 semaines
		* sévère		dose pleine	8 semaines
Lésions gastro- duodénales	dues aux AINS - corticoïdes	traitement	Oui	1/2 dose	8 semaines
		prévention chez le sujet à risque*	Non	1/2 dose	durée du tt par AINS
	dues à l'aspirine à faible dose	prévention si atcd ulcère non Hp**	Non		durée du tt par aspirine
Ulcère	éradication <i>Helicobacter pylori</i>		Oui	double dose	10-14 jours selon tt associé ****
	gastrique (sans Hp)	traitement	Oui	pleine dose	8 semaines
	duodéal (sans Hp)	traitement	Oui	pleine dose	4 semaines
	de stress	prévention chez le sujet à risque***	Non	plus faible dose efficace	au long cours
Autres	hémorragie digestive haute			se référer à protocole	
	syndrome de Zollinger Ellison		Oui	à adapter	au long cours
	Œsophage de Barrett		Oui	pleine dose	au long cours
Non Indications	dyspepsie fonctionnelle sans ulcère				
	hypertension portale				
	asthme				
	hoquet				
	pancréatite aigüe				
	douleurs abdominales aigües				
	toux chronique				
AMM / hors AMM pertinent			Hp : <i>Helicobacter pylori</i>		

Figure 8 : Indications des IPP (116)

2. Non-indications des IPP :

Aucun des IPP n'a d'indication officielle (donc pas d'AMM) dans le traitement de :

- Syndrome dyspepsique fonctionnel sauf en présence d'un RGO associé.
- Prévention des ulcères gastroduodénaux liés aux AINS chez les patients non considérés comme étant à risque.
- Traitement des manifestations isolées compatibles avec un RGO à savoir les symptômes ORL, la toux chronique, l'asthme, les douleurs thoraciques d'étiologie non cardiaque. Le traitement d'épreuve ne doit pas être utilisé.

3. Recommandations de la HAS et AMM :

Avant toute chose, il faut noter que la HAS lors de sa réévaluation de 2009 n'a pas mis en évidence de différence d'efficacité cliniquement significative entre les différents IPP. Il en est de même pour les effets indésirables des IPP. Elle recommande donc de privilégier « la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins » (118).

En théorie la prescription d'IPP ne peut se faire sans endoscopie préalable que dans deux situations cliniques : (116).

- en cas de reflux gastro-œsophagien typique au moins hebdomadaire chez un patient de moins de 60 ans, sans signe d'alarme (dysphagie, anémie, hémorragie, amaigrissement)
- en prévention des lésions induites par les AINS chez des malades de plus de 65 ans ou ayant des facteurs de risque.

3.1. Traitement du RGO et de l'œsophagite liée au RGO :

3.1.1. RGO :

Les 5 IPP ont l'AMM dans cette indication.

Le traitement de référence est la demi-dose pendant 4 semaines (pleine dose autorisée pour le lansoprazole et l'oméprazole en cas de réponse insuffisante).

Si nécessité d'un traitement au long terme, il est recommandé d'opter pour un traitement à la demande.

3.1.2. Cicatrisation de l'œsophagite par RGO :

Les 5 IPP ont l'AMM dans cette indication.

Il est recommandé d'opter pour un traitement pleine dose pendant 4 à 8 semaines selon l'évolution.

3.1.3. Entretien et prévention des œsophagites par RGO :

Les 5 IPP ont l'AMM dans cette indication.

Les recommandations indiquent d'utiliser la dose minimale efficace sauf pour l'ésoméprazole qui doit être utilisé à demi-dose et le pantoprazole à pleine dose si contexte de récurrence.

3.2. Prévention et traitement des lésions gastroduodénales liées aux AINS :

3.2.1. Prévention chez les patients à risque :

Les IPP ayant l'AMM dans cette indication sont l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole et l'ésoméprazole. Le rabéprazole n'a pas l'indication dans ce domaine. Le traitement préventif doit être arrêté en même temps que l'AINS.

L'oméprazole sera utilisé à pleine dose.

Le lansoprazole, le pantoprazole et l'ésoméprazole le seront à demi-dose.

3.2.2. Traitement des lésions gastroduodénales liées aux AINS :

Les IPP ayant l'AMM dans cette indication sont au nombre de 3 : l'oméprazole, le lansoprazole et l'ésoméprazole. Le pantoprazole et le rabéprazole n'ont pas d'indication dans ce domaine.

L'oméprazole et le lansoprazole seront utilisés à pleine dose.

L'ésoméprazole sera utilisé à demi-dose.

3.3. Traitement de l'ulcère gastrique et duodéal sans *Helicobacter pylori* :

Les IPP ayant l'AMM dans cette indication sont au nombre de 4 : l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole. L'ésoméprazole n'a pas l'AMM dans cette indication.

Dans l'ulcère gastrique et l'ulcère duodéal l'IPP sera employé à pleine dose, seule la durée du traitement variera selon l'IPP utilisé.

3.3.1. Ulcère gastrique :

- lansoprazole et pantoprazole pendant 4 à 8 semaines
- oméprazole pendant 4 à 6 semaines
- rabéprazole pendant 6 à 12 semaines

3.3.2. Ulcère duodéal :

- oméprazole, pantoprazole et lansoprazole pendant 4 semaines
- rabéprazole pendant 4 à 8 semaines

Le seul IPP à avoir l'AMM pour le traitement d'entretien au long court de l'ulcère duodéal est l'oméprazole, à dose minimale efficace après un échec d'un traitement par anti-H2.

3.4. Traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* et ulcère associé :

En associant avec l'antibiothérapie adaptée, les 5 IPP ont l'AMM dans cette indication.

Les recommandations de 2009 étaient basées sur un traitement par antibiotiques et IPP de 7 jours, durée ramenée de 10 à 14 jours, selon le protocole, en 2017 (119).

L'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole seront utilisés à pleine dose matin et soir. L'ésoméprazole sera lui utilisé à demi-dose matin et soir.

Après le traitement antibiotique l'IPP sera poursuivi à pleine dose une fois par jour en cas d'ulcère duodéal compliqué ou associé à un traitement par AINS, corticoïdes ou antiagrégant plaquettaire,

pendant 3 à 7 semaines selon la symptomatologie et la taille initiale de l'ulcère. Il en est de même pour l'ulcère gastrique, qu'il soit compliqué ou non.

Dans le cas d'une éradication impossible, un traitement par oméprazole sera poursuivi à dose minimale efficace, le seul à avoir l'AMM dans cette indication.

En cas d'infection à *Helicobacter pylori* sans ulcère, l'IPP sera arrêté en même temps que les antibiotiques.

Le contrôle de l'éradication devra systématiquement être fait 4 semaines d'après l'arrêt des antibiotiques et au moins 2 semaines après l'arrêt de l'IPP, le test de référence étant le test à l'urée marquée (119).

3.5. Syndrome de Zollinger-Ellison :

Cette maladie est rare avec une incidence de 1-2 / 1 000 000. Elle est définie comme une maladie peptique sévère avec ulcère et érosions œsophagiennes secondaires à une hypergastrinémie liée à un gastrinome responsable d'une hypersécrétion acide au niveau gastrique (120).

Sa prise en charge relève du spécialiste. Tous les IPP y ont une indication et sont en général prescrits à pleine dose avec au minimum deux prises par jour.

3.6. Prévention de l'ulcère de stress :

Les IPP sont souvent utilisés en milieu de réanimation et de soins intensifs pour prévenir l'ulcère de stress. Il n'y a pas d'indication à prescrire des IPP dans ce contexte en dehors de deux principaux facteurs de risque, à savoir une intubation supérieure à 48h et des troubles de la coagulation (thrombopénie, INR augmenté et TP abaissé) (116).

AUGMENTATION DES DÉLIVRANCES ET COÛT

1. Évolution du nombre de boîtes d'IPP délivrées en France :

Les IPP font partie des médicaments les plus prescrits et délivrés en France. Les 5 molécules existantes sur le marché sont toutes génériquées à l'heure actuelle.

La croissance des délivrances a été estimée à + 10% par an en France dans les années 2000.

Selon les chiffres de l'ANSM les ventes d'IPP ont augmentées de 27% entre 2010 et 2015 pour passer de 67 millions de boîtes en 2010 à 85 millions en 2015 (121). Ces chiffres concernaient 15 837 416 patients ayant eu au moins une délivrance dont 33,4% étaient âgés de plus de 65 ans (soit 5 292 364 patients) et 5,42% âgés de plus de 85 ans (soit 859 448 patients) (121).

Ces chiffres ne prennent en compte que les boîtes d'IPP remboursées par l'Assurance maladie. La consommation d'IPP est en réalité plus importante, certains étant vendus sans ordonnance (Pantozol Control® 20mg, Mopralpro® 20mg par exemple).

2. Coût des IPP pour la CPAM :

En 2005 le coût annuel pour l'Assurance maladie était estimé à 1 milliard d'euros pour les IPP soit environ 5,7% des dépenses de médicaments des officines de villes. En 2006 l'assurance maladie a pris des mesures passant notamment par l'incitation de l'usage des génériques du Mopral® et de rappel des bonnes pratiques permettant de freiner cette forte expansion (122).

Les chiffres de 2009 montraient que sur les 15,2 milliards d'euros remboursés par l'Assurance maladie au titre des médicaments, 678 millions étaient liés aux IPP (soit 4,46% des dépenses) (123).

En 2011 42,7 millions de boîtes d'IPP ont été remboursées par l'Assurance maladie pour un montant de 723 millions, dont 544 millions liés à des prescriptions de médecins généralistes.

Les derniers chiffres disponibles font état de dépenses estimées à environ 423 millions d'euros par an ces dernières années. Le coût annuel est donc moindre mais le volume annuel de boîtes dispensées augmente. Cette diminution de coût de remboursement est liée à la générication (124). En partant du constat que la population française est actuellement estimée à 67 064 000 personnes au 01/01/2020 (125) cela équivaut à un coût annuel pour la société de 6,31€ par Français.

Les chiffres de 2017 mettent en avant des usages inappropriés (sans précision d'âge des patients) avec plus de 190 000 patients ayant reçu sur 3 mois consécutifs une posologie totale mensuelle délivrée supérieure à la posologie maximale, ces seuls patients représentant un coût annuel de 22,6 millions d'euros. Idem plus de 66 800 patients se sont vu délivrer une posologie supérieure à la maximale sur 6 mois consécutifs, pour un coût estimé à 9,8 millions d'euros sur une année complète. Avec un seuil retenu de 5 patients minimum par médecin, ces mauvaises prescriptions concernaient 5506 prescripteurs pour les 3 mois et 1258 prescripteurs pour les 6 mois (124).

3. Coût journalier des IPP :

Le coût journalier a été calculé sur la base des génériques aux plus faibles prix publics unitaires sur la base des données du VIDAL. L'IPP au coût journalier le plus faible est l'oméprazole, les 4 autres IPP ont un coût identique. Grâce à la démocratisation des génériques, les prix ont baissés. A titre de comparaison en 2009, l'IPP le moins cher était le lansoprazole avec un coût journalier de 0,36€ en demi-dose et le plus cher était le rabéprazole pleine dose avec 1,35€ journalier (118).

	Demi-dose	Coût de traitement journalier
Lansoprazole	15mg	0,18€
Pantoprazole	20mg	0,18€
Oméprazole	10mg	0,14€
Ésoméprazole	20mg	0,18€
Rabéprazole	10mg	0,18€

	Pleine dose	Coût de traitement journalier
Lansoprazole	30mg	0,18€
Pantoprazole	40mg	0,18€
Oméprazole	20mg	0,15€
Ésoméprazole	40mg	0,18€
Rabéprazole	20mg	0,18€

Figure 9 : Coût journalier estimé en 2020

4. ROSP et IPP :

Afin de tenter de limiter ces prescriptions la ROSP intègre depuis 2019 un indicateur lié aux prescriptions d'IPP associées à un AINS avec un objectif cible <17% (mais cela ne concerne que les patients de moins de 65 ans).

POPULATION GÉRIATRIQUE, IATROGÉNIE ET IPP

1. Définition de la personne âgée :

Il n'y a pas à proprement parler un âge pivot qui ferait que l'on bascule dans la catégorie des personnes âgées. Dans la littérature les seuils retenus divergent. Pendant longtemps le seuil de 65 ans était retenu, mais semble de plus en plus obsolète si l'on prend en compte l'âge actuel de départ à la retraite mais aussi l'espérance de vie.

Dans un rapport du Centre d'Analyse Stratégique de 2010 trois catégories sont proposées (126) :

- Les seniors, dont l'âge est compris entre 50 et 75 ans, insérés dans la vie active, sociale ou économique.
- Les personnes âgées, dont l'âge est supérieur à 75 ans et dont l'état de santé commence à se dégrader avec un début possible de dépendance.
- Le grand âge, pour les personnes âgées de plus de 85 ans avec un état d'autonomie et une fragilité de plus en plus importante.

Bien entendu, dans chacune de ces catégories il peut y avoir d'importantes disparités, selon les pathologies acquises, le contexte social et économique.

2. Différentes catégories au sein des personnes âgées :

Comme évoqué ci-dessus il peut y avoir de fortes disparités au sein d'une même catégorie. Un classement en 3 catégories des personnes âgées, donc de plus de 75 ans, peut être fait (127) :

2.1. Les « too good » :

Les « too good » sont les personnes âgées en bonne santé. Ces personnes âgées peuvent souffrir de pathologies chroniques comme l'HTA, le diabète ou une dyslipidémie, mais bien équilibrées. Ce sont des patients autonomes et actifs avec une bonne qualité de vie. Ils représenteraient la majorité des personnes âgées, environ 60% (128).

2.2. Les « frail » :

Les « frail » sont les personnes âgées fragiles. Ces personnes âgées ne sont plus totalement autonomes mais pas encore dépendantes, c'est la catégorie intermédiaire entre les « too good » et les « too bad ». Elles se caractérisent par une diminution des capacités physiologiques. Les caractéristiques de ces patients s'orientant vers la dépendance sont reprises par les critères établis par le Dr Linda FRIED (gériatre). Les principaux critères sont la fatigue, la sédentarité, les difficultés à se déplacer avec réduction de la vitesse de marche, les troubles de la mémoire, la perte de poids involontaire (129). Cette catégorie regrouperait environ 30% des personnes âgées.

2.3. Les « too bad » :

Les « too bad » sont les personnes âgées dépendantes. Cette catégorie regroupe les personnes âgées avec d'importantes incapacités dans le cadre des actes de la vie quotidienne (se déplacer, manger, se laver, aller aux toilettes...). Elles sont le plus souvent en EHPAD ou confinées à domicile avec passages d'aides (infirmière, aide à la toilette et au ménage, portage de repas). Cet état de dépendance est rarement réversible car il est très souvent lié à des pathologies chroniques et évolutives (démences, séquelles d'AVC...). Dans l'idéal les patients ne devraient pas arriver dans cette catégorie. L'objectif du suivi de ces patients âgés et de la gériatrie est de les voir vieillir mais en limitant un maximum l'installation d'incapacités, sources de dépendance. Cependant cet objectif ne dépendrait pas seulement du système de santé du pays de résidence, mais serait plurifactoriel avec notamment un rôle important des facteurs socio-économiques (130).

3. Évolution de la population âgée en France :

L'étude de la démographie française montre un accroissement certain de la population âgée.

Lors du dernier recensement réalisé en France métropolitaine les personnes âgées de plus de 75 ans représentaient 19,6% de la population, soit 9,2 millions de personnes (131). Leur part a augmenté de 2,4 points en vingt ans, entre 1998 et 2018.

Si l'on en croit les projections de l'INSEE, ce chiffre pourrait atteindre les 11,5 millions de personnes à l'horizon 2040 si les tendances démographiques actuelles se poursuivent.

Concernant l'espérance de vie à la naissance, les chiffres provisoires pour 2019 sont de 85,7 ans pour les femmes et 79,7 ans pour les hommes. Une autre donnée intéressante est l'espérance de vie à 65 ans qui est de 19,6 ans pour les hommes et de 23,5 pour les femmes (132).

Toujours dans l'optique où les données actuelles se vérifieront dans le futur, l'on devrait observer un lissage des différentes classes d'âges à l'horizon 2070, voir figures ci-dessous (132).

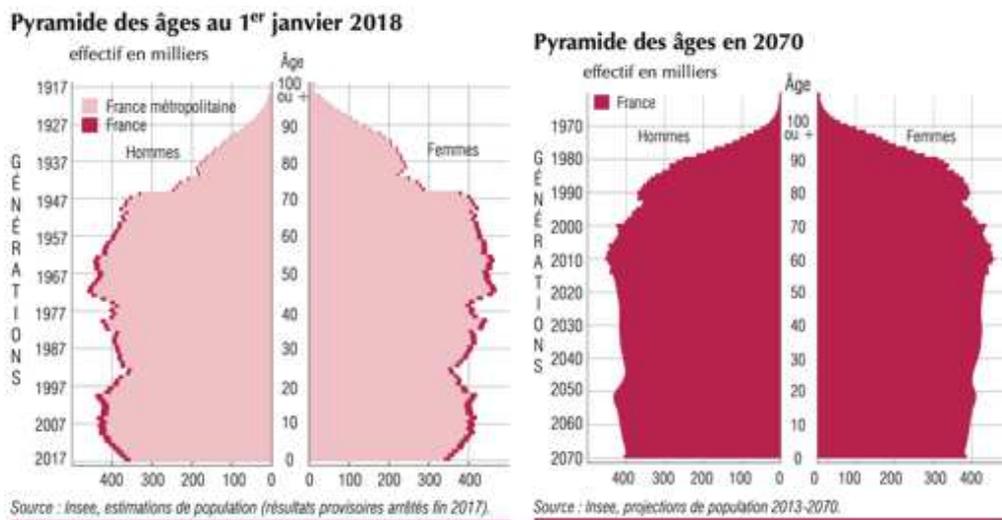


Figure 10 : Pyramides des âges au 1^{er} janvier 2018 et projection en 2070, source INSEE

4. Iatrogénie chez le sujet âgé :

4.1. Définition de la iatrogénie :

La iatrogénie médicamenteuse peut être définie comme l'ensemble des effets indésirables survenant dans les suites d'une prise médicamenteuse (une ou plusieurs molécules). Le terme de iatrogénie provient du grec « Iatros » pour médecin et « genos » pour causes ou origines. Une traduction pourrait être « ce qui est provoqué par le médecin ».

L'OMS a donné une définition de la iatrogénie en 1969 : « toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement ».

4.2. Causes de iatrogénie médicamenteuse :

La iatrogénie et ses effets indésirables peuvent être la conséquence de plusieurs événements :

- Une erreur d'observance du traitement (mauvais horaires, mauvais dosage).
- Une allergie non connue au moment de la prescription.
- Une erreur médicamenteuse (erreur lors de la prescription, de la dispensation par la pharmacie ou les soignants, mauvaise administration, erreur dans le suivi thérapeutique).
- Effet indésirable connu et répertorié d'un médicament.
- Interaction médicamenteuse lors d'une polymédication.

Ces effets indésirables peuvent donc être considérés comme évitables pour certains et inévitables pour d'autres.

La iatrogénie médicamenteuse peut se manifester de multiples manières, plus ou moins graves : une simple fatigue, une confusion, une hémorragie, des troubles gastro-intestinaux...

4.3. Particularité du sujet âgé :

Bien entendu la iatrogénie peut toucher toutes les tranches d'âge de la population mais les personnes âgées restent les plus vulnérables. Ceci est lié à plusieurs facteurs de risque :

- facteurs de risque liés à l'âge (polyopathologies, modifications physiologiques).
- facteurs de risque médicamenteux (polymédication, molécules inadaptées par rapport à l'âge, mauvais rapport bénéfice-risque).
- facteurs de risque socio-environnementaux (niveau socio-culturel, isolement, dépendance).

4.3.1. La polymédication et la polypathologie :

Avec l'âge les risques de polypathologies augmentent. Qui dit plus de pathologies dit bien souvent plus de médicaments pour traiter chacune d'elle, entraînant une polymédication. La polymédication est définie par l'OMS comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments ». Selon une étude réalisée en 2011 par O. St Jean (133), le nombre moyen de médicaments consommés par les personnes âgées entre 70 et 80 ans est de 8 et de presque 10 pour les personnes entre 90 et 100 ans, 90% des plus de 70 ans consommeraient au moins un médicament quotidiennement.

Avec l'âge, notamment après 70 ans, le risque de survenue d'effets indésirables augmente de manière importante avec le nombre de médicaments administrés (134).

4.3.2. Modifications physiologiques :

Avec l'avancée dans l'âge, la pharmacodynamie et la pharmacocinétique des médicaments sont modifiées suite notamment au vieillissement des organes notamment au niveau hépatique et rénal. Ces modifications imposent une adaptation des posologies. A noter que lors de la demande d'AMM les études cliniques relatives aux médicaments intéressent rarement une population âgée.

Les modifications physiologiques se font à tous les niveaux de la pharmacocinétique :

- Modification de l'absorption digestive par modification du pH et de la motilité intestinale (plaintes régulières de constipation) (135) avec modification de la vitesse d'absorption et de la quantité de médicaments absorbée.
- Modification de la distribution avec diminution de la masse musculaire (maigre) (136) et augmentation de la masse grasse. Ceci peut influencer sur le volume de distribution d'un médicament et favoriser la survenue d'effets secondaires.
- Diminution de la sensation de soif pouvant entraîner une déshydratation responsable d'une modification de la concentration plasmatique du traitement (137).

- Modification du métabolisme avec diminution de la métabolisation au niveau hépatique et du cytochrome P450 (138).
- Modification de l'élimination dans le contexte de déclin de la fonction rénale entraînant un risque d'accumulation et de toxicité (139).

4.4. Conséquences socio-économiques :

En France 10 à 20% des hospitalisations des plus de 75 ans seraient liées (tout ou en partie) à des effets indésirables médicamenteux (140). Ces événements ont également un coût économique (estimation à 130 000 hospitalisations par an) mais surtout humain avec de 10 000 à 12 000 décès par an imputable à la iatrogénie (141).

5. Prescriptions inappropriées chez le sujet âgé :

Les prescriptions inappropriées, notamment chez la personne âgée, peuvent être à l'origine de iatrogénie (142). Avant toute mise en route d'un traitement il faudrait toujours se poser la question du meilleur bénéfice-risque, l'intérêt d'un médicament étant d'améliorer la qualité de vie et l'état clinique du patient, pas de l'aggraver à cause d'effets indésirables. Le but étant d'avoir une façon la plus optimale possible de prescrire. Au contraire trois catégories de prescriptions non optimales ont été décrites, le misuse, l'underuse et l'overuse (143).

5.1. Misuse :

Cette modalité de prescription correspond à une utilisation de médicaments dont les risques sont supérieurs aux bénéfices attendus, ils sont considérés comme inappropriés. Les principaux médicaments concernés sont repris dans la liste des 48 critères de Beers (144)(145). Cette liste comprend actuellement 48 médicaments. 28 d'entre eux ne devraient pas être prescrits quel que soit l'état clinique du patient et les 20 autres seraient contre-indiqués en présence de certaines comorbidités. Cette liste présenterait cependant des limites d'utilisation au niveau d'un seul individu

car certains médicaments déconseillés auraient tout de même le meilleur bénéfice-risque dans certaines situations.

Une version française (Liste de LAROCHE) a été également mise au point à la suite de la liste américaine. Elle concerne les personnes âgées de plus de 75 ans et comprend 36 critères qui ont été adaptés aux médicaments disponibles en France et à nos pratiques médicales (146)(147).

Le misuse correspond également à l'utilisation de médicaments avec une indication valide mais avec des erreurs de prescriptions (dosage, durée, mauvaise fréquence, erreurs dans le suivi).

5.2. Overuse :

L'overuse correspond à une utilisation médicamenteuse par excès comme l'utilisation de médicaments hors recommandations ou AMM, en l'absence d'indication clinique ou des traitements au SMR insuffisant (145). L'overuse pourrait concerner plus de 70% des personnes âgées (148).

Chez les 80 ans et plus, une étude de l'IRDES en 2001 a montré que 40 % des ordonnances comprenaient au moins un médicament avec SMR insuffisant (149).

Une des causes de l'overuse peut être la non-réévaluation d'un médicament qui avait initialement une indication mais qui avec le temps n'en a plus, benzodiazépines, somnifères, anti-dépresseur, IPP...

Les principaux médicaments concernés en France seraient effectivement les benzodiazépines (150), les hypnotiques (151), les antiarythmiques, les vaso-dilatateurs, les AINS, les IPP, les anti-cholinergiques.

L'un des moyens les plus simple pour éviter ces situations d'overuse serait de réévaluer régulièrement l'indication des différents médicaments du traitement des patients âgés, et en l'absence d'indication claire ou de bénéfice-risque défavorable d'envisager, seul ou avec le patient, une stratégie de déprescription.

5.3. Underuse :

Cette catégorie correspond à l'absence de traitement chez le patient âgé présentant une pathologie pour laquelle il existe un médicament ayant fait preuve d'efficacité avec un bon rapport bénéfice/risque. Cela peut être assimilé à une perte de chance pour le patient.

Une raison de cette sous-utilisation de thérapeutiques efficaces pourrait venir du manque d'études réalisées chez les personnes âgées lors des procédures d'accréditation des médicaments, études de phase III (152).

Plusieurs études confortent le fait qu'un certain nombre de pathologies sont sous-traitées chez la personne âgée (153).

Les pathologies les plus concernées seraient (140) :

- L'HTA (insuffisance des bi ou trithérapie).
- L'insuffisance coronaire (déficit de prescription des anti-agrégants plaquettaires et des bêta-bloquants).
- L'insuffisance cardiaque à dysfonction systolique (sous prescription des IEC)
- L'ACFA (sous prescription des anticoagulants, AVK ou AOD)
- La dépression du sujet âgé.
- L'ostéoporose fracturaire, (sous-utilisation du calcium, de la vitamine D et des bisphosphonates).
- Les douleurs cancéreuses (sous-utilisation des morphiniques).

6. Principaux outils pour éviter les prescriptions inappropriées chez la personne âgée :

De nombreux outils et critères ont été créés dans cet optique. Cependant leur utilisation n'est pas toujours aisée. En voici quelques-uns.

6.1. Les critères de Beers:

La dernière version de cet outil d'aide à la prescription appropriée, créé en 1991, date de 2019 (154). Comme évoqué précédemment, il se base sur 48 critères mais son utilisation en France est compliquée en l'absence de traduction et du fait qu'un certain nombre des traitements inclus n'existent pas en France. En revanche son utilisation dans les pays anglo-saxons semble faire ses preuves (155).

6.2. La liste de Laroche :

Comme évoqué ci-dessus la liste de Laroche est une version des critères de Beers mais adaptée à la pratique française.

Elle concerne les personnes âgées de plus de 75ans et comprend 36 critères (146).

6.3. Le IPET (Improved Prescribing in the Elderly Tool):

Cet outil a été créé en 2000 par une équipe canadienne. Il répertorie 14 situations cliniques de prescriptions inappropriées. L'utilisation de cet outil en France est cependant très limitée en l'absence de traduction et une étude montre une supériorité de critères de Beers dans la détection de prescriptions inappropriées (156).

6.4. L'outil STOPP/START version 2:

STOPP/START est l'acronyme de "Screening Tool of Older Persons' Prescriptions/Screening Tool to Alert to Right Treatment". Sa première version date de 2008 et comprenait une liste de 87 critères de prescriptions médicales inappropriées, élaborée par l'équipe de P. Gallagher (157). Cet outil s'est révélé être intéressant comme alternative aux critères de Beers (158).

Une version a été adaptée en langue française par l'équipe de Pierre-Olivier Lang (159).

Le principal intérêt de cet outil est de cibler les médicaments couramment prescrits en gériatrie avec en plus la possibilité de mettre en avant les principales interactions entre médicaments, entre les médicaments et les comorbidités ainsi que les effets indésirables en lien avec la prescription de ces molécules. Ce sont les critères STOPP.

Il présente également un intérêt dans la lutte contre l'underuse en mettant en avant l'omission de prescriptions considérées comme appropriées dans le contexte du patient. Ce sont les critères START. Devant l'intérêt suscité par la version 1, une version 2 a été publiée en 2015 (160). Elle a été enrichie de 43 nouveaux critères et 13 n'ont pas été repris par rapport à la version 1. La version 2 comporte donc 115 critères (81 critères STOPP et 34 critères START), soit une augmentation de 33% dans cette nouvelle version. Comme la version 1 elle a été adaptée en français par l'équipe de Lang (161). Un des avantages de l'outil STOPP/START est d'être disponible sur internet (<http://stopstart.free.fr/>). Les différents critères figurent en annexe 1.

7. Étude du mésusage des IPP chez la personne âgée :

Comme nous l'avons vu précédemment, les IPP font partie des médicaments les plus prescrits en France avec une augmentation des délivrances. Par ailleurs leur utilisation a une prévalence importante chez les personnes âgées avec un risque potentiel de iatrogénie. Par ailleurs les IPP ont de nombreux effets secondaires suspectés sur le long terme, pouvant donc intéresser principalement les personnes âgées après des années de traitement.

Qu'en est-il des estimations concernant le mésusage de ces derniers chez la personne âgée ?

Plusieurs études existent sur le sujet avec des chiffres allant de 30 à 82,5% d'utilisation des IPP inappropriée.

7.1. Études françaises :

Une première étude réalisée en services de gériatrie à Nantes et à St-Nazaire en 2015 chez des patients âgés de plus de 75 ans retrouvait une prescription d'IPP jugée inappropriée chez 73,9% d'entre eux (162).

Une seconde étude publiée en 2016 et réalisée dans un service de gériatrie aiguë de l'AP-HP (163) concluait que 49,6% des prescriptions d'IPP étaient hors AMM, et montrait que dans 68% des cas la durée de prescription dépassait un an. Il existait un contexte de polymédication avec en moyenne à

l'admission des ordonnances qui comprenaient 8.5 médicaments et, dans la moitié des cas un traitement associé par anti-agrégant plaquettaire. Avec presque 45% l'ésoméprazole était l'IPP le plus prescrit.

L'étude mettait en avant que seulement 50.4% des patients avaient bénéficié d'une gastroscopie. Cela semble être une des causes principales de mésusage. Une étude estimait en effet que seulement 48% des gastroscopies réalisées étaient en accord avec les recommandations dans le cadre d'un RGO (164). Une des causes pouvant être la méconnaissance de l'indication d'une gastroscopie chez les patients âgés de la part des généralistes, estimée dans une étude à 33.7% (165).

Une autre cause de l'absence de réalisation de gastroscopie pouvant être évoquée est la difficulté de réaliser un tel examen chez des patients pouvant être fragiles, avec des problèmes de compréhension et de compliance durant l'examen ou avec des contre-indications à une anesthésie générale.

Il existe également une étude prospective plus récente, datant de 2017, qui confirmait l'utilisation importante des IPP chez la personne âgée de plus de 75 ans (33% des patients inclus dans l'étude avait un IPP lors de leur admission à l'hôpital) et son mésusage (60% de ces prescriptions n'étaient pas conformes aux recommandations de la HAS) (166).

Des chiffres encore plus importants de mésusage, selon les critères de la HAS, ont été rapportés en 2015, estimés à 82,5% sur l'ensemble de la population étudiée (patients de plus de 75 ans sortant d'une hospitalisation en court séjour) (167).

Cette fourchette de chiffres concernant les prescriptions inappropriées est retrouvée dans d'autres études, notamment des thèses. Une thèse de 2010 retrouvait elle aussi un mésusage important, estimé à 75% des prescriptions d'IPP (168), chiffre similaire à celui retrouvé par le Dr PISTOL dans son étude réalisée au CPA de Colmar avec une non-conformité à l'AMM dans 77,1% des cas (2).

Une étude plus ancienne datant de 2004, soit avant les dernières recommandations de la HAS de 2009, mettait déjà en lumière une importante utilisation inappropriée des IPP chez le sujet âgé. Elle montrait également que plus l'âge du patient était élevé, plus la prescription était hors AMM : 40% de mésusage chez les patients de 70 à 79 ans, 46% de 80 à 89 ans et 72% chez les plus de 90 ans (169). Ces résultats ont été confortés en 2007 par une étude réalisée en gériatrie au CHU de Poitiers. Elle retrouvait une prescription inappropriée chez 40,7% des patients dont 43,1% de ces prescriptions étaient liées à l'usage concomitant d'aspirine (170).

7.2. Études étrangères :

Une étude réalisée aux Etats-Unis en 2008 a mis en évidence un usage inapproprié des IPP chez près de 30% des patients (sur 702 patients prenant des IPP) (171).

Une deuxième étude réalisée en 2008 au sein de 38 services de médecine interne retrouvait pratiquement 60% de mésusage. Un point intéressant concernait le fait que les pourcentages d'usages inappropriés entre l'entrée et la sortie de l'hôpital étaient similaires, sous entendant qu'il n'y a pas de différence majeure de pratique entre les médecins hospitaliers et la médecine de ville (172).

En 2012, une revue de la littérature portant sur 7 études rétrospectives américaines, réalisées chez des patients hospitalisés en médecine interne, concluait que dans plus de la moitié des cas les prescriptions d'IPP l'étaient en dehors des recommandations (173).

Dans une étude multicentrique plus récente publiée en 2015, le taux de mauvaises prescriptions était évalué à 73,9% (174).

Enfin une étude réalisée au Pays de Galle invoquait le chiffre de 50% de prescriptions inadéquates (175).

7.3. Causes de mésusage :

Le traitement des symptômes extra-digestifs (comme la toux) d'un possible RGO est une cause probable de mésusage des IPP chez la personne âgée. Cet usage est hors AMM et avec des résultats discordants sur son usage et son efficacité (176).

L'utilisation d'un IPP avec un traitement antiagrégant plaquettaire sans facteur de risque associé revient à plusieurs reprises dans les études.

La non-réévaluation au long court d'un traitement serait une autre cause non négligeable de mésusage ainsi que les troubles pouvant être ressentis lors de l'arrêt du traitement (177).

La prévention de l'ulcère de stress serait également pourvoyeuse d'un important mésusage, notamment en soins intensifs (173).

7.4. Biais possibles de ces études :

Un des biais évoqué pour comprendre la proportion élevée de mauvais usage des IPP pourrait être lié au fait que les études réalisées le sont souvent dans un contexte d'hospitalisation avec un accès partiel voire inexistant au dossier médical du patient, entraînant l'absence de l'indication initiale du traitement par IPP. La mauvaise communication entre l'hôpital et la médecine de ville est également évoquée (178).

ÉTAT DES LIEUX DES PRESCRIPTIONS D'IPP CHEZ LES PLUS DE 75 ANS DANS LE GRAND EST EN 2018

Les chiffres et statistiques concernant les délivrances d'IPP chez les plus de 75 ans ont été fournis par le Service Médical Grand Est, les données étant issues du Système National des Données de Santé. Ces chiffres concernent les patients de plus de 75 ans ayant bénéficié d'au moins une délivrance d'IPP en 2018. Ils ne prennent pas en compte les IPP ayant pu être achetés sans ordonnance.

1. Nombre de bénéficiaires concernés :

En 2018, 177 386 bénéficiaires âgés de plus de 75 ans se sont vu délivrer au moins une fois des IPP. En prenant en compte le nombre des plus de 75 ans vivant dans le Grand Est en 2017 (derniers chiffres disponibles de l'INSEE, 518 133 personnes) (179), environ 34,2% auraient bénéficié d'IPP.

72 111 bénéficiaires avaient entre 75 et 80 ans, 52429 entre 81 et 85 ans, 35 029 entre 86 et 90 ans et 17 817 avaient plus de 90 ans.

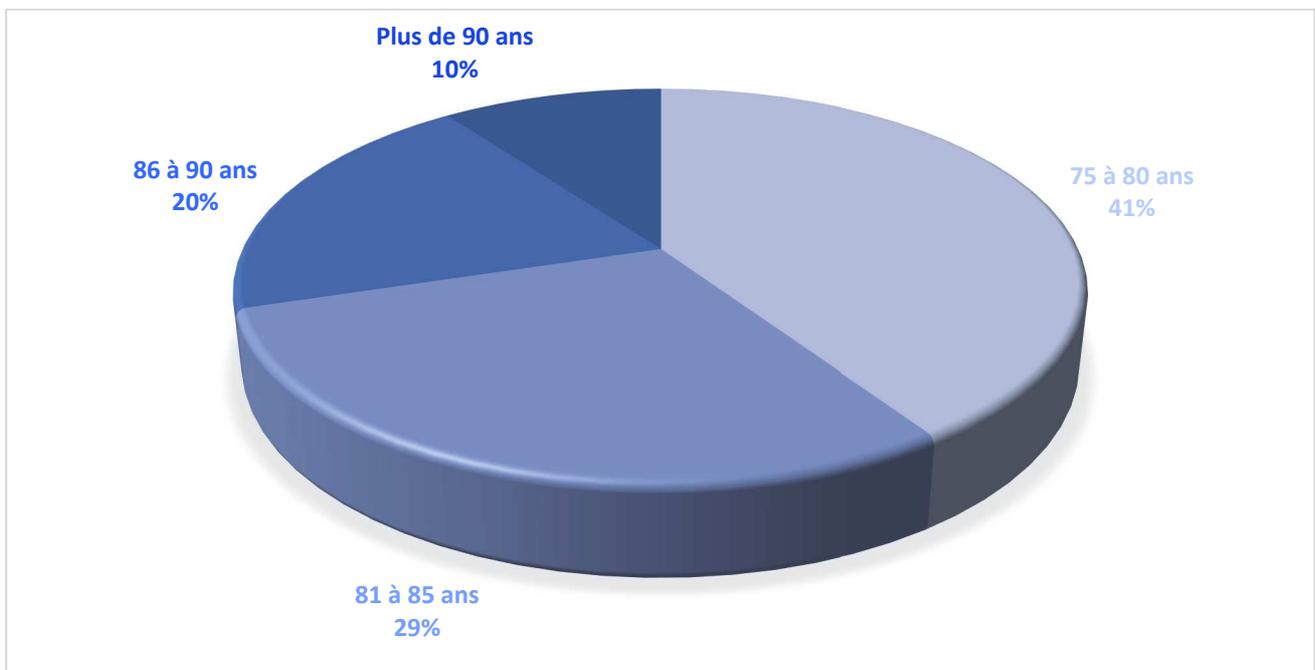


Figure 11 : Répartition des délivrances d'IPP par tranches d'âges

2. Consommation d'IPP :

En 2018, au sein du Grand Est, les différents régimes d'Assurance Maladie ont pris en charge la délivrance de 1 684 607 boîtes d'IPP. Il n'y a pas de précision faite sur le nombre de comprimés par boîte.

Sur l'année, le nombre moyen de boîtes délivrées par bénéficiaire était de 9,5 (avec un écart-type de 4,9). Le nombre minimum de boîtes délivrées sur un an pour un bénéficiaire était de 1 et le maximum de 184 boîtes !

Le nombre de boîtes d'IPP délivrées mensuellement dans le Grand Est oscillait entre un minimum de 127 616 et un maximum de 155 506 boîtes.

L'on peut noter un fait qui se confirme dans les différentes tranches d'âge supérieur à 75 ans, dans les différents départements et dans les deux sexes. Les délivrances d'IPP sont minimales en septembre et maximale en janvier, en tout cas sur l'année 2018.

3. Répartition hommes/femmes :

En 2018, la délivrance d'IPP chez les plus de 75 ans a concerné 66 126 hommes et 111 170 femmes. Toujours en se basant sur les chiffres de l'INSEE de 2017 (196 877 hommes et 321 256 femmes âgés de plus de 75 %), environ 33,6% des hommes se sont vu délivrer un IPP et 34,6% des femmes.

Le sexe importe donc visiblement peu sur les prescriptions d'IPP.

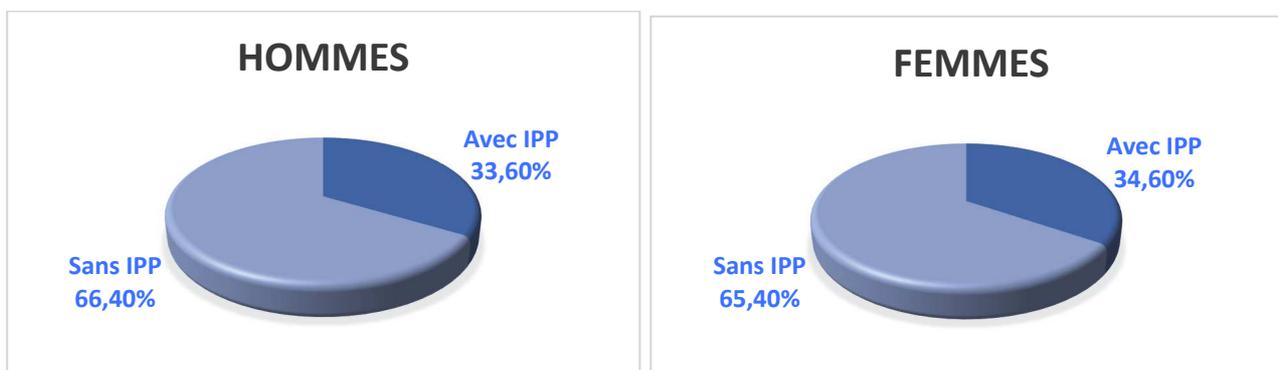


Figure 12 : Pourcentages des hommes et des femmes bénéficiaires d'IPP en 2018

4. Répartition par département du nombre de bénéficiaires :

Le département où le plus grand nombre de bénéficiaires a été enregistré était le Bas-Rhin avec 33 865 et le département avec le plus faible nombre était la Meuse. Ces chiffres sont bruts et ne prennent pas en compte la densité de population de chaque département.

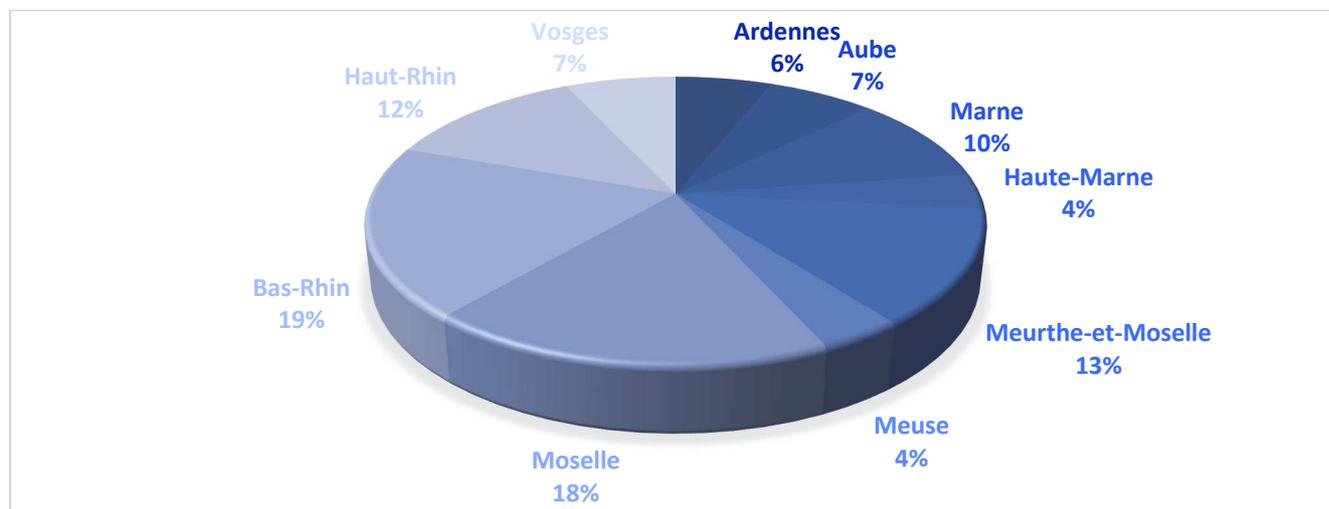


Figure 13 : Répartition par département des bénéficiaires d'IPP au sein du Grand Est

	Bénéficiaires d'IPP de plus de 75 ans en 2018	Population totale de plus de 75 ans en 2017	Pourcentage avec délivrance d'IPP
Ardennes	10 661	26 900	39,6%
Aube	11 780	31 126	37,8%
Marne	17 692	49 843	35,5%
Haute-Marne	7 046	20 654	34,1%
Meurthe-et Moselle	22 659	66 808	33,9%
Meuse	6 585	19 559	33,7%
Moselle	31 911	95 821	33,3%
Bas-Rhin	33 865	96 386	35,1%
Haut-Rhin	22 240	69 585	32,0%
Vosges	12 261	41 451	29,6%

Figure 14 : Proportion par département de la population âgée de plus de 75 ans avec délivrance d'IPP en 2018 (tableau)

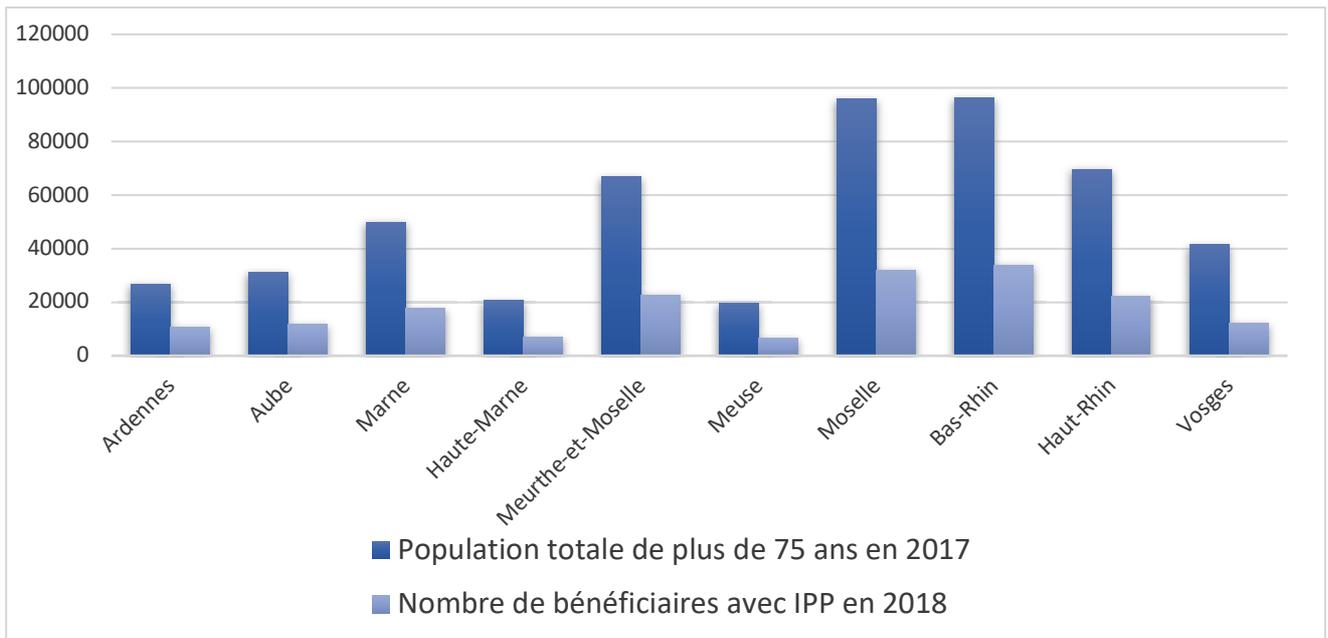


Figure 15 : Proportion par département de la population âgée de plus de 75 ans avec délivrance d'IPP en 2018 (graphique)

L'analyse par département, rapportée à la population totale de plus de 75 ans, est intéressante car l'on note une disparité assez importante de 10 points entre le plus faible prescripteur à savoir le département des Vosges et le plus gros prescripteur à savoir les Ardennes.

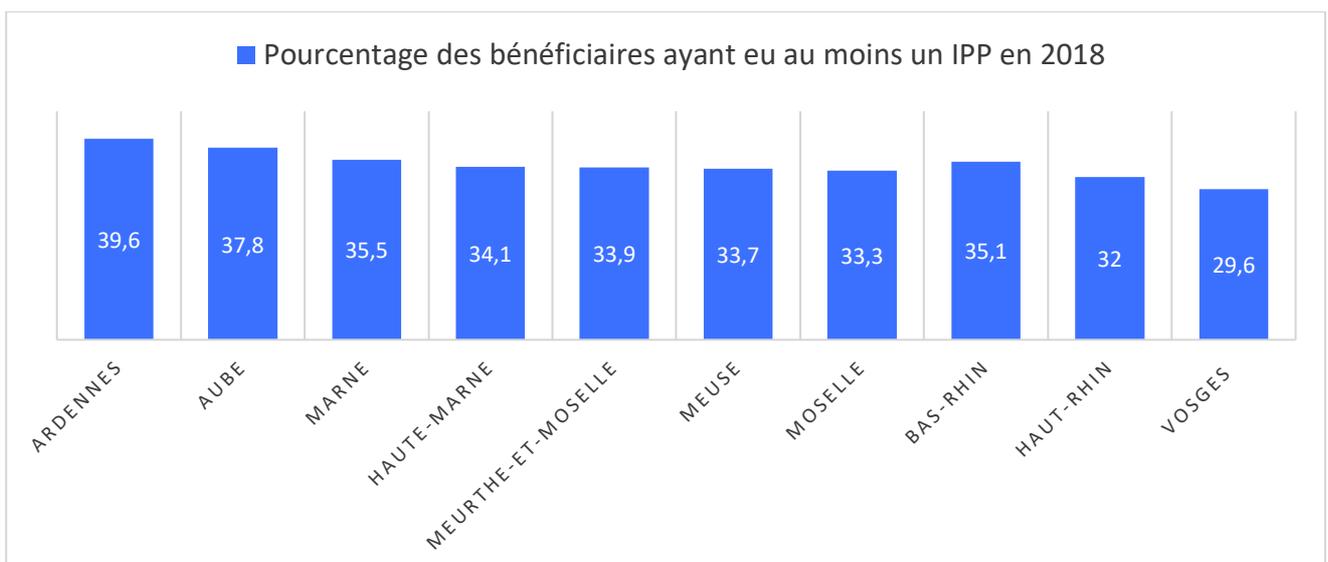


Figure 16 : Pourcentages par départements des bénéficiaires ayant eu au moins un IPP en 2018

5. Prescripteurs des IPP dans le Grand Est :

Les chiffres recueillis mettent en évidence que les plus gros prescripteurs d'IPP dans le Grand Est sont les médecins généralistes suivis par les établissements hospitaliers, puis les spécialistes libéraux.

Un petit nombre relève d'une spécialité inconnue (504 bénéficiaires sur l'année). Les généralistes sont à l'origine de la prescription de 93 % des boîtes d'IPP et sont à l'origine des prescriptions de 78% des bénéficiaires.

Il convient de noter qu'un bénéficiaire peut avoir reçu dans l'année des prescriptions émanant de plusieurs médecins.



Figure 17 : Répartition des prescripteurs de boîtes d'IPP par spécialité

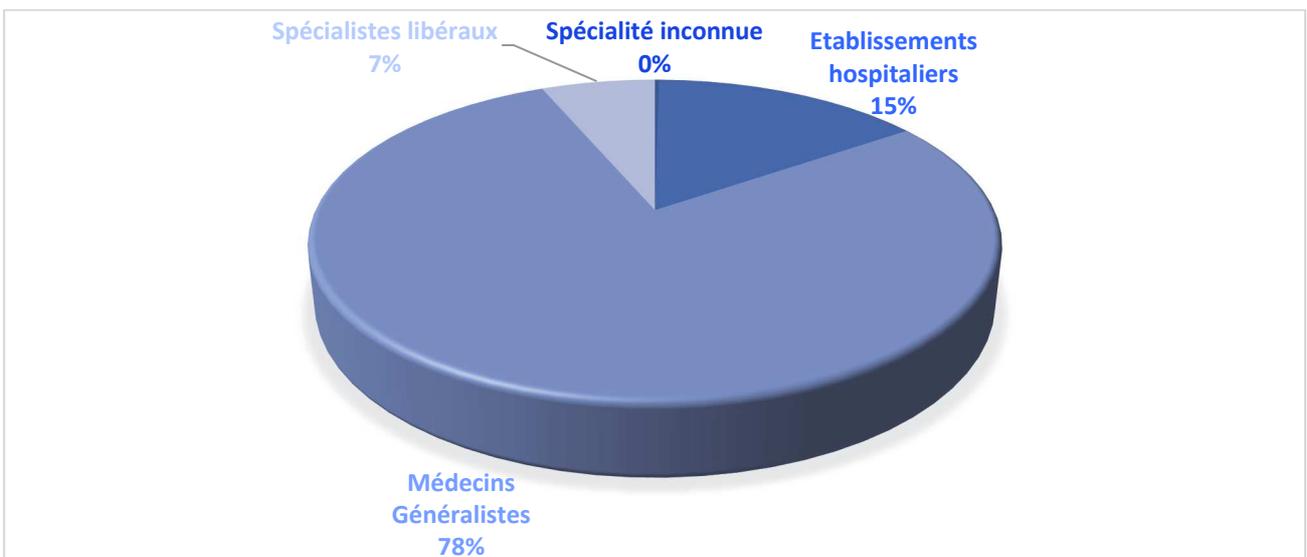


Figure 18 : Répartition des bénéficiaires d'IPP par prescripteurs

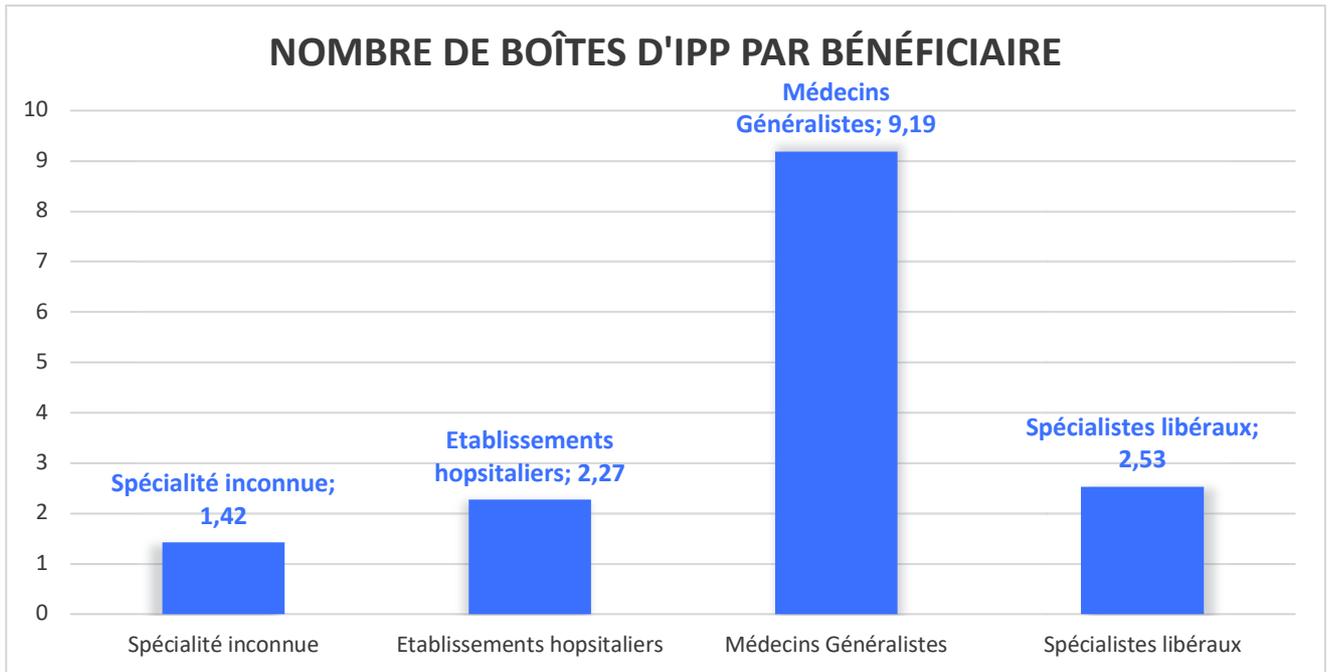


Figure 19 : Nombre de boîtes d'IPP par bénéficiaire

6. Résumé :

Les patients du Grand Est âgés de plus de 75 ans sont environ 34,2% à bénéficier de la délivrance d'au moins une boîte d'IPP en 2018, sans différence majeure selon le sexe.

Ils reçoivent en moyenne 9,5 boîtes par an, ce chiffre faisant suspecter un nombre important de patients avec un traitement par IPP au long court.

Il existe une disparité entre les différents départements du Grand Est où les taux de prescription d'IPP chez les personnes âgées vont de 29,6% à 39,6%.

Enfin les plus gros prescripteurs d'IPP sont de loin les Médecins Généralistes.

ÉTAT DES LIEUX DES PRESCRIPTIONS INAPPROPRIÉES DES IPP CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE DE PLUS DE 75 ANS LORS DE LA REPRISE D'UNE PATIENTÈLE DANS LE SECTEUR DE SOULTZ HAUT-RHIN

1. Contexte de l'étude :

A la fin de mes stages obligatoires dans le cadre de mon internat, je me suis vu proposer de rejoindre deux médecins généralistes dans le contexte de l'ouverture d'un pôle de santé à SOULTZ dans le Haut-Rhin. Afin de pouvoir les rejoindre j'ai obtenu de la part de l'ARS et de l'Ordre des Médecins un statut de « médecin adjoint », une sorte de remplaçant sédentaire. Ce statut a été obtenu car la zone est en voie de désertification au niveau médical. Mon arrivée, en novembre 2017, coïncidait au moment du départ à la retraite de deux médecins du secteur. J'ai par conséquent été amené à absorber une majeure partie de la patientèle de ces deux médecins, les collègues encore en exercice étant d'ores et déjà au bord de la saturation. Dans ce contexte et ayant été sensibilisé au mésusage médicamenteux chez la personne âgée, il m'a semblé intéressant de faire un état des lieux de l'usage des IPP, en ciblant les personnes âgées de plus de 75 ans.

2. Caractéristiques de l'étude :

Il s'agit d'une étude monocentrique, non interventionnelle et rétrospective sur les données des patients présentes dans le dossier médical. Ces dossiers médicaux ont tous été créés par moi-même. Un avis auprès du comité d'éthique de la Faculté de Médecine a été pris et n'a pas émis d'opposition si les critères d'obtention du consentement des patients et de l'anonymisation des données étaient respectés. Un document attestant le consentement du patient a été adjoint à leurs dossiers médicaux. L'étude s'est intéressée aux dossiers des personnes âgées de plus de 75 ans créés entre novembre 2017 (date de mon installation) et juin 2020.

Afin de trancher entre un usage considéré comme approprié et un mésusage, je me suis basé sur les recommandations officielles de la HAS ainsi que sur les recommandations de bon usage des IPP au sein des HCC (joint en annexe).

2.1. Critères d'éligibilité des patients :

2.1.1. Critères d'inclusion :

- sujet majeur (≥ 75 ans)
- sujet traité par IPP lors du changement de médecin
- sujet ayant donné son accord pour la réutilisation de ses données à des fins de cette recherche

2.1.2. Critères d'exclusion :

- sujet ayant exprimé son opposition à participer à l'étude
- sujet sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice

2.2. Déroulement de l'étude :

Les données récoltées à partir des dossiers étaient :

- l'âge et le sexe du patient au moment de la création du dossier médical
- la présence d'un IPP dans les prescriptions des patients de plus de 75 ans, avec le nom et le dosage de la molécule
- la recherche du motif initial de prescription
- les antécédents gastriques et la présence ou non d'une gastroscopie
- les co-prescriptions avec des anti inflammatoires, corticoïdes ou antiagrégants plaquettaires
- l'horaire de la prise de l'IPP
- le nombre de molécules associées à l'IPP dans l'ordonnance initiale

Les données ont été anonymisées et stockées sur un ordinateur protégé par un mot de passe conformément aux demandes du Comité d'Éthique.

3. Résultats :

Durant la période choisie 60 patients correspondaient aux critères d'inclusion. L'analyse des données s'est faite sur 59 patients, un patient n'ayant pas souhaité participer à l'étude.

3.1. Caractéristiques des patients :

3.1.1. Sexe :

Sur les 59 patients inclus dans l'étude, 37 étaient des femmes et 22 des hommes.

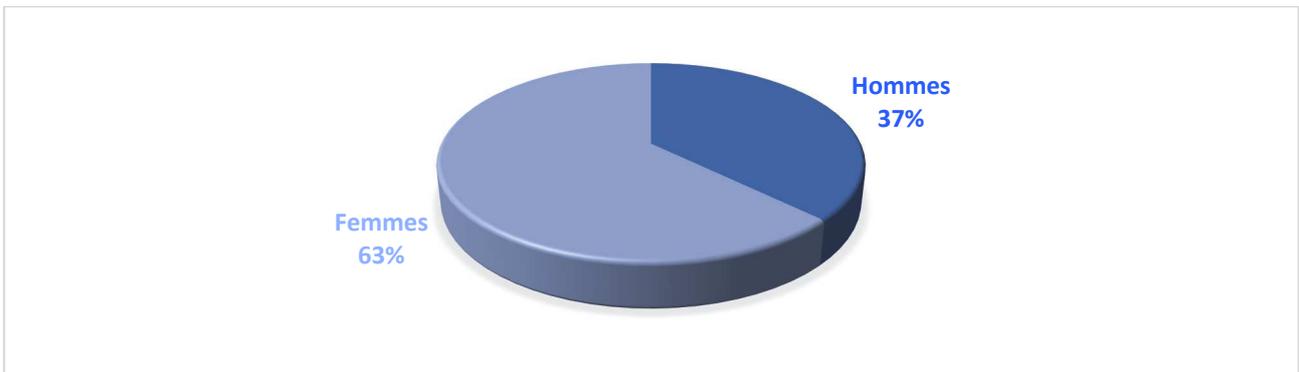


Figure 20 : Répartition par sexe des patients sous IPP

Il peut être intéressant de mentionner qu'au moment de l'analyse des données (septembre 2019), 10 hommes sur les 22 sont décédés (soit 45,5%) alors qu'une seule femme sur les 37 est décédée (soit 2,7%).

3.1.2. Âge :

L'âge moyen de l'ensemble des participants lors de la création de leurs dossiers était de 82,8 ans.

L'âge moyen des hommes était de 83,6 ans (avec un minimum de 75 ans et un maximum de 96 ans).

L'âge moyen des femmes était de 82,3 ans (avec un minimum de 75 ans et un maximum de 95 ans).

3.2. Classes des IPP prescrits :

	Nombre de patients	Pourcentage des patients concernés	½ dose	Pleine dose
Esomeprazole	19	32,2%	10,5%	89,5%
Oméprazole	9	15,2%	66,7%	33,3%
Lansoprazole	8	13,6%	25%	75%
Pantoprazole	23	39%	30,5%	69,5%
Rabéprazole	0	0	0	0

Figure 21 : Classes des IPP prescrits

Aucune mention ne permettait de retrouver la date de début du traitement chez l'ensemble des patients de l'étude. Cependant les ordonnances des médecins précédents ayant été faites pour plus de 3 mois, la durée d'exposition aux IPP était au moins supérieure à 12 semaines.

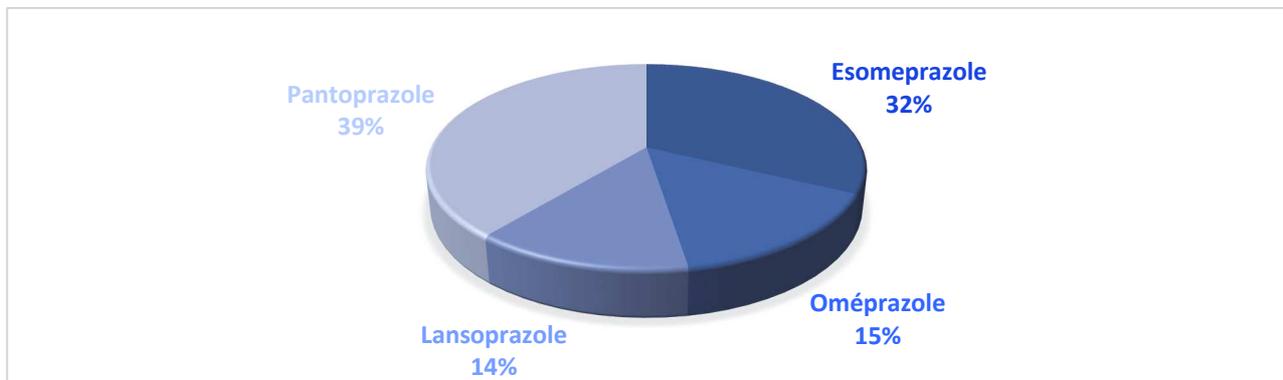


Figure 22 : Répartition par molécule

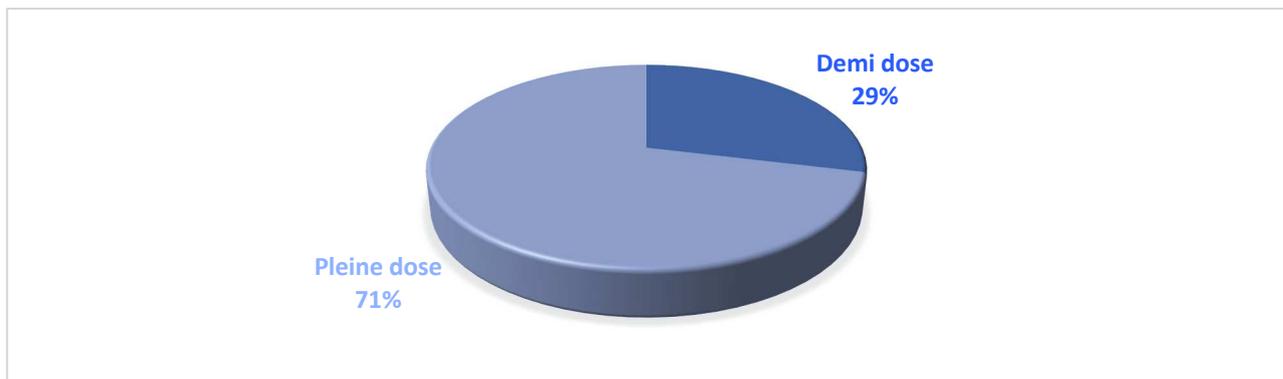


Figure 23 : Pleine dose versus demi-dose

L'on remarque que la majorité des patients étaient sous ésoméprazole ou pantoprazole, aucun n'était traité par rabéprazole.

Ce qui marque également est la proportion de patients sous IPP pleine dose, 71%.

3.3. Présence ou non d'une gastroscopie :

La majorité des patients n'avait pas bénéficié d'une gastroscopie ou en tout cas cette dernière n'était pas jointe dans le dossier médical du précédent médecin (le patient n'avait également pas de souvenir de cet examen). 22 patients avaient eu une gastroscopie, 37 n'en avaient pas eu.

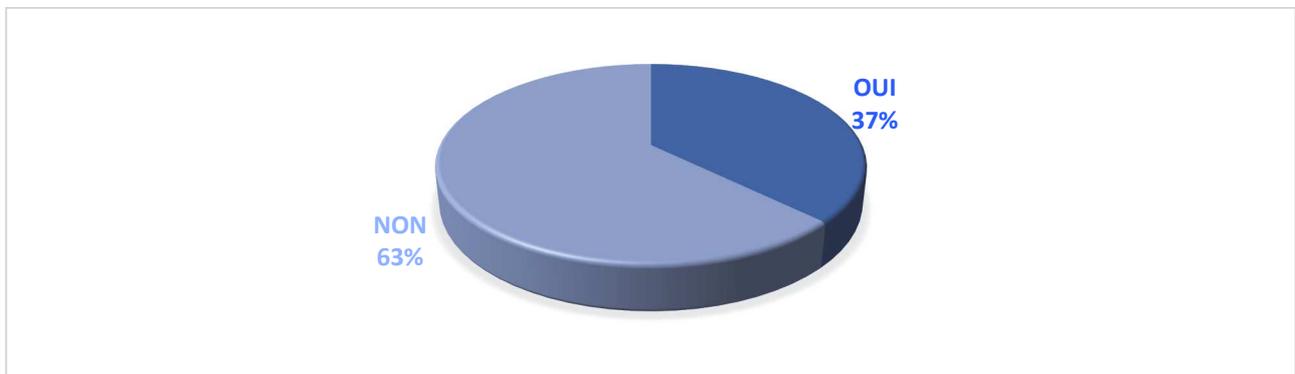


Figure 24 : Présence d'une gastroscopie

Un seul des 59 patients avait bénéficié d'une pHmétrie.

3.3.1. Gastroscopie chez les femmes :

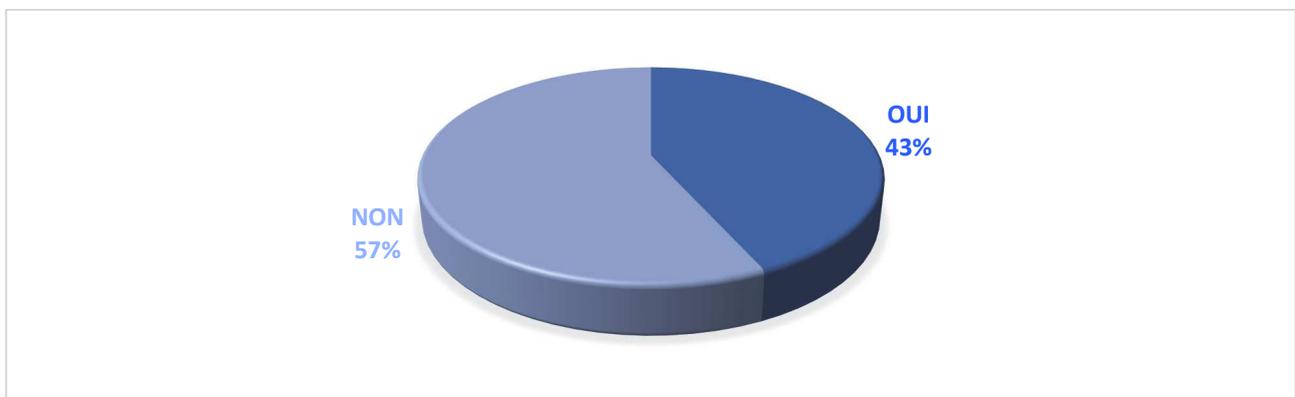


Figure 25 : Présence d'une gastroscopie chez les femmes

3.3.2. Gastroskopie chez les hommes :

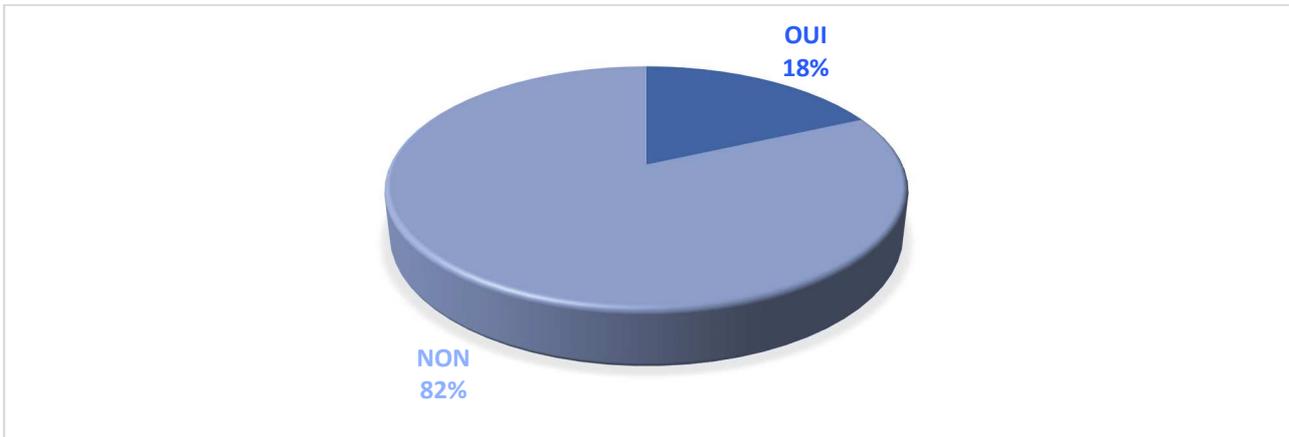


Figure 26 : Présence d'une gastroscopie chez les hommes

3.4. Présence d'une pathologie gastrique :

Sur les 59 patients de l'étude, 18 avaient une pathologie gastrique étiquetée. Tous avaient bénéficié d'une gastroscopie. Les différentes pathologies retrouvées étaient : RGO, oesophagite, gastrite simple, gastrite chronique interstitielle, ulcères duodénaux ou bulbaires et hernie hiatale.

Sur les 22 patients avec gastroscopie, 4 avaient une gastroscopie normale.

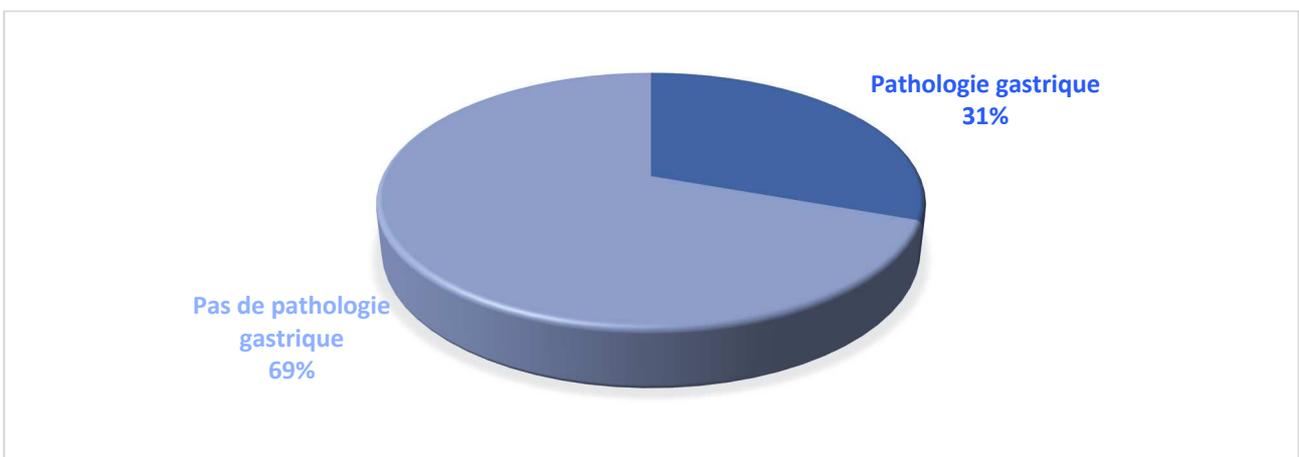


Figure 27 : Patients de l'étude avec une pathologie gastrique étiquetée

3.5. Horaire de la prise de l'IPP :

Certaines études évoquent une meilleure efficacité des IPP lorsque sa prise intervient le matin, 30 minutes avant le petit déjeuner.

La population étudiée est loin de respecter cette hypothèse. En effet seulement 3 patients le prenaient le matin contre 56 patients le soir.

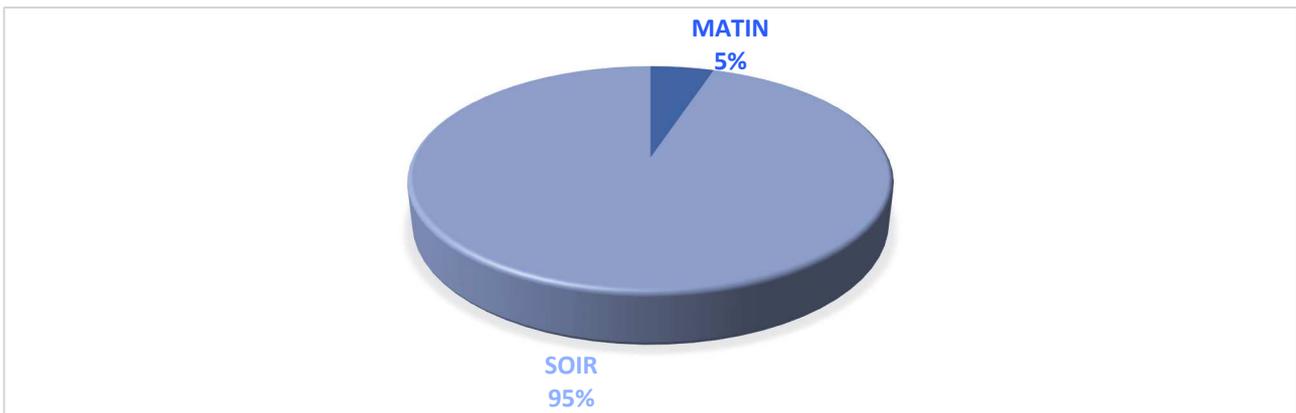


Figure 28 : Horaire de prise de l'IPP

3.6. Total des traitements associés et polymédication :

L'étude de cette population met en avant un problème récurrent chez les patients âgés, la polymédication. En moyenne les patients prenaient 6,5 autres molécules en plus de l'IPP, soit avec l'IPP un nombre moyen de molécules journalières de 7,5.

Le minimum de traitement associé était de 0 pour un maximum de 13 molécules en plus de l'IPP.

La polymédication était plus importante chez les hommes avec une moyenne totale de 7,9 molécules journalières contre 7,3 molécules chez les femmes.

Sur l'ensemble des patients, 6 avaient en plus de cela un alginiate de sodium prescrit en « si besoin ».

Une seule personne prenait régulièrement un AINS en association avec un IPP (sans gastroscopie dans le dossier).

3.7. IPP et antiagrégant plaquettaire :

Les IPP sont régulièrement prescrits en association avec les antiagrégants plaquettaires dans une optique de prévention de lésion gastrique. Dans la population étudiée, 28 patients avaient une telle association, un seul dans le cadre d'une double antiagrégation plaquettaire.

3.7.1. Types d'antiagrégants associés :

- Kardegic ® 75mg pour 16 patients
- Kardegic ® 160mg pour 2 patients
- Aspirine Protect ® 100mg pour 5 patients
- Plavix ® 75mg pour 4 patients
- Kardegic ® 75mg + Plavix ® 75mg pour 1 patient

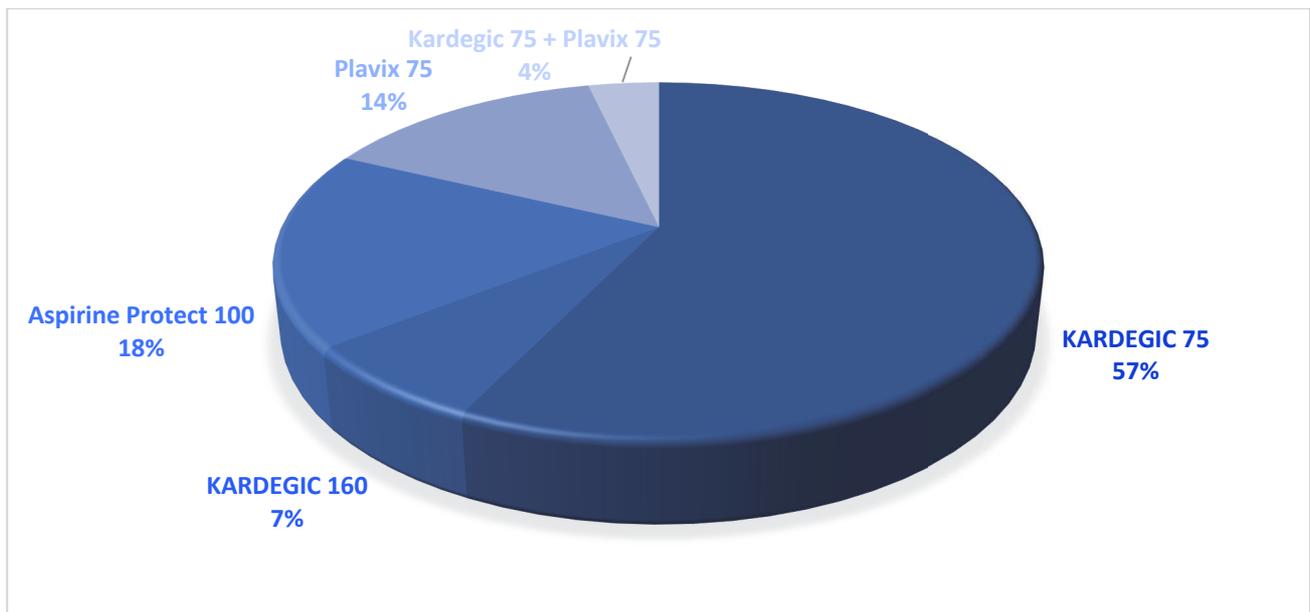


Figure 29 : Répartition des antiagrégants plaquettaires associés aux IPP

3.7.2. Répartition par sexe :

12 hommes sur 22 avaient un IPP associé à un antiagrégant plaquettaire, soit 54,5%.

17 femmes sur 37 avaient cette association, soit 46%.

3.7.3. IPP et clopidogrel :

Comme nous l'avons vu ci-dessus, il existe des suspicions d'interaction entre certains IPP et le clopidogrel (Plavix ®). Selon certaines études il serait plus prudent de l'associer avec le pantoprazole. Dans la population étudiée, seuls 5 patients prenaient du clopidogrel avec un IPP, aucun avec du pantoprazole.

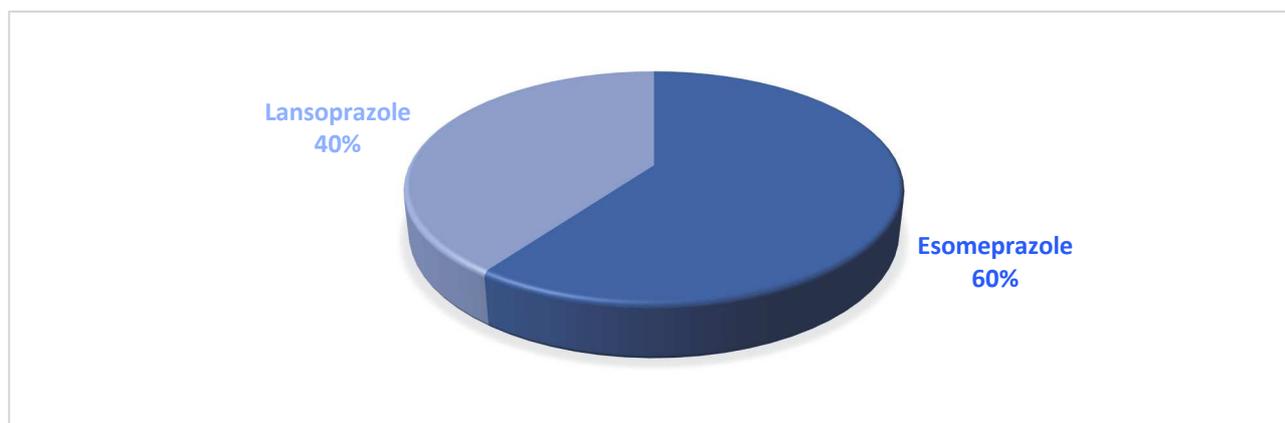


Figure 30 : IPP et clopidogrel

3.8. Adéquation entre traitement par IPP et recommandations :

Dans la population reprise, sur les 59 patients âgés de plus de 75 ans, 19 sur 28 patients prenant un IPP avec un antiagrégant plaquettaire n'avaient pas de facteur de risque associé (antécédent d'ulcère non infectieux, association anticoagulant/antiagrégant). Sur ces 19 patients, 2 présentaient un RGO (avec gastroscopie réalisée).

Dans cette population, 8 patients prenaient un IPP, sans antiagrégant plaquettaire associé, pour un antécédent de pathologie gastrique, datant de parfois plusieurs années. Sur ces 8 patients, 3 étaient sous IPP pour un RGO (avec gastroscopie réalisée).

3.8.1. Adéquation aux recommandations de bonne pratique des HCC :

Tous les patients étant traités depuis au minimum 12 semaines au moment de leur reprise dans ma patientèle, ils entraient dans la catégorie traitement au long court. Pour que la prescription soit justifiée, ils devraient en théorie avoir soit un œsophage de Barrett, soit un syndrome de Zoellinger-

Ellson, une utilisation chronique d'AINS/aspirine/corticoïdes avec facteurs de risques (antécédent d'ulcère non infectieux, association anticoagulant/antiagrégant, (âge supérieur à 65 ans uniquement avec les AINS)), une œsophagite sévère (grade >3) ou un antécédent d'ulcère hémorragique.

Si l'on respecte à la lettre ces critères, seulement 4 patients sur 59 entreraient dans le cadre d'un usage approprié des IPP. 3 patients présentent un antécédent d'ulcère non infectieux avec un traitement par antiagrégant plaquettaire et 1 patient pour une utilisation régulière d'AINS.

Cela voudrait dire que seules 6,8% des prescriptions seraient conformes !

En essayant d'avoir une vue un peu plus large et en envisageant un principe de précaution qui serait de traiter par IPP tous les patients sous antiagrégant plaquettaire et avec un antécédent gastrique prouvé par gastroscopie (ulcère, gastrite, œsophagite, RGO), l'on obtient 9 patients sur 59, soit une potentielle conformité de 15% des prescriptions.

3.8.2. Adéquation avec les recommandations HAS et AMM :

Dans les recommandations officielles, les seules indications de traitement par IPP au long court (supérieur à 8 semaines) sont le RGO (en présence de rechutes fréquentes et précoces après un traitement bien conduit de 4 semaines à demi-dose et après gastroscopie initiale), l'œsophagite avec RGO associé et l'ulcère duodéal sans *Helicobacter pylori* ou avec une éradication impossible.

Dans la population étudiée, le nombre total de patients avec un RGO (diagnostic établi selon la symptomatologie rapportée par les patients, avec ou sans gastroscopie) s'élevait à 22. Parmi ces 22 patients, une écrasante majorité était des femmes (20 femmes pour 2 hommes).

Parmi ces 22 patients, 16 avaient bénéficié d'une gastroscopie, conformément aux recommandations.

Pour les 6 autres, le diagnostic était uniquement basé sur la clinique.

Par conséquent, si l'on prend en compte les recommandations officielles (RGO avec gastroscopie), 27,1% des prescriptions d'IPP de notre population sont conformes, entraînant un pourcentage de mésusage de 72,9%.

En prenant en compte les 22 patients sous IPP avec RGO (avec et sans gastroscopie), en extrapolant que la gastroscopie était impossible à réaliser (âge trop avancé, comorbidités) l'on obtient une adéquation des prescriptions de 37,3%, pour un mésusage de 62,7%.

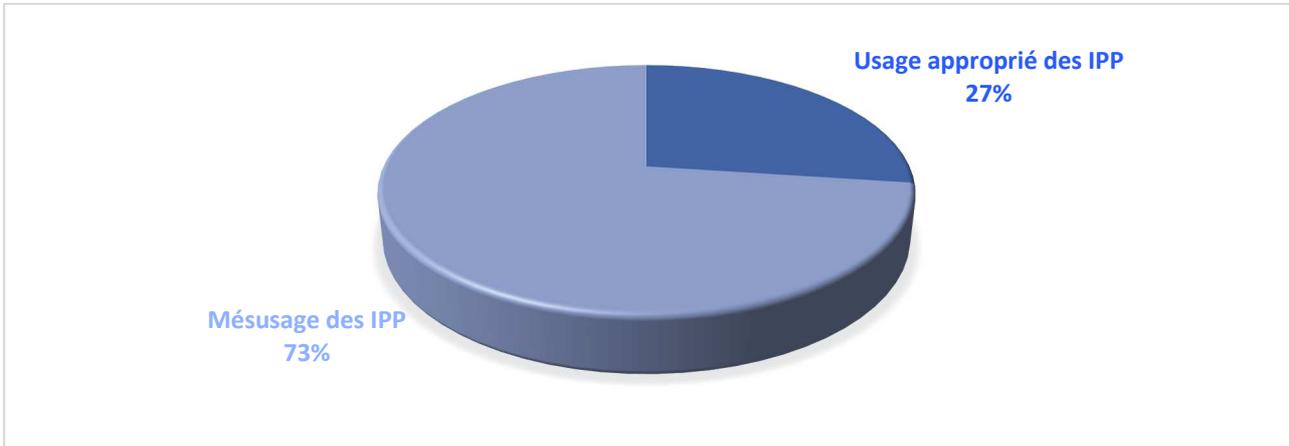


Figure 31 : Respect strict des recommandations de la HAS

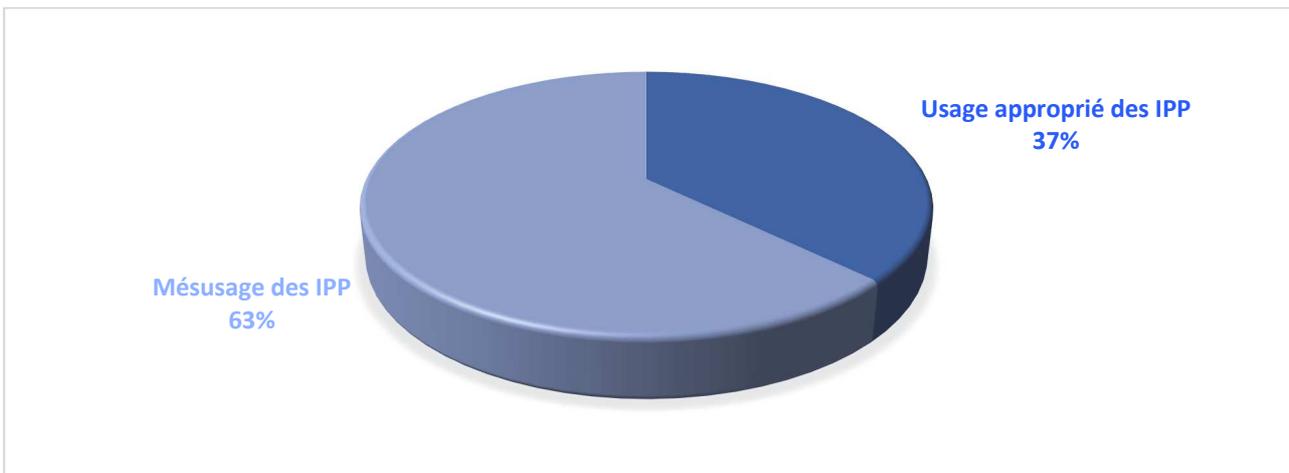


Figure 32 : Mésusage chez les patients patient avec un RGO (avec et sans gastroscopie)

4. Discussion :

L'étude a concerné les données de 59 patients de la patientèle que j'ai récupérée suite principalement au départ à la retraite de deux médecins du secteur. Quelques patients étaient auparavant suivis par d'autres médecins du secteur non encore retraités. Ils ont anticipé le départ futur en retraite de leur médecin.

La principale limitation concerne le nombre de participants qui peut être à l'origine de biais et de facteurs de confusion.

Le panel était majoritairement constitué de femmes, en lien peut être avec leur espérance de vie supérieure à celle des hommes. Un fait qui interroge est qu'entre la création du dossier médical et l'analyse de données (durée maximale de deux ans et demi entre les deux), près de la moitié du panel des hommes est décédée, ce qui n'est pas le cas chez le panel féminin. Simple coïncidence ? Évènements liés à des pathologies plus lourdes chez ces derniers ou liés à leur espérance de vie moindre que celle des femmes ?

L'âge moyen des participants était de 82,8 ans. Cette étude a mis en avant un phénomène potentiellement dangereux chez ces sujets fragiles à la polymédication avec le risque iatrogénique qui en découle (en moyenne 7,5 molécules journalières).

L'usage concomitant entre un IPP et un antiagrégant plaquettaire était retrouvé chez près de la moitié des patients, sans doute en prévention d'une complication gastrique. Ce motif n'a pas l'AMM.

En respectant scrupuleusement les recommandations de la HAS sur les IPP, seulement 27,1% des prescriptions étaient jugées appropriées. Ces chiffres ne paraissent pas choquants au regard d'autres études mentionnées ci-dessus. L'étude réalisée par le Dr PISTOL au sein des EHPAD du CPA de Colmar (proximité géographique) retrouvait un chiffre de conformité de 22,9%, certes en EHPAD et pas en médecine libérale. Par extrapolation et sans prendre en compte les potentielles différences au sein de la population de la région Grand Est, où plus de 177 000 bénéficiaires âgés de plus de 75 ans ont bénéficié d'un IPP en 2018, l'on pourrait craindre qu'environ 129 000 personnes aient reçu un IPP en dehors des recommandations de la HAS, chiffre non négligeable.

De tels chiffres de polymédication et de mésusage présumé des IPP doit nous faire redoubler de vigilance dans la lutte contre la iatrogénie, surtout dans le contexte de suspicions d'effets secondaires sur le long terme. Un important travail de sensibilisation des médecins, notamment des généralistes qui sont les plus gros prescripteurs, semble nécessaire et intéressant d'être effectué afin de limiter ce phénomène.

Un point est tout de même rassurant. Il semble acquis que l'usage des AINS en population gériatrique doit être évité au maximum et mûrement réfléchi. Seul une patiente en avait dans ses prescriptions.

Concernant l'association clopidogrel et IPP, des études avancent que l'utilisation du pantoprazole serait à privilégier. Aucun patient sous IPP avec du clopidogrel n'avait du pantoprazole.

Enfin certaines études conseillent de privilégier une prise le matin et à jeun des IPP, leur efficacité serait meilleure. Dans l'étude une écrasante majorité les prenait le soir.

5. Conclusion :

Cette étude, même modeste, confirme la tendance selon laquelle les IPP, dont la prescription est courante et possiblement banalisée, font l'objet d'un important mésusage. Ce dernier est estimé à environ 73% si l'on prend en compte les recommandations de la HAS et les AMM.

Ce mésusage non négligeable doit nous rappeler qu'un traitement doit être régulièrement réévalué et son indication recherchée si l'on n'est pas le prescripteur initial.

Ce chiffre n'est pas choquant par rapport à d'autres études et semble aller dans le même sens qu'un bon nombre d'entre elles.

Les principales pistes d'amélioration à cibler pour les prescriptions futures, seraient la réalisation d'une gastroscopie en cas de symptômes de RGO, avant d'instaurer un traitement par IPP et la non-prescription automatique d'un IPP en association d'un antiagrégant plaquettaire en l'absence de facteur de risque de complication gastrique (motif de prescription qui reste en dehors du champ des AMM des IPP...). La modification des habitudes de prescription avec une préférence pour une prise matinale serait aussi intéressante afin d'optimiser l'efficacité du traitement de même que privilégier l'utilisation du pantoprazole en présence de clopidogrel.

PISTES POUR RÉDUIRE LA CONSOMMATION D'IPP ET SON MÉSUSAGE CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

Comme nous l'avons vu précédemment, l'utilisation des IPP en France et dans le Grand-Est est importante notamment chez les plus de 75 ans. Dans les départements où nous exerçons (Bas-Rhin et Haut-Rhin), entre 32 et 35% de ces patients ont eu au moins une délivrance d'IPP en 2018. Compte tenu des différentes études sur le mésusage des IPP, il est fort probable qu'une partie de ces prescriptions soit concernée. Quels sont les moyens ou pistes envisageables pour diminuer la consommation des IPP ?

1. Au niveau du patient :

1.1. Implication du patient :

La première piste est l'implication du patient dans sa prise en charge, qu'il en soit acteur et non pas simple spectateur. Cela implique bien entendu d'avoir en face de soi un patient avec des facultés intellectuelles préservées (problème du déclin cognitif et des démences) et une prise de temps de la part du médecin pour donner toutes les explications nécessaires à son patient.

Il faudrait en particulier insister sur le fait qu'au court terme les IPP sont bien tolérés et efficaces, mais qu'il existe des effets indésirables fortement suspectés sur les moyens et longs termes. Ces suspicions imposent d'arrêter le traitement dès que son indication est terminée ou de trouver la dose minimale efficace s'il n'y a pas de possibilité d'arrêt ou d'alternative thérapeutique (alginates par exemple). La possibilité d'un effet rebond doit également être connue du patient.

Il peut être intéressant de tracer le fait que ces informations ont bien été délivrées au patient.

Il convient également de se renseigner sur une possible automédication du patient (proches qui partagent leur traitement, IPP en vente libre).

1.2. Rappel des règles hygiéno-diététiques :

Il semble également important de rappeler ce point au patient. Un bon respect de ces règles peut améliorer voire arrêter les symptômes gênants liés à un RGO. Une bonne adhérence du patient est indispensable à son succès. Il faut :

- Diminuer le poids si excès pondéral.
- Sevrer une potentielle consommation tabagique.
- Éviter les repas 3 heures avant le coucher.
- Éviter les aliments aggravants : alcool, épices, agrumes, graisses, aliments très sucrés.
- Surélever la tête du lit.

2. Au niveau du médecin :

2.1. Respect des recommandations de prescription :

Le premier peut paraître logique mais si dès le départ un IPP n'est pas prescrit en dehors de son AMM et des recommandations, il n'y aura pas à se poser plus tard la question de son arrêt. Il faut en particulier ne pas prescrire d'IPP à visée de protection gastrique en l'absence de facteur-risque lorsqu'un traitement par antiagrégant plaquettaire doit être débuté. Cette co-prescription ne doit pas être un automatisme.

La prescription doit veiller à respecter l'indication, le dosage et la durée du traitement par IPP.

2.2. Réévaluation régulière des ordonnances :

Les IPP sont régulièrement prescrits au long court chez les personnes âgées. Cela peut être le résultat d'une non-réévaluation de leur indication alors qu'il aurait fallu l'arrêter avant. Plus le traitement sera long et habituel pour le patient, plus son arrêt risque d'être difficile à faire comprendre.

Il faut donc essayer de s'astreindre à ne pas renouveler automatiquement l'IPP lors du renouvellement régulier des médicaments.

2.3. Référentiels d'aide à la déprescription :

Il est tout à fait concevable qu'un médecin ne retienne pas toutes les indications et les durées de traitement des IPP, et qu'il puisse avoir besoin d'aide par le biais d'un support pour envisager et réaliser l'arrêt d'un IPP.

Deux référentiels sont proposés en annexe 2 et 3. Le premier issu des recommandations de bonne pratique des IPP au sein des HCC et le deuxième issu du site internet deprescribing.org.

2.4. Utilisation d'outils de lutte contre le mésusage médicamenteux et la iatrogénie :

Comment je l'ai évoqué précédemment, l'utilisation d'outils peut être utile pour détecter un mésusage médicamenteux. L'outil le plus pratique d'utilisation en France est l'adaptation de l'outil STOPP/START version 2. Il n'est cependant pas optimal concernant les IPP. En effet le seul critère STOPP qui les concerne traite du dosage des IPP dans l'oesophagite peptique ou l'ulcère gastroduodéal non compliqué. Une intégration plus complète d'autres critères concernant les IPP serait intéressante.

2.5. Remise d'une fiche d'information au patient :

Lors de la prescription initiale d'un IPP à un patient, il serait intéressant que le médecin le sensibilise à la bonne utilisation de ce dernier. Tout d'abord pour améliorer l'observance et l'efficacité du traitement (but du traitement, quand et comment le prendre).

De même, si un arrêt à une date définie n'avait pas été convenu avec le patient, une fiche d'information serait utile pour favoriser la déprescription. Cela permettrait d'abord d'impliquer le patient dans sa prise en charge. Ce serait aussi lui laisser une trace des consignes à respecter au niveau de l'hygiène de vie pour qu'il puisse se les rappeler. Toujours dans la même optique, cela permettrait de tenter de faire comprendre qu'il peut exister des risques au long terme mais aussi de réinsister une nouvelle fois sur la possible augmentation temporaire de l'acidité gastrique lors de l'arrêt du traitement, cette dernière étant temporaire.

Des documents de ce type sont gratuitement disponibles sur internet sur le site de l'Observatoire des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations thérapeutiques (180)(181), joints en annexe 4.

2.6. Sensibilisation des Médecins Généralistes :

Dans le Grand Est, les Médecins Généralistes sont les principaux prescripteurs d'IPP avec 93% du volume des boîtes d'IPP délivrées, chiffres déjà similaires au niveau national en 2009 avec 9 prescriptions sur 10 (182). Il en découle donc de manière logique qu'un nombre important de prescriptions inappropriées émanent de ces derniers.

Il semblerait donc intéressant de mener des campagnes de sensibilisation auprès d'eux, comme c'est le cas avec les antibiotiques par exemple. Les habitudes sont cependant souvent bien ancrées et difficiles à changer, comme le confirme une thèse de Doctorat en Médecine de 2015. Malgré un rappel des recommandations et bonnes pratiques, il n'avait pas été observé de différence au niveau des prescriptions après l'intervention (183).

Un autre angle d'attaque dans la lutte contre le mésusage des IPP pourrait également passer par l'intervention des pharmaciens pour sensibiliser les patients, notamment lorsque la pharmacie constate des prescriptions chroniques. L'intervention du pharmacien dans le processus de déprescription des IPP semble être efficace (184)(185).

DISCUSSION

Comme nous l'avons vu ci-dessus les IPP sont une classe médicamenteuse très utilisée, notamment en France. Les études retrouvent des chiffres de mésusage non négligeable, en particulier chez la personne âgée. Cette classe de la population est plus vulnérable aux effets indésirables du fait de son vieillissement et de la possible polymédication liée à des pathologies multiples. Dès lors pourquoi les IPP font-ils l'objet d'un aussi important mésusage ?

Tout d'abord, une des causes les plus probables est la mauvaise connaissance des AMM et des recommandations officielles d'utilisation de la part des médecins, libéraux comme hospitaliers. Une surprescription en découle, notamment avec un excès d'utilisation en prévention des lésions gastriques lors de la présence concomitante dans le traitement d'un AINS ou d'un antiagrégant plaquettaire, normalement réservé aux personnes considérées comme étant à risque.

Les IPP sont globalement bien tolérés sur le court terme, rendant leur utilisation tentante. Les possibles effets indésirables liés à leur introduction sont bien souvent rapidement résolutifs après leur arrêt. Leur efficacité est également bonne rendant son usage courant.

Les IPP, du fait de cette efficacité, sont probablement surutilisés pour le traitement des symptômes dyspeptiques malgré la prescription hors des recommandations. Pourquoi ne pas soulager les plaintes d'un patient alors que l'on dispose d'un traitement qui peut y répondre ?

Cette bonne tolérance et cette efficacité sont probablement à l'origine d'un autre phénomène, la non-réévaluation du traitement après la durée recommandée. L'on se retrouve donc parfois avec un traitement par IPP dans les ordonnances, sans pouvoir en retrouver la cause de prescription initiale...

Un autre facteur possible est la réticence du patient lui-même à arrêter le traitement, étant donné que sa prise le soulage.

De plus, dans un contexte de démographie médicale de plus en plus tendu, le manque de temps pour expliquer aux patients les risques potentiels qu'ils encourent au long terme et les modalités d'arrêt, peut être un des facteurs d'utilisation des IPP au long terme. La négociation de l'arrêt d'un traitement

bien toléré et efficace est bien plus chronophage que l'arrêt d'un traitement mal toléré ou avec des effets indésirables gênants.

L'absence de connaissances de la part des médecins (résultant possiblement d'une carence de formation ou d'un manque d'informations lors de la pratique), comme de la part des patients des potentiels effets secondaires au long court rentre sans doute également dans ce contexte de mésusage.

La tolérance immédiate étant bonne, il est difficile pour certains d'imaginer que le traitement puisse être nocif des années plus tard. Les différentes études sur les possibles et nombreux effets néfastes survenant au long court étant parfois très discordantes, cela ajoute un manque de visibilité et d'arguments pour l'arrêt des IPP.

CONCLUSION

Depuis leur apparition et leur mise sur le marché à la fin des années 1980, les 5 IPP commercialisés n'ont cessé de voir leurs chiffres de délivrance augmenter, jusqu'à plus 10% par an en France dans les années 2000. En 2015 plus de 85 millions de boîtes ont été délivrées en France.

Les IPP sont en effet devenus la référence pour le traitement des pathologies ulcéreuses et troubles de l'acidité gastrique (RGO et œsophagite, prévention des lésions liées aux AINS, traitements des ulcères gastrique et duodéal, infection à *Helicobacter pylori*, syndrome de Zollinger-Ellison). Leur bonne tolérance et leur efficacité peuvent engendrer une prise au long court, qui concernerait un nombre significatif de personnes âgées de plus de 75 ans, avec les risques de iatrogénie et d'effets indésirables qui peuvent en découler.

Dans ce contexte, notre travail a tout d'abord consisté en une revue de la littérature concernant les effets indésirables des IPP au long terme avant de s'intéresser aux recommandations officielles d'usage et d'évoquer les particularités du sujet âgé. Une revue de la littérature sur le mésusage des IPP dans cette tranche d'âge a également été réalisée.

En ciblant les personnes âgées de plus de 75 ans, nous nous sommes intéressés aux chiffres de délivrance des IPP dans la région Grand Est en 2018, avant de réaliser une étude ciblée du mésusage lors de la reprise d'une patientèle de médecine générale dans le secteur de Sultz dans le Haut-Rhin.

Les différentes études existantes sur les potentiels effets indésirables des IPP au long court sont souvent en contradiction, certaines affirmant avec conviction qu'il y en a, d'autres avançant un niveau de preuve insuffisant ne permettant pas de trancher. Il existe cependant des suspicions concernant des effets secondaires dans un large spectre : effets digestifs (infectieux, colites), insuffisance rénale (aigüe et chronique), infections pulmonaires, majoration du risque cardio-vasculaire, carences par malabsorption (hyponatrémie, hypomagnésémie, carence en vitamine B12, carence martiale), fragilité osseuse, majoration des risques néoplasiques (cancer de la sphère digestive), majoration du

risque de survenue de démence (notamment maladie d'Alzheimer), troubles neuro-psychologiques (dépression, hallucinations), problème d'effet rebond à l'arrêt du traitement, majoration du risque de mortalité, interactions médicamenteuses (notamment avec le clopidogrel avec lequel ils sont régulièrement associés).

L'étude des chiffres de délivrance des IPP dans la région Grand Est chez les patients de plus de 75 ans montre que plus d'un tiers de ces patients ont reçu au moins une fois un IPP durant l'année 2018, avec une variabilité entre les 10 départements concernés. En moyenne, ces patients reçoivent 9,5 boîtes d'IPP sur l'année, chiffre en faveur d'un nombre important d'usagers chroniques. Les médecins généralistes sont les plus gros prescripteurs (93% des boîtes prescrites émanent des généralistes et 78% des patients sous IPP le sont par ce biais).

Concernant les études existantes sur le mésusage des IPP chez le sujet âgé (françaises et internationales), entre 30 et 82.5% des prescriptions d'IPP sont jugées inappropriées. Suite à l'étude réalisée, les estimations de mésusage retrouvées dans la patientèle que j'ai reprise à Soultz Haut-Rhin sont concordantes avec cette fourchette. Dans le cas d'un respect strict des AMM et recommandations de la HAS le mésusage était estimé à 73%. En étant plus souple et en admettant que la réalisation d'une gastroscopie ne pouvait être faite chez tous les patients, le mésusage des IPP était ramené à 63%, proportion qui reste tout de même élevée.

Malgré l'absence de preuve formelle et indiscutable, la longue liste d'effets indésirables suspectés devrait appeler à la prudence et les médecins devraient remettre en cause leurs prescriptions et les réévaluer le plus régulièrement possible afin de les limiter au strict cas nécessaires et indiqués.

Le traitement, par sa durée et son usage inapproprié, peut donc se révéler délétère pour le patient âgé et altérer sa qualité de vie (iatrogénie, risque d'hospitalisation, effets indésirables).

Ces différents constats peuvent être la conséquence d'un manque d'information de la part des médecins, notamment des généralistes. La non-réévaluation de l'indication des IPP dans les ordonnances peut également venir d'un manque de temps et d'une pression de la part du patient.

Dans ce contexte, l'utilisation de référentiels de déprescription peut être utile et intéressante. L'information du patient sur les risques potentiels et les modalités d'arrêt est une autre piste. De même, une campagne de sensibilisation de la part de la CPAM pourrait également avoir des effets bénéfiques, comme cela fut le cas pour les prescriptions d'antibiotiques.

Cette consommation importante et régulièrement inappropriée des IPP doit sensibiliser sur le fait que tout traitement médicamenteux devrait être régulièrement réévalué (rapport bénéfice/risque, indication toujours valable, interactions potentielles) afin de limiter la polymédication et le risque iatrogénique. Ceci est d'autant plus vrai et important chez les sujets âgés, dont le nombre ne cesse d'augmenter dans nos pays industrialisés.

VU

Strasbourg, le... 16/10/2020

Le président du Jury de Thèse

Professeur... T. VOGEL

VU et approuvé

Strasbourg, le... 27 OCT 2020

Administrateur provisoire de la Faculté de
Médecine, Maladies et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



ANNEXES

Annexe 1: critères STOPP/START v2

Screening Tool of Older Person's Prescriptions, version 2 (STOPP.v2)

Chez une personne âgée de 65 ans ou plus, la prise des ces médicaments est potentiellement inappropriée dans les circonstances décrites ci-dessous.

Section A : Indication de prescription

A1. Tout médicament prescrit sans indication clinique (aspirine et statine en prévention cardiovasculaire primaire ; inhibiteur de la pompe à protons sans atteinte œsogastrique récente. . .) – [sur-prescription]

A2. Tout médicament prescrit au-delà de la durée recommandée, si elle est définie – [sur-prescription]

A3. Toute duplication de prescription d'une classe médicamenteuse (deux benzodiazépines, anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, diurétiques de l'anse, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, β -bloquants, anticoagulants, etc.) – [monothérapie à optimiser avant de considérer la duplication]

Section B : Système cardiovasculaire

B1. La digoxine pour une décompensation d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) conservée – [pas de preuve de bénéfice]

B2. Le vérapamil ou le diltiazem en présence d'une décompensation cardiaque de classe III ou IV – [risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque]

B3. Un β -bloquant en combinaison avec le vérapamil ou le diltiazem – [risque de bloc de conduction cardiaque]

B4. Un β -bloquant en présence d'une bradycardie (< 50 bpm), d'un bloc atrioventriculaire du second degré ou troisième degré – [risque de bloc complet ou d'asystolie]

B5. L'amiodarone en première intention pour une tachycardie supraventriculaire – [risque d'effets secondaires plus important que celui par β -bloquant, digoxine, vérapamil ou diltiazem]

B6. Un diurétique de l'anse en première intention pour une hypertension artérielle – [des alternatives plus sûres et plus efficaces sont disponibles]

B7. Un diurétique de l'anse pour œdèmes des membres inférieurs d'origine périphérique (c'est-à-dire en l'absence d'argument pour une insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, insuffisance rénale ou syndrome néphrotique) – [la surélévation des jambes et le port de bas de contention sont plus appropriés]

B8. Un diurétique thiazidique ou apparenté (indapamide) en présence d'une hypokaliémie ($K^+ < 3,0$ mmol/L), hyponatrémie ($Na^+ < 130$ mmol/L), hypercalcémie (calcémie corrigée $> 2,65$ mmol/L ou $> 10,6$ mg/dL), ou d'une histoire d'arthrite microcristalline (goutte ou chondrocalcinose) – [risque accru de précipiter ces troubles métaboliques]

B9. Un diurétique de l'anse pour hypertension artérielle en présence d'une incontinence urinaire – [exacerbation probable de l'incontinence]

B10. Un antihypertenseur à action centrale (méthylodopa, clonidine, moxonidine, rilménidine, guanfacine) en l'absence d'une intolérance ou d'une inefficacité des autres classes d'antihypertenseurs – [les antihypertenseurs à action centrale sont moins bien tolérés]

B11. Un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) en présence d'un antécédent d'hyperkaliémie – [risque de récurrence]

B12. Un antagoniste de l'aldostérone (spironolactone, éplérénone) en l'absence d'une surveillance de la kaliémie (au moins semestrielle), lorsque cet antagoniste est associé à un médicament d'épargne potassique (IEC, ARA II, amiloride, triamtérène) – [risque d'hyperkaliémie sévère ($> 6,0$ mmol/L)]

B13. Un inhibiteur de la 5-phosphodiesterase (sildénafil, tadalafil, vardénafil) en présence d'une décompensation cardiaque sévère avec hypotension (pression systolique < 90 mmHg) ou d'un angor traité par nitrés – [risque de choc cardiovasculaire]

Section C : Antiagrégants et anticoagulants

- C1.** De l'aspirine au long cours à dose > 160 mg/j – [risque accru de saignement, sans preuve d'efficacité majorée]
- C2.** De l'aspirine en présence d'un antécédent d'ulcère gastroduodéal sans prescription d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) – [risque de récurrence d'ulcère]
- C3.** Un antiagrégant plaquettaire (aspirine, clopidogrel, dipyridamole) ou un anticoagulant oral (anti-vitamine K, inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa) en présence d'un risque hémorragique significatif (hypertension artérielle sévère non contrôlée, diathèse hémorragique, ou récent épisode de saignement spontané important) – [risque élevé d'hémorragie]
- C4.** De l'aspirine associée au clopidogrel en prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux (sauf si syndrome coronarien aigu concomitant, stent coronarien depuis moins de 12 mois, ou sténose carotidienne serrée symptomatique) – [pas de preuve de bénéfice, hors de ces trois exceptions, par rapport à une monothérapie par clopidogrel]
- C5.** De l'aspirine associée à un anticoagulant oral (anti-vitamine K, inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa) pour une fibrillation atriale – [pas de bénéfice additionnel de l'aspirine, qui majore le risque de saignement]
- C6.** Un antiagrégant plaquettaire (aspirine, clopidogrel, dipyridamole) en association à un anticoagulant oral (anti-vitamine K, inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa) pour une artériopathie stable (coronarienne, cérébro-vasculaire ou périphérique) – [pas de bénéfice additionnel de l'ajout de l'antiagrégant, qui majore le risque de saignement]
- C7.** La ticlopidine dans tous les cas – [le clopidogrel et le prasugrel ont des effets secondaires moindres et une efficacité similaire]
- C8.** Un anticoagulant oral (anti-vitamine K, inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa) durant plus de 6 mois pour un premier épisode de thrombose veineuse profonde (TVP) sans facteur de risque de thrombophilie identifié – [pas de bénéfice additionnel après 6 mois]
- C9.** Un anticoagulant oral (anti-vitamine K, inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa) durant plus de 12 mois pour un premier épisode d'embolie pulmonaire (EP) sans facteur de risque de thrombophilie identifié – [pas de bénéfice additionnel après 12 mois]
- C10.** Un anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) associé à un anticoagulant oral (anti-vitamine K, inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa) – [risque accru d'hémorragie gastro-intestinale]
- C11.** Un anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) en présence d'un antiagrégant plaquettaire, sans traitement préventif par un inhibiteur de la pompe à proton (IPP) – [risque accru d'ulcère gastroduodéal]

Section D : Système nerveux central et psychotropes

- D1.** Un antidépresseur tricyclique en présence d'une démence, d'un glaucome à angle aigu, d'un trouble de conduction cardiaque, d'un prostatisme/antécédent de globe vésical – [risque d'aggravation par effet anticholinergique]
- D2.** Un antidépresseur tricyclique en traitement de première intention pour une dépression – [risque accru d'effets secondaires par rapport aux inhibiteurs sélectifs de recapture sélectifs (ISRS)]
- D3.** Un neuroleptique à effet anticholinergique modéré à marqué (chlorpromazine, clozapine, flupenthixol, fluphenzine, pipothiazine, promazine, zuclophenthixol) en présence d'un prostatisme ou d'un antécédent de globe vésical – [risque de globe vésical]
- D4.** Un inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (ISRS) en présence d'une hyponatrémie (Na^+ < 130 mmol/L) concomitante ou récente – [risque d'exacerbation ou de récurrence de l'hyponatrémie]
- D5.** Une benzodiazépine depuis plus de 4 semaines – [un traitement prolongé par benzodiazépine n'est pas indiqué (critère A1) ; risques de sédation, de confusion, de troubles de l'équilibre, de chute et/ou d'accident de la route. Après 4 semaines, toute prise de benzodiazépine devrait être diminuée progressivement puisqu'il existe une tolérance de l'effet thérapeutique et un risque de syndrome de sevrage]
- D6.** Un neuroleptique (autre que la quétiapine ou la clozapine) en présence d'un syndrome parkinsonien ou d'une démence à corps de Lewy – [risque d'aggravation sévère des symptômes extrapyramidaux]

D7. Un médicament à effet anticholinergique en traitement des effets extrapyramidaux induits par un neuroleptique – [risque d'effets anticholinergiques]

D8. Un médicament à effet anticholinergique en présence d'une démence ou/et d'un syndrome confusionnel – [risque d'exacerbation des troubles cognitifs]

D9. Un neuroleptique chez un patient présentant des symptômes psycho-comportementaux associés à une démence, à moins que ces symptômes soient sévères et que l'approche non-pharmacologique ait échoué – [risque accru de thrombose cérébrale et de décès]

D10. Un neuroleptique pour insomnies (à moins qu'elles ne soient dues à une psychose ou une démence) – [risques de confusion, d'hypotension, d'effets secondaires extrapyramidaux, de chute]

D11. Un inhibiteur de l'acétylcholinestérase en présence d'un antécédent de bradycardie persistante (< 60 bpm), de bloc de conduction cardiaque, de syncopes récidivantes inexplicables, de médicament bradycardisant (β -bloquant, digoxine, diltiazem, vérapamil) ou d'asthme – [risque de troubles sévères de la conduction cardiaque, de syncope, d'accident, de bronchospasme]

D12. Une phénothiazine comme neuroleptique de première ligne (à l'exception de la prochlorpérazine pour nausées, vomissements et vertiges ; de la chlorpromazine pour hoquet persistant ; de la lévomépromazine comme antiémétique en soins palliatifs) – [effets sédatifs et anticholinergiques sévères ; des alternatives plus sûres existent]

D13. La L-dopa ou un agoniste dopaminergique pour des tremblements essentiels bénins ou pour un syndrome parkinsonien – [pas de preuve d'efficacité]

D14. Un antihistaminique de première génération dans tous les cas – [d'autres antihistaminiques plus sûrs sont disponibles]

Section E : Fonction rénale et prescriptions

Les six prescriptions suivantes sont potentiellement inappropriées chez une personne âgée présentant une altération aiguë ou chronique de sa fonction rénale et notamment lorsque est atteint un certain seuil de débit de filtration glomérulaire (DFG) tel qu'estimé par la clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft-Gault et exprimée en mL/min). Se référer aux notices des médicaments et aux recommandations locales.

E1. La digoxine au long cours à une dose > 125 μ g/j lorsque le DFG est < 30 mL/min – [risque d'intoxication]

E2. Un inhibiteur direct de la thrombine (dabigatran) lorsque le DFG est < 30 mL/min – [risque accru de saignement]

E3. Un inhibiteur direct du facteur Xa (rivaroxaban, apixaban) lorsque le DFG est < 15 mL/min – [risque accru de saignement]

E4. Un anti-inflammatoire non-stéroïdiens (AINS) lorsque le DFG est < 50 mL/min – [risque d'aggravation de la fonction rénale]

E5. La colchicine lorsque le DFG est < 10 mL/min – [risque d'intoxication]

E6. La metformine lorsque le DFG est < 30 mL/min – [risque d'acidose lactique]

Section F : Système digestif

F1. La prochlorpérazine ou le métoclopramide en présence de symptômes extrapyramidaux – [risque d'aggravation]

F2. Un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à dose maximale pendant plus de 8 semaines pour œsophagite peptique ou ulcère gastroduodéal non compliqués – [indication d'une réduction de la dose de l'IPP, voire de son arrêt avant 8 semaines]

F3. Un médicament à effet constipant (anticholinergiques, fer par voie orale, opiacés, vérapamil, antiacide à base de sel d'aluminium) en présence d'une constipation chronique lorsque des alternatives existent – [risque de majoration de la constipation]

F4. Du fer élémentaire à dose > 200 mg/j par voie orale (fumarate de fer > 600 mg/j, sulfate de fer > 600 mg/j, gluconate de fer > 1 800 mg/j) – [absorption du fer inchangée au-delà de cette dose, et risque de troubles digestifs]

Section G : Système respiratoire

G1. La théophylline en monothérapie d'une BPCO – [alternatives plus sûres et plus efficaces ; risque d'effets secondaires liés à l'indice thérapeutique étroit]

G2. Des corticostéroïdes par voie systémique plutôt qu'inhalée pour le traitement de fond d'une BPCO modérée à sévère – [exposition inutile à des effets secondaires alors que le traitement inhalé est efficace]

G3. Un bronchodilatateur anticholinergique (ipratropium, tiotropium) en présence d'un glaucome à angle aigu – [risque d'exacerbation du glaucome], ou d'un obstacle à la vidange de la vessie – [risque de rétention urinaire]

G4. Un β -bloquant non cardiosélectif (sotalol, carvedilol, pindolol, propranolol, ...), par voie orale ou voie locale (glaucome), en présence d'un antécédent d'asthme nécessitant un traitement bronchodilatateur – [risque de bronchospasme]

G5. Une benzodiazépine en présence d'une insuffisance respiratoire aiguë ou chronique ($pO_2 < 60$ mmHg ou $SaO_2 < 89\%$ ou $< 8,0$ kPa ou/et $pCO_2 > 6,5$ kPa ou > 50 mmHg) – [risque d'aggravation de l'insuffisance respiratoire]

Section H : Système musculo-squelettique

H1. Un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) en présence d'un antécédent d'ulcère gastroduodéal ou de saignement digestif, sans traitement gastro-protecteur par IPP ou anti- H_2 – [risque de récurrence de l'ulcère peptique]

H2. Un AINS en présence d'une hypertension artérielle sévère – [risque de majoration de l'hypertension] ou d'une insuffisance cardiaque sévère – [risque de décompensation cardiaque]

H3. Un AINS au long cours (> 3 mois) en première ligne pour une douleur arthrosique – [un analgésique comme le paracétamol est préférable et habituellement efficace pour contrôler les douleurs arthrosiques modérées]

H4. Une corticothérapie au long cours (> 3 mois) pour une polyarthrite rhumatoïde en monothérapie – [risque d'effets secondaires de la corticothérapie]

H5. Une corticothérapie pour douleur d'arthrose, par voie orale ou locale (injections intra-articulaires admises) – [risque d'effets secondaires systémiques de la corticothérapie]

H6. Un AINS ou la colchicine au long cours (> 3 mois) pour le traitement de fond d'une goutte, en l'absence d'un inhibiteur de la xanthine-oxydase (allopurinol ou febuxostat) sauf si ce dernier est contre-indiqué – [un inhibiteur de la xanthine-oxydase est le premier choix pour la prévention des crises de goutte]

H7. Un AINS ou un inhibiteur sélectif de la COX-2, en présence d'une maladie cardiovasculaire non contrôlée (angine de poitrine, HTA sévère) – [risque accru d'infarctus du myocarde ou de thrombose cérébrale]

H8. Un AINS en présence d'une corticothérapie sans traitement préventif par inhibiteur de la pompe à protons – [risque accru d'ulcère gastroduodéal]

H9. Un biphosphonate par voie orale en présence d'une atteinte actuelle ou récente du tractus digestif supérieur (dysphagie, œsophagite, gastrite, duodénite, ulcère peptique, ou saignement digestif haut) – [risque de récurrence ou de majoration de l'atteinte digestive haute]

Section I : Système urinaire

I1. Un médicament à effets anticholinergiques en présence d'une démence, d'un déclin cognitif chronique – [risque d'une majoration de la confusion, d'agitation], d'un glaucome à angle fermé – [risque d'exacerbation du glaucome] ou d'un prostatisme persistant – [risque de globe vésical]

I2. Un α_1 -bloquant (tamsulosine, térazocine) en présence d'une hypotension orthostatique symptomatique ou de syncope post-mictionnelle – [risque de syncopes récurrentes]

Section J : Système endocrinien

J1. Une sulphonylurée à longue durée d'action (glibenclamide, chlorpropamide, glimépiride, gliclazide à libération prolongée) pour un diabète de type 2 – [risque d'hypoglycémies prolongées]

J2. Une thiazolidinédione (rosiglitazone, pioglitazone) en présence d'une décompensation cardiaque – [risque de majoration de la décompensation cardiaque]

J3. Un β -bloquant en présence d'un diabète avec fréquents épisodes hypoglycémiques – [risque de masquer les symptômes d'hypoglycémie. Envisager une diminution du traitement hypoglycémiant pour ramener l'HbA1c entre 7,5 et 8,5 % (59 et 69 mmol/mL) chez les patients âgés fragiles]

J4. Des œstrogènes en présence d'un antécédent de cancer du sein ou d'épisode thromboembolique veineux – [risque accru de récurrence]

J5. Des œstrogènes par voie orale ou transdermique sans progestatifs associés chez une patiente non hystérectomisée – [risque de cancer endométrial]

J6. Des androgènes en l'absence d'un hypogonadisme confirmé – [risque de toxicité aux androgènes ; absence de bénéfice prouvé en dehors de l'hypogonadisme]

Section K : Médicaments majorant le risque de chute

K1. Une benzodiazépine dans tous les cas – [effet sédatif, trouble de proprioception et d'équilibre]

K2. Un neuroleptique dans tous les cas – [effet sédatif, dyspraxie de la marche, symptômes extrapyramidaux]

K3. Un vasodilatateur (α^1 -bloquant, inhibiteur calcique, dérivé nitré de longue durée d'action, inhibiteur de l'enzyme de conversion, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II) en présence d'une hypotension orthostatique persistante (diminution récurrente de la pression artérielle systolique ≥ 20 mmHg ou diastolique ≥ 10 mmHg lors de la verticalisation) – [risque de syncopes, de chutes]

K4. Un hypnotique Z (zopiclone, zolpidem, zaleplon) – [risque de sédation, d'ataxie]

Section L : Antalgiques

L1. Un opiacé fort en première ligne d'une douleur légère (par voie orale ou transdermique ; morphine, oxycodone, fentanyl, buprénorphine, diamorphine, méthadone, tramadol, pethidine, pentazocine) – [non-respect de l'échelle OMS de la douleur]

L2. Un opiacé en traitement de fond (c'est non à la demande) sans la prescription concomitante d'un traitement laxatif – [risque de constipation sévère]

L3. Un opiacé de longue durée d'action en cas de pics douloureux, en l'absence d'un opiacé à action immédiate – [risque de persistance des pics douloureux]

Section N : Charge anticholinergique

N1. Une utilisation concomitante de plusieurs (≥ 2) médicaments à effets anticholinergiques (antispasmodique vésical ou intestinal), antidépresseur tricycliques, antihistaminique de première génération, ...) – [risque de toxicité anticholinergique]

Liste non-exhaustive de médicaments à activité anticholinergique élevée :

- amitriptyline, clomipramine, doxépine, imipramine ;
- hydroxyzine, meclizine, prométhazine ;
- clozapine, levomepromazine ;
- bipéridène, procyclidine, trihexyphénidyle ;
- fésotérodine, flavoxate, oxybutynine, proprivérine ;
- solifénacine, toltérodine ;
- ipratropium ;
- butylhyoscine, tizanidine, scopolamine.

Principaux effets anticholinergiques centraux : sédation, altération cognitive, delirium (confusion aiguë), désorientation, hallucinations visuelles, agitation, irritabilité, agressivité.

Principaux effets anticholinergiques périphériques : trouble de l'accommodation visuelle, mydriase, sécheresse buccale, sécheresse oculaire, bradycardie, nausées, constipation, dysurie, rétention vésicale.

Screening Tool to Alert to Right Treatment, version 2 (START.v2)

Section A : Système cardiovasculaire

A1. En présence d'une fibrillation atriale (paroxystique, persistante ou permanente), un anticoagulant oral (anti-vitamine K, inhibiteur de la thrombine ou inhibiteur du facteur Xa). En cas de fibrillation atriale induite par une cardiopathie valvulaire mitrale ou par un syndrome coronarien aigu ou récent, seul l'anti-vitamine K est recommandé – [risque cardioembolique élevé]

A2. En présence d'une fibrillation atriale et d'une contre-indication majeure à l'anticoagulation, de l'aspirine (75 mg à 160 mg/jour) – [risque cardioembolique élevé]

A3. En présence d'une athérosclérose au niveau coronarien, cérébrovasculaire ou périphérique, un antiagrégant plaquettaire (aspirine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) – [réduction des événements ischémiques]

A4. En présence d'une hypertension artérielle persistante (systolique > 160 mmHg et/ou diastolique > 90 mmHg), un antihypertenseur. Pour les patients diabétiques, les seuils de 140 mmHg pour la systolique et de 90 mmHg pour la diastolique sont préférés – [réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire]

A5. En présence d'une athérosclérose au niveau coronarien, cérébrovasculaire ou périphérique chez un patient de moins de 85 ans, une statine – [réduction des événements ischémiques]

A6. En présence d'une insuffisance cardiaque systolique ou/et d'une maladie coronarienne, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) – [réduction de la morbi-mortalité cardiaque]

A7. En présence d'une cardiopathie ischémique, un β -bloquant – [réduction de la morbi-mortalité cardiaque]

A8. En présence d'une insuffisance cardiaque systolique stable, un traitement β -bloquant validé (bisoprolol, nébivolol, métoprolol, carvedilol) – [réduction de la morbi-mortalité cardiaque]

Section B : Système respiratoire

B1. En présence d'un asthme ou d'une BPCO de stade léger à modéré, l'inhalation régulière d'un agoniste β_2 -adrénergique ou d'un anti-muscarinique bronchodilatateur (ipratropium, tiotropium) – [contrôle des symptômes]

B2. En présence d'un asthme ou d'une BPCO de stade modéré à sévère, lorsque le volume expiratoire forcé durant la première seconde (VEF1) est < 50 % ou lorsque des exacerbations nécessitent une corticothérapie orale, la prise régulière d'un corticostéroïde inhalé – [contrôle des symptômes, diminution des exacerbations]

B3. En présence d'une hypoxie chronique documentée (pO_2 < 60 mmHg ou < 8,0 kPa, ou SaO_2 < 89 % à l'air ambiant), une oxygénothérapie de longue durée – [augmentation de l'espérance de vie]

Section C : Système nerveux central et œil

C1. En présence d'une maladie de Parkinson de forme idiopathique confirmée, responsable d'un retentissement fonctionnel significatif, de la L-DOPA ou un agoniste dopaminergique – [premier choix pour le contrôle des symptômes]

C2. En présence de symptômes dépressifs majeurs persistants, un antidépresseur non-tricyclique – [amélioration des formes sévères de dépression]

C3. En présence d'une maladie d'Alzheimer à un stade léger à modéré (donépézil, rivastigmine, galantamine) ou une maladie à corps de Lewy (rivastigmine), un inhibiteur de l'acétylcholinestérase – [amélioration limitée des fonctions cognitives]

C4. En présence d'un glaucome primaire à angle ouvert, un traitement topique par analogue des prostaglandines, de la prostamide ou un β -bloquant – [diminution de la pression intraoculaire]

C5. En présence d'une anxiété sévère persistante, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS). En cas de contre-indication aux ISRS, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ou la prégabaline – [médicaments plus appropriés que les benzodiazépines pour un traitement prolongé]

C6. En présence d'un syndrome des jambes sans repos, après avoir écarté une carence martiale et une insuffisance rénale sévère, un agoniste dopaminergique (ropinirole, pramipexole, rotigotine) – [amélioration des symptômes, de la qualité du sommeil et de la qualité de vie]

Section D : Système digestif

D1. En présence d'un reflux gastro-œsophagien sévère ou d'une sténose peptique nécessitant une dilatation, un inhibiteur de la pompe à protons – [contrôle des symptômes]

D2. En présence d'une maladie diverticulaire associée à une histoire de constipation chronique, une supplémentation en fibres (son, ispaghula, méthyl cellulose, sterculiacée) – [contrôle des symptômes]

Section E : Système musculo-squelettique

E1. En présence d'une polyarthrite rhumatoïde active et invalidante, un traitement de fond par un inducteur de rémission (méthotrexate, hydroxychloroquine, minocycline, leflunomide, tocilizumab, etanercept, adalimumab, anakinra, abatecept, infliximab, rituximab, certolizumab, golimumab) – [ralentissement de l'évolution de la maladie]

E2. En cas de corticothérapie systémique au long cours (> 3 mois), une supplémentation en vitamine D et calcium et un traitement par biphosphonates – [prévention de l'ostéoporose cortico-induite]

E3. En présence d'une ostéoporose confirmée (densitométrie osseuse : T-score < - 2,5 DS) ou d'un antécédent de fracture de fragilité (spontanée ou par traumatisme à basse énergie), une supplémentation en vitamine D (cholécalférol 800-1 000 UI/jour) et calcium (1-1,2 g /jour) – [prévention de fractures osseuses]

E4. En présence d'une ostéoporose confirmée (densitométrie osseuse : T-score < - 2,5 DS) ou d'un antécédent de fracture de fragilité (spontanée ou par traumatisme à basse énergie), un traitement inhibiteur de la résorption osseuse ou anabolique osseux – [prévention des fractures osseuses]

E5. En présence d'un confinement au domicile, de chutes ou d'une ostéopénie (densitométrie osseuse : - 2,5 < T-score < - 1,0 DS), une supplémentation en vitamine D (cholécalférol 800-1 000 UI/ jour) – [prévention de l'ostéoporose]

E6. En présence de goutte clinique (crises, arthropathie, tophus) ou radiographique, un traitement de fond par un inhibiteur de la xanthine oxydase (allopurinol, febuxostat) – [prévention des crises de goutte]

E7. En cas de traitement par méthotrexate, une supplémentation en acide folique – [prévention des effets indésirables gastro-intestinaux et hématologiques]

Section F : Système endocrinien

F1. En présence d'un diabète compliqué d'une néphropathie (protéinurie à la bandelette urinaire ou microalbuminurie > 30 mg/24 heures), avec ou sans insuffisance rénale biologique, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC). En cas d'intolérance aux IEC, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II – [protection glomérulaire]

Section G : Système uro-génital

G1. En présence d'un prostatisme symptomatique lorsqu'une résection de la prostate n'est pas justifiée, un α 1-bloquant – [diminution des symptômes]

G2. En présence d'un prostatisme symptomatique lorsqu'une résection de la prostate n'est pas justifiée, un inhibiteur de la 5 α -réductase – [diminution du risque de rétention urinaire aiguë et de résection prostatique]

G3. En présence d'une vaginite atrophique symptomatique, des œstrogènes locaux (crème, ovule, anneau, pessaire) – [diminution des symptômes]

Section H : Antalgiques

H1. En présence de douleurs modérées à sévères, des agonistes opioïdes forts doivent être proposés lorsque le paracétamol, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les opiacés faibles sont inadaptés à la sévérité des douleurs ou ont été inefficaces – [contrôle de la douleur permettant d'éviter anxiété, dépression, troubles du comportement, du sommeil et de la mobilité]

H2. Chez une personne recevant des opiacés de façon régulière, un traitement laxatif – [prévention de la constipation induite par les opiacés]

Section I: Vaccinations

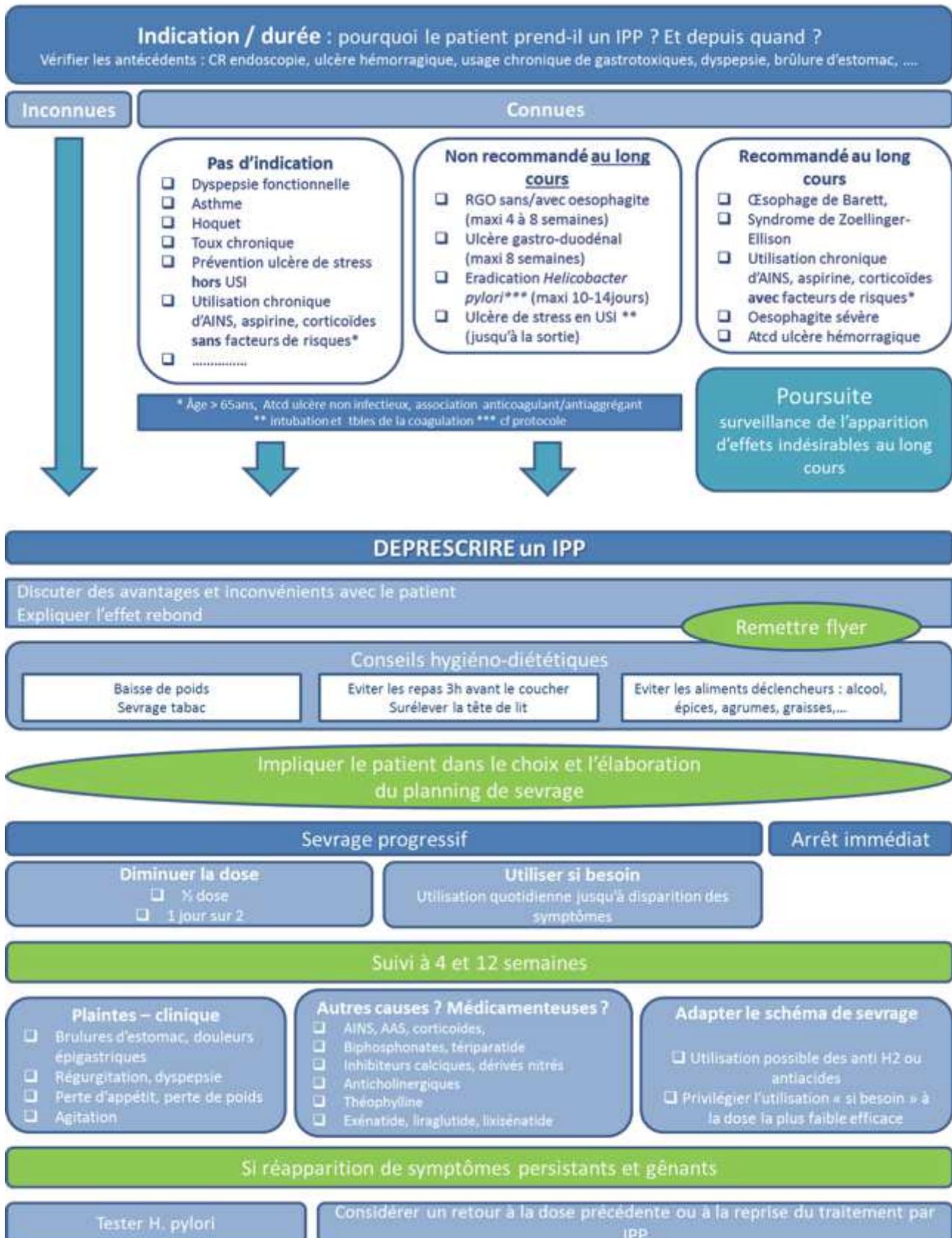
Les traitements médicamenteux proposés ci-après doivent être envisagés lorsqu'ils sont omis sans justification clinique valide chez une personne âgée de 65 ans et plus, hors situation de fin de vie.

Le prescripteur aura vérifié toutes les contre-indications spécifiques de ces traitements médicamenteux avant de les recommander aux patients âgés.

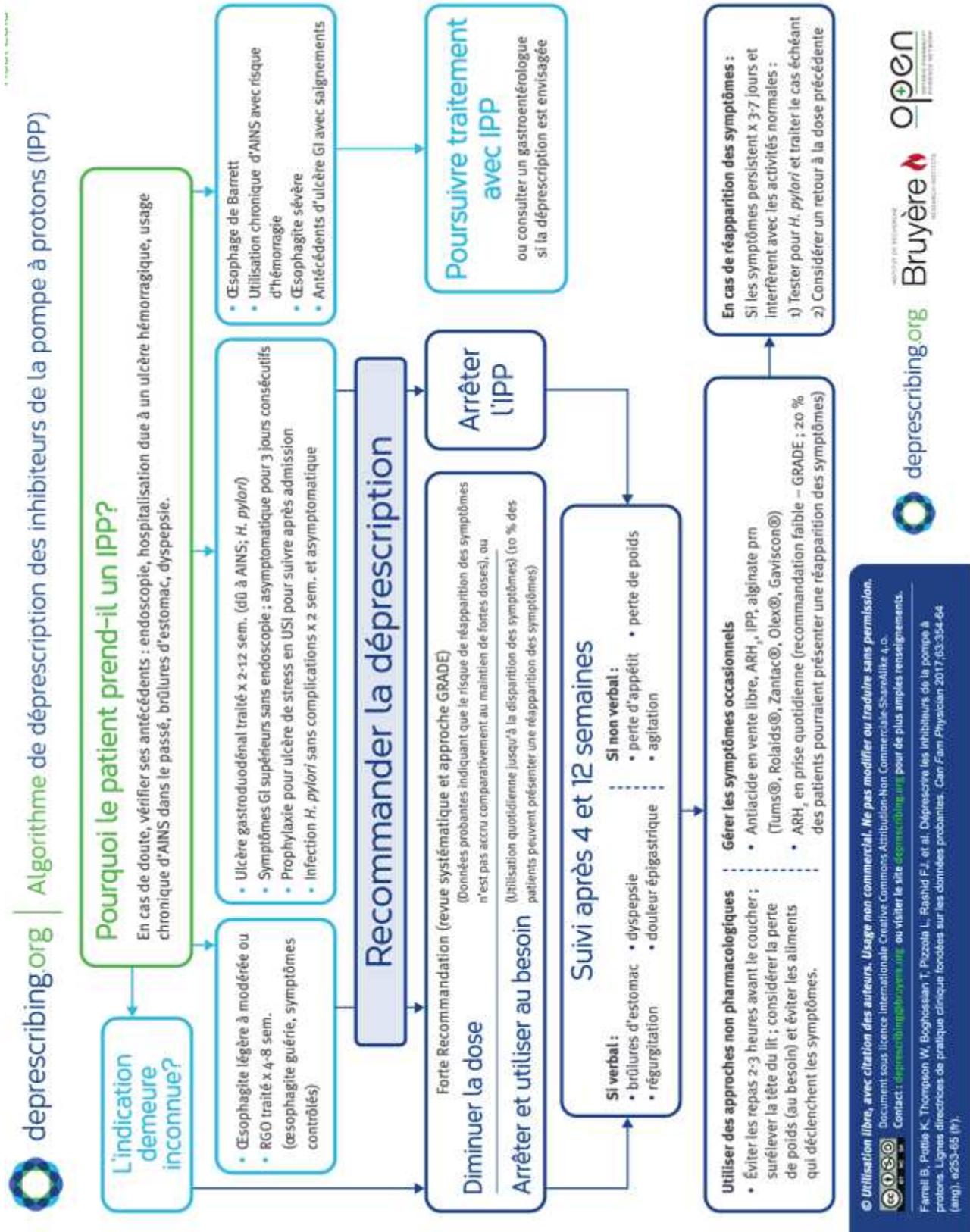
I1. Une vaccination annuelle contre la grippe, au début de l'automne – [prévention d'hospitalisations et de la mortalité liées au virus Influenza]

I2. Une vaccination contre le pneumocoque par le vaccin conjugué 13-valent ou/et le vaccin polysaccharidique 23-valent, sans moment de préférence durant l'année – [prévention des infections invasives à pneumocoques]

Annexe 2: référentiel de déprescription des IPP aux HCC :



Annexe 3: référentiel de déprescription des IPP du site deprescribing.org (182)



Annexe 4 : fiches d'information sur les IPP pour les patients (177) (178)



VOTRE MÉDECIN VOUS A PRESCRIT UN MÉDICAMENT INHIBITEUR DE LA POMPE À PROTONS (IPP)

- COMMENT BIEN LE PRENDRE ?
- QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES QUE VOUS POUVEZ RENCONTRER ?



COMMENT BIEN PRENDRE MON IPP ?

	Pantoprazole	Lansoprazole	Oméprazole	Esoméprazole	Rabéprazole
Lequel ? 	Eupantol® Inipomp® Pantozol Control® et génériques	Lanzor® Ogast® et génériques	Mopral® Zoltum® et génériques	Inexium® et génériques	Pariet® et génériques
Pour quoi ? 	Diminuer l'acidité de l'estomac				
Quand ? 	Le matin, avant le repas				
	Toujours à la même heure				
Comment ? 	Sans croquer ni écraser ni mâcher				
	Avec un peu d'eau plate				

Ne **pas retirer** les médicaments de l'emballage à l'avance car ils sont sensibles à l'humidité

En cas de doute, se référer à la notice du médicament ou aux conseils du médecin ou du pharmacien.

Si vous n'arrivez pas à avaler vos médicaments, demandez à votre médecin ou votre pharmacien de vous proposer une solution adaptée.



Respectez la durée prescrite !

Ce traitement vous est prescrit pour une durée limitée et son efficacité sera régulièrement évaluée par votre médecin.

PRIS AU LONG COURS, MON TRAITEMENT PEUT ENTRAÎNER LES EFFETS INDÉSIRABLES SUIVANTS :

- Manque de **vitamine B12** : fatigue, pâleur (anémie) 
 - Manque de **magnésium** : fatigue, crampes, contractures, fourmillements, anxiété, irritabilité
 - Manque de **sodium**
 - **Fragilité** des os 
 - **Infections** pulmonaires et gastro-intestinales 
 - Inflammation des **reins** 
 - Sensation de **manque** à l'arrêt 
 - Possible risque de **cancers** digestifs : estomac, œsophage
- ✓ Je suis conscient que ces effets n'apparaissent pas chez tous les patients.
- ✓ Je n'hésite pas à en parler avec mon médecin ou mon pharmacien.

LES IPP, CE N'EST PAS POUR L'ÉTERNITÉ

MES NOTES



ARRÊTER MON MÉDICAMENT INHIBITEUR DE LA POMPE À PROTONS (IPP), C'EST POSSIBLE !

Lequel ?	<input type="checkbox"/> Pantoprazole	<input type="checkbox"/> Lansoprazole	<input type="checkbox"/> Oméprazole	<input type="checkbox"/> Esoméprazole	<input type="checkbox"/> Rabéprazole
	Eupantol® Inipomp® Pantozol Control® et génériques	Lanzor® Ogast® et génériques	Mopral® Zoltum® et génériques	Inexium® et génériques	Pariet® et génériques
Pour quoi ? 	<input type="checkbox"/> Traitement du Reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par reflux <input type="checkbox"/> Prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque <input type="checkbox"/> Éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> et traitement des ulcères gastroduodénaux <input type="checkbox"/> Autre indication moins fréquente : _____ <input type="checkbox"/> Je ne sais pas				



QUIZ

Je prends un IPP : sur prescription depuis plusieurs mois.
 de ma propre initiative régulièrement.

- Si vous avez coché une des affirmations ci-dessus, parlez-en avec votre médecin ou pharmacien.
- La prescription d'IPP doit le plus souvent être limitée dans le temps. Seules certaines situations justifient une durée de traitement supérieure à 8 semaines.
- L'automédication doit être de courte durée. Si les symptômes persistent, parlez-en avec votre médecin ou pharmacien.



POUR LIMITER LE RISQUE D'ACIDITÉ GASTRIQUE, JE DOIS :

- ✓ Eviter les aliments et boissons **acides et gazeuses** (ex : agrumes, tomates, sodas, café)
- ✓ Eviter les aliments **trop sucrés** (ex : miel, bonbons)
- ✓ Eviter les repas **trop gras** et **trop copieux**
- ✓ Eviter l'**alcool** et le **tabac**
- ✓ Manger **au calme**, à **heure fixe et régulièrement**
- ✓ Manger plus de **fibres** (ex : fruits, légumes verts)
- ✓ **Ne pas m'allonger** dans les 30 minutes suivant le repas
- ✓ En cas de surcharge pondérale, perdre du poids si possible

*Si les symptômes persistent, des traitements symptomatiques peuvent être utilisés.
Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.*



SI J'ARRÊTE, J'AI :

- 1 médicament en moins à prendre par jour
- Une diminution du risque d'effets néfastes à long terme :



Fragilité des os



Manque en magnésium,
sodium et vitamine B12



Inflammation des reins



Cancers de l'estomac ou
de l'œsophage



Infections pulmonaires et
gastro-intestinales

- Une diminution des interactions avec d'autres médicaments (ex : citalopram (Seropram® et génériques), clopidogrel (Plavix® et génériques))
- Une diminution du risque d'addiction au traitement



MAIS JE PEUX RENCONTRER CES EFFETS TEMPORAIRES :

- Possible augmentation de l'acidité de l'estomac à l'arrêt
 - peut être **SOULAGÉ** en suivant des règles simples (voir devant)
- Possible sensation de manque à l'arrêt du traitement
 - Ces effets sont **temporaires**, ils vont disparaître rapidement.
 - **VOTRE TRAITEMENT PEUT ÊTRE ARRÊTÉ PROGRESSIVEMENT AFIN DE LIMITER CES EFFETS.**

LES IPP, CE N'EST PAS POUR L'ÉTERNITÉ

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Remetter E. Pertinence de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé aux HCC, audit d'évaluation des pratiques professionnelles. 2017;
2. Pistol G. Les Inhibiteurs de le pompe à protons, mémoire de capacité de gériatrie. 2013.
3. OpenStax College. Histology of Stomach.jpg. Disponible sur <https://www.wikiwand.com/fr/Estomac>
4. Ganser AL, Forte JG. K-stimulated ATPase in urified microsomes of bullfrog oxyntic cells. *Biochim Biophys Acta*. 1973;
5. Sachs G, Chang H, Rabon E, Lewin M, Saccomani G. A non-eletrogenic H+ pomp in plasma membrane of a hog stomach. *J Biol Chem*. 1976;
6. Calop J, Limat S, Fernandez C, Aulagner G. Pharmacie clinique et thérapeutique. 4ème édition. PARIS: Elsevier Masson; 2012.
7. Hatlebakk JG, Berstad A. Pharmacokinetic optimisation in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Pharmacokinet*. nov 1996;31(5):386-406.
8. Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: a controlled study in normal subjects. *Gastroenterology*. déc 1998;115(6):1335-9.
9. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. juin 2006;23 Suppl 2:2-8.
10. Allot T, Mathieu N. Action des inhibiteurs de la pompe à protons sur la sécrétion gastrique acide: mécanismes, effets des traitements au long cours. *EMC - Gastro-Entérologie*. janv 2007;(2(4)):1-6.
11. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology*. févr 2000;118(2 Suppl 1):S9-31.

12. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs*. 2003;63(24):2739-54.
13. Ishizaki T, Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors--emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. août 1999;13 Suppl 3:27-36.
14. Hagymási K, Müllner K, Herszényi L, Tulassay Z. Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*. juin 2011;12(6):873-88.
15. Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. oct 2000;50(4):366-72.
16. Compare D, Pica L, Rocco A, De Giorgi F, Cuomo R, Sarnelli G, et al. Effects of long-term PPI treatment on producing bowel symptoms and SIBO. *Eur J Clin Invest*. avr 2011;41(4):380-6.
17. Bourne C, Charpiat B, Charhon N, Bertin C, Gouraud A, Mouchoux C, et al. [Emergent adverse effects of proton pump inhibitors]. *Presse Med*. févr 2013;42(2):e53-62.
18. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med*. 10 mai 2010;170(9):772-8.
19. Dial S, Delaney J a. C, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA*. 21 déc 2005;294(23):2989-95.
20. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics*. mai 2006;117(5):e817-820.
21. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. sept 2007;102(9):2047-56; quiz 2057.
22. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med*. oct 2009;122(10):896-903.

23. Ratelle M, Perreault S, Villeneuve J-P, Tremblay L. Association between proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Can J Gastroenterol Hepatol*. juin 2014;28(6):330-4.
24. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Summereder C, et al. Proton Pump Inhibitor Intake neither Predisposes to Spontaneous Bacterial Peritonitis or Other Infections nor Increases Mortality in Patients with Cirrhosis and Ascites. *PLoS One* [Internet]. 4 nov 2014 [cité 18 juill 2020];9(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4219684/>
25. CREGG. Fiches pratiques: colites microscopiques [Internet]. [cité 19 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/wordpress/wp-content/uploads/2019/03/fiche-technique-crd.pdf>
26. Bonderup OK, Nielsen GL, Dall M, Pottegård A, Hallas J. Significant association between the use of different proton pump inhibitors and microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;48(6):618-25.
27. Burgmann K, Fraga M, Yan P, Schoepfer A. Colites microscopiques, quoi de neuf?. *Revue Médicale Suisse*. 2014; 10: 1586-90.
28. Netgen. Inhibiteurs de la pompe à protons et risque d'insuffisance rénale [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 19 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-571/Inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-et-risque-d-insuffisance-renale>
29. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis*. oct 2014;64(4):558-66.
30. Blank M-L, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int*. oct 2014;86(4):837-44.
31. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrol*. 16 juill 2013;14:150.
32. Yang Y, George KC, Shang W-F, Zeng R, Ge S-W, Xu G. Proton-pump inhibitors use, and risk

of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1291-9.

33. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* févr 2016;176(2):238-46.

34. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* oct 2016;27(10):3153-63.

35. Lara A. Nouvelle observation d'un lien entre IPP et insuffisance rénale chronique [Internet]. Univadis. [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/nouvelle-observation-d-un-lien-entre-ipp-et-insuffisance-renale-chronique-564729>

36. 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. *CMAJ.* 22 févr 2011;183(3):310-9.

37. Miano TA, Reichert MG, Houle TT, MacGregor DA, Kincaid EH, Bowton DL. Nosocomial pneumonia risk and stress ulcer prophylaxis: a comparison of pantoprazole vs ranitidine in cardiothoracic surgery patients. *Chest.* août 2009;136(2):440-7.

38. Theisen J, Nehra D, Citron D, Johansson J, Hagen JA, Crookes PF, et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest Surg.* févr 2000;4(1):50-4.

39. Laheij RJF, Sturkenboom MCJM, Hassing R-J, Dieleman J, Stricker BHC, Jansen JBMJ. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA.* 27 oct 2004;292(16):1955-60.

40. Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol.* 21 mai 2010;16(19):2323-30.

41. Burkard T, Kaiser CA, Brunner-La Rocca H, Osswald S, Pfisterer ME, Jeger RV, et al. Combined clopidogrel and proton pump inhibitor therapy is associated with higher cardiovascular event rates after percutaneous coronary intervention: a report from the BASKET trial. *J Intern Med.* mars

2012;271(3):257-63.

42. Delcher A, Hily S, Boureau AS, Chapelet G, Berrut G, de Decker L. Multimorbidities and Overprescription of Proton Pump Inhibitors in Older Patients. *PLoS ONE*. 2015;10(11):e0141779.

43. Marcus GM, Smith LM, Scheinman MM, Badhwar N, Lee RJ, Tseng ZH, et al. Proton Pump Inhibitors are Associated with Focal Arrhythmias. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*. 2010;5.

44. El-Charabaty E, Saifan C, Abdallah M, Naboush A, Glass D, Azzi G, et al. Effects of proton pump inhibitors and electrolyte disturbances on arrhythmias. *Int J Gen Med*. 28 juin 2013;6:515-8.

45. Andrès E, Zulfiqar A-A, Vogel T. State of the art review: oral and nasal vitamin B12 therapy in the elderly. *QJM*. 1 janv 2020;113(1):5-15.

46. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep*. déc 2010;12(6):448-57.

47. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Bloemena EC, Sandell M, Nelis GF, et al. Atrophic gastritis during long-term omeprazole therapy affects serum vitamin B12 levels. *Aliment Pharmacol Ther*. oct 1999;13(10):1343-6.

48. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med*. 1 févr 1994;120(3):211-5.

49. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 11 déc 2013;310(22):2435-42.

50. Dutta SK. Vitamin B12 malabsorption and omeprazole therapy. *J Am Coll Nutr*. déc 1994;13(6):544-5.

51. McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol*. nov 2010;26(6):624-31.

52. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ,

- Ungprasert P, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail.* août 2015;37(7):1237-41.
53. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf).* août 2008;69(2):338-41.
54. Krupa LZ, Fellows IW. Lansoprazole-induced hypomagnesaemia. *BMJ Case Rep [Internet].* 10 janv 2014 [cité 24 juill 2020]; 2014. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3903331/>
55. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 26 oct 2006;355(17):1834-6.
56. Broeren MAC, Geerdink EAM, Vader HL, van den Wall Bake AWL. Hypomagnesemia induced by several proton-pump inhibitors. *Ann Intern Med.* 17 nov 2009;151(10):755-6.
57. Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. *Curr Opin Gastroenterol.* mars 2011;27(2):180-5.
58. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology.* 2017;152(4):821-829.e1.
59. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, Serrano J, Yu F, Gibril F, et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* janv 1998;12(1):83-98.
60. Paul LPS, Martin J, Buon M, Gaillard C, Fedrizzi S, Mosquet B, et al. Nouvel effet indésirable fréquent des inhibiteurs de la pompe à protons chez le sujet âgé : l'hyponatrémie modérée. *Thérapie.* 1 mars 2014;69(2):157-62.
61. Béchade D, Algayres JP, Henrionnet A, Texier F, Bili H, Coutant G, et al. [Secondary hyponatremia caused by omeprazole treatment]. *Gastroenterol Clin Biol.* juill 2000;24(6-7):684-5.
62. Durst RY, Pipek R, Levy Y. Hyponatremia caused by omeprazole treatment. *Am J Med.* oct 1994;97(4):400-1.

63. Richards JB, Goltzman D. Proton pump inhibitors: balancing the benefits and potential fracture risks. *CMAJ*. 12 août 2008;179(4):306-7.
64. Eom C-S, Park SM, Myung S-K, Yun JM, Ahn J-S. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med*. juin 2011;9(3):257-67.
65. Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 27 déc 2006;296(24):2947-53.
66. Costa-Rodrigues J, Reis S, Teixeira S, Lopes S, Fernandes MH. Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. *FEBS J*. oct 2013;280(20):5052-64.
67. Hyun JJ, Chun HJ, Keum B, Seo YS, Kim YS, Jeon YT, et al. Effect of omeprazole on the expression of transcription factors in osteoclasts and osteoblasts. *Int J Mol Med*. déc 2010;26(6):877-83.
68. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, Abe K. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺,K⁽⁺⁾-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int*. juill 1993;53(1):21-5.
69. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H₂ receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int*. août 2006;79(2):76-83.
70. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ*. 12 août 2008;179(4):319-26.
71. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 10 mai 2010;170(9):765-71.
72. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. juill 2011;106(7):1209-18; quiz 1219.

73. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol*. 21 mai 2010;16(19):2323-30.
74. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2 déc 2014 [cité 21 juill 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010623.pub2>
75. Rodríguez LAG, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut*. nov 2006;55(11):1538-44.
76. Wetscher GJ, Hinder RA, Smyrk T, Perdakis G, Adrian TE, Profanter C. Gastric acid blockade with omeprazole promotes gastric carcinogenesis induced by duodenogastric reflux. *Dig Dis Sci*. juin 1999;44(6):1132-5.
77. Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. *Digestion*. 1986;35 Suppl 1:42-55.
78. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther*. juin 2015;41(11):1162-74.
79. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 30 oct 2017;7(10):e017739.
80. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*. 2018;67(1):28-35.
81. Yang Y-C, Chang H-W, Lin I-H, Chien L-N, Wu M-J, Liu Y-R, et al. Long-term Proton Pump Inhibitor Administration Caused Physiological and Microbiota Changes in Rats. *Scientific Reports*. 1 déc 2020;10:866.

82. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med*. 18 avr 1996;334(16):1018-22.
83. Merchant SH, VanderJagt T, Lathrop S, Amin MB. Sporadic duodenal bulb gastrin-cell tumors: association with *Helicobacter pylori* gastritis and long-term use of proton pump inhibitors. *Am J Surg Pathol*. déc 2006;30(12):1581-7.
84. Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. juin 2000;14(6):651-68.
85. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sørensen HT. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology*. sept 2007;133(3):755-60.
86. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter L-M, Multhaup G, Lleó A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS ONE*. 2013;8(3):e58837.
87. Fallahzadeh MK, Borhani Haghighi A, Namazi MR. Proton pump inhibitors: predisposers to Alzheimer disease? *J Clin Pharm Ther*. avr 2010;35(2):125-6.
88. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. août 2015;265(5):419-28.
89. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol*. avr 2016;73(4):410-6.
90. Helmer C, Grasset L, Pérès K, Dartigues JF. Évolution tempo-relle des démences : état des lieux en France et à l'international. *Bull Epidémiol Hebd*. 2016;(28-29):467-73.
91. Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI Long Term Use: Risk of Neurological Adverse Events?

- Front Neurol [Internet]. 8 janv 2019 [cité 6 sept 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6331532/>
92. Laudisio A, Incalzi RA, Gemma A, Giovannini S, Monaco MRL, Vetrano DL, et al. Use of proton-pump inhibitors is associated with depression: a population-based study. *International Psychogeriatrics*. janv 2018;30(1):153-9.
93. Polimeni G, Cutroneo P, Gallo A, Gallo S, Spina E, Caputi AP. Rabeprazole and psychiatric symptoms. *Ann Pharmacother*. juill 2007;41(7):1315-7.
94. Razdan A, Viswanathan R, Tusher A. Pantoprazole-Induced Delirium: Review of a Case and Associated Literature [Internet]. Vol. 2018, *Case Reports in Psychiatry*. Hindawi; 2018 [cité 6 sept 2020]. p. e1232535. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/crips/2018/1232535/>
95. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. juill 2010;105(7):1531-7.
96. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology*. févr 1999;116(2):239-47.
97. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. juill 2009;137(1):80-7, 87.e1.
98. McColl KEL, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology*. juill 2009;137(1):20-2.
99. Howden CW, Kahrilas PJ. Editorial: just how « difficult » is it to withdraw PPI treatment? *Am J Gastroenterol*. juill 2010;105(7):1538-40.
100. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol*. mai 2013;48(5):515-22.

101. Hunfeld NGM, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: Rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 janv 2007;25(1):39-46.
102. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open.* 04 2017;7(6):e015735.
103. Shiraev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ.* avr 2018;27(4):443-50.
104. Li X-Q, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos.* août 2004;32(8):821-7.
105. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA.* 4 mars 2009;301(9):937-44.
106. Stockl KM, Le L, Zakharyan A, Harada ASM, Solow BK, Addiego JE, et al. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med.* 26 avr 2010;170(8):704-10.
107. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ.* 31 mars 2009;180(7):713-8.
108. van Boxel OS, van Oijen MGH, Hagensnaars MP, Smout AJPM, Siersema PD. Cardiovascular and gastrointestinal outcomes in clopidogrel users on proton pump inhibitors: results of a large Dutch cohort study. *Am J Gastroenterol.* nov 2010;105(11):2430-6; quiz 2437.
109. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet.* 19 sept 2009;374(9694):989-97.

110. Ma TKW, Lam Y-Y, Tan VP, Yan BP. Variability in response to clopidogrel: how important are pharmacogenetics and drug interactions? *Br J Clin Pharmacol.* oct 2011;72(4):697-706.
111. Ng F-H, Lam K-F, Wong S-Y, Chang C-M, Lau Y-K, Yuen W-C, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. *Digestion.* 2008;77(3-4):173-7.
112. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med.* 11 nov 2010;363(20):1909-17.
113. Lanos A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomollón F, Forné M, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol.* mars 2007;102(3):507-15.
114. OMÉDIT. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) S'assurer de la pertinence des prescriptions Réduire la durée des traitements chroniques [Internet]. [cité 2 août 2020]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/8301.pdf
115. DeVreese L, Giguère P, Cooper C. Influence of proton pump inhibitors and H2 receptor antagonists on direct-acting antiviral HCV sustained virologic response. The International Liver Congress, 13-17 April 2017, Barcelona, Spain. Abstract SAT-200.
116. COMEDIMS HHC COLMAR. Recommandations de bonne pratique, les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. 2019.
117. Haute Autorité de Santé. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte: réévaluation janvier 2009 [Internet]. [cité 2 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf
118. Haute Autorité de Santé. Bon usage des médicaments, les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. [Internet]. [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf
119. Haute Autorité de santé. Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte

[Internet]. [cité 2 août 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf

120. Orphanet. Syndrome de Zollinger Ellison [Internet]. [cité 2 août 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=913

121. ANSM. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) Étude observationnelle à partir des données du SNDS, France, 2015 [Internet]. [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cd53a115d61537a049f16954c021313c.pdf

122. AMELI. Point d'information mensuel du 18 janvier 2006 Maîtrise des dépenses de santé : L'Assurance Maladie souhaite agir sur la consommation de médicaments anti-ulcéreux [Internet]. [cité 17 juill 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/cp18012006-medicaments_anti-ulcereux.pdf

123. AMELI. Point de repère N° 34 - Médicaments délivrés en ville en 2009 [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/points-de-repere/n-34-medicaments-delivres-en-ville-en-2009.php>

124. AMELI. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses Propositions de l'Assurance maladie pour 2020 [Internet]. [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/sites/default/files/rapport-charges-et-produits-2020.pdf>

125. INSEE. Évolution de la population – Tableaux de l'économie française [Internet]. [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277615?sommaire=4318291>

126. Gimbert V, Godot C, Centre d'analyse stratégique. Vivre ensemble plus longtemps: enjeux et opportunités pour l'action publique du vieillissement de la population française. Paris: La Documentation française; 2010.

127. Boujon-Ladrech D, Garnaud I. Fragilité et dépendance. Soins Gérontologie. 2015;(N° 111):13-36.

128. Société Française de Gériatrie et Gérontologie. Livre blanc fragilité 2015. [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <http://www.medcomip.fr/--82/tg-formations/fragilite/livre-blanc-fragilite-2015.pdf>
129. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* mars 2001;56(3):M146-156.
130. Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* juin 2009;64(6):675-81.
131. INSEE. Population par âge – Tableaux de l'économie française [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3303333?sommaire=3353488>
132. Institut national d'études démographiques. Espérance de vie [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/mortalite-cause-deces/esperance-vie/>
133. Hanon O. Journées annuelles de la Société française de gériatrie et gérontologie (SFGG). *cah année gerontol.* sept 2013;5(1-2):1-1.
134. DREES. Polymédication et pathologies chroniques multiples : opinions et pratiques des médecins généralistes. oct 2017;(1036).
135. Harari D, Gurwitz J, Avorn J, Bohn R, Minaker K. Bowel habit in relation to age and gender. Findings from the National Health Interview Survey and clinical implications. *Meyers Primary Care Institute Publications.* 12 févr 1996;156(3):315-20.
136. Netgen. Sarcopénie du sujet âgé : connaissances et bénéfices de l'exercice physique [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 7 août 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-538/Sarcopenie-du-sujet-age-connaissances-et-benefices-de-l-exercice-physique>
137. Hooper L, Abdelhamid A, Attreed NJ, Campbell WW, Channell AM, Chassagne P, Culp KR, et al. Symptômes, signes et examens cliniques pour identifier une déshydratation par perte d'eau

imminente ou actuelle chez les personnes âgées [Internet]. [cité 7 août 2020]. Disponible sur: [/fr/CD009647/RENAL_symptomes-signes-et-examens-cliniques-pour-identifier-une-deshydratation-par-perte-deau-imminente-ou](#)

138. Plat A, Youssef N, Brousse N. Foie et vieillissement, aspects cliniques [Internet]. EM-Consulte. [cité 7 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/99526/figures/foie-et-vieillissement-aspects-cliniques>

139. Péhourcq F, Molimard M. Pharmacocinétique chez le sujet âgé [Internet]. EM-Consulte. [cité 7 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/144657/figures/pharmacocinetique-chez-le-sujet-age>

140. Legrain PS. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. HAS. 2005;16.

141. LANNOY Damien. La iatrogénie médicamenteuse. [Internet]. [cité 6 août 2020]. Disponible sur: biopharma.univ-lille2.fr

142. Netgen. La prescription médicamenteuse chez la personne âgée : que devons-nous savoir ? [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 8 août 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-76/31613>

143. Legrain S. [Prescription to elderly patients: reducing underuse and adverse drug reactions and improving adherence]. Bull Acad Natl Med. févr 2007;191(2):259-69; discussion 269-270.

144. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. nov 2015;63(11):2227-46.

145. Legrain S, CHU Bichat Paris. Mieux prescrire chez le sujet âgé, Diminuer la iatrogénie et améliorer l'observance. [Internet]. [cité 6 août 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/annee1therapeutique/iatrogeniemedicamentouse2007.pdf>

146. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. Eur J Clin Pharmacol. août 2007;63(8):725-31.

147. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. Potentially inappropriate medications in the elderly: a list adapted to French medical practice] [Internet]. [cité 8 août 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18814939/>
148. M. Andro, S. Estivin, A. Gentric. Prescriptions médicamenteuses en gériatrie : overuse (sur-utilisation), misuse (mauvaise utilisation), underuse (sous-utilisation). Analyse qualitative à partir des ordonnances de 200 patients entrant dans un service de court séjour gériatrique [Internet]. EM-Consulte. [cité 8 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/694216/prescriptions-medicamenteuses-en-geriatrie-overuse>
149. IRDES. Naudin F. La prescription de médicaments à service médical rendu insuffisant en 2001. Rapport n° 524 (biblio n° 1527) Juillet 2004
150. Emeriau J-P, Fourrier A, Dartigues J-F, Begaud B. Prescription médicamenteuse chez les personnes âgées. Bull Acad Natle Med 1998;182(7):57-67.
151. Curtis LH, St-bye T, Sendersky V, Hutchison S, Dans PE, Wright A, et al. Inappropriate prescribing for elderly Americans in a large outpatient population. Arch Intern Med. 9 août 2004;164(15):1621-5.
152. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. JAMA. 8 août 2001;286(6):708-13.
153. Simon S, Gurwitz J. Drug therapy in the elderly: improving quality and access. Meyers Primary Care Institute Publications [Internet]. 7 mai 2003;73(5). Disponible sur: https://escholarship.umassmed.edu/meyers_pp/310
154. Heck G, Lajos S, Schneider R, Puttalaz P, Cochet C, Gagliano M et al. Gériatrie. Rev Med Suisse 2020; volume 16. 37-40
155. Slaney H, MacAulay S, Irvine-Meek J, Murray J. Application of the Beers Criteria to Alternate Level of Care Patients in Hospital Inpatient Units. The Canadian Journal of Hospital Pharmacy. juin

2015;68(3):218.

156. Barry PJ, O'Keefe N, O'Connor KA, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly: a comparison of the Beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalized patients. *J Clin Pharm Ther.* déc 2006;31(6):617-26.

157. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* févr 2008;46(2):72-83.

158. Lam MPS, Cheung BM. The use of STOPP/START criteria as a screening tool for assessing the appropriateness of medications in the elderly population. *Expert Rev Clin Pharmacol.* mars 2012;5(2):187-97.

159. Lang P-O, Hasso Y, Belmin J, Payot I, Baeyens J-P, Vogt-Ferrier N, et al. STOPP-START: Adaptation en langue française d'un outil de détection de la prescription médicamenteuse inappropriée chez la personne âgée. *Can J Public Health.* nov 2009;100(6):426-31.

160. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* mars 2015;44(2):213-8.

161. Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J, et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie.* déc 2015;15(90):323-36.

162. Pauline Malandain. Facteurs de non conformité des prescriptions par inhibiteurs de la pompe à protons en médecine générale : une étude comparative rétrospective chez une série de patients de plus de 75ans hospitalisés. *Sciences du Vivant [q-bio].* 2016.

163. Schonheit C, Petitcorps HL, Pautas É. Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients âgés ambulatoires : adéquation aux recommandations. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement.* 1 déc 2016;14(4):383-8.

164. Jian R, Hassani Z, El Kebir S, Barthélemy P. Management of gastro-esophageal reflux disease in primary care. Results from an observational study of 2,474 patients (AO). *Gastroenterol Clin Biol*. janv 2007;31(1):72-7.
165. Baldesi M, Rat C. Connaissance des recommandations sur les inhibiteurs de la pompe à protons: enquête auprès de 371 médecins généralistes de Loire-Atlantique et de Vendée. Thèse de médecine. France; 2011.
166. Dipanda M, Pioro 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*. 1 déc 2017;72(6):669-75.
167. Nawabzad R, Friocourt P. Prescription inappropriée en gériatrie, faisabilité et utilité d'une démarche d'optimisation structurée. *La Revue de Gériatrie*. 2015;8.
168. Duc S., Salles N. Traitements par inhibiteurs de la pompe à protons en médecine gériatrique et leurs effets secondaires 2010. Université de Bordeaux 2; 2010.
169. 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 [Internet]. EM-Consulte. [cité 10 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/58504/figures/adequation-aux-recommandations-des-prescriptions-d>
170. Seite F, Delelis-Fanien A-S, Valero S, Pradère C, Poupet J-Y, Ingrand P, Paccalin M et al. Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie [Internet]. EM-Consulte. [cité 10 août 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/192125/article/prescription-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons>
171. George CJ, Korc B, Ross JS. Appropriate proton pump inhibitor use among older adults: A retrospective chart review. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 1 déc 2008;6(5):249-54.
172. 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.* avr 2011;22(2):205-10.

173. Durand C, Willett KC, Desilets AR. Proton Pump Inhibitor use in Hospitalized Patients: Is Overutilization Becoming a Problem? *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2012;5:65-76.

174. Delcher A, Hily S, Boureau AS, Chapelet G, Berrut G, de Decker L. Multimorbidities and Overprescription of Proton Pump Inhibitors in Older Patients. *PLoS One* [Internet]. 4 nov 2015 [cité 10 août 2020];10(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4633104/>

175. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ.* 5 janv 2008;336(7634):2-3.

176. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ.* 7 janv 2006;332(7532):11-7.

177. Esteves M, Rollason V, Grosгурin O. Surprescription des inhibiteurs de la pompe à protons [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 10 août 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-579/Surprescription-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons>

178. Krag A, Teglbjerg L, Malchow-Møller A, Hallas J, Bytzer P. Prescribing of acid suppressive therapy: Interactions between hospital and primary care. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 1 juill 2006;23:1713-8.

179. INSEE. Dossier complet – Région du Grand Est (44) [Internet]. [cité 14 août 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=REG-44>

180. Omedit. Fiche patient, arrêter mon médicament inhibiteur de la pompe à protons [Internet]. [cité 17 août 2020]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/7112.pdf

181. Omedit. Fiche patient sur la prise des inhibiteurs de la pompe à protons [Internet]. [cité 17 août 2020]. Disponible sur: http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062

/7111.pdf

182. Chevreul K. Rapports à la Commission des comptes de la sécurité sociale, les prescriptions d'IPP. [Internet]. [cité 14 août 2020]. Disponible sur: https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/CCSS/2009/RAPPORT/CCSS-RAPPORT-OCTOBRE_2009-FICHE-LES_PRESCRIPTIONS_D-IPP.pdf

183. de Micheaux SL. Inhibiteurs de la pompe à proton chez les sujets âgés, évaluation des pratiques professionnelles en médecine générale. Thèse de médecine. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas- 01020591

184. Hughes GJ, Belgeri MT, Perry HM. The impact of pharmacist interventions on the inappropriate use of acid-suppression therapy. *Consult Pharm.* juill 2011;26(7):485-90.

185. Bundeff AW, Zaiken K. Impact of clinical pharmacists' recommendations on a proton pump inhibitor taper protocol in an ambulatory care practice. *J Manag Care Pharm.* mai 2013;19(4):325-33.

Université

de Strasbourg

Faculté
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : GONSIORPrénom : Quentin

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A SOULTZ, le 28/09/2020

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ :

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) font partie courante de la pratique médicale actuelle, notamment en Médecine Générale, depuis leur commercialisation à la fin de années 1980. Ils font, dans un nombre important de pays industrialisés, partie des 10 classes médicamenteuses les plus prescrites. Leur utilisation fait l'objet de recommandations officielles et relativement restreintes. Cette prescription en masse laisse donc supposer un potentiel, et non négligeable, mésusage. Ce mésusage suspecté n'épargnerait pas les personnes âgées chez lesquelles, compte tenu d'antécédents souvent plus nombreux, les IPP se retrouvent associés à d'autres traitements pouvant majorer le risque de iatrogénie.

L'un des objectifs de ce travail, était tout d'abord de faire un état des lieux des effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons, notamment sur une exposition de moyen et long terme, à partir d'une revue de la littérature.

Après un rappel des recommandations et indications officielles du bon usage des IPP, nous nous sommes intéressés aux particularités médicales de la personne âgée de plus de 75 ans, notamment la iatrogénie médicamenteuse.

Afin d'approfondir le sujet du mésusage des IPP chez la personne âgée, une revue des articles existants à ce sujet a été réalisée. Les chiffres de délivrance des IPP en 2018, au sein de la région Grand Est (issus d'une requête auprès de la CPAM) et dans cette tranche de population, ont été analysés. Cette analyse a été complétée par l'étude de ce mésusage lors de la reprise d'une patientèle en Médecine Générale dans le secteur de Soultz dans le Haut-Rhin.

Les différents chiffres retrouvés concernant le mésusage des IPP chez les personnes âgées étaient cohérents. Compte tenu de nombreux effets indésirables suspectés sur le long terme ce thème mérite que l'on s'y intéresse. Afin d'essayer d'améliorer notre pratique et diminuer le risque de iatrogénie chez ces patients fragiles, les pistes d'amélioration envisageables au niveau du patient et du médecin ont été abordées.

Rubrique de classement : Médecine Générale

Mots clés : inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), mésusage, effets indésirables au long terme, iatrogénie, personnes âgées, région Grand Est, Soultz Haut-Rhin

Président : Monsieur le Professeur Thomas VOGEL**Asseseurs :**

Monsieur le Professeur Emmanuel ANDRES

Monsieur le Professeur Pascal BILBAULT

Monsieur le Professeur Laurent MONASSIER

Adresse de l'auteur : 22 rue Saint-Michel, Lautenbach 68610