



HAL
open science

Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons par les médecins généralistes normands : état des lieux en 2014

Pascaline Le Tourneur

► **To cite this version:**

Pascaline Le Tourneur. Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons par les médecins généralistes normands : état des lieux en 2014. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01080233

HAL Id: dumas-01080233

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01080233v1>

Submitted on 4 Nov 2014

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

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

ANNEE 2013/2014

N°

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'état)

PAR

LE TOURNEUR Pascaline

NEE LE 27 Avril 1987 A Rouen

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

02 octobre 2014

**Prescription des inhibiteurs de la pompe à
protons par les médecins généralistes normands :
état des lieux en 2014**

PRESIDENT DU JURY : Pr Jean-Loup HERMIL

DIRECTEUR DE THESE : Pr Pierre MICHEL

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013-2014
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET - C.THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P. AUGUSTIN - J. ANDRIEU-GUITTRANCOURT - M. BENOZIO - J. BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - P. DESHAYES - C. FESSARD - J-P. FILLASTRE - P. FRIGOT - J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J-M. JOUANY - R. LAUMONIER - Ph. LAURET - M. LE FUR - J-P. LEMERCIER - J-P. LEMOINE - M^{le} MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P. MITROFANOFF - Mme A-M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H. PIGUET - M. SAMSON - Mme SAMSON-DOLLFUS - J-C. SCHRUB - R. SOYER - B. TARDIF - J. TESTART - J-M. THOMINE - C. THUILLEZ - P. TRON - C. WINCKLER - L-M. WOLF**

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY	HCN Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme BEURET-BLANQUART	CRMPR Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR Immunologie

M. Jean-François CAILLARD	HCN Médecine et santé du Travail
M. François CARON	HCN Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB Médecine interne (gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain CRIBIER (Surnombre)	HCN Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCN Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Nicolas DACHER	HCN Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB Thérapeutique/Médecine Interne-Gériatrie
M. Bernard DUBRAY	CB Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN Hépto-Gastro-Entérologie
M. Franck DUJARDIN	HCN Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN Anatomie/Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR Génétique
M. Pierre FREGER	HCN Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean-François GEHANNO	HCN Médecine et Santé du Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN Dermatologie-Vénérologie
M. Jean-Marc KUHN	HB Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LANDENBACH	HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN Chirurgie infantile

M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Pneumologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie infantile
M. Pierre-Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie/Embryologie/Cytogénétique
M. Eric MALLET (<i>Surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie-obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT (<i>Surnombre</i>)	HCN	Neurologie
M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructive et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie-Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie-Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie, médecine du développement et de la reproduction
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale/Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique

M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN Anatomie-Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN Hépto-Gastro
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN Imagerie Médicale
M. Michel SCOTTE	HCN Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HCN Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>surnombre</i>)	HCN Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	CB Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRPMR Médecine Physique et de Réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN Gynécologie-obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN Bactériologie-Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR Immunologie
M. Joël LADNER	HCN Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR Biologie Cellulaire

Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN Neurologie
M. Thomas MOUREZ	HCN Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN Anatomie
M. Eric VERIN	HCN Physiologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean-Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie

Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roselyne DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie Organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie Thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
-----------------------------	----------------------

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
--------------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim MEKAOUI	Chimie Analytique
Mlle Virginie OXARAN	Microbiologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M. Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique Moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie Informatique

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Président du jury :

Pr JL. HERMIL

Directeur de thèse :

Pr P.MICHEL

Membres du jury :

Pr P.DUCROTTE

Pr P.MICHEL

Les études de médecine ressemblent à un long parcours du combattant que je n'aurais pu terminer sans le soutien indéfectible de mes parents. Merci maman, merci papa de m'avoir permis d'aller au bout de mes études en ne me souciant que de celles ci. De m'avoir encouragée, réconfortée et d'avoir été à mes cotés pendant ces 9 dernières années.

Un énorme merci à mon Laulau qui a été présent chaque jour depuis le début de l'internat. Nous avons fêté les bons moments ensembles et dans les moments plus difficiles tu as su trouver les mots afin que je ne perde pas de vue mon objectif.

Je remercie messieurs les Professeur Michel et Ducrotte de m'avoir permis de réaliser ce travail de thèse et de l'aide qu'ils m'ont apporté.

Merci aux membres de mon groupe de travail : zezette et la moulinette. Nous avons passé plusieurs soirées à réfléchir, nous creuser la tête et nous entraider, toujours dans la bonne humeur et autour d'un bon petit plat!

Je remercie le docteur Loïc Tanguy pour l'analyse statistique des données.

Un petit clin d'œil à Bernard qui grâce à son carnet d'adresse m'a donné bien des coups de pouce.

TABLE DES MATIERES:

I.	Introduction.....	18
I.1	Histoire des antiacides	18
I.2	Pharmacologie des IPP [1]	19
I.3	Les recommandations de bonnes pratiques de l’Afssaps et les recommandations de l’HAS concernant la prescription d’IPP.	19
I.3.1	Les recommandations de bonnes pratiques de l’Afssaps de 2007..	19
I.3.2	Les recommandations de l’HAS de 2009.	21
I.4	La place de la gastroscopie et des examens complémentaires	22
I.5	L’évolution de la consommation d’IPP en Europe entre 2004 et 2008 : la place de la France [4]	23
I.6	La place des médecins généralistes dans la prescription d’IPP en France [5]	24
I.7	Des prescriptions hors recommandations ?.....	24
I.8	L’impact des prescriptions hospitalières	25
I.9	Les effets indésirables des IPP	27
I.9.1	La diarrhée à Clostridium Difficile.....	28
I.9.2	Les pneumopathies communautaires.....	29
I.9.3	Les fractures de hanche	30
I.9.4	L’association au clopidogrel (PLAVIX®).....	31
I.9.5	Le déficit en vitamine B12.....	32
I.9.6	IPP et cancer gastrique ?.....	33
I.10	Combien ça coûte ?	35
II.	Matériel et Méthode	37
II.1	Caractéristiques de l’étude.....	37
II.1.1	Type d’étude	37
II.1.2	Population étudiée	37
II.1.3	Période de recueil des données	38
II.2	Questionnaire	38
II.3	Recueil et analyse des données.....	42
II.3.1	Analyse statistique.....	42
III.	Résultats	44
III.1	Participation.....	44
III.2	Caractéristiques démographiques des médecins ayant répondu au questionnaire.....	44
III.3	Description des prescriptions d’IPP	46

III.3.1 Taux global de prescriptions hors recommandations.....	46
III.3.2 La pathologie ulcéreuse	46
III.3.3 Le reflux gastro-œsophagien	50
III.3.4 La prévention des complications dues aux AINS	53
III.3.5 La dyspepsie fonctionnelle	56
III.3.6 Facteurs influençant les prescriptions d'IPP	57
IV. Discussion	59
IV.1 Méthodologie de l'étude.....	59
IV.1.1 Le questionnaire en ligne.....	59
IV.1.2 Biais de l'étude	59
IV.2 Des IPP trop prescrits... ..	60
IV.3 ... et trop peu prescrits	61
IV.3.1 Facteurs influençant.....	64
IV.4 Comment agir ?	65
IV.4.1 La place des examens complémentaires	65
IV.4.2 Les associations médicamenteuses	67
IV.4.3 Education et formation des médecins généralistes	68
V. Conclusion	70
Bibliographie.....	71
Table des figures.....	75
Tableaux.....	75
Table des annexes.....	75
Annexes.....	77

Liste des abréviations

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

HCl : acide chlorhydrique

HAS : haute autorité de santé

Afssaps : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

FOGD : fibroscopie œso-gastroduodénale

HP : *Helicobacter pylori*

RGO : reflux gastro-œsophagien

URML : union régionale des médecins libéraux

URPS : union régionale des professionnels de santé

ATP : adénosine triphosphate

ADP : adénosine diphosphate

VGM : volume glomérulaire moyen

ECL : cellules entérochromaffines likes

I. Introduction

I.1 Histoire des antiacides

Dès le premier siècle après JC, la poudre de corail était utilisée pour ses propriétés antiacides.

Jusqu'à la fin des années 1970, la prise en charge des ulcères et du reflux gastro-œsophagien (RGO) avait pour objectif de neutraliser l'acidité gastrique, par l'intermédiaire d'un régime à base de lait et interdisant les aliments acides ; et de médicaments antiacides. Ces derniers neutralisaient l'acidité gastrique mais n'en diminuaient pas la sécrétion.

En cas de persistance de l'ulcère on avait recours à la chirurgie : vagotomie ou gastrectomie.

Les antihistaminiques H2 sont arrivés sur le marché en 1977, révolutionnant la prise en charge de l'ulcère.

Ils inhibent la stimulation de la production d'HCl induite par l'histamine dans les cellules pariétales.

En 1983, *Warren et Marshall* mettent en évidence le rôle d'*Helicobacter Pylori* dans la maladie ulcéreuse.

En 1989, apparition sur le marché français d'un autre type d'antisécrétoire : les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

Il existe aujourd'hui deux classes médicamenteuses inhibant la production d'acide gastrique :

- Les antihistaminiques H2
- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

I.2 Pharmacologie des IPP [1]

Les IPP sont des antisécrétoires puissants et de durée d'action prolongée.

Les inhibiteurs de la pompe à protons ont une action directe sur la pompe H⁺/K⁺ ATPase. Par l'administration orale de capsules gastro-résistantes, le produit parvient via la circulation, jusqu'aux cellules pariétales. Se forme alors en milieu acide un métabolite actif qui inhibe la pompe en s'y liant de façon covalente.

Le premier IPP fut l'oméprazole, puis sont arrivés : le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole. Ces trois derniers ont le même mécanisme d'action tandis que l'oméprazole a un mécanisme d'action un peu différent.

L'oméprazole est un racémique (mélange en proportions égales des énantiomères (propriété des molécules stéréo-isomères images l'une de l'autre dans un miroir) dextrogyre et lévogyre). L'énantiomère S de l'oméprazole est maintenant disponible, il s'agit le l'ésoméprazole.

Selon le dosage, ces substances permettent une diminution graduelle du degré d'acidité du suc digestif.

I.3 Les recommandations de bonnes pratiques de l'Afssaps et les recommandations de l'HAS concernant la prescription d'IPP.

I.3.1 Les recommandations de bonnes pratiques de l'Afssaps de 2007

I.3.1.1 RGO

En cas de symptômes typiques et rapprochés, il est recommandé de prescrire un IPP à demi-dose pendant 4 semaines (saut l'oméprazole qui doit être prescrit à pleine dose).

En cas d'œsophagite non sévère, les IPP sont recommandés en première intention à demi-dose pendant 4 semaines (sauf l'oméprazole qui est recommandé à pleine dose).

En cas d'œsophagite sévère, les IPP sont recommandés en première intention à pleine dose pendant 8 semaines.

En cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement, il est recommandé de prescrire un traitement d'entretien par IPP à la dose minimale efficace.

Il n'y a pas de preuve de l'efficacité des antisécrétoires dans les manifestations extradigestives isolées du RGO. La prescription d'IPP comme test diagnostique n'est pas recommandée.

I.3.1.2 Ulcères gastrique et duodéal

Une infection à *Helicobacter Pylori* est fréquemment associée. Dans ce cas le traitement consiste en l'éradication d'*Helicobacter Pylori* par une trithérapie associant un IPP à deux antibiotiques (clarithromycine et amoxicilline en première intention), pendant 7 jours.

En cas d'ulcère gastrique il est recommandé de poursuivre le traitement par IPP seul pendant 3 à 7 semaines.

En cas d'ulcère associé à la prise d'un médicament gastro-toxique, le traitement par IPP est prescrit pour 4 semaines en cas d'ulcère duodéal et pour 8 semaines en cas d'ulcère gastrique.

Aucun IPP n'a l'AMM dans le traitement de prévention de l'ulcère gastrique.

I.3.1.3 Traitement et prévention des lésions induites par les AINS

En cas de lésions induites par les AINS et lorsque le traitement doit être poursuivi, il est recommandé de prescrire un IPP pour une durée de 4 à 8 semaines.

La prescription d'un anti-sécrétoire en association avec un AINS ne se justifie que dans certaines situations à risques identifiés : patients de plus de 65 ans ; antécédents d'ulcère ; association à un traitement antiagrégant plaquettaire notamment l'Aspirine® à faible dose et le clopidogrel et/ou les corticoïdes et/ou un anticoagulant.

Il n'est pas recommandé d'associer systématiquement un IPP lors de l'utilisation isolée d'aspirine à faible dose ($\leq 300\text{mg/j}$) ou d'un autre antiagrégant plaquettaire.

I.3.1.4 Dyspepsie

Les antisécrotoires ne sont pas recommandés dans le traitement de la dyspepsie.

I.3.1.5 Hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse

Seuls les IPP sont recommandés dans le traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse, plus particulièrement pour la prévention des récurrences précoces.

Si l'endoscopie est faite dans les 24 heures, il n'est pas recommandé de débiter le traitement par IPP avant celle-ci.

I.3.2 Les recommandations de l'HAS de 2009.

En 2009 l'HAS a réévalué l'utilisation des IPP chez l'adulte à partir des recommandations de l'Afssaps de 2007, d'une analyse critique de la littérature et d'études cliniques récentes.

Cinq molécules sont disponibles :

- ésoméprazole
- lansoprazole
- oméprazole
- pantoprazole
- rabéprazole

Trois molécules sont génériques : lansoprazole, oméprazole et pantoprazole.

Trois existent sous forme intra veineuse : esoméprazole, oméprazole et pantoprazole.

Quatre indications ont été retenues par l'HAS pour l'utilisation des IPP :

- Le traitement du reflux gastro-œsophagien et de l'œsophagite par RGO,
- La prévention et le traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les patients à risque,
- L'éradication d'*Helicobacter Pylori* et le traitement des ulcères gastroduodénaux,
- Le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

Dans la 2^{ème} indication, les patients à risque sont définis comme ayant plus de 65 ans et/ou un antécédent d'ulcère et/ou un traitement associé par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïdes.

L'HAS rappelle qu'il n'existe pas de différence d'efficacité et de tolérance entre les IPP. Les IPP n'ont pas l'AMM dans le soulagement des manifestations extradigestives isolées pouvant être liées à un RGO.

I.4 La place de la gastroscopie et des examens complémentaires

Selon les recommandations de bonnes pratiques de l'Afssaps sur l'utilisation des anti-sécrétoires, l'endoscopie n'est pas recommandée avant la prescription d'antisécrétoires dans 2 situations : en prévention, ou en cas de RGO typique chez le patient de moins de 60 ans.

En revanche l'endoscopie est recommandée en cas :

- De RGO typique chez le patient de plus de 60 ans où ayant des signes d'alarme,
- De RGO chez le patient entre 50 et 60 ans ayant des facteurs de risque,
- De symptomatologie ulcéreuse,
- De symptomatologie dyspeptique d'apparition récente chez un patient de plus de 50 ans.

Dans certaines études comme celle de *harron et al* [2], ayant mis en avant un taux important de prescriptions hors recommandations, une sous utilisation de la gastroscopie a été mise en évidence puisque seulement 12 % des patients sous IPP au long cours en ont bénéficié.

Une étude rétrospective [3] auprès de 24 médecins généralistes de la région d'Amsterdam avait pour objectif de décrire la prescription d'antisécrotoires ainsi que les examens complémentaires réalisés pour chaque patient.

Parmi la population étudiée, 2.1% des patients avaient un traitement antisécrotoire au long cours. Un quart des patients sous traitement au long cours n'avait jamais eu d'examen complémentaire.

Donc 75 % des patients sous traitement au long cours avaient bénéficié d'examens complémentaires, et parmi eux, la prescription d'un traitement au long cours était donc le plus souvent justifiée.

Par contre une sous utilisation du test diagnostique d'*Helicobacter Pylori* a été mise en évidence alors que l'éradication de celui-ci pourrait permettre un arrêt du traitement antisécrotoire.

I.5 L'évolution de la consommation d'IPP en Europe entre 2004 et 2008 : la place de la France [4]

En 2008, parmi 8 pays européens (Espagne, Danemark, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suisse et France), en ce qui concerne la consommation en volume des IPP, la France occupait la deuxième place derrière l'Espagne.

Néanmoins la consommation française a progressé moins vite que dans les 7 autres pays entre 2004 et 2008. Le nombre de comprimés d'IPP consommés annuellement par un français a cru de 6.1% contre une moyenne de 15.1% pour les 7 autres pays.

En revanche, la France est quasiment le seul pays pour lequel la part des molécules génériques, dans le total des prescriptions en volume, a diminué entre 2004 et 2008. Elle est passée de 60% en 2004 à 46% en 2008.

Les dépenses françaises par habitant pour les IPP ont diminué en 2008, avec en moyenne 14.2€ contre 16.8€ en 2004. Mais la France reste le premier consommateur aux cotés de la Suisse.

Le coût d'un comprimé a diminué de 10% entre 2004 et 2008 en raison de l'apparition des génériques et de la baisse des prix des produits non génériques.

I.6 La place des médecins généralistes dans la prescription d'IPP en France [5]

Selon le rapport à la commission des comptes de la sécurité sociale de 2009, dans 90% des cas, la prescription d'IPP émane des médecins généralistes.

Entre juin 2008 et mai 2009, les médecins généralistes ont prescrit 859 boîtes par médecin devant les rhumatologues (838 boîtes par médecin) et les gastroentérologues (810 boîtes par médecin).

L'indication principale retrouvée de la prescription d'IPP, toutes spécialités confondues, était le traitement des maladies de l'appareil digestif (55.4%). En deuxième position, le traitement des maladies ostéo-articulaires (16.4%) via la prescription d'AINS.

Les médecins de plus de 50 ans prescriraient plus d'IPP (705 boîtes par médecin par an) alors que les femmes médecins en prescriraient moins (585 boîtes par médecin par an).

Ce rapport met également en avant une disparité géographique concernant la prescription d'IPP. Les médecins d'Ile de France, d'Alsace-Lorraine, du nord et de l'ouest seraient les plus gros prescripteurs avec une moyenne de plus de 725 boîtes par an et par médecin. Les praticiens du sud ouest prescriraient un peu moins de 300 boîtes par an et par médecin.

Toujours selon ce même rapport, ce sont les médecins généralistes qui prescriraient le plus d'IPP en dehors des indications prévues avec 15 % des prescriptions hors AMM.

I.7 Des prescriptions hors recommandations ?

Plusieurs études, menées en milieu hospitalier comme en ville, ont mis en évidence que la part de prescriptions hors recommandations des IPP pouvait être importante.

Dans l'étude menée en Irlande par *Harron et al* [2] visant à évaluer le bon usage des IPP, 64 % des prescriptions d'IPP avaient été initiées par un médecin hospitalier, et seulement 36% par un médecin généraliste. Dans 45% des cas les prescriptions étaient hors recommandations.

Un tiers des patients étaient sous IPP depuis plus de deux ans et seulement 14 % des patients avaient une durée de traitement conforme aux recommandations.

Dans l'étude menée auprès de médecins généralistes danois par *Reimer et al* [6], parmi les patients traités au long cours par IPP, une indication en accord avec les recommandations n'a été trouvée que pour 27% des patients.

Dans leur étude complémentaire incluant 276 patients, 22% prenaient un traitement à la demande et 61% avaient déjà essayé d'arrêter le traitement par IPP. Le taux de gastroscopie était de 76% selon les dires des patients alors qu'il n'était que de 31% au regard des dossiers médicaux.

Une étude rétrospective hospitalière australienne de *Naunton et al* [7] a mis en évidence un taux de prescriptions conforme aux recommandations de seulement 37.1%. Dans leur étude 53% des patients étaient sous IPP à l'admission à l'hôpital contre 91% à la sortie.

L'oméprazole représentait à lui seul 92% des prescriptions.

La durée moyenne de traitement par IPP était de 450 jours.

Pour 72 % des patients sous IPP, les examens complémentaires appropriés avaient été réalisés avant de débiter le traitement.

Une sous utilisation des antihistaminiques H2 avait été mise en évidence.

I.8 L'impact des prescriptions hospitalières

Pour décrire les interactions entre les prescriptions d'antiacides à l'hôpital et en ville, une étude rétrospective a été menée au Danemark par *Krag et al.* [8].

Leurs objectifs étaient de décrire le modèle de prescription des antiacides dans un service de médecine, le modèle de prescription avant et après hospitalisation pour les patients ayant reçu ou non des antiacides durant l'hospitalisation ; ainsi que de décrire la qualité de l'information donnée au médecin généraliste sur le traitement de sortie d'hospitalisation.

Parmi les 549 patients sous antiacides, la prescription avait été initiée à l'hôpital pour 35% d'entre eux. Dans le groupe de novo 54% des patients avaient bénéficié d'une endoscopie contre 7.7% des patients déjà sous traitement à l'admission.

L'indication du traitement antiacide n'était retrouvée dans le dossier médical que dans 32.5% des cas. La durée de traitement prévue dans 15.2% des cas.

Parmi les patients sous IPP, moins de 1% ont été remplacés pour un antagoniste H2 alors que 18% des patients sous antagonistes H2 ont vu leur traitement remplacé par un IPP.

Près de 80% des patients sont sortis d'hospitalisation avec un traitement antiacide. La prescription d'IPP représentant 86% des prescriptions.

Parmi les patients sortis sous traitement antiacides, l'indication du traitement figurait dans le courrier de sortie dans 25% des cas et la durée de traitement prévue dans 17% des cas.

Un manque de communication évident entre l'hôpital et la ville a été mis en avant et influence donc la bonne utilisation des médicaments.

Une étude observationnelle italienne menée par *Parente et al* [9] avait pour objectif d'évaluer les retombées des prescriptions hospitalières d'antisécrotoires sur la médecine générale.

Tous les patients sortis des services participant à l'étude, avec un traitement par antagoniste H2 ou IPP, ont été suivis à domicile pour savoir si le traitement avait été poursuivi par leur médecin généraliste.

Parmi les 374 patients sous antisécrotoires, 68 % des prescriptions étaient inappropriées. Parmi les patients dont le traitement a été introduit à l'hôpital, 72.6% des prescriptions étaient hors recommandations contre 58.7% pour les prescriptions débutées en ville. L'indication inappropriée la plus fréquente était la prévention ulcéreuse.

Parmi les 177 patients ayant reçu un traitement prophylactique inapproprié de l'ulcère, 56% sont sortis avec ce traitement. Près de la moitié des patients continuaient toujours ce traitement à 3 mois et 30% avaient arrêté sur l'avis de leur médecin généraliste.

Un nombre important des prescriptions inappropriées en ville seraient donc débutées à l'hôpital.

Dans une étude rétrospective américaine [10], les résultats mettent en avant les mêmes conclusions. Parmi les patients dont le traitement antisécrétoire a été introduit au cours de l'hospitalisation, 60 % des prescriptions étaient inappropriées et 34% des patients sortaient avec ces prescriptions inappropriées.

Dans 80% des cas les patients continuaient ce traitement à 3 mois, et dans 50% des cas à 6 mois.

Une étude observationnelle hospitalière française [11] avait pour objectif de mesurer la conformité à l'AMM des IPP introduits ou poursuivis à l'hôpital, et l'impact de l'hôpital sur l'utilisation globale des IPP dans la prise en charge d'un patient.

Parmi les 269 patients inclus, 62% avaient un traitement initié avant l'hospitalisation et 33% pendant l'hospitalisation. Le taux de prescription hors AMM était respectivement de 78% et de 89%.

Parmi les patients pour lesquels le traitement a été initié à l'hôpital, celui-ci a été poursuivi pour 31% d'entre eux et l'indication était hors AMM dans 82.7% des cas.

Dans 1 cas sur 5 une modification du traitement par IPP pour une molécule plus coûteuse était faite au cours de l'hospitalisation.

D'où un impact important des prescriptions hospitalières sur les prescriptions ambulatoires par la suite, et sur les dépenses de l'assurance maladie.

I.9 Les effets indésirables des IPP

De nombreux effets indésirables secondaires à l'utilisation des IPP ont été rapportés dans la littérature. Il convient donc d'évaluer le rapport bénéfice risque de l'utilisation des IPP en prenant en compte les effets indésirables potentiels.

Une étude menée en Angleterre par *Martin et al* [12] avait pour objectif de déterminer le taux d'effets indésirables survenant avec l'oméprazole, le lansoprazole et le pantoprazole. Puis de comparer le taux d'effets indésirables de la cohorte lansoprazole/pantoprazole avec ceux de la cohorte oméprazole.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les 3 cohortes étaient : la diarrhée, les nausées et vomissements, les douleurs abdominales et les maux de tête. Ces effets indésirables restaient néanmoins peu fréquents.

Après ajustement sur les différents facteurs confondants, le lansoprazole était significativement associé à un taux plus élevé de myalgies, malaises, diarrhées, dépression, maux de tête, nausées et vomissements que l'oméprazole.

Le pantoprazole était significativement associé à un taux plus important de myalgies et de maux de tête que l'oméprazole.

Néanmoins les différences observées entre IPP restaient faibles.

I.9.1 La diarrhée à *Clostridium Difficile*

Le *Clostridium difficile* est un bacille gram positif et est la cause la plus fréquente de diarrhée nosocomiale. L'incidence chez les patients hospitalisés varie de 0.1 à 2%.

Certains facteurs de risque sont connus comme l'utilisation d'antibiotiques, un âge supérieur à 65 ans ou encore l'existence de comorbidités.

De nouvelles souches hyper productrices d'exotoxines ou résistantes aux fluoroquinolones apparaissent. On observe alors une augmentation des cas sévères de diarrhées à *Clostridium difficile* entraînant hospitalisation en unité de soins intensifs, colectomie voire le décès.

Les IPP en réduisant l'acidité gastrique, altèrent la flore intestinale et pourraient augmenter le risque de diarrhée à *Clostridium difficile*.

Une étude prospective cas témoin menée en milieu hospitalier [13] a mis en évidence que le risque de développer une diarrhée à *Clostridium difficile* était associé indépendamment à l'utilisation d'antibiotiques, d'antisécrétoires et au sexe féminin.

Le risque de développer une diarrhée à *Clostridium difficile* était 1.9 fois supérieur en cas d'utilisation d'IPP, seul ou avec un antibiotique.

Le risque de décès dans les 30 jours n'était pas significativement associé à l'utilisation d'antisécrétoires.

Une autre étude cas témoin [14] avait pour objectif d'évaluer l'association entre l'utilisation d'IPP par les patients ambulatoires âgés récemment traités par antibiotiques, et le risque d'hospitalisation pour diarrhée à *Clostridium difficile* communautaire.

Après ajustement sur les différentes co-variables, les patients hospitalisés pour diarrhée à *Clostridium difficile* après une antibiothérapie ambulatoire ne le sont pas plus que les témoins dans les 90 jours suivant un traitement par IPP. De même pour les prescriptions d'IPP plus anciennes.

Il n'a donc pas été mis en évidence d'association entre le traitement ambulatoire par IPP et le risque d'hospitalisation pour diarrhée à *Clostridium difficile*, chez les patients âgés ayant été traité par antibiotiques.

Les IPP n'augmenteraient pas le risque d'hospitalisation pour diarrhée à *Clostridium difficile*.

I.9.2 Les pneumopathies communautaires

Le risque de pneumopathie communautaire associé à l'utilisation d'IPP est controversé.

Le mécanisme proposé par certains serait une colonisation bactérienne dans la partie haute du tube digestif secondaire à la suppression de l'acidité gastrique.

Sarkar et al [15] dans une étude cas témoin ont évalué l'effet d'une exposition courante aux IPP sur le développement d'une pneumopathie communautaire.

Pour cela ils ont utilisé la base de données des médecins généralistes du Royaume Uni afin de sélectionner une large cohorte. Ils ont alors étudié l'effet de la dose et de la durée du traitement par IPP sur le développement d'une pneumopathie communautaire.

Une durée de traitement par IPP inférieure à 30 jours était significativement associée à un risque plus important de pneumopathies (OR 1.74 IC(1.49-2.03) $p < 0.001$).

Un traitement au long cours n'était pas significativement associé à un risque plus grand de pneumopathies ni à un risque plus grand de pneumopathies nécessitant une hospitalisation.

Un traitement court par antagoniste H2 était également associé à un risque plus important de pneumopathies. Or les antagonistes H2 diminuent moins la sécrétion d'acide gastrique que les IPP. Le risque de pneumopathie chez les nouveaux utilisateurs d'IPP n'était peut être pas secondaire à la diminution de l'acidité gastrique.

Une méta-analyse conduite par *Johnstone et al* [16] regroupant toutes les études observationnelles évaluant l'association entre les patients ambulatoires sous IPP et le premier épisode de pneumopathie communautaire, mettait en avant des résultats similaires.

Le risque de pneumopathie communautaire était fonction de la durée du traitement avec un risque 2 fois plus élevé pour les nouveaux utilisateurs d'IPP.

I.9.3 Les fractures de hanche

Le rôle des IPP dans les fractures de hanche est également controversé.

Les IPP pourraient inhiber l'absorption de calcium ou induiraient une hypergastrinémie et une hyperparathyroïdie réduisant la densité minérale osseuse.

Mais ils pourraient également réduire la résorption osseuse par inhibition de la pompe à proton des ostéoclastes et par conséquent diminuer le risque de fracture.

Au cours d'une étude cas témoins *Pouwels et al* [17] cherchaient à évaluer l'association entre l'utilisation des IPP et le risque de fracture de hanche.

Les utilisateurs courant d'IPP étaient significativement associés à une augmentation du risque de fracture de hanche : OR 1.20 IC(1.04-1.40) et $p < 0.05$.

Le risque de fracture était plus grand chez les patients recevant des doses d'IPP importantes : OR 1.35 IC(1.02-1.77).

Le risque de fracture était plus important la première année puis il régressait ensuite.

La relation causale entre l'utilisation d'IPP et le risque de fracture de hanche était néanmoins discutable dans cette étude.

On s'attendrait en effet à une augmentation du risque de fracture au cours des traitements au long cours et non l'inverse.

De plus l'association était également observée avec les antagonistes H2 avec un odds ratio quasi identique à celui des IPP. Or on sait que la suppression de l'acidité gastrique est plus importante et plus longue avec les IPP. On s'attendait donc à ce que le risque de fracture soit plus important avec les IPP qu'avec les antagonistes H2.

Une autre étude, menée par *Khalili and al* [18] cherchait à évaluer l'association entre l'utilisation d'IPP au long cours et le risque de fracture chez des femmes ménopausée en prenant en compte le mode de vie et l'alimentation.

Les femmes fumeuses et consommatrices d'IPP avaient un risque plus important de fracture de hanche : OR 1.51 IC(1.20-1.91).

Le risque de fracture chez les patientes consommatrices d'IPP augmentait avec la durée du traitement.

Ils évaluaient que le retour à un risque identique à celui des femmes ne consommant pas d'IPP était obtenu après au moins 2 ans d'arrêt de traitement.

I.9.4 L'association au clopidogrel (PLAVIX®)

Le clopidogrel est une pro-drogue qui doit être métabolisée dans le foie pour acquérir son activité antiagrégante.

Le clopidogrel exerce son activité antiagrégante en formant un lien disulfide avec le récepteur P2Y₁₂-ADP, ce qui inhibe l'ADP de ce récepteur. Le clopidogrel inhibe l'activation plaquettaire par l'ADP.

Ceci est associé à la déphosphorylation de la phosphoprotéine intra plaquettaire stimulant la vasodilatation.

Il existe un index de réactivité des plaquettes au clopidogrel (PRI) mesuré à partir de la phosphorylation de cette phosphoprotéine. Plus le PRI augmente et plus les événements thrombotiques sont fréquents.

Le cytochrome P450 intervient dans les différentes étapes de transformation du clopidogrel. L'isoenzyme CYP 2C19 semble être un déterminant de la réponse pharmacodynamique au clopidogrel et est aussi impliqué dans le métabolisme des IPP.

Gilard et al [19] ont mené un essai contrôlé, randomisé, contre placebo en double aveugle dans le but d'évaluer si l'action du clopidogrel pouvait être réduite chez les patients traités aussi par oméprazole.

Les cas étaient des patients chez qui on a posé un stent, traités par Aspirine et clopidogrel, et par oméprazole 20mg.

A J7 la moyenne du PRI était significativement plus élevée dans le groupe oméprazole que dans le groupe témoin (51.4% contre 39,8%, $p < 0.0001$). Il y avait

significativement plus de patients non répondeurs, (PRI supérieur à 50%) dans le groupe oméprazole.

Dans cet essai, l'oméprazole diminuait donc significativement l'effet du clopidogrel sur l'activation plaquettaire.

En 2011, une méta-analyse [20] incluait 11 études étudiant l'association entre oméprazole et clopidogrel. Les résultats de ces études étant contradictoires, ils ne permettaient pas de conclure sur le risque encouru lors de l'utilisation concomitante de clopidogrel et d'IPP.

Par prudence il serait peut être judicieux de n'utiliser les IPP en association au clopidogrel qu'en cas d'indications clairement identifiées.

I.9.5 Le déficit en vitamine B12

La vitamine B12 est une protéine hydrosoluble.

L'acide chlorhydrique et la pepsine libèrent la vitamine B12 des protéines alimentaires dans l'estomac où elle se lie à une protéine R. Après altération de la protéine R par les enzymes pancréatiques, la vitamine B12 est transférée vers le facteur intrinsèque et s'y lie formant un complexe résistant à la protéolyse. Ce complexe reste intact jusqu'aux récepteurs spécifiques se trouvant dans l'iléon.

Trois mécanismes ont été proposés pour expliquer comment un traitement prolongé par oméprazole pourrait entraîner un déficit en vitamine B12 [21] :

- L'hypo ou achlorhydrie pourrait diminuer la libération de la vitamine B12 de la nourriture,
- L'oméprazole pourrait diminuer la sécrétion de facteur intrinsèque,
- L'achlorhydrie entraînerait une prolifération bactérienne qui produirait une vitamine B12 analogue, puis une compétitivité au niveau de l'absorption et de l'utilisation des vitamines.

Un déficit en vitamine B12 peut entraîner des anomalies hématologiques et neuropsychiatriques fatales.

Marcuard et al [21] ont évalué l'absorption de la vitamine B12 avant et après un traitement par oméprazole chez des hommes volontaires sains. Un groupe recevant 20mg et l'autre 40mg d'oméprazole.

Le test de shilling modifié a mis en évidence une diminution significative du pourcentage d'absorption de la vitamine B12 dans les deux groupes après 2 semaines de traitement. Avec un effet dose dépendant puisque le pourcentage d'absorption de la vitamine B12 était encore plus faible dans le groupe 40mg.

Les auteurs de ce travail recommandent une surveillance du taux de vitamine B12 en cas de traitement au long cours par oméprazole.

L'objectif de l'étude menée par *Den Elzen et al* [22] était d'évaluer si l'utilisation d'IPP au long cours était associée à un déficit en vitamine B12 cliniquement significatif chez les personnes âgées.

Pour cela ils ont mené une étude cas-témoin et évalué le niveau sérique de vitamine B12, le niveau sérique d'homocystéine et le volume glomérulaire moyen (VGM).

La prévalence du déficit en vitamine B12, défini par un taux inférieur à 150pm, était identique dans les deux groupes.

Le taux moyen de vitamine B12 sanguin était identique dans les deux groupes.

Il n'y avait également pas de différence significative en fonction de la durée du traitement par IPP.

Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne le taux d'homocystéine ou le VGM.

Donc, même si les IPP réduisent l'absorption de la vitamine B12, les utilisateurs d'IPP au long cours n'auraient pas de déficit en vitamine B12 cliniquement significatif. La surveillance biologique serait donc, selon les auteurs, discutable.

I.9.6 IPP et cancer gastrique ?

Les IPP augmenteraient le risque d'atrophie de la muqueuse du corps de l'estomac ce qui pourrait être précurseur d'un cancer gastrique.

Un deuxième mécanisme sans atrophie de la muqueuse gastrique a été proposé expliquant le lien entre IPP et cancer gastrique. Les IPP qui inhibent la sécrétion gastrique acide seraient à l'origine d'une hypergastrinémie secondaire ce qui entrainerait une hyperplasie des cellules entérochromaffines likes (ECL). Ceci pouvant être à l'origine de tumeurs neuro-endocrines.

Au cours d'une étude cas témoin, *Tamim et al* [23] ont tenté d'évaluer l'association entre l'exposition aux antisécrétoires et le risque de développer un cancer gastrique.

Ils mettaient en évidence une augmentation significative du risque de cancer gastrique en cas d'utilisation prolongée d'antisécrétoires (IPP et/ou antagonistes H2). Avec un odds ratio plus élevé dans l'association IPP/cancer gastrique que dans l'association antagoniste H2/cancer gastrique.

Néanmoins le manque de contrôle des facteurs confondants comme la consommation de tabac, d'alcool ou le statut *Helicobacter Pylori* ainsi que l'absence de prise en compte de l'indication initiale du traitement antisécrétoire rendait ces résultats peu convainquant.

Jianu et al [24] ont décrit deux cas de tumeurs carcinoïdes gastriques chez des patients ayant été traités par IPP au long cours.

Une élévation du taux de gastrine et de chromogranine A était observée pendant le traitement par IPP, confirmant l'hypergastrinémie, avec un retour à la normale de ces deux taux trois mois après l'arrêt du traitement.

Dans les deux cas il s'agissait de tumeurs neuro-endocrines bien différenciées. L'analyse histologique mettait en avant l'absence de gastrite mais une hyperplasie des cellules ECL.

Dans les deux cas également, ils ont observé une disparition de l'hyperplasie des cellules ECL plusieurs mois après l'arrêt de traitement par IPP.

Les auteurs suggéraient que le traitement au long cours par IPP entraînerait une hypergastrinémie et à long terme le développement de cellules ECL néoplasiques.

Néanmoins à ce jour il n'a pas été démontré de façon évidente d'association entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer gastrique.

I.10 Combien ça coûte ?

En 2005, en France, une étude pharmaco-économique sur la prise en charge du RGO a été menée [25].

L'objectif était de détailler les conditions réelles d'utilisation des IPP dans le RGO symptomatique et d'estimer le coût annuel total en fonction des différentes molécules.

Parmi toutes les consultations pour RGO faite pendant la période de l'étude, 84,1% des patients ont eu une prescription d'IPP.

L'oméprazole princeps pleine dose représentait 34.7% des prescriptions d'IPP.

Le coût total était estimé à 639,84 millions d'euros avec pour l'assurance maladie un coût estimé à 465,02 millions d'euros dont 33% dus au remboursement de l'oméprazole.

Il était estimé qu'un remplacement de l'oméprazole princeps par son générique permettrait une économie de 18,35 millions d'euros pour l'assurance maladie.

Un remplacement de l'oméprazole princeps pleine dose par un IPP demi dose dont l'efficacité est également reconnue permettrait une économie encore plus importante.

En 2009, l'HAS publiait une fiche destinée à favoriser le bon usage des IPP basée sur les recommandations de l'Afssaps de 2007 et une analyse critique de la littérature.

Les médecins généralistes étant les plus gros prescripteurs d'IPP, ces recommandations devraient être une aide pour guider leurs prescriptions.

Les recommandations de l'HAS de 2009 ont-elles permis de faciliter la prescription des IPP par les médecins généralistes ?

Une étude menée en 2010 [26] auprès des médecins généralistes de Loire Atlantique et de Vendée cherchait à évaluer la connaissance des recommandations de l'Afssaps et de l'HAS par ces derniers. Près de 87 % des médecins interrogés disaient connaître l'existence des celles-ci. Et près de 70% disaient en connaître le contenu.

Cinq ans après la parution des recommandations de l'HAS guidées par les recommandations de bonnes pratiques de l'Afssaps on peut s'attendre à une meilleure utilisation des IPP et par conséquent à une diminution des prescriptions hors recommandations.

Dans cette étude nous avons donc cherché à réévaluer, en 2014, les pratiques des médecins généralistes, s'agissant de la prescription d'IPP.

II. Matériel et Méthode

II.1 Caractéristiques de l'étude

II.1.1 Type d'étude

Pour répondre à notre question nous avons réalisé une étude descriptive transversale auprès de médecins généralistes normands par l'intermédiaire d'un questionnaire en ligne.

II.1.2 Population étudiée

La population étudiée était :

- les médecins généralistes inscrits à l'URPS (union régionale des professionnels de santé) de Haute Normandie,
- les maîtres de stage universitaire du département de médecine générale de l'université de Caen,
- des médecins généralistes issus de collaborations interprofessionnelles.

Au total, près de 1158 médecins généralistes normands ont reçu le questionnaire par mail.

L'URPS de Haute Normandie a diffusé le questionnaire à 871 médecins généralistes ayant donné préalablement leur accord pour recevoir des questionnaires de thèse.

Le département de médecine générale de l'université de Caen comptait 207 médecins généralistes maîtres de stage.

Les URPS ou URML (union régionales des médecins libéraux) de Basse Normandie, du Nord Pas de Calais, de Picardie, de Bretagne, des Pays de la Loire et du Centre ont également été sollicitées. La diffusion du questionnaire n'a malheureusement pas été possible.

Le département de médecine générale de l'université de Rouen a également été sollicité pour diffuser le questionnaire auprès des médecins généralistes maîtres de stage, sans résultat.

II.1.3 Période de recueil des données

La période de recueil des données s'est étendue du 04 juin 2014 au 06 juillet 2014.

Aucune relance aux médecins contactés par l'URPS de Haute Normandie ou par le département de médecine générale de l'université de Caen n'a été possible.

II.2 Questionnaire

Le questionnaire visant à décrire les pratiques des médecins généralistes concernant la prescription d'IPP a été élaboré à l'aide du logiciel Google Doc.

Les objectifs du travail étaient présentés au début du questionnaire. Il était précisé dès le paragraphe de présentation que les réponses étaient anonymes.

Une fois leurs réponses validées, les médecins étaient remerciés de leur participation et pouvaient avoir accès à l'ensemble des réponses des participants.

Le questionnaire a été testé auprès d'internes de médecine générale et du directeur de l'URPS de Haute Normandie afin d'en évaluer la compréhension, d'établir un tableau de recueil de données et de s'assurer que le questionnaire était adapté pour répondre à la question posée.

Il était composé de huit situations cliniques abordant quatre pathologies courantes en médecine générale :

- le reflux gastro-œsophagien
- la pathologie ulcéreuse
- la prévention des complications ulcéreuses dues aux AINS
- la dyspepsie.

Pour déterminer si les réponses, et donc les pratiques, étaient conformes ou non aux recommandations nous nous sommes appuyés sur les recommandations de l'HAS de 2009 (fiche BUM) ainsi que sur les recommandations de bonnes pratiques de l'Afssaps de 2007.

En début de questionnaire les médecins devaient renseigner :

- leur sexe,
- leur âge,
- leur mode d'exercice (seul ou en cabinet de groupe),
- et s'ils participaient à des actions de formation continue parmi : formations médicales continues, groupes de pairs, abonnement à des revues médicales.

Puis ils répondaient aux questions des 8 situations cliniques.

La situation clinique n°1 avait pour objectif de décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une symptomatologie ulcéreuse.

Devant une symptomatologie ulcéreuse typique chez un homme de 54 ans, il était demandé aux médecins s'ils prescrivaient ou non un examen complémentaire. En cas de réponse positive, ils devaient préciser quel(s) examen(s) ils demandaient. Puis ils devaient choisir par le biais d'une question à choix multiples le traitement qu'ils prescrivaient.

Le fait de ne pas prescrire d'examen complémentaire ou de prescrire un examen ne permettant pas le diagnostic d'ulcère était considéré comme « hors recommandations ».

Le fait de prescrire un traitement par IPP, sans examen complémentaire préalable permettant le diagnostic d'ulcère, était considéré comme « hors recommandations ».

La situation clinique n°2 décrivait la prise en charge proposée par les médecins généralistes après une trithérapie (IPP et 2 antibiotiques) pour le traitement d'un ulcère duodénal avec *Helicobacter pylori*.

Il était demandé aux médecins s'ils prescrivaient un ou des examens complémentaires après traitement, et si oui, lequel ou lesquels. Puis s'ils

prescrivaient un traitement préventif au long cours, et si oui, lequel. Ils devaient alors préciser la molécule prescrite, la posologie et la durée du traitement.

Le fait de ne pas faire d'examen complémentaire pour contrôler la guérison de l'ulcère ou l'éradication d'*Helicobacter pylori* était considéré comme « hors recommandations ». Un examen complémentaire ne permettant pas de vérifier la guérison de l'ulcère ou l'éradication d'*Helicobacter pylori* était considéré « hors recommandations ».

Le fait de poursuivre un traitement préventif au long cours par IPP en première intention était considéré comme étant « hors recommandations ».

La situation clinique n°3 décrivait la prise en charge proposée par les médecins généralistes après le traitement d'un ulcère gastrique sans *Helicobacter pylori* par IPP pendant 4 semaines.

Ils devaient choisir de prescrire ou non un ou des examens complémentaires après traitement, et si oui, lequel ou lesquels. Il leur était ensuite demandé s'ils prescrivaient un traitement préventif au long cours, et si oui, lequel. Ils devaient alors préciser la molécule prescrite, la posologie et la durée du traitement.

Le fait de ne pas faire d'examen complémentaire pour contrôler la guérison de l'ulcère était considéré comme « hors recommandations ». Un examen complémentaire ne permettant pas d'en vérifier la guérison était également considéré comme « hors recommandations ».

Le fait de poursuivre un traitement préventif par IPP pour une durée supérieure à 4 semaines était considéré comme étant « hors recommandations ». Ce traitement devait être poursuivi à pleine dose.

La situation clinique n°4 décrivait la prise en charge proposée d'un RGO typique sans facteur de risque ni signe d'alarme.

Les médecins devaient choisir de prescrire ou non, un ou des examens complémentaires, et le cas échéant préciser quel(s) examen(s) ils prescrivaient. Puis ils devaient choisir par le biais d'une question à choix multiples le traitement qu'ils prescrivaient au patient.

Le fait de prescrire un examen complémentaire était considéré comme étant « hors recommandations ».

Le fait de prescrire un traitement par IPP était considéré comme étant « hors recommandations ».

La situation clinique n°5 décrivait les pratiques des médecins généralistes devant une symptomatologie extradiigestive isolée de RGO.

Ils devaient préciser s'ils faisaient ou non un ou des examens complémentaires, et si oui, lequel ou lesquels. S'ils prescrivaient un examen complémentaire, il leur était précisé que celui-ci retrouvait un RGO sans œsophagite. Ils devaient ensuite choisir quel(s) traitement(s) prescrire par l'intermédiaire d'une question à choix multiples.

S'ils ne prescrivaient pas d'examen complémentaire, il leur était directement demandé de choisir quel(s) traitement(s) ils proposaient au patient.

Le fait de ne pas prescrire d'examen complémentaire permettant de prouver le RGO était considéré comme « hors recommandations ». La prescription d'un examen complémentaire ne permettant pas le diagnostic de RGO était également considérée comme « hors recommandations ».

La prescription d'IPP sans avoir prouvé le diagnostic de RGO était considérée comme étant « hors recommandations ».

La situation clinique n°6 décrivait les pratiques des médecins généralistes face à une prescription d'AINS chez un patient présentant un seul facteur de risque : l'âge.

Ils devaient choisir entre un traitement par AINS seul ou AINS et IPP.

Le fait de ne pas prescrire d'IPP en association au traitement par AINS était considéré comme « hors recommandations ».

Le fait de prescrire un traitement par IPP dont la durée était plus longue que celle du traitement par AINS était considéré « hors recommandations ».

La situation clinique n°7 décrivait les pratiques des médecins face à une prescription d'AINS chez une patiente présentant plusieurs facteurs de risque.

Ils devaient choisir entre un traitement par AINS seul ou AINS et IPP. En cas de prescription d'IPP il leur était demandé de préciser la molécule et la posologie du traitement.

Le fait de ne pas prescrire d'IPP en association au traitement par AINS était considéré comme « hors recommandations ».

Le fait de prescrire un traitement par IPP dont la durée était plus longue que celle du traitement par AINS était considéré « hors recommandations ».

La prescription de rabéprazole dans cette indication était considérée « hors recommandations ».

La prescription d'oméprazole à demi-dose était considérée « hors recommandations ».

La prescription de lansoprazole, de pantoprazole ou d'ésoméprazole à, pleine dose était considérée « hors recommandations ».

La situation clinique n°8 décrivait les pratiques des médecins face à une symptomatologie clinique évoquant le diagnostic de dyspepsie fonctionnelle.

Ils devaient préciser s'ils faisaient ou non des examens complémentaires.

Puis il était précisé que le diagnostic évoqué était celui de dyspepsie fonctionnelle, que le médecin est prescrit un examen complémentaire ou pas.

Les médecins devaient alors choisir par l'intermédiaire d'une question à choix multiples, le traitement qu'ils prescrivaient.

Le fait de ne pas prescrire d'examen complémentaire était considéré comme « hors recommandations ».

La prescription d'IPP après confirmation du diagnostic de dyspepsie fonctionnelle, ou non, était considérée comme étant « hors recommandations ».

II.3 Recueil et analyse des données

Les réponses des médecins généralistes étaient anonymes et recueillies dans une feuille de calcul du même logiciel Google Doc.

Par la suite les réponses étaient transférées dans un tableau de recueil de données réalisé avec le logiciel Excel. Ce qui permettrait une analyse quantitative et descriptive des résultats.

II.3.1 Analyse statistique

Une analyse statistique à l'aide du logiciel XLSTAT (éditeur ADDINSOFT) version 2012.4.03 a été réalisée afin d'identifier d'éventuels facteurs influençant les prescriptions d'IPP.

L'analyse globale des prescriptions d'IPP toutes pathologies confondues a été réalisée à l'aide d'analyses de variance (ANOVA).

Les facteurs testés intégrés dans le modèle étaient :

- Le sexe
- La classe d'âge (moins de 40 ans, entre 40 et 59 ans et plus de 60 ans)
- Le mode d'exercice
- La participation à des FMC
- L'appartenance à des groupes de pairs
- L'abonnement à des revues médicales.

L'analyse unitaire des prescriptions d'IPP par pathologie, a été réalisée à l'aide de régressions logistiques. Les facteurs testés intégrés dans le modèle étaient les mêmes que ceux de l'analyse globale.

Le critère de jugement principal était le taux de prescriptions d'IPP hors recommandations toutes pathologies confondues.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Les taux de prescriptions d'IPP hors recommandations par pathologie,
- La recherche de facteurs influençant les prescriptions d'IPP parmi l'âge, le sexe, le mode d'exercice et les actions de formations continues.

III. Résultats

III.1 Participation

Nous avons obtenu 93 réponses (sur 1158 questionnaires envoyés) entre le 04 juin et le 06 juillet 2014 soit un taux de participation de 8 %.

III.2 Caractéristiques démographiques des médecins ayant répondu au questionnaire

Le sex-ratio était de 1,9 (61 hommes et 32 femmes)

Les médecins de notre échantillon étaient âgés de 29 à 80 ans. La moyenne d'âge était de 50,3 ans. Les femmes étaient en moyenne plus jeunes que les hommes (45,2 ans contre 53,7 ans).

En terme d'âge les médecins de l'échantillon étaient comparables aux médecins normands. Le taux de femmes de l'échantillon était également comparable au taux de femmes médecins généralistes exerçant en Normandie.

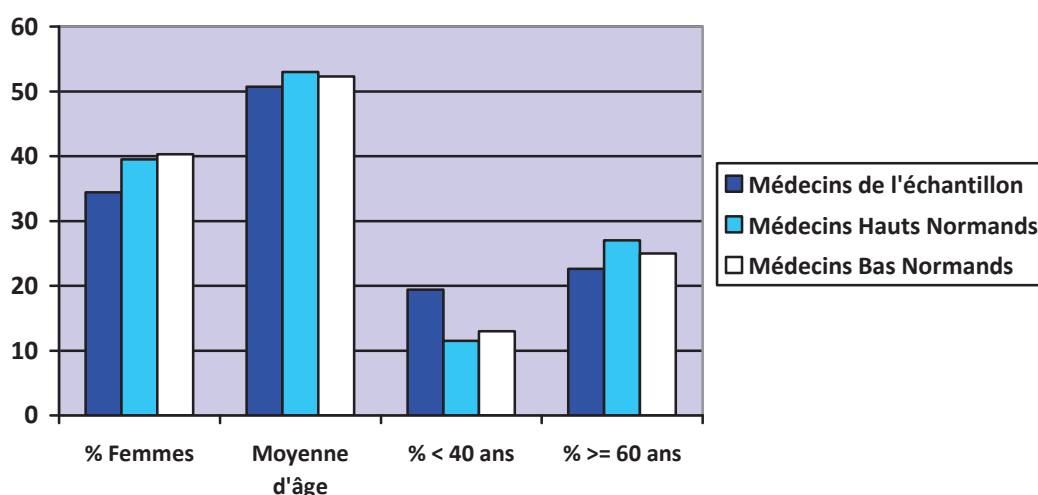


Figure 1 : Taux de femmes et caractéristiques d'âge des médecins de l'échantillon en comparaison aux médecins généralistes Hauts et Bas Normands (données des conseils de l'ordre respectifs pour l'année 2013)

La majorité des médecins ayant répondu au questionnaire exerçait en cabinet de groupe (61,3% contre 9,7%). Le mode d'exercice seul était plus fréquent chez les femmes.

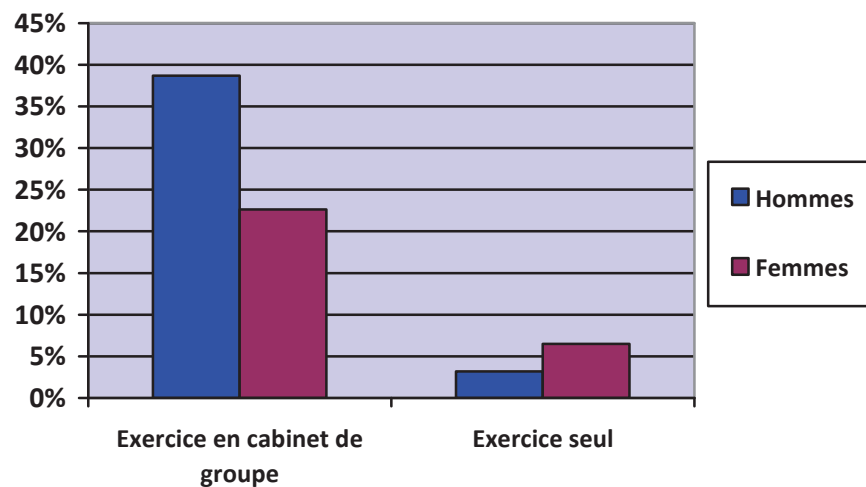


Figure 2 : Répartition des médecins généralistes hommes et femmes en fonction du mode d'exercice.

Les médecins exerçant en cabinet de groupe étaient en moyenne plus jeunes que les médecins exerçant seuls.

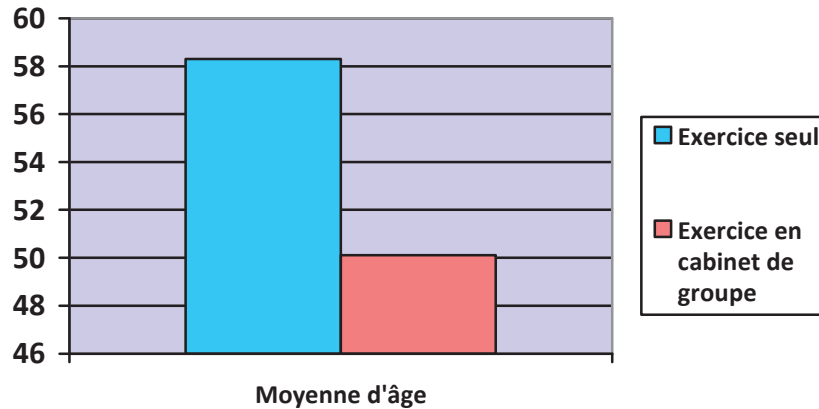


Figure 3 : Moyenne d'âge des médecins exerçant seuls et en groupe

La majorité des médecins participait à au moins une action de formation continue : participation à des groupes de pairs et/ou à des formations médicales continues et/ou abonnement à des revues médicales.

Parmi les 61 hommes ayant répondu au questionnaire, 38 ont déclaré avoir une action de formation et parmi les 32 femmes, 22 ont déclaré avoir une action de formation.

III.3 Description des prescriptions d'IPP

III.3.1 Taux global de prescriptions hors recommandations

Le taux de prescriptions hors recommandations toutes pathologies confondues était de 47,31%.

III.3.2 La pathologie ulcéreuse

III.3.2.1 Situation clinique n°1

Pour la situation clinique numéro 1 décrivant la prise en charge diagnostique puis thérapeutique d'une symptomatologie ulcéreuse.

A la question n°3 : « prescrivez vous des examens complémentaires ? », 32 (34,41%) médecins ont répondu oui. Parmi eux, 31 (33,33%) prescrivait une fibroscopie oeso-gastroduodénale, 1 médecin a prescrit un examen ne permettant pas le diagnostic d'ulcère.

A la question à choix multiples n°5 : « quel(s) traitement(s) prescrivez-vous ? » les médecins prescrivait majoritairement un traitement par IPP (56 contre 37 pour les autres traitements proposés).

Les traitements prescrits sont représentés à la figure numéro 4.

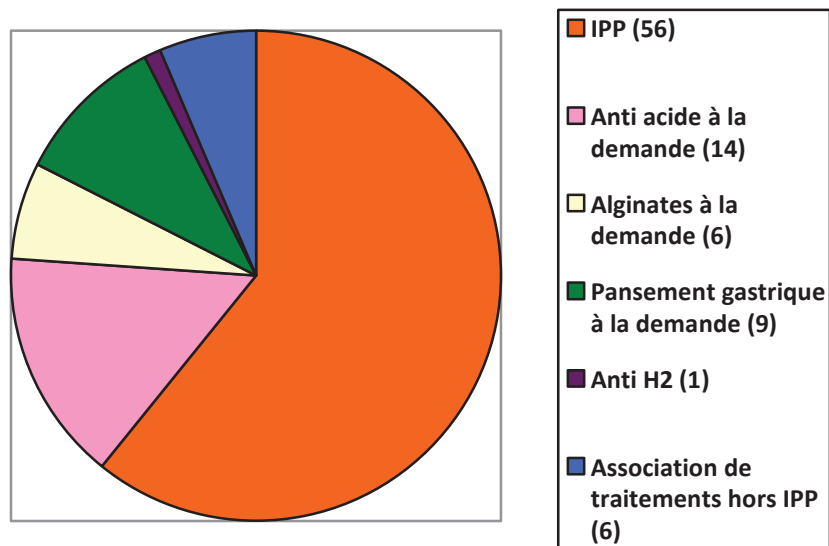


Figure 4 : Répartition des traitements prescrits pour le cas n°1

Parmi les 56 médecins (60,22%) ayant prescrit un IPP :

- 19 (20,43%) le prescrivait après avoir prescrit un examen complémentaire confirmant le diagnostic d'ulcère.
- 37 (39,78%) le prescrivait sans examen complémentaire préalable.

Parmi les 37 médecins (39,78%) ayant prescrit un traitement autre que IPP, 9 (9,68%) avaient réalisé une fibroscopie pour confirmer le diagnostic d'ulcère.

Le taux de prescriptions d'IPP hors recommandation dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une symptomatologie ulcéreuse était de 39,78%.

III.3.2.2 Situation clinique n°2

Pour la situation clinique numéro 2 décrivant la prise en charge proposée après une trithérapie d'éradication d'*Helicobacter pylori*.

A la question n°6 : « prescrivez vous un ou des examen(s) complémentaire(s) ? » 50 (53,76%) médecins ont répondu oui. Tous ces médecins ont prescrit un test respiratoire à l'urée marquée, aucun n'a prescrit une FOGD.

Quarante et un (44,09%) médecins n'ont pas prescrit d'examen complémentaire et 2 (2,15%) ont prescrit des examens non contributifs.

A la question n°8 : « poursuivez vous un traitement préventif au long cours ? Si oui, lequel ? », 85 médecins (91,40%) ont répondu oui. Parmi eux 84 (90,32%) ont prescrit un IPP en première intention et un médecin a prescrit un antiacide.

Quarante huit médecins ont précisé la molécule qu'ils prescrivaient. La molécule majoritairement prescrite était l'oméprazole.

La posologie du traitement a été précisée par 64 médecins.

La durée du traitement préventif par IPP envisagée a été précisée par 60 médecins, majoritairement pour 1 mois.

Les caractéristiques des traitements par IPP prescrits sont détaillées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des prescriptions d'IPP proposées pour le traitement préventif au long cours après un ulcère duodénal à *Helicobacter pylori*.

		Nombre	Taux (%)
Molécules prescrites	Oméprazole	27	32,14
	Esomeprazole	12	14,28
	Pantoprazole	3	3,57
	Lansoprazole	2	2,38
	Rabéprazole	4	4,76
	Non précisée	36	42,85
Posologies pour l'oméprazole	Double dose	2	2,38
	Pleine dose	17	20,23
	Demi-dose	6	7,14
	Non précisée	2	2,38
Posologies des autres molécules	Double dose	1	1,19
	Pleine dose	17	20,24
	Demi-dose	20	23,8
	Non précisée	18	21,42
	Erreur de dose	1	1,19
Durée de traitement proposée	A la demande	3	3,57
	2 semaines	4	4,76
	3 semaines	2	2,38
	1 mois	30	35,71
	6 semaines	5	5,95
	2 mois	3	3,57
	3 mois	12	14,29
	6 mois	1	1,19
	Non précisée	24	28,57

Le taux de prescriptions d'IPP hors recommandations concernant la prévention au long cours après un ulcère duodénal à *Helicobacter pylori* était de 90,32%.

III.3.2.3 Situation clinique n°3

Pour la situation clinique numéro 3 décrivant la prise en charge proposée après traitement d'un ulcère gastrique sans *Helicobacter pylori*.

A la question n°9 « prescrivez vous un ou des examens(s) complémentaire(s) ? » 16 (17,20%) médecins ont répondu oui. Tous prescrivaient une fibroscopie oeso-gastroduodénale permettant de vérifier la guérison de l'ulcère.

A la question n°11 : « poursuivez vous un traitement préventif au long cours ? Si oui, lequel ? », 73 (78,49%) médecins ont répondu oui, 1 médecin a répondu que cela était fonction des résultats de la gastroscopie de contrôle. Parmi eux, 69 (74,19%) prescrivaient un IPP et 4 (4,30%) prescrivaient un pansement gastrique à la demande.

La molécule prescrite était précisée par 41 médecins. Ils prescrivaient majoritairement de l'oméprazole.

La posologie du traitement était précisée par 55 médecins.

La durée du traitement préventif était précisée par 55 médecins. La majorité prescrivait un traitement pour 4 semaines.

Quinze médecins poursuivaient un traitement par IPP pleine dose pour une durée inférieure ou égale à 4 semaines supplémentaires. Parmi eux, 5 prescrivaient une FOGD de contrôle.

Les caractéristiques des traitements par IPP prescrits sont détaillées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des prescriptions d'IPP proposées pour le traitement préventif au long cours après un ulcère gastrique sans HP.

		Nombre	Taux (%)
Molécules prescrites	Oméprazole	27	39,13
	Esoméprazole	5	7,25
	Pantoprazole	1	1,45
	Lansoprazole	2	2,90
	Rabéprazole	6	8,69
	Non précisée	28	40,58
Posologies pour l'oméprazole	Double dose	1	1,45
	Pleine dose	18	26,09
	Demi-dose	6	8,69
	Non précisée	2	2,90
Posologies des autres molécules	Double dose	2	2,90
	Pleine dose	11	15,94
	Demi-dose	17	24,63
	Non précisée	12	17,39
Durées de traitement proposées	A la demande	15	21,73
	2 semaines	2	2,90
	3 semaines	0	0
	1 mois	18	26,09
	6 semaines	2	2,90
	2 mois	5	7,25
	3 mois	12	17,39
	6 mois	1	1,45
	Non précisée	14	20,29

Le taux de prescription d'IPP hors recommandations concernant la prévention au long cours après un ulcère gastrique sans HP était de 58,06%.

III.3.3 Le reflux gastro-œsophagien

III.3.3.1 Situation clinique n°4

Pour la situation clinique numéro 4 décrivant la prise en charge proposée d'un RGO typique sans signe d'alarme.

A la question n°12 : « prescrivez vous un ou des examen(s) complémentaire(s) ? », 12 (12,90%) médecins ont répondu oui. Parmi eux 11 (11,83%) médecins prescrivaient une fibroscopie oeso-gastroduodénale. Un médecin a prescrit un examen inapproprié.

A la question à choix multiples n°14 : « quel traitement prescrivez-vous ? », les médecins prescrivaient majoritairement un traitement autre qu'un IPP (67,74% contre 32,26%).

Les traitements prescrits sont représentés à la figure n°5.

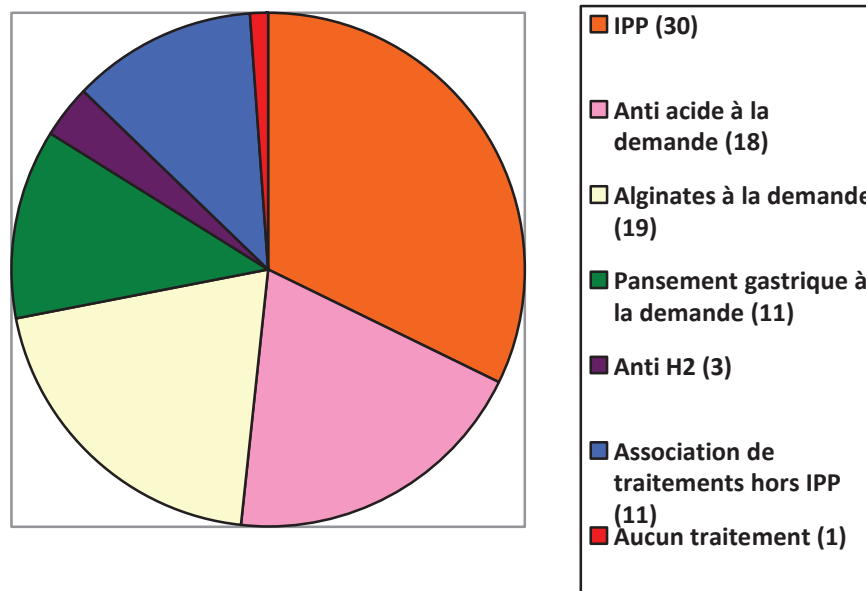


Figure 5 : Répartition des traitements prescrits pour le cas n° 4

Le taux de prescription d'IPP hors recommandations dans le traitement d'un RGO typique sans signe d'alarme était de 32,26%.

III.3.3.2 Situation clinique n°5

Pour la situation clinique numéro 5 décrivant la prise en charge proposée par les médecins face à la symptomatologie extradigestive isolée d'un RGO.

A la question n°15 : « prescrivez-vous un ou des examen(s) complémentaire(s) ? » 42 médecins (45,16%) ont répondu oui. Parmi eux, 36 (38,71%) prescrivaient un examen complémentaire permettant de confirmer le diagnostic de RGO.

Les examens prescrits sont détaillés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Examens complémentaires prescrits au cas clinique n°5

		Nombre (42)	Taux (%)
Examen permettant le diagnostic de RGO	FOGD	32	34,41
	pHmétrie	2	2,15
	FOGD+ pHmétrie	1	1,08
	Radio pulmonaire + FOGD	1	1,08
Examen ne permettant pas le diagnostic de RGO	Consultation ORL	2	2,15
	Radio pulmonaire	2	2,15
	Non précisé	2	2,15

Pour les 36 médecins qui prescrivait un examen complémentaire afin de confirmer le diagnostic de RGO, il était précisé que celui-ci mettait en évidence un RGO sans œsophagite.

A la question à choix multiple n°17 : « quel(s) traitement(s) prescrivez-vous ? », ils ont majoritairement prescrit un IPP (19,35%).

Les médecins qui n'avaient pas prescrit d'examen complémentaire confirmant le RGO n'avaient pas de précision supplémentaire sur la pathologie à traiter.

A la question à choix multiple n°18 : « quel(s) traitement(s) prescrivez-vous ? », ils ont majoritairement prescrit un IPP (44,09%).

Les réponses aux questions 17 et 18 sont représentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Traitements proposés pour le RGO avec manifestation extradiigestive isolées.

	Traitements prescrits	Nombre (93)	Taux (%)
Médecins ayant confirmé le RGO	IPP seul	18	19,36
	IPP en association	11	11,83
	Antiacide à la demande	1	1,08
	Alginate à la demande	2	2,15
	Pansement gastrique à la demande	0	0
	Anti H2	1	1,08
	Alginate + Anti H2 à la demande	1	1,08
	Antiacide + pansement gastrique+ alginate à la demande	2	2,15
	Médecins n'ayant pas confirmé le RGO	IPP seul	41
IPP en association		11	11,83
Antiacide à la demande		2	2,15
Alginate à la demande		1	1,08
Pansement gastrique à la demande		0	0
Anti H2		0	0
Antiacide + alginate à la demande		1	1,08
Non précisé		1	1,08

Le taux de prescriptions d'IPP hors recommandations concernant la prise en charge d'un RGO de manifestations extradiigestives isolées était de 44,09%.

III.3.4 La prévention des complications dues aux AINS

III.3.4.1 Situation clinique n°6

A la situation clinique numéro 6 décrivant la prise en charge proposée par les médecins face à une prescription d'AINS chez un patient ayant comme seul facteur de risque ; l'âge, 59 (63,44%) prescrivait un traitement par IPP de durée égale au traitement par AINS.

Vingt neuf médecins (31,18%) ne prescrivait pas de traitement préventif par IPP.

Les traitements proposés et leurs durées sont représentés à la figure n°6.

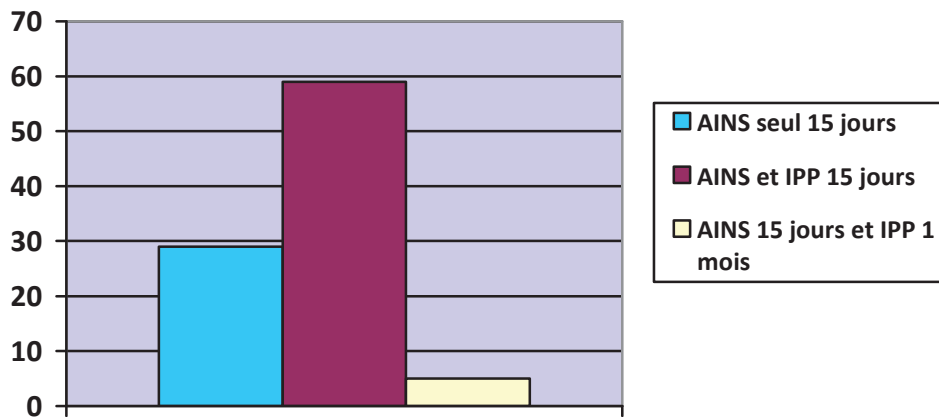


Figure 6 : Nombre de prescriptions d'AINS seul et d'AINS associé à un IPP au cas clinique n°6.

Concernant la prévention des lésions dues aux AINS, en cas de présence d'un seul facteur de risque, le taux de prescriptions d'IPP hors recommandations était de 36,56%. Ce dernier correspond au taux de prescriptions d'AINS seuls (31,18%) et au taux de prescriptions d'IPP dont la durée était supérieure à la durée de traitement par AINS (5,38%).

III.3.4.2 Situation clinique n°7

A la situation clinique numéro 7 décrivant la prise en charge proposée devant une prescription d'AINS chez une patiente présentant plusieurs facteurs de risque de complications, 60 (64,52%) médecins prescrivaient un traitement par IPP de durée égale au traitement par AINS.

Trois médecins (3,23%) ne prescrivaient pas de traitement préventif par IPP.

Les traitements proposés et leurs durées sont représentés à la figure n°7.

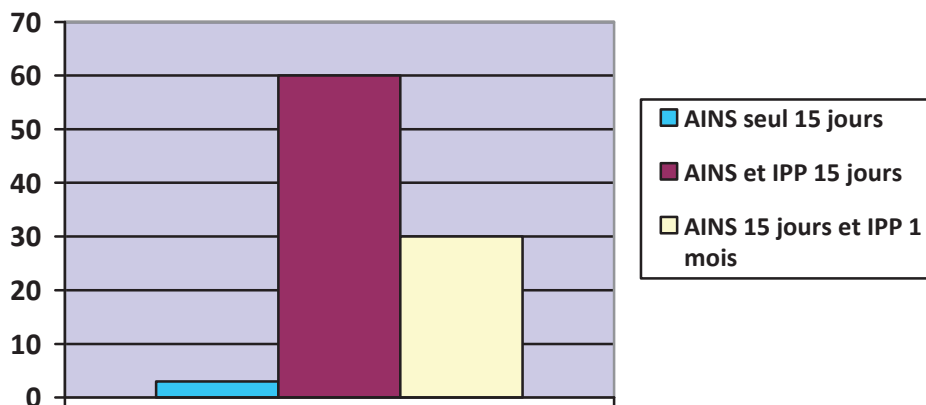


Figure 7 : Nombre de prescriptions d'AINS seul et d'AINS associé à un IPP au cas clinique n°7

Soixante deux médecins ont renseigné la question n°21. Parmi eux 59 (63,44%) ont précisé la molécule prescrite et 51 (54,84%) ont précisé la posologie du traitement qu'ils prescrivaient. L'oméprazole était la molécule majoritairement prescrite.

Ces données sont reportées dans le tableau n°5.

Tableau 5 : Caractéristiques des molécules prescrites au cas clinique n°7

		Nombre	Taux (%)
Molécules prescrites	Oméprazole	35	37,63
	Esoméprazole	8	8,60
	Lansoprazole	5	5,38
	Pantoprazole	6	6,45
	Rabéprazole	5	5,38
	Non précisée	34	36,56
Posologies pour l'oméprazole	Pleine dose	23	24,73
	Demi-dose	6	6,45
	Non précisée	6	6,45
Posologies des autres molécules	Pleine dose	5	5,38
	Demi-dose	17	18,28
	Non précisée	5	5,38

Le taux de prescriptions d'IPP hors recommandations dans la prévention des lésions dues aux AINS chez une patiente présentant plusieurs facteurs de risque de complications était de 50,54%.

Ce taux de prescriptions hors recommandations correspond aux situations suivantes :

- 3 médecins n'ont pas prescrit de traitement par IPP
- 30 médecins ont prescrit un IPP pour une durée supérieure à celle du traitement par AINS
- 5 médecins ont prescrit du rabéprazole
- 10 médecins ont fait une erreur de posologie pour le traitement par IPP.

III.3.5 La dyspepsie fonctionnelle

III.3.5.1 Situation clinique n°8

La situation clinique numéro 8 représentait une symptomatologie évoquant le diagnostic de dyspepsie fonctionnelle

A la question n°22 « prescrivez vous un ou des examen(s) complémentaire(s) ? » 47 médecins (50,54%) ont répondu oui.

A la question n°23, il était précisé que le diagnostic établi était celui de dyspepsie fonctionnelle, que les médecins aient prescrit ou pas un examen complémentaire à la question précédente.

A la question à choix multiples n°23 : « quel traitement prescrivez-vous ? » les médecins ont majoritairement répondu un prokinétique (74 réponses soit 79,60%). Un prokinétique était prescrit seul par 43 médecins (46,20%) et en association à un autre traitement par 31 médecins (33,33%).

Un traitement par IPP a été prescrit par 14 médecins (15,05%) dont 5 (5,38%) l'ont prescrit seul, 8 (8,60%) en association à un prokinétique et 1 (1,08%) en association à un antiacide.

Les traitements prescrits à la question 23 sont reportés dans le tableau n°6.

Tableau 6 : Traitements prescrits pour le cas n°8

	Nombre	Taux (%)	
Molécules prescrites	Prokinétique seul	43	46,20
	Prokinétique + IPP	8	8,60
	Prokinétique + autre molécule	23	24,73
	IPP seul	5	5,38
	IPP + antiacide	1	1,08
	Antalgique de palier 1	2	2,15
	Antiacide	8	8,60
	Anti H2	1	1,08
	Association antiacide et antalgique de palier 1	1	1,08
	Non précisée	1	1,08

Le taux de prescriptions d'IPP hors recommandations dans le traitement de la dyspepsie fonctionnelle était de 15,05%.

III.3.6 Facteurs influençant les prescriptions d'IPP

III.3.6.1 Analyses de variance

Concernant l'ensemble des prescriptions d'IPP toutes pathologies confondues, aucun facteur testé n'influence de façon significative les prescriptions.

Les résultats des analyses de variance sont représentés dans le tableau n°7.

Tableau n°7 : Résultats des analyses de variance de s facteurs influençant testés.

Facteurs testés	p
Mode d'exercice (seul vs groupe)	0,355
Sexe (homme vs femme)	0,712
Participation à des FMC (oui vs non)	0,229
Participation à des groupes de pairs (oui vs non)	0,228
Abonnements à des revues médicales (oui vs non)	0,677
Age inférieur à 40 ans	0,640
Age entre 40 et 59 ans	0,628
Age supérieur à 59 ans	-

III.3.6.2 Régressions logistiques

Les prescriptions d'IPP des cas numéro 1 et 7 n'ont pas été analysées du fait d'un trop grand nombre de données manquantes.

Vingt sept réponses ont été exclues de l'analyse du fait de l'absence d'information sur le mode d'exercice.

Les résultats des analyses en régression logistique sont représentés dans le tableau n°8.

Aucun facteur testé n'influence de façon significative les prescriptions d'IPP.

Tableau n°8 : Résultats des régressions logistiques des facteurs influençant testés.

Facteurs testés	p					
	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 8
Mode d'exercice (seul vs groupe)	0,832	0,869	0,150	0,985	0,675	0,303
Sexe (homme vs femme)	0,479	0,996	0,340	0,969	0,915	0,338
Participation à des FMC (oui vs non)	0,320	0,752	0,248	0,968	0,805	0,694
Participation à des groupes de pairs (oui vs non)	0,535	0,730	0,447	0,573	0,521	0,931
Abonnements à des revues médicales (oui vs non)	0,705	0,788	0,222	0,770	0,456	0,669
Age inférieur à 40 ans	0,833	0,685	0,969	0,331	0,327	0,539
Age entre 40 et 59 ans	0,820	0,591	0,863	0,794	0,993	0,202
Age supérieur à 59 ans	0,737	0,950	0,923	0,328	0,440	0,149

IV. Discussion

IV.1 Méthodologie de l'étude

IV.1.1 Le questionnaire en ligne

Aujourd'hui internet est devenu un moyen de communication à part entière et largement utilisé par la communauté médicale. Le choix d'un questionnaire diffusé par mail permet de toucher un grand nombre de médecins sur une courte période.

La Normandie comptait au 1^{er} janvier 2013, 4238 médecins généralistes. Le questionnaire a été diffusé par mail à près de 30% des médecins généralistes normands.

Sa simplicité d'utilisation et le temps très court nécessaire pour y répondre encouragent un plus grand nombre de réponses.

Nous avons opté pour un déroulement du questionnaire au fur et à mesure plutôt qu'une vue globale de l'ensemble du questionnaire dès le départ. Ceci afin que les réponses des médecins ne soient pas influencées par les questions ou propositions suivantes.

IV.1.2 Biais de l'étude

Le principal biais de l'étude est le biais de non réponse avec un taux de participation de 8%.

Celui-ci est expliqué en partie par le fait qu'aucune relance aux médecins n'ayant pas répondu, n'ait été possible. L'objectif même de l'étude, à savoir la description des pratiques des médecins généralistes, explique également en partie le faible taux de participation.

Selon les rapports de démographie médicale des conseils de l'ordre des médecins de Basse et Haute Normandie [27] [28], la population de l'échantillon est comparable aux médecins généralistes normands, en termes d'âge et de sexe. Ce

qui permet de réduire le biais de sélection qui aurait pu être engendré par le mode de passation du questionnaire et le faible taux de réponses.

L'échantillon est représentatif des médecins généralistes normands.

Dans ce type d'étude, peut exister un biais de déclaration. Les réponses au questionnaire étant issues d'auto-déclarations. Les réponses des médecins pourraient ne pas être le réel reflet de leurs prescriptions, mais correspondre à ce qu'ils pensent être la bonne réponse ou à ce qu'ils pensent qu'on attend d'eux.

La présentation de l'étude avec description des objectifs de travail en début de questionnaire, ainsi que l'anonymat des réponses permet de rassurer les médecins sur nos intentions et les encourage à répondre avec sincérité.

Dans cette étude existe également un biais de raisonnement : le biais de perception sélective. C'est l'interprétation des informations de manière sélective en fonction de sa propre expérience.

Chaque médecin généraliste exerce et prescrit à l'aide de ses connaissances mais également de son expérience professionnelle. Le travail du médecin généraliste est enrichi par sa propre expérience. Une expérience malheureuse concernant la prise en charge d'une pathologie ou la prescription d'un traitement peut entraîner une modification des pratiques qui pourront dévier des recommandations. Ce biais existe mais est non préjudiciable.

IV.2 Des IPP trop prescrits...

Nos résultats mettent en avant une sur-prescription des IPP concernant la prise en charge de plusieurs pathologies. La pathologie ulcéreuse et le reflux gastro-œsophagien sont principalement pourvoyeurs d'une surprescription d'IPP.

Concernant la prise en charge diagnostique puis thérapeutique d'une symptomatologie ulcéreuse, le taux de surprescriptions hors recommandations était de 39,78%.

Après traitement d'un ulcère duodéal à *Helicobacter pylori*, 90,32% des médecins poursuivaient un traitement préventif par IPP en première intention.

Après traitement d'un ulcère gastrique sans *Helicobacter pylori*, plus de la moitié des médecins poursuivaient un traitement préventif au long cours par IPP en première intention.

En ce qui concerne le traitement du reflux gastro-œsophagien typique sans signe d'alarme, un tiers des médecins prescrivait en première intention un traitement par IPP.

Face à un RGO se manifestant par des symptômes extradigestifs isolés, plus de la moitié des médecins prescrivait un traitement par IPP sans confirmation diagnostique préalable.

Nos résultats sont similaires à ceux de deux études ayant analysé les prescriptions d'IPP en soins primaires.

Dans l'étude menée par *Batuwitage et al* [29] 54% des prescriptions d'IPP introduites en ville étaient hors recommandations et correspondaient à des prescriptions abusives. Ces prescriptions concernaient des patients ayant un antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal qui n'avaient jamais été testé ou traité pour *Helicobacter pylori*. Des patients ayant un antécédent d'ulcère gastrique avec *Helicobacter pylori* traité, et n'ayant plus aucun symptôme ou encore des patients traités pour des douleurs abdominales ou des vomissements.

Pour *Reimer et al* [6], le taux de surprescriptions d'IPP au long cours s'élevait à 63% des prescriptions. Pour ces patients, l'indication du traitement par IPP n'avait jamais été vérifiée et le traitement jamais remis en cause.

IV.3 ... et trop peu prescrits

Paradoxalement, on retrouve dans certaines indications une sous-prescription des traitements par IPP.

Dans notre étude, un tiers des médecins n'a pas considéré l'âge de monsieur Z, comme un facteur de risque de complications ulcéreuses secondaires aux AINS. Ils ont donc prescrit un AINS seul sans traitement préventif par IPP associé.

L'existence de plusieurs facteurs de risques entraînait une augmentation des prescriptions d'IPP associés aux AINS.

Nous avons également observé que les traitements par IPP, dans le cadre de la prévention des complications ulcéreuses dues au AINS étaient parfois sous dosés, notamment en cas de prescription d'oméprazole.

D'autres études ont mis en avant une sous utilisation des traitements préventifs des complications gastro-intestinales secondaires aux AINS.

Smalley et al [30] ont étudié une cohorte de patients de plus de 50 ans sous AINS au long cours. L'objectif était de déterminer l'étendue des stratégies de prévention des complications gastro-intestinales secondaires aux AINS.

Ils se sont intéressés à deux stratégies de prévention des complications gastro-intestinales :

- L'utilisation d'un traitement gastroprotecteur : misoprostol®, IPP, antagoniste H2.
- Substitution de l'AINS traditionnel par un COXIB.

Parmi les patients recevant un traitement par AINS au long cours, seuls 16 % recevaient un traitement préventif adapté (6% recevaient un COXIB et 10% un traitement gastroprotecteur).

Même si l'existence d'un facteur de risque était significativement associée à une augmentation de l'utilisation des traitements préventifs, seulement 30% des patients ayant au moins 2 facteurs de risque recevaient un traitement préventif adapté.

Dans leur étude ils ont cherché à savoir si la première prescription d'AINS était associée à une meilleure prévention des complications gastro-intestinales. Pensant que les facteurs de risque étaient mieux étudiés lors de la première prescription. Il n'y avait pas de différence significative avec les renouvellements de prescriptions d'AINS.

Ils ont également mis en évidence que les traitements gastroprotecteurs préventifs étaient souvent sous dosés. Parmi les patients ayant au moins 2 facteurs de risque, 31% avaient un traitement préventif prescrit à des posologies inférieures à celles recommandées.

Dans notre étude la prévention des complications gastro-intestinales dues aux AINS chez une patiente sous antiagrégant plaquettaire était quasi optimale.

Des études se sont spécifiquement intéressées aux patients sous antiagrégant plaquettaire et ont mis en évidence une sous prescription des IPP.

Par une étude de cohorte menée entre 2000 et 2009, *Ho et Al* [31] ont cherché à répondre à la question suivante : parmi les patients sous AINS et Aspirine® ayant eu une hémorragie ulcéreuse, combien de ces épisodes étaient évitables ?

Pour cela ils se sont intéressés à la proportion d'hémorragies ulcéreuses sous AINS et Aspirine® chez les patients à haut risque et à la proportion de ces patients ayant reçu un traitement préventif gastroprotecteur avant l'épisode hémorragique.

Les résultats étaient accablants puisque parmi les patients à haut risque ayant eu une hémorragie digestive et ayant consommé des AINS, seuls 42% avaient eu un traitement préventif.

Parmi les patients à haut risque ayant fait une hémorragie ulcéreuse sous Aspirine®, seul 31% avaient reçu un traitement préventif.

Hors, en considérant une efficacité du traitement préventif de 35%, si tous les patients à haut risque en bénéficiaient, on pourrait selon eux, diminuer de 35% le taux d'hémorragies ulcéreuses chez les patients sous AINS et chez ceux sous Aspirine®.

Dans une autre étude de cohorte, *Targownik et Al* [32] ont cherché à évaluer :

- la prévalence des facteurs de risque de complication ulcéreuse chez les patients sous Aspirine® ; et
- la prévalence de l'utilisation des IPP chez les patients sous Aspirine® à risque augmenté de complications ulcéreuses.

Parmi les patients sous Aspirine, 71% avaient un autre facteur de risque de complication ulcéreuse. Parmi eux seulement 23% avaient un traitement préventif par IPP.

Parmi les patients sous Aspirine® et ayant un antécédent d'ulcère, seulement 56% avaient un traitement préventif par IPP.

Dans cette étude, même si le fait d'avoir un antécédent d'ulcère était plus fortement associé à une probabilité de prescription d'IPP chez les patients sous Aspirine®, le traitement gastroprotecteur restait très insuffisamment prescrit.

IV.3.1 Facteurs influençant

Le rapport à la commission des comptes de la sécurité sociale de 2009 [5] avait mis en avant que les femmes et les médecins de 50 ans prescrivaient plus d'IPP.

En 2004, *Murthy et al* [33], ont mené une étude afin d'identifier les facteurs influençant la sur-prescription des traitements gastroprotecteurs chez les patients utilisant des AINS à faible risque de complications gastro-intestinales.

L'âge était un facteur influençant. De façon significative, les médecins jeunes et ayant quitté l'école depuis moins longtemps étaient de meilleurs prescripteurs.

Dans notre étude aucun des facteurs testés parmi l'âge, le sexe, le mode d'exercice et les actions de formations continues, n'influenaient de façon significative les prescriptions d'IPP.

Ces résultats peuvent s'expliquer par l'absence de reproductibilité des réponses d'un même médecin à prescrire les IPP.

Murthy et al [33] avaient mis en évidence que la connaissance par les médecins généralistes du niveau de risque de complications influençait la prescription des traitements gastroprotecteurs.

Parmi les médecins généralistes qui surévaluaient le risque de complications, 73,6% prescrivaient un traitement préventif. Alors que seulement 47,2% des médecins qui évaluaient correctement le risque de complications prescrivaient un traitement préventif, ($p < 0.001$).

Surestimer le risque de complications majorerait donc les prescriptions de traitements gastroprotecteurs chez les patients sous AINS.

Dans notre étude nous avons mis en évidence un faible taux de prescriptions d'examens complémentaires et un taux de prescriptions d'IPP hors recommandations important. Il semblerait que la sous prescription des examens complémentaires entraînerait une surprescription des IPP.

Devant une symptomatologie évocatrice d'ulcère, seulement un tiers des médecins prescrivaient une FOGD.

Après traitement d'un ulcère duodéal à *Helicobacter pylori*, seulement la moitié des médecins interrogés vérifiaient l'éradication de la bactérie à l'aide d'un test à l'urée marquée.

Après traitement d'un ulcère gastrique sans *Helicobacter pylori*, seulement un quart des médecins prescrivaient une fibroscopie oeso-gastroduodénale de contrôle afin de vérifier la guérison de l'ulcère.

Près de 40% seulement des médecins prescrivaient un examen complémentaire pour confirmer le diagnostic de RGO devant des symptômes extra-digestifs isolés.

L'absence d'examen complémentaire et donc de confirmation diagnostique entraîne la prescription de traitement « à l'aveugle » qui le plus souvent se poursuivent au long cours sans indication vérifiée.

En 2002, une étude menée au Danemark [3] avait également mis en évidence un faible de taux d'examens complémentaires pour confirmer le diagnostic avant prescription d'antisécrétoires.

Dans cette étude les indications du traitement antisécrétoires au long cours étaient :

- La pathologie ulcéreuse
- RGO
- Les symptômes fonctionnels

Parmi les patients sous antisécrétoires au long cours, près d'un quart n'avait jamais eu d'examen complémentaire afin de confirmer le diagnostic et donc l'indication du traitement.

Parmi les patients ayant bénéficié d'examens complémentaires, très peu avaient bénéficié d'une recherche d'*Helicobacter pylori*. Ce test était très peu utilisé.

IV.4 Comment agir ?

IV.4.1 La place des examens complémentaires

La fibroscopie oeso-gastro-dudodénale (FOGD) est un examen diagnostique très performant mais invasif et désagréable pour le patient lorsqu'elle est réalisé sans

anesthésie. Hors l'anesthésie augmente le risque de complications et le coût de l'examen.

Une étude prospective observationnelle [34] a cherché à évaluer l'acceptabilité par le patient d'une FOGD sans sédation (anesthésie locale à la Lidocaïne® seule). A l'aide d'un score, les patients évaluaient l'inconfort attendu avant l'examen puis l'inconfort ressenti après celui-ci.

Il n'y avait pas de différence significative entre les scores avant et après examen, mais 73,3% des patients exprimaient leur réticence à subir une nouvelle FOGD sans sédation si cela était nécessaire.

Les facteurs identifiés de réticence étaient :

- Le jeune âge
- Le fait d'être un homme
- Une procédure trop longue.

Les facteurs identifiés de mauvaise tolérance de l'examen étaient :

- La première fois
- Le jeune âge
- Le fait d'être une femme
- L'anxiété.

Malgré l'intérêt diagnostique et donc thérapeutique de la FOGD, il est parfois difficile de faire accepter l'examen. Le caractère invasif de la fibroscopie explique en partie qu'elle ne soit pas assez réalisée.

L'étude de *Herenkamp et al* [3] avait mis en évidence une trop faible utilisation des tests non invasifs de détection d'*Helicobacter pylori*.

Dans notre étude ils étaient également peu utilisés puisque seul 1 médecin sur 2 utilisait ces tests pour la vérification de l'éradication d'*Helicobacter pylori* après traitement d'un ulcère duodénal à HP. Hors ces examens sont très intéressants car

permettent d'arrêter les traitements en cas d'éradication d'HP et évitent ainsi la poursuite de traitement inutiles au long cours.

Ces tests non invasifs pourraient aussi être utilisés en première intention chez les patients présentant des symptômes dyspeptiques, sans signe d'alarme.

En 2000, un essai randomisé [35] a cherché à comparer, en termes de sécurité et d'efficacité, deux stratégies d'exploration des patients dyspeptiques :

- Test et éradication d'*Helicobacter pylori*, et
- Endoscopie rapide.

Il a été mis en avant que l'association test + éradication d'*Helicobacter pylori* était aussi efficace que l'endoscopie rapide. En cas de persistance des symptômes et de test négatif, il restait conseillé de réaliser une FOGD.

Ces tests non invasifs pour le patient ont prouvé leur efficacité aussi bien pour le diagnostic en première intention que pour vérifier l'éradication d'*Helicobacter pylori*. Ils doivent donc être plus largement utilisés afin d'éviter la poursuite au long cours de traitement inutiles ou inappropriés.

IV.4.2 Les associations médicamenteuses

Pour essayer de palier au défaut de gastroprotection en prévention primaire et secondaire, les laboratoires ont développé des associations médicamenteuses. Celles-ci combinent un antiagrégant plaquettaire avec un IPP ou un AINS avec un IPP. Selon ces laboratoires, le défaut de gastroprotection chez les patients sous antiagrégant plaquettaire ou sous AINS entraînerait des symptômes digestifs et diminuerait l'observance thérapeutique.

Afin de tester l'efficacité de l'association Aspirine® à faible dose et ésoméprazole 20mg ils ont mené des essais randomisés en double aveugle, contre placebo, de phase 3 [36]. Bien sur il y a eu moins d'ulcère chez les patients traités avec l'association Aspirine®/ésoméprazole que chez les patients sous Aspirine®/placebo. L'intérêt de l'étude résulte dans le fait qu'il n'y a pas eu plus d'effet d'indésirable dans le groupe Aspirine®/ésoméprazole que dans le groupe Aspirine®/placebo. Il n'y a pas eu non plus de différence entre les 2 groupes

concernant la tolérance du traitement. L'effet protecteur cardiovasculaire de l'Aspirine® ne semblait pas modifié par l'association.

Une autre étude [37] a été menée afin de comparer les propriétés pharmacologiques, l'efficacité clinique et la tolérance de l'association Ketoprofène/oméprazole par rapport aux molécules seules. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

Ces associations pourraient avoir un intérêt pour améliorer l'observance du traitement si l'on pense que le nombre de comprimés est le seul facteur entrant en cause.

Leurs prescriptions resteraient dépendantes de l'identification des facteurs de risque de complications gastro-intestinales par les médecins.

Le coût du traitement reste à comparer au coût d'un traitement classique associant deux molécules distinctes.

IV.4.3 Education et formation des médecins généralistes

L'étude menée par *Murthy et al* [33] avait mis en évidence que la connaissance des médecins généralistes du niveau de risque de complications gastro-intestinales des AINS influençait la prescription des traitements gastroprotecteurs.

Les surprescriptions des traitements par IPP dans la prévention au long cours après ulcère gastrique ou duodéal pourrait être dues à une surévaluation du risque de récurrence.

Une éducation des médecins généralistes concernant le risque de récurrence après ulcère gastrique ou duodéal dont la guérison a été vérifiée pourrait elle permettre de réduire les prescriptions d'IPP au long cours ?

Dans leur étude *Kingham et al* [29] ont cherché à évaluer si une intervention simple auprès des médecins généralistes pouvait réduire le nombre de prescriptions inappropriées d'IPP.

Pour cela ils ont identifié les patients sous IPP de plusieurs services hospitaliers universitaires et ont recherché l'indication du traitement. Les résultats de

l'étude ont fait l'objet d'un rapport qui a été envoyé aux médecins généralistes de la région. Le rapport contenait également les recommandations concernant les prescriptions des IPP.

Une nouvelle intervention 3 et 6 mois plus tard a été conduite pour savoir si les prescriptions d'IPP avaient été modifiées.

Ils n'ont constaté aucune différence significative entre le taux de prescriptions d'IPP hors recommandations avant et après l'envoi du rapport. Cette intervention d'éducation n'avait donc eu aucun intérêt concernant les prescriptions d'IPP hors recommandations.

Une autre étude [38] a cherché à évaluer l'efficacité d'une intervention d'éducation de proximité auprès des médecins généralistes dans la prise en charge des symptômes dyspeptiques en soins primaires.

Il s'agissait d'un essai contrôlé randomisé comparant une intervention « d'éducation de proximité » à l'envoi seul de recommandations par courrier.

Tous les médecins de l'étude ont reçu par courrier les recommandations concernant la prise en charge de la symptomatologie dyspeptique. Les médecins du groupe « éducation de proximité » ont participé à des séminaires dirigés par des médecins spécialistes dans le but d'expliquer les recommandations et d'élaborer des stratégies de mise en œuvre. Ils ont également bénéficié d'une seconde intervention quelques semaines plus tard.

Les recommandations étaient davantage respectées dans le groupe « éducation de proximité ». Le taux de bonne utilisation des recommandations était de 63,9% contre 50% dans le groupe contrôle ($p < 0,05$).

Les tests sérologiques à la recherche d'*Helicobacter pylori* étaient également plus utilisés dans le groupe « éducation de proximité ».

Ces études suggèrent qu'une éducation des médecins généraliste par des actions de formations requérant une participation active des professionnels de santé peut être bénéfique.

V. Conclusion

L'objectif de l'étude était de savoir si les recommandations de l'HAS de 2009 relatives au bon usage des IPP avaient permis aux médecins généralistes de mieux prescrire cette classe médicamenteuse.

Notre étude met en avant un taux de surprescriptions hors recommandations encore élevé dans la prise en charge de la pathologie ulcéreuse et du RGO. Ainsi qu'un sous utilisation des IPP dans la prévention des complications ulcéreuses secondaires aux AINS.

L'étude révèle une sous utilisation des examens complémentaires et notamment des examens complémentaires non invasifs comme le test à l'urée marquée.

Ces recommandations sur le bon usage des IPP ont certainement permis une meilleure utilisation de ceux-ci mais n'ont pas permis à elles seules de réduire le taux de prescriptions hors recommandations. Des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux comprendre pourquoi les pratiques sont parfois si éloignées des recommandations. Il convient également de différencier les prescriptions hors recommandations et inappropriées des prescriptions certes hors recommandations mais qui semblent parfois pertinentes.

La formation continue des médecins généralistes reste essentielle afin de mieux prescrire les traitements par IPP mais également les examens complémentaires.

Bibliographie

[1] LULLMAN H Atlas de poche de pharmacologie, 4^{ème} édition, Lavoisier, 2010

[2] HARRON M Inappropriate use of proton pump inhibitors among medical inpatients: a questionnaire-based observational study, Journal of the royal society of medicine short reports - 2013 (4) 36

[3] HERENKAMP GJB How do primary care physicians use long term acid suppressant drugs? The journal of family practice - mars 2002 51 (3) 241-245

[4] Comparaison européenne de l'évolution récente de trois classes de médicaments couvertes par la maîtrise médicalisée, Rapport à la commission des comptes de la sécurité sociale - juin 2009 10-7 144-147

[5] Les prescriptions d'IPP, Rapport à la commission des comptes de la sécurité sociale - octobre 2009 10-3 146-149

[6] REIMER C Clinical trial: long-term use of proton pump inhibitors in primary care patients – a cross sectional analysis of 901 patients, Aliment Pharmacol and Ther - 2009 (30) 725-732

[7] NAUNTON M Overuse of proton pump inhibitors, Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics - 2000 (25) 333-340

[8] KRAG A Prescribing of acid suppressive therapy: interaction between hospital and primary care, Aliment Pharmacol and Ther - 2006 (23) 1713-1718

[9] PARENTE F Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey, Aliment Pharmacol and Ther - 2003 (17) 1503-1506

[10] ZINK DA Long term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization, Aliment Pharmacol and Ther - 2005 (21) 1203-1209

[11] VILLIET M Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons: étude observationnelle des prescriptions en milieu hospitalier, Journal de Pharmacologie clinique - 2009, 28 (3) 35-40

[12] RICHARD M The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England : cohort studies, Journal of Clinical Pharmacology - 2000 (50) 366-372

[13] YEARSLEY KA Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea, Aliment Pharmacol and Ther - 2006 (24) 613-619

[14] LOWE O Proton pump inhibitors and hospitalization for *Clostridium difficile*-associated disease: a population-based study, Clinical Infectious Disease - 2006 (43) 1272-1276

[15] SARKAR M Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia, Ann Int Med - 2008 (149) 391-398

[16] JOHNSTONE J Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia, Aliment Pharmacol and Ther - 2010 (31) 1165-1177

[17] POUWELS S Use of proton pump inhibitors and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study, Osteoporosis International - 2011 (22) 903-910

[18] KHALILI H Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study, BMJ - 2012 (344)

[19] GILARD M Influence on oméprazole on the antiplatelet action of Clopidogrel associated with Aspirine, Journal of the American College of Cardiology - 2008 51 (3) 256-260

[20] MEHTA A Clopidogrel with proton pump inhibitors: safe or not? Clinical Cardiology - 2011 34 (1) 528-531

[21] MARCUARD SP Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12), Ann Int Med - 1994 (120) 211-215

[22] DEN ELZEN WPJ Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals, Aliment Pharmacol and Ther - 2008 (27) 491-497

[23] TAMIM H Association between use of acid-suppressive drugs and risk of gastric cancer a nested case-control study, Drug safety - 2008 31 (8) 675-684

[24] JIANU CS Gastric carcinoids after long-term use of proton pump inhibitor, Aliment Pharmacol and Ther - 2012 (36) 644-649

[25] MOULY S Etude pharmaco-économique sur la prise en charge du reflux gastro œsophagien en France en 2005 en médecine générale, La Presse Médicale - 2008 (37) 1397-1406

[26] BALDESI M Connaissance des recommandations sur les inhibiteurs de la pompe à protons : enquête auprès de 371 médecins généralistes de Loire-Atlantique et de Vendée, Thèse pour le doctorat en médecine générale, 2011

[27] RAULT JF La démographie médicale en région Basse Normandie, situation en 2013, ordre national des médecins

[28] RAULT JF La démographie médicale en région Haute Normandie, situation en 2013, ordre national des médecins

[29] BATUWITAGE BT Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care, Postgrad Medicine - 2006 (83) 66-68

[30] SMALLEY W Underutilization of gastroprotective measures in patients receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Arthritis and Rheumatism - 2002 46 (8) 2195-2200

[31] HO CW The use of prophylactic gastroprotective therapy in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drugs- and aspirin-associated ulcer bleeding: a cross-sectional study, *Aliment Pharmacol and Ther* - 2013 (37) 819-824

[32] TARGOWNIK LE underutilization of gastroprotective strategies in aspirin users at increased risk of upper gastrointestinal complications, *Aliment Pharmacol and Ther* - 2008 (28) 88-96

[33] MURTHY SK Physicians' approaches to the use of gastroprotective strategies in low-risk non steroidal anti-inflammatory drugs users, *Aliment Pharmacol and Ther* - 2006 (23) 1365-1372

[34] GARG PK Safety and acceptance of non-sedated upper gastrointestinal endoscopy: A prospective observational study, *journal of laparoendoscopic and advanced surgical techniques* - 2012 22 (4) 315-318

[35] TOUBORG LASSEN A *Helicobacter pylori* test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomized trial, *The Lancet* - 2000 (356) 455-460

[36] BURNES CB Acetylsalicylic Acid/Esomeprazole fixed-dose combination, *Drugs aging* - 2012 29 (3) 233-242

[37] GIGANTE A Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroprotection with proton pump inhibitors, a focus on ketoprofen/Omeprazole, *Clinical drug investing* - 2012 32 (4) 221-233

[38] BANAIT G (cite par BATUWITAGE Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care, *Postgrad Medicine* - 2006 (83) 66-68

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Taux de femmes et caractéristiques d'âge des médecins de l'échantillon en comparaison aux médecins généralistes Hauts et Bas Normands (données des conseils de l'ordre respectifs pour l'année 2013).....	p.44
Figure 2 : Répartition des médecins généralistes hommes et femmes en fonction du mode d'exercice.....	p.45
Figure 3 : Moyenne d'âge des médecins exerçant seuls et en groupe.....	p.45
Figure 4 : Répartition des traitements prescrits pour le cas n°1.....	p.47
Figure 5 : Répartition des traitements prescrits pour le cas n°4.....	p.51
Figure 6 : Nombre de prescriptions d'AINS seuls et d'AINS associés à un IPP au cas n°6.....	p.54
Figure 7 : Nombre de prescriptions d'AINS seuls et d'AINS associés à un IPP au cas n°7.....	p.55

TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques des prescriptions d'IPP proposées pour le traitement préventif au long cours après un ulcère duodéal à <i>Helicobacter pylori</i>	p.48
Tableau 2 : Caractéristiques des prescriptions d'IPP proposées pour le traitement préventif au long cours après un ulcère gastrique sans <i>Helicobacter pylori</i>	p.50
Tableau 3 : Examens complémentaires prescrits au cas clinique n°5.....	p.52
Tableau 4 : Traitements proposés pour le RGO avec manifestations extradiigestives isolées.....	p.53
Tableau 5 : Caractéristiques des molécules prescrites au cas clinique n°7.....	p.55
Tableau 6 : Traitements prescrits pour le cas clinique n°8.....	p.57
Tableau 7 : Résultats des analyses de variance des facteurs influençant testés...p.57	
Tableau 8 : Résultats des régressions logistiques des facteurs influençant testés.p.58	

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Fiche HAS de bon usage du médicament : « les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte ».....	p.77
--	------

Annexe 2 : Principaux messages des recommandations de bonne pratique de l'Afssaps concernant les antisécrétoires gastriques chez l'adulte.....p.81

Annexe 3 : Questionnaire de l'étude.....p.83



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte

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

- **Cinq molécules** sont actuellement disponibles, dont trois sont **généralisées**.
 - Ésoméprazole (Inexium®). *Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.*
 - Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Ogastoro® et génériques). *Demi-dose : 15 mg. Pleine dose : 30 mg.*
 - Oméprazole (Mopral®, Zoltum®, génériques). *Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.*
 - Pantoprazole (Eupantol®, Inipomp® et génériques). *Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.*
 - Rabéprazole (Pariet®). *Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.*
- **Les IPP ont trois indications principales¹** :
 - traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO ;
 - prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque ;
 - éradication d'*Helicobacter pylori* et traitement des ulcères gastroduodénaux.

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

L'ESSENTIEL

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

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

⚠ De nombreuses prescriptions injustifiées

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

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

1. Reflux gastro-œsophagien et œsophagite par reflux

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

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

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

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

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

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

Des résultats discordants ont été rapportés :

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

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

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

2. Lésions gastroduodénales dues aux AINS

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

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

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

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

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

3. Ulcère gastrique et duodéal

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

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

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

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

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

Cas général	Clarithromycine 1 g/j et amoxicilline 2 g/j
Contre-ind. à la clarithromycine	Amoxicilline 2 g/j et métronidazole ou tinidazole 1 g/j
Contre-ind. aux bêta-lactamines	Clarithromycine 1g/j et métronidazole ou tinidazole 1 g/j

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




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






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

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

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

4. Doses et coûts de traitement

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

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

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

Annexe 2 : Principaux messages des recommandations de bonne pratique de l'Afssaps concernant les antisécrotoires gastriques chez l'adulte

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE - LES ANTI-SECRETIOIRES GASTRIQUES CHEZ L'ADULTE

PRINCIPAUX MESSAGES

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont les antisécrotoires gastriques les plus efficaces. Leur tolérance est bonne mais leur utilisation doit être raisonnée et tenir compte des données actuelles résultant des essais cliniques effectués dans divers domaines de la pathologie digestive haute. La prescription d'IPP ne peut se faire sans endoscopie préalable que dans deux situations cliniques :

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

• RGO

Si les symptômes sont typiques et espacés, sont recommandés à la demande (Grade A) : les antiacides, les alginates, les anti-H₂.

Si les symptômes sont typiques et rapprochés, il est recommandé de prescrire un IPP à demi-dose¹ pendant environ un mois (sauf oméprazole à pleine dose).

En cas d'œsophagite non sévère, les IPP sont recommandés en première intention à demi-dose (sauf oméprazole à pleine dose).

Dans les œsophagites sévères, les IPP sont recommandés en première intention à pleine dose pendant 8 semaines (Grade A).

En cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement, il est recommandé de prescrire un traitement d'entretien par IPP à dose minimale efficace, de façon continue après cicatrisation d'une œsophagite, éventuellement à la demande en l'absence d'œsophagite initiale (Grade A).

Il n'y a pas de preuve de l'efficacité des antisécrotoires dans le soulagement des manifestations extra-digestives isolées telles que les symptômes ORL, la toux chronique, l'asthme, les douleurs thoraciques d'origine non cardiaques (Grade A).

• Lésions induites par les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

D'une façon générale, les IPP pleine dose ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement des lésions induites par les AINS. A demi-dose, ils ont fait la preuve de leur efficacité en prévention des lésions endoscopiques.²

Le misoprostol (800 µg/j) a fait la preuve de son efficacité en traitement curatif et préventif des ulcères induits par les AINS, mais sa mauvaise tolérance à cette dose en limite l'utilisation.

Il n'y a pas actuellement d'argument suffisant pour recommander l'association systématique d'un antisécrotoire lors de l'utilisation isolée d'aspirine à faible dose (≤ 300 mg) ou d'un autre antiagrégant plaquettaire.

• Dyspepsie

Les antisécrotoires ne sont pas recommandés dans la dyspepsie (Accord professionnel).

• Situations de stress (situation de réanimation)

En dehors de la présence d'au moins deux facteurs de risque (l'intubation et les troubles de la coagulation étant les plus importants), il n'y a pas de justification à prescrire un antisécrotoire dans ces situations (Grade A).

• Hémorragies digestives

¹ Pleine dose = 40 mg d'ésoméprazole, 30 mg de lansoprazole, 20 mg d'oméprazole, 40 mg de pantoprazole, 20 mg de rabéprazole

² Le rabéprazole n'a pas d'AMM dans cette situation.

Les IPP sont les seuls antisécrotoires recommandés dans le traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse, plus particulièrement pour la prévention des récives précoces après hémotase (spontanée ou secondaire à un traitement local endoscopique) (**Grade A**).
En cas d'hémorragie digestive haute, il n'y a pas d'argument suffisamment fort pour recommander l'utilisation des IPP avant l'endoscopie diagnostique et/ou thérapeutique si celle-ci est faite dans le délai recommandé, c'est-à-dire les 24 premières heures.

• **Schémas d'éradication de *Helicobacter pylori***

	Associations IPP-antibiotiques	Durée du traitement
Traitement de première intention (Grade A)	IPP – clarithromycine - amoxicilline	7 jours
si contre-indication aux β -lactamines :	IPP – clarithromycine - imidazolé	
si contre-indication à la clarithromycine :	IPP – amoxicilline -imidazolé	
Traitement de seconde intention (échec du traitement initial) (Grade B)	IPP – amoxicilline - imidazolé	14 jours

Thèse LE TOURNEUR Pascaline, prescription des IPP

Bonjour,

Interne en 3ème année de DES de médecine générale à Rouen, je réalise ma thèse dont l'objectif est de décrire les pratiques des médecins généralistes concernant la prescription des Inhibiteurs de la Pompe à Protons afin de répondre à la question suivante :
Les recommandations de l'HAS de 2009 relatives au bon usage des IPP ont-elles permis d'en faciliter la prescription par les médecins généralistes?

Pour cela je vous propose de répondre à quelques questions représentant des situations cliniques fréquemment rencontrées en médecine générale.

Je vous remercie par avance de prendre quelques minutes (5 à 6 mn environ) pour répondre à ce questionnaire, les réponses sont anonymes.
Le lien pour répondre se situe juste au dessus en bleu et souligné.

***Obligatoire**

Généralités

1. **Cochez les cases qui vous correspondent ***
Plusieurs réponses possibles.

- homme
- femme
- cabinet de groupe
- exercice seul
- participation à des FMC ou des groupes de pairs
- abonnement à des revues médicales

2. **Quel âge avez vous? ***
.....

Cas n°1

3. **Monsieur X, 54 ans, consulte pour une douleur épigastrique, quotidienne depuis 2 semaines, à type de brûlures survenant toujours après le repas et calmée par l'ingestion d'aliments. Prescrivez vous des examens complémentaires? ***
Une seule réponse possible.

- Oui *Passez à la question 4.*
- Non *Passez à la question 5.*

4. **Quel(s) examen(s) prescrivez vous ?**

5. **Quel(s) traitement(s) prescrivez vous ?**
Plusieurs réponses possibles.

- Antiacides à la demande
 Alginates à la demande
 Pansement gastrique à la demande
 Anti H2
 IPP

Cas n°2

6. **Monsieur Y vous consulte suite à sa gastroscopie qui a mis en évidence un ulcère duodénal simple avec présence d'*Helicobacter pylori*. Le gastroentérologue avait prescrit une trithérapie (IPP + 2 antibiotiques) pour 7 jours. Vous revoyez monsieur Y à la fin du traitement, quelques douleurs épigastriques persistent. Prescrivez vous un ou des examen(s) complémentaire(s)? ***

Une seule réponse possible.

- Oui *Passez à la question 7.*
 Non *Passez à la question 8.*

7. **Quel(s) examen(s) prescrivez vous?**

8. **Poursuivez vous un traitement préventif au long cours ? Si oui lequel? molécule, posologie et durée de traitement ***

Cas n°3

9. **Madame Y vous consulte avec les résultats de sa gastroscopie faite il y a 1 mois : ulcère gastrique sans *Helicobacter pylori*. Le gastroentérologue avait prescrit un traitement par oméprazole pour 4 semaines. Vous la revoyez à la fin du traitement, quelques rares douleurs épigastriques persistent. Prescrivez vous un ou des examen(s) complémentaire(s)? ***

Une seule réponse possible.

- Oui *Passez à la question 10.*
 Non *Passez à la question 11.*

10. **Quel(s) examen(s) prescrivez vous?**

.....

11. **Poursuivez vous un traitement préventif au long cours? Si oui lequel? molécule, posologie et durée de traitement ***

.....

Cas n°4

12. **Monsieur A, 49 ans, consulte pour des douleurs épigastriques à type de brûlures, post prandiales, durant quelques secondes et associées à un pyrosis. Celles ci surviennent 3 fois par mois depuis quelques mois. Prescrivez vous un ou des examen(s) complémentaire(s)? ***

Une seule réponse possible.

- Oui *Passez à la question 13.*
- Non *Passez à la question 14.*

13. **Quel(s) examen(s) prescrivez vous?**

.....

14. **Quel(s) traitement(s) prescrivez vous? ***

Plusieurs réponses possibles.

- Antiacide à la demande
- Alginate à la demande
- Pansement gastrique à la demande
- Anti H2
- IPP

Cas n°5

15. **Monsieur B, 56 ans, se plaint d'une toux chronique avec épisodes de laryngites récurrents et parfois quelques douleurs thoraciques isolées. Le bilan cardiologique est normal. Il n'y a pas de symptomatologie digestive. Vous évoquez un RGO. Prescrivez vous un ou des examen(s) complémentaire(s)? ***

Une seule réponse possible.

- Oui *Passez à la question 16.*
- Non *Passez à la question 18.*

16. **Quel(s) examen(s) prescrivez vous?**

.....

17. **Les examens diagnostiquent un RGO sans oesophagite. Quel(s) traitement(s) prescrivez vous?**

Plusieurs réponses possibles.

- Antiacide à la demande
- Alginate à la demande
- Pansement gastrique à la demande
- Anti H2
- IPP demi dose
- IPP pleine dose

Passez à la question 19.

18. **Quel(s) traitement(s) prescrivez vous?**

Plusieurs réponses possibles.

- Antiacide à la demande
- Alginate à la demande
- Pansement gastrique à la demande
- Anti H2
- IPP

Cas n°6 et 7

19. **Monsieur Z 67 ans, sans antécédents, consulte pour un lumbago. Vous souhaitez lui prescrire des AINS. Quelle(s) prescription(s) faites vous? ***

Une seule réponse possible.

- AINS seul 15 jours
- AINS et IPP 15 jours
- AINS 15 jours et IPP 1 mois

20. **Madame K, 67 ans, sous Kardegic pour une AOMI présente une poussée de gonarthrose. Le paracétamol ne suffit pas et vous souhaitez lui prescrire un AINS. Quelle(s) prescription(s) faites vous? ***

Une seule réponse possible.

- AINS seul 15 jours *Passez à la question 22.*
- AINS et IPP 15 jours *Passez à la question 21.*
- AINS 15 jours et IPP 1 mois *Passez à la question 22.*

21.
**Pour madame K quel IPP prescrivez vous?
(molécule, posologie)**
-

Cas n°8

22.
Madame J 40 ans, sans antécédents, présente depuis quelques mois une douleur épigastrique parfois à type de brûlure avec éructation importante, ballonnement abdominal, et sentiment de satiété précoce. Prescrivez vous un ou des examen(s) complémentaire(s)? *

Une seule réponse possible.

- Oui
 Non

Passez à la question 23.

23.
Vous faites finalement le diagnostique de dyspepsie fonctionnelle. Quel traitement proposez vous à madame J?

Plusieurs réponses possibles.

- Anti H2
 IPP
 Prokinétique
 Antiacide
 Antalgique de palier 1

Fourni par



RESUME

Les IPP font parti des molécules les plus prescrites en France. En 2009 les médecins généralistes en étaient les plus gros prescripteurs et un nombre important de prescriptions étaient hors recommandations. La même année l'HAS publiait des recommandations de bon usage des IPP. L'objectif de l'étude était de décrire, en 2014, les prescriptions d'IPP des médecins généralistes pour savoir si ces recommandations avaient permis de diminuer le taux de prescriptions hors recommandations.

Nous avons mené une étude descriptive transversale auprès de médecins généralistes normands. Un questionnaire composé de huit situations cliniques a permis de décrire leurs prescriptions face à une symptomatologie ulcéreuse, dyspeptique, un RGO, ou en cas de prescription d'AINS. Le questionnaire a été diffusé à 1158 médecins et le taux de réponse était de 8%.

Le taux de prescriptions d'IPP hors recommandations, qu'il s'agisse de surprescriptions ou de sous-prescriptions, toutes pathologies confondues était de 47,31%. La pathologie ulcéreuse et le RGO étaient principalement pourvoyeurs d'une surprescription d'IPP. Pour la prévention des complications gastro-intestinales secondaires aux AINS les IPP étaient insuffisamment prescrits ; 31,18% des médecins ne prescrivaient pas de traitement préventif en présence d'un seul facteur de risque. En cas de symptomatologie dyspeptique 84,95% des médecins prescrivaient un traitement approprié sans IPP.

Cinq ans après la parution des recommandations de l'HAS, le taux de surprescription hors recommandations de notre échantillon restait élevé. L'utilisation d'examens complémentaires non invasif est primordiale afin de ne pas perdre de vue les objectifs de prescription.

Mots clés : Inhibiteurs de la pompe à protons, recommandations HAS, médecine générale, description des pratiques, examens complémentaires non invasifs.