



HAL
open science

Prescriptions inappropriées d'inhibiteurs de la pompe à protons : étude de la prévalence chez les patients de plus de 75 ans hospitalisés en traumatologie au CHU de la Timone, et dans une officine périurbaine

Alexia Humbert

► To cite this version:

Alexia Humbert. Prescriptions inappropriées d'inhibiteurs de la pompe à protons : étude de la prévalence chez les patients de plus de 75 ans hospitalisés en traumatologie au CHU de la Timone, et dans une officine périurbaine. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02416089

HAL Id: dumas-02416089

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02416089>

Submitted on 17 Dec 2019

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 3 Décembre 2019

PAR

Melle HUMBERT Alexia

Né(e) le 7 Février 1996 à Toulon

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**PRESCRIPTIONS INAPPROPRIÉES D'INHIBITEURS
DE LA POMPE A PROTONS :**
ETUDE DE LA PREVALENCE CHEZ LES PATIENTS DE
PLUS DE 75 ANS HOSPITALISES EN
TRAUMATOLOGIE AU CHU DE LA TIMONE, ET DANS
UNE OFFICINE PERIURBAINE

JURY :

Président : Monsieur le Professeur HONORE Stéphane

Membres : Monsieur le Docteur HACHE Guillaume
Madame le Docteur CAPELLE Héloïse
Madame le Docteur DROST Laure
Monsieur le Docteur CABON Thierry

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 3 Décembre 2019

PAR

Melle HUMBERT Alexia

Né(e) le 7 Février 1996 à Toulon

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**PRESCRIPTIONS INAPPROPRIÉES D'INHIBITEURS
DE LA POMPE A PROTONS :**
ETUDE DE LA PREVALENCE CHEZ LES PATIENTS DE
PLUS DE 75 ANS HOSPITALISES EN
TRAUMATOLOGIE AU CHU DE LA TIMONE, ET DANS
UNE OFFICINE PERIURBAINE

JURY :

Président : Monsieur le Professeur HONORE Stéphane

Membres : Monsieur le Docteur HACHE Guillaume
Madame le Docteur CAPELLE Héloïse
Madame le Docteur DROST Laure
Monsieur le Docteur CABON Thierry

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-
MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-
RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS :

A Monsieur le Professeur Stéphane Honoré,

Pour me faire l'honneur de présider ce jury et d'accepter d'évaluer mon travail. Je tiens à vous témoigner mon respect et toute ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Héroïse Capelle et Monsieur le Docteur Guillaume Hache,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse et m'avoir aidée et suivie durant sa réalisation et sa rédaction. Un grand merci pour votre encadrement et votre soutien dans ce travail prolongé.

A toute l'équipe de la pharmacie des Palmiers,

Pour m'avoir accompagnée dans ce travail et m'avoir transmis leurs connaissances, leur savoir-faire et formée à ce merveilleux métier.

A Madame le Docteur Laure Drost et Monsieur le Docteur Thierry Cabon,

Plus particulièrement, pour me faire l'honneur de siéger dans ce jury.

A mes parents, mes sœurs et mes grands-parents,

Pour leur soutien perpétuel, leur encouragement et leur aide. Ils ont su me donner toutes les chances pour réussir. Qu'ils trouvent, dans la réalisation de ce travail, l'aboutissement de leurs efforts ainsi que l'expression de ma gratitude.

A mes amis, et plus particulièrement Violaine et Fabien,

Pour m'avoir accompagnée et conseillée durant tout ce cursus et pour tous les bons moments passés ensembles et ceux à venir.

Je remercie également toutes les personnes que je n'ai pas citées mais qui ont contribué de près ou de loin à ce travail.

L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation
aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES :

LISTE DES FIGURES :	5
LISTE DES ANNEXES :	6
LISTE DES ABREVIATIONS :	7
PREAMBULE :	8
PARTIE 1 : LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS :	9
1. Généralités	9
2. Structure des molécules	10
3. Pharmacodynamie	11
4. Pharmacocinétique et interactions médicamenteuses	13
4.1. Absorption.....	13
4.2. Distribution	13
4.3. Métabolisme.....	13
4.4. Elimination.....	14
4.5. Interactions médicamenteuses	14
5. Indications et recommandations de la HAS	15
5.1. Le reflux gastro-œsophagien et l'œsophagite par reflux	15
5.2. Lésions gastroduodénales dues aux AINS	17
5.3. Ulcères gastroduodénaux	19
5.4. Le syndrome de Zollinger-Ellison	20
5.5. Recommandations générales françaises sur les prescriptions d'IPP.....	21
6. Contre-indications	22
7. Effets indésirables et leurs impacts	23
7.1. Utilisation dans l'indication	23

7.2.	Utilisation au long cours	23
8.	Problèmes de santé publique et iatrogénie médicamenteuse.....	24
8.1.	Définition du bon usage	24
8.2.	Mésusage.....	24
8.3.	Conséquences cliniques.....	24
8.3.1.	Ostéoporose et risque de fracture	25
8.3.2.	Effet rebond de la sécrétion acide.....	25
8.3.3.	Troubles électrolytiques et carences.....	26
8.3.3.1.	Hypomagnésémie.....	26
8.3.3.2.	Carence en vitamine B12	26
8.3.4.	Infections digestives	27
8.3.5.	Infections pulmonaires	27
8.3.6.	Néphrite tubulo-interstitielle.....	27
8.3.7.	Développement de cancers digestifs.....	28
8.3.8.	Sur-risque de mortalité	28
8.3.9.	Risque de démence	29
8.4.	Conséquences économiques.....	29
 PARTIE 2 : ETUDE OBSERVATIONNELLE A L'HOPITAL :.....		31
1.	Contexte.....	31
1.1.	Présentation du CHU de la Timone	31
1.2.	Activités de pharmacie clinique.....	31
1.3.	Présentation Equipe Mobile de Gériatrie.....	35
2.	Matériel et méthode	36
2.1.	Objectif de l'étude.....	36
2.2.	Critères d'inclusion.....	37
2.3.	Recueil des données	37

2.4.	Caractéristiques étudiées.....	37
2.5.	Durée de l'étude	38
3.	Résultats	38
3.1.	Population étudiée.....	38
3.2.	Prescriptions d'IPP.....	38
3.3.	Recommandations de l'EMG	40
4.	Discussion	41
5.	Conclusion.....	43
 PARTIE 3 : ETUDE OBSERVATIONNELLE A L'OFFICINE :		44
1.	Présentation de l'environnement officinal	44
2.	Matériel et méthode	44
2.1.	Objectif de l'étude.....	44
2.2.	Critères d'inclusion	44
2.3.	Recueil des données	45
2.4.	Caractéristiques étudiées.....	45
2.5.	Durée de l'étude	45
3.	Résultats	46
3.1.	Population étudiée.....	46
3.2.	Prescriptions d'IPP	46
4.	Discussion	50
5.	Conclusion.....	52
 PARTIE 4 : SYNTHÈSE DES ETUDES ET PERSPECTIVES :		53
1.	Mise en parallèle des situations à l'officine et à l'hôpital	53
2.	Limites des études.....	53
2.1.	L'échantillon	53

2.2. Le recueil des données	54
3. Voies d'amélioration	54
3.1. Le médecin généraliste.....	55
3.2. L'hôpital.....	56
3.3. Le patient	57
3.4. Le pharmacien d'officine	59
3.4.1. Inhibiteurs de la pompe à protons sur ordonnance	59
3.4.2. Inhibiteurs de la pompe à protons sans ordonnance	61
3.4.3. Arrêt du traitement par IPP.....	62
3.4.4. Solutions de remplacement des IPP.....	64
3.4.4.1. Règles hygiéno-diététiques	64
3.4.4.2. Autres traitements antiacides	65
 CONCLUSION :	 68
 BIBLIOGRAPHIE :	 70
ANNEXES :	73
SERMENT DE GALIEN :	85

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Structure moléculaire des inhibiteurs de la pompe à protons	10
Figure 2 : Schéma du fonctionnement physiologique de la pompe à protons(1).....	11
Figure 3 : Mécanisme de l'activation de l'oméprazole	12
Figure 4 : Tableau synthétisant les demi-doses et les pleine-doses d'IPP	16
Figure 5 : Arbre décisionnel de la prise en charge du RGO sans œsophagite(3).....	17
Figure 6 : Dans quels cas prescrire un IPP associé à un AINS ?(5).....	18
Figure 7: Coût de traitement journalier des différents IPP(7)	21
Figure 8 : Quels patients cibler pour la conciliation médicamenteuse ?	35
Figure 9 : Patients inclus dans l'étude recevant un IPP	38
Figure 10 : Répartition des IPP par molécules	39
Figure 11 : Classification des prescriptions par rapport aux recommandations françaises	40
Figure 12 : Impact des recommandations formulées par l'EMG.....	41
Figure 13 : Répartition des IPP par molécule	46
Figure 14 : Classification des prescriptions par rapport aux recommandations françaises	47
Figure 15 : Répartition des prescriptions "overuse"	48
Figure 16 : Répartition des prescripteurs	49
Figure 17 : Programme d'espacement des prises d'IPP(36).....	63
Figure 18 : Quels aliments consommer en cas de RGO ?	64

LISTE DES ANNEXES :

Annexe 1 : Exemple de bilan de médicamenteux réalisé par l'EMG	73
Annexe 2 : Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte par la HAS	74
Annexe 3 : Recommandations de prise en charge du reflux gastro-œsophagien sans œsophagite chez l'adulte par l'Assurance maladie	78
Annexe 4 : Prévention des lésions gastro-duodénales induites par les AINS	80
Annexe 5 : Fiche Omédit « Votre médecin vous a prescrit un médicament inhibiteur de la pompe à protons (IPP) »	81
Annexe 6 : Fiche Omédit "Arrêter mon médicament inhibiteur de la pompe à protons (IPP), c'est possible !"	82
Annexe 7 : Fiche Omédit « Inhibiteur de la pompe à protons (IPP) : s'assurer de la pertinence des prescriptions, réduire les traitements chroniques »	83
Annexe 8 : Algorithme de déprescription	84

LISTE DES ABREVIATIONS :

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AP-HM : assistance publique des hôpitaux de Marseille

CHU : centre hospitalo-universitaire

COX : cyclo-oxygénase

EGS : évaluation gériatrique standardisée

EMG : équipe mobile de gériatrie

GJ : gastrinémie à jeun

HAS : haute autorité de santé

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

ITK : inhibiteur de tyrosine kinase

NEM1 : néoplasie endocrinienne multiple de type 1

OMÉDIT : observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques

PUI : pharmacie à usage intérieur

RGO : reflux gastro-œsophagien

SNDS : système national des données de santé

SZE : syndrome de Zollinger-Ellison

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

PREAMBULE :

Ce travail sur la prévalence des prescriptions inappropriées d'inhibiteurs de la pompe à protons, fait suite au stage hospitalier que j'ai effectué lors de ma cinquième année hospitalo-universitaire de pharmacie. L'expérience humaine que j'ai vécue, au travers de l'Equipe Mobile de Gériatrie de l'hôpital de la Timone, auprès des patients âgés hospitalisés dans les services d'orthopédie et de traumatologie, m'a fait soulever la question de la banalisation des prescriptions d'IPP.

Suite à cela, j'ai étudié la prévalence de ces prescriptions inappropriées, dans cette population, par le biais des bilans médicamenteux mis en place par l'EMG. La nature des résultats obtenus m'a conduit à vouloir transposer cette étude à la population générale.

Pour cela, j'ai réalisé une étude similaire au sein de la patientèle de la pharmacie d'officine dans laquelle je suis employée. Cela m'a permis de mettre en évidence la prévalence des prescriptions inappropriées d'IPP dans une population plus large et hétérogène.

Enfin, face aux résultats obtenus, j'ai tenté de dégager des voies d'amélioration possibles en m'appuyant sur tous les acteurs du circuit du médicament, de la chaîne de la prescription médicale à la dispensation pharmaceutique au patient.

PARTIE 1 : LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS :

1. Généralités

Durant les deux dernières décennies, la prise en charge des maladies liées à la sécrétion acide, comme l'ulcère gastroduodéal et l'œsophagite par reflux, a été révolutionnée par la mise sur le marché de médicaments inhibant la stimulation physiologique d'acide : les antagonistes du récepteur de l'histamine de type H2. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont été développés plus tard et constituent une nouvelle classe thérapeutique de molécules qui supplante les antihistaminiques H2. Cela est dû au fait que l'action antisécrétoire est plus efficace et prolongée (de 18 à 24h).

Aujourd'hui, les inhibiteurs de la pompe à protons sont les molécules prescrites en première intention dans la prise en charge des pathologies gastriques liées à l'acidité. Actuellement, cinq molécules sont disponibles en France : l'oméprazole (MOPRAL®, ZOLTIUM®), l'ésoméprazole (INEXIUM®), le pantoprazole (EUPANTOL®, INIPOMP®), le lansoprazole (LANZOR®, OGAST®) et le rabéprazole (PARIET®). Ces produits se présentent sous forme de comprimés ou de gélules. Les formes injectables sont réservées au traitement antisécrétoire si la voie orale est impossible. Chaque molécule est commercialisée à différents dosages :

- 10mg et 20mg pour l'oméprazole
- 10mg, 20mg et 40mg pour l'ésoméprazole
- 20mg et 40mg pour le pantoprazole
- 15mg et 30mg pour le lansoprazole
- 10mg et 20mg pour le rabéprazole

Cependant, les IPP sont largement utilisés en France et leur consommation est en augmentation. Entre 2010 et 2015, les ventes d'inhibiteurs de la pompe à protons ont augmenté d'environ 27%, soit plus de 85 millions de boîtes vendues en 2015 en France. On estime que dans cette même année, 15,8 millions de français, soit près d'un quart de la population française, ont utilisé au moins un IPP délivré en ville et obtenu sur prescription médicale. Les IPP ont plusieurs indications mais ils sont également utilisés en dehors des recommandations, ce qui peut entraîner des effets indésirables parfois graves si l'utilisation est prolongée.

2. Structure des molécules

Comme énoncé dans la précédente partie, la classe thérapeutique des inhibiteurs de la pompe à protons est composée de cinq molécules : l'oméprazole, l'ésoméprazole, le pantoprazole, le lansoprazole et le rabéprazole. Les structures de ces molécules sont les suivantes :

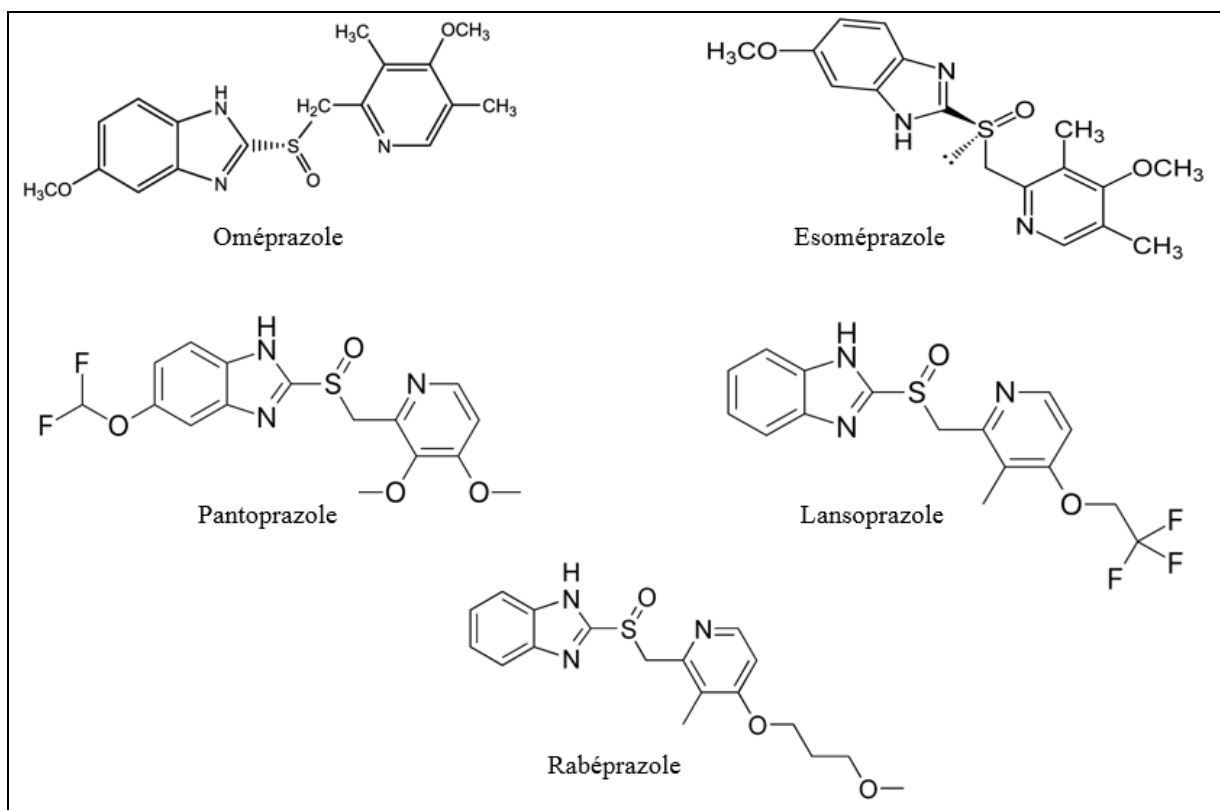


Figure 1 : Structure moléculaire des inhibiteurs de la pompe à protons

La structure des différents IPP ne diffère que de quelques groupements. Ils sont formés de 2 groupements hétérocycliques : une partie pyridine et une partie benzimidazole. Cette structure chimique leur donne un caractère d'acide faible qui est important pour la liaison avec les pompes à protons de l'estomac mais les rend très instables en milieu acide.

L'oméprazole est un mélange racémique de 2 énantiomères. Il semblerait que la métabolisation de ces 2 formes ne soit pas équivalente, avec un avantage en faveur de l'énantiomère S, ce qui a conduit à la mise sur le marché de l'ésoméprazole qui contient seulement cet énantiomère-là. Cependant, le fait que cette spécialité soit deux fois plus dosée et les données présentes dans la littérature à ce sujet, ne permettent pas de mettre en avant une avancée thérapeutique majeure.

3. Pharmacodynamie

La cible d'action des inhibiteurs de la pompe à proton est la pompe H^+/K^+ ATPase qui se situe sur le pôle apical de la cellule pariétale fundique de la muqueuse gastrique.

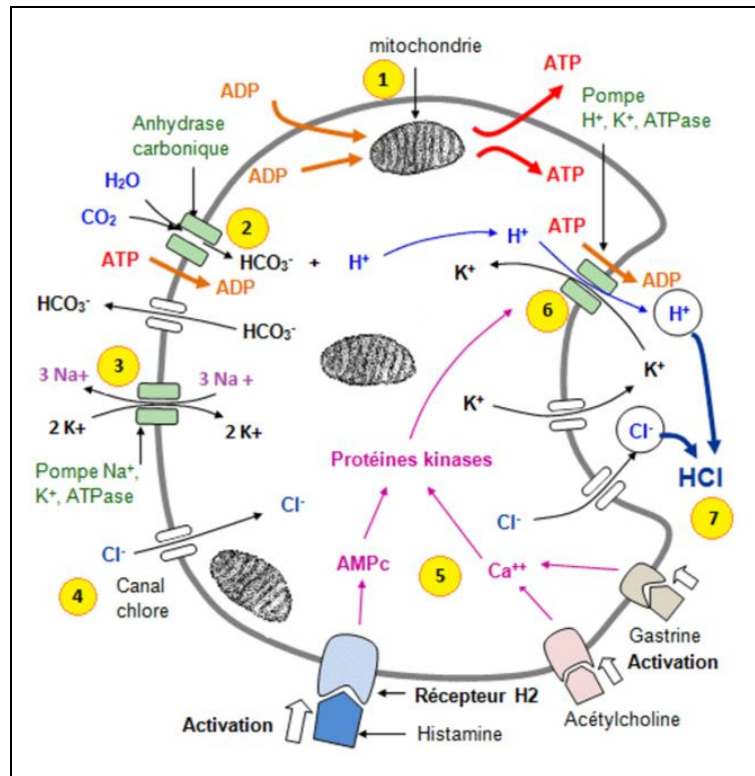


Figure 2 : Schéma du fonctionnement physiologique de la pompe à protons(1)

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des pro-médicaments qui sont absorbés au niveau de l'intestin. Ils n'agissent donc pas par voie locale. Ils se retrouvent dans la circulation sanguine sous forme inactive, et sont transportés vers les cellules pariétales de l'estomac après avoir subi un premier passage hépatique. Ils sont ensuite convertis en forme active dans le milieu très acide des canalicules intracellulaires des cellules pariétales (pH compris entre 1 et 2), ce qui permet une sélectivité d'action.

L'activation des IPP nécessite 2 protonations : une première sur la partie pyridine puis une deuxième sur la partie benzimidazole. Cela va donc former des dérivés d'acide sulfonique et de sulfamides qui vont engager des ponts disulfures avec les cystéines des pompes à protons et donc les inhiber de façon irréversible.

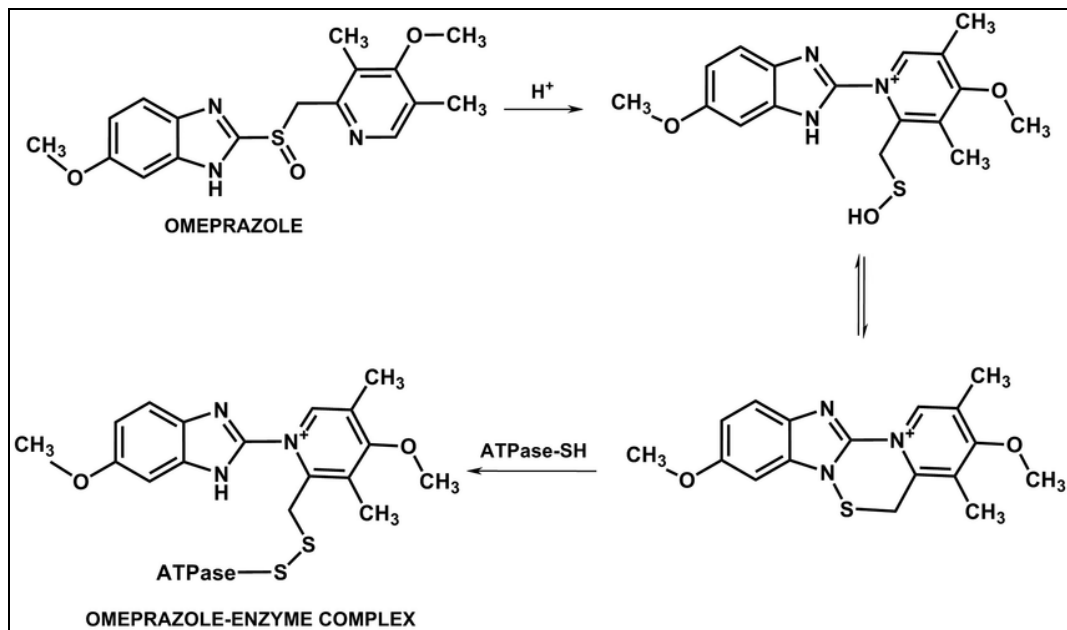


Figure 3 : Mécanisme de l'activation de l'oméprazole

La durée d'action des IPP est donc égale à la durée de vie des pompes à protons, c'est-à-dire entre 18 et 24h, elle se poursuit même après que les molécules aient été éliminées du sang. L'effet maximal intervient après 3 à 5 jours de traitement (d'où l'intérêt de l'association avec un anti acide en début de traitement) pour ensuite atteindre un plateau. Les cures doivent durer 4 à 8 semaines, temps que mettent les tissus pour cicatriser.

Les inhibiteurs de la pompe à protons doivent être administrés en une prise avant le premier repas de la journée pour obtenir un effet anti sécrétoire maximal(2).

Les IPP s'activent dans le compartiment acide des cellules pariétales, de ce fait ils inactivent seulement les pompes à protons qui sécrètent de façon active. C'est pour cela qu'on recommande de prendre ce traitement à jeun (30 minutes avant le repas), car la nourriture va activer un grand nombre de pompes.

Lorsqu'on mesure le pH gastrique pendant 24 heures, on observe une augmentation de celui-ci plus importante après une prise matinale de l'IPP. Cela peut être dû au fait qu'après la période de jeune prolongée que représente la nuit, il y a une part plus importante des pompes qui sont inactivées, et donc un potentiel d'action plus important pour les inhibiteurs de la pompe à protons.

4. Pharmacocinétique et interactions médicamenteuses

4.1. Absorption

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont instables en milieu acide et sont absorbés au niveau de l'intestin grêle. Cela impose de réaliser des formes galéniques gastro-résistantes. En fonction des molécules, nous retrouvons des granulés, gélules ou comprimés gastro-résistants. L'absorption des IPP est rapide, en moyenne entre 1 à 2 heures après la prise. Nous pouvons également noter que la prise concomitante d'aliments n'a pas d'influence sur l'aire sous la courbe, sur la concentration sérique maximale ni sur la biodisponibilité des molécules.

4.2. Distribution

En ce qui concerne la distribution, nous pouvons dire que les inhibiteurs de la pompe à protons sont des molécules qui sont fortement liées aux protéines plasmatiques. Cela peut être problématique en cas de dénutrition car la diminution de l'albuminémie d'un faible pourcentage peut doubler voire tripler la fraction libre, donc active, des molécules. Ce phénomène peut rapidement engendrer un surdosage et une augmentation des effets indésirables.

4.3. Métabolisme

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont métabolisés essentiellement au niveau du foie. Les cinq molécules ont des voies de métabolisation similaires. Ils sont en grande partie métabolisés par les cytochromes P450, plus précisément l'isoforme 2C19 et minoritairement par le CYP3A4. Du fait de l'affinité importante des IPP pour le CYP2C19, il peut potentiellement exister une inhibition compétitive avec d'autres substrats de ce même cytochrome.

Nous pouvons également noter que chez 3% de la population caucasienne et environ 15 à 20% de la population asiatique, existe une enzyme CYP2C19 peu fonctionnelle, ces personnes sont donc des métaboliseurs lents. Chez ces sujets, la métabolisation des IPP est majoritairement réalisée par les CYP3A4. Il a été observé que l'aire sous courbe, après administration répétée d'une dose journalière d'oméprazole, est 5 à 10 fois supérieure chez les métaboliseurs lents. Cependant, cela n'induit aucune adaptation de doses en utilisation courante, du fait de l'absence de répercussions cliniques de ce phénomène.

4.4. Elimination

La demi-vie des inhibiteurs de la pompe à protons dans la circulation sanguine est d'approximativement 1h, cependant cette durée n'est pas corrélée à la durée d'action qui est plus longue du fait de la liaison covalente aux pompes à protons. L'élimination de ces molécules est mixte, c'est-à-dire en partie par voie urinaire et fécale.

4.5. Interactions médicamenteuses

Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent interagir avec d'autres molécules de plusieurs façons différentes. Nous retrouvons des interactions dues à la modification du pH gastrique ainsi que des interactions dues à une inhibition compétitive au niveau des CYP2C19.

En effet, de par leur mécanisme d'action qui repose sur la diminution du pH gastrique, les IPP interagissent avec les médicaments dont l'absorption est pH dépendante. La modification du pH gastrique peut entraîner soit une augmentation soit une diminution de l'absorption. Parmi les médicaments dont la prise concomitante d'IPP augmente l'absorption, nous pouvons noter la présence de la digoxine. Cela peut donc entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques et de la toxicité de cette dernière. Pour éviter cela, un dosage de la digoxinémie doit être réalisé en début et en fin de traitement par inhibiteurs de la pompe à protons.

A l'inverse, lorsque la prise d'IPP diminue l'absorption de certaines molécules, cela expose les patients à un défaut d'efficacité de ces médicaments. Cela se produit en cas de prise simultanée d'IPP et :

- D'ulipristal (contraception d'urgence)
- D'antinéoplasiques inhibiteurs de tyrosine kinase [ITK] (sauf imatinib et régorafénib)
- D'antifongiques azolés
- D'antirétroviraux, cela conduit même à une contre-indication dans le cas du nelfinavir car la prise d'IPP peut entraîner un échec thérapeutique.

En dehors des interactions dues à la modification du pH gastrique, les IPP réalisent également une inhibition compétitive au niveau des CYP2C19. Ce phénomène a un impact sur la métabolisation des substrats de ce cytochrome qui sont, entre autres, le clopidogrel, les anti-vitamine K, la phénytoïne et le diazépam.

5. Indications et recommandations de la HAS

Comme tout médicament, les inhibiteurs de la pompe à protons ont reçu une autorisation de mise sur le marché pour des indications précises. Les indications des IPP sont au nombre de 4, que nous allons détailler.

5.1. Le reflux gastro-œsophagien et l'œsophagite par reflux

Le reflux gastro-œsophagien ou RGO se définit comme la remontée intermittente du contenu gastrique dans l'œsophage, en dehors d'efforts de vomissements. Il se traduit typiquement par des sensations de brûlures remontant derrière le sternum, que l'on nomme pyrosis, et/ou par des régurgitations acides. Les symptômes apparaissent généralement après les repas, la nuit ou en position allongée. La prévalence du pyrosis fréquent (plus ou une fois par semaine) est de l'ordre de 8% dans la population adulte française, soit environ 3 800 000 personnes concernées.

Le RGO évolue souvent de façon chronique et récidivante, la plupart du temps sans complication. Les conséquences graves sont l'œsophagite par reflux, la sténose peptidique, l'endobrachyoesophage exposant à un risque de cancer ou plus rarement d'hémorragie digestive.

Le diagnostic du RGO se pose de manière différente en fonction du contexte physiopathologique. On distingue ainsi, 4 cas différents :

- Présence de symptômes typiques du RGO sans signe d'alarme (amaigrissement, dysphagie, hémorragie digestive, anémie) chez un sujet de moins de 50 ans : aucun examen complémentaire n'est réalisé.
- Symptômes de RGO chez un sujet âgé de 50 à 60 ans : l'endoscopie oesogastro-duodénale est recommandée s'il existe des facteurs de risque néoplasique associés (tabac ou alcool). Sinon il n'existe pas de consensus pour la réalisation de l'endoscopie.
- Présence de symptômes de RGO chez un sujet âgé de plus de 60 ans ou résistance au traitement médical ou récurrence rapide des symptômes ou présence de signes d'alarme : dans ces cas, l'endoscopie oesogastro-duodénale est indiquée. En effet, chez un sujet ayant un reflux chronique, l'endoscopie peut fournir des renseignements sur la présence ou non d'une œsophagite, la sévérité de celle-ci, l'existence d'une hernie hiatale ou de lésions anatomiques favorisant le reflux.

- En cas de symptômes extra-digestifs isolés ou prédominants que l'on suspecte d'être en rapport avec un RGO, l'endoscopie et la pHmétrie sont utilisées pour affirmer ou infirmer l'existence d'un RGO.

Une fois le diagnostic de reflux gastro-œsophagien sans œsophagite établi, le traitement mis en place va différer en fonction de la symptomatologie. Si les symptômes typiques du RGO ne sont que rarement présents (moins d'une fois par semaine), les inhibiteurs de la pompe à protons ne sont pas indiqués. On mettra en place un traitement par anti-acides, alginates ou anti-H₂.

Au contraire, si les symptômes sont rapprochés (une fois par semaine ou plus), le traitement de première intention est l'instauration d'un IPP pendant 4 semaines à demi-dose. Tous les IPP sont indiqués dans la prise en charge symptomatique du RGO sans œsophagite. Nous pouvons noter qu'en cas de réponse insuffisante par un traitement à demi-dose, un traitement à pleine dose par oméprazole ou lansoprazole peut être instauré.

	Oméprazole	Esoméprazole	Pantoprazole	Lansoprazole	Rabéprazole
Demie-dose	10 mg	20 mg	20 mg	15 mg	10 mg
Pleine-dose	20 mg	40 mg	40 mg	30 mg	20 mg

Figure 4 : Tableau synthétisant les demi-doses et les pleine-doses d'IPP

Dans tous les cas, la situation doit être réévaluée au bout de 4 semaines afin de rechercher un traitement d'entretien par la dose minimale efficace et éventuellement un traitement à la demande, qui est la situation recherchée.

Dans le cas de symptômes typiques de RGO, nous pouvons donc conclure par le fait qu'il n'est pas justifié de prescrire un IPP à pleine dose d'emblée, en tant que test diagnostique en présence de symptômes atypiques comme toux, asthme, symptômes ORL et enfin sans endoscopie dans les situations suivantes : patient de plus de 60 ans, symptômes d'alarme (amaigrissement, dysphagie, hémorragie digestive, anémie), résistance au traitement médical, récurrence rapide de symptômes ou endobrachyoesophage connu.

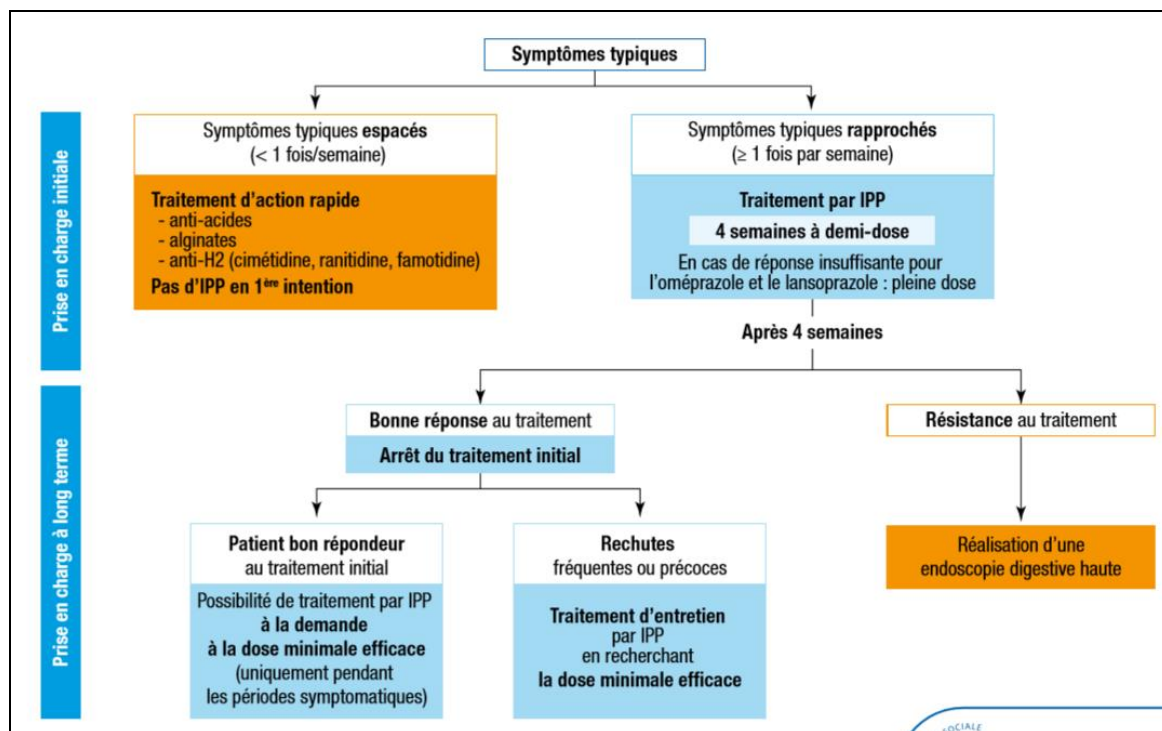


Figure 5 : Arbre décisionnel de la prise en charge du RGO sans œsophagite(3)

Nous allons maintenant étudier l'utilisation des IPP dans la prise en charge de l'œsophagite par reflux. Dans le cas du traitement de l'œsophagite, c'est-à-dire lorsque l'œsophage est en phase de cicatrisation, tous les IPP pourront être utilisés à pleine dose pendant 4 à 8 semaines. Il peut exister quelques variations, à savoir, que l'oméprazole peut être utilisé à double dose en cas d'œsophagite sévère résistante au bout de 4 semaines et que le pantoprazole peut être utilisé à demi-dose en cas d'œsophagite légère. Cependant, en cas de traitement d'entretien et de prévention des récurrences de l'œsophagite par RGO, les IPP peuvent être utilisés à demi-dose ou pleine dose au long cours, toujours en réévaluant le traitement et en recherchant la dose minimale efficace.

5.2. Lésions gastroduodénales dues aux AINS

Environ un tiers des ulcères gastro-duodénaux sont attribués à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'aspirine à faible dose. Le mécanisme d'action des AINS non sélectifs repose sur l'inhibition des cyclooxygénases (COX 1 et 2) qui sont des enzymes qui transforment l'acide arachidonique en prostaglandines. L'activation de COX-1 « conduit à la production de prostacycline qui, [...] libérée par la muqueuse gastrique, protège les cellules d'un excès d'acidité et active la synthèse de mucus »(4). Les lésions ulcéreuses causées par la

prise d'AINS sont donc dues à l'inhibition de la COX-1 qui entraîne un arrêt de la sécrétion du mucus protecteur de l'estomac. Les AINS sélectifs (coxibs) qui inhibent la COX-2 en préservant l'activité COX-1 réduisent le risque de complications ulcéreuses sans toutefois le supprimer. L'aspirine administrée à faible dose, à visée antiagrégante, conserve un potentiel ulcérogène et expose au risque de complications hémorragiques.

Dans cette indication-là, les IPP peuvent être utilisés en prévention des lésions gastroduodénales. La mise en place d'un co-traitement par IPP est recommandée uniquement chez les sujets à risque :

- Patients de plus de 65 ans
- Patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal
- Patients déjà traités par antiagrégants plaquettaires, anticoagulant ou corticoïdes

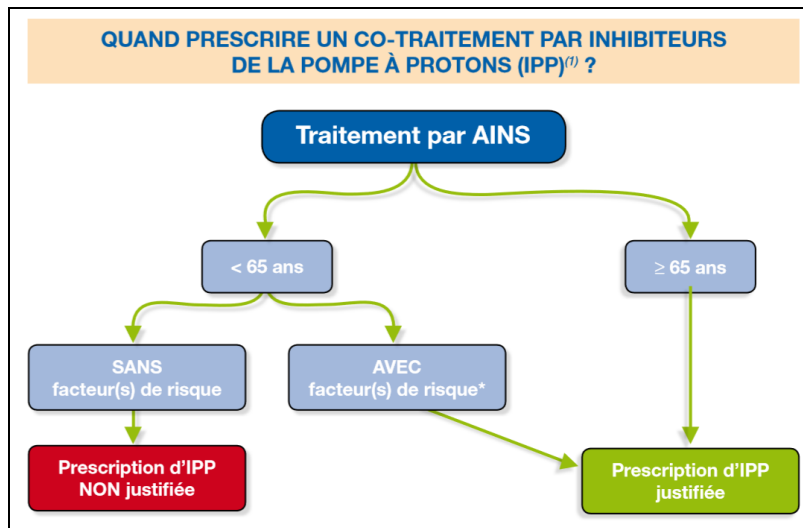


Figure 6 : Dans quels cas prescrire un IPP associé à un AINS ?(5)

Chez ces patients-là, nous pouvons utiliser l'oméprazole à pleine dose jusqu'à la fin du traitement par AINS ou bien le lansoprazole, le pantoprazole ou l'ésoméprazole à demi-dose jusqu'à la fin du traitement par AINS. Par contre le rabéprazole n'a pas d'indication dans la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS.

Les IPP ont également leur place dans le traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS. En effet ils permettent de diminuer le pH gastrique et de ce fait, faciliter la cicatrisation de la muqueuse. Dans cette indication, nous pouvons utiliser le lansoprazole et l'oméprazole à pleine dose pendant 4 à 8 semaines ou bien l'ésoméprazole à demi-dose pendant 4 à 8

semaines. Par contre, nous ne pourrions pas utiliser le pantoprazole et le rabéprazole car ils n'ont pas d'indication dans le traitement des lésions dues aux AINS.

5.3. Ulcères gastroduodénaux

L'ulcère gastroduodéal concerne l'estomac (ulcère gastrique) ou le duodénum (ulcère duodéal) et se caractérise par une perte de substance importante de la paroi interne gastrique ou duodénale creusant en profondeur cette paroi digestive jusqu'à sa couche externe musculuse. Dans cette partie, nous allons aborder les ulcères gastroduodénaux liés à la colonisation du tube digestif par *Helicobacter pylori* et les autres types d'ulcères.

Dans le cas des ulcères dus à *Helicobacter pylori*, le diagnostic est posé après réalisation d'un test à l'urée qui met en évidence la présence de ces bactéries dans l'estomac. Pour prendre en charge cette infection bactérienne à l'origine d'ulcère, les IPP sont associés à une antibiothérapie appropriée. En général, nous retrouvons la clarithromycine à 1g/j, associée à l'amoxicilline à 2g/j. Pour compléter la trithérapie recommandée dans l'éradication de cette bactérie, nous pouvons utiliser l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole ou le rabéprazole à pleine dose matin et soir pendant 7 jours ou l'ésoméprazole à demi-dose matin et soir pendant 7 jours.

D'autre part, nous avons également des ulcères gastroduodénaux évolutifs qui ne sont pas liés à une infection par *Helicobacter pylori*. Ils sont assez rares, mais leur proportion est croissante du fait de la régression du nombre d'UGD liés à *H. pylori*. Nous retrouvons ce type de lésions chez les personnes atteintes de morbidités lourdes, notamment cardio-vasculaires, rénales, hépatiques ou pancréatiques. Elles sont liées à une altération des mécanismes de défense de la muqueuse digestive. Il faut distinguer ce type d'ulcère des ulcères de stress, qui surviennent chez les patients hospitalisés ayant une ou plusieurs défaillances viscérales.

Dans ce type d'ulcère, les IPP qui peuvent être prescrits sont les suivants : lansoprazole, oméprazole, pantoprazole et rabéprazole à pleine dose pendant 4 à 8 semaines (voire 12 semaines pour le rabéprazole) en cas d'ulcère gastrique. Si le patient présente un ulcère duodéal, nous pouvons utiliser les mêmes IPP à pleine dose mais la durée de traitement recommandée est plus faible : 4 semaines, voire 8 semaines pour le rabéprazole. L'ésoméprazole n'a pas d'indication dans la prise en charge des ulcères évolutifs sans infection à *Helicobacter pylori*. Une fois cette durée de traitement dépassée, la prise en charge de l'acidité gastrique se fait par anti-H2. Si ces molécules n'ont pas d'efficacité, alors nous

pouvons instaurer un traitement d'entretien, au long cours, par oméprazole (seul IPP à avoir cette indication) à la dose minimale efficace.

5.4. Le syndrome de Zollinger-Ellison

Le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) est caractérisé par une « maladie peptique sévère (ulcère/maladie œsophagienne) due à une hypergastrinémie secondaire à un gastrinome entraînant une hypersécrétion gastrique acide »(6).

C'est une maladie qui touche environ 1-2/1 000 000 personnes chaque année. Le SZE est en général diagnostiqué dans la 5ème décennie. Les manifestations les plus fréquentes sont une douleur abdominale (typiquement épigastrique) et une diarrhée. Dans 44 % des cas, des brûlures d'estomac sont présentes. Les autres signes incluent nausée, vomissements, malabsorption et perte de poids. Un ulcère compliqué peut être la première manifestation (hémorragie, perforation, pénétration gastro-intestinales). Le SZE est dû à une tumeur (gastrinome) sécrétant de la gastrine, en général localisée dans le duodénum (50-85 %), pancréas, ganglions lymphatiques abdominaux ou, d'autres sites (cœur, ovaires, foie...).

Le SZE est sporadique (75 %) ou associé à la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1), de transmission autosomique dominante et due à des mutations du gène MEN1 (11q13), codant pour la ménine liant et régulant l'activité de facteurs de transcription.

Le diagnostic est suspecté à partir du tableau clinique. La gastrinémie à jeun (GJ) est presque toujours augmentée. Si la GJ est augmentée 10 fois ou plus et que le pH gastrique est inférieur à 2, le diagnostic est établi.

L'hypersécrétion acide gastrique doit être contrôlée de manière constante et durable. Les inhibiteurs de la pompe à protons sont un traitement de choix étant donné leur efficacité longue durée (une ou deux doses quotidiennes). Les antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine sont aussi efficaces mais nécessitent souvent l'administration de fortes doses. La prise en charge inclut également le traitement de la tumeur car 60-90 % sont malignes. Chez les patients non-NEM1 avec une tumeur localisée, une chirurgie est recommandée. Chimiothérapie, biothérapie (analogues de la somatostatine/interféron), embolisation des métastases hépatiques et chirurgie sont utilisées en cas de métastases.

Le pronostic est favorable (survie à 10 ans de 90-100 %) s'il n'y a pas de métastase hépatique (65-75 % des cas). Sinon, la survie à 10 ans est de 20-40 %. Les patients avec une

NEM1 sont rarement opérés car les tumeurs sont multiples et métastasent dans les ganglions lymphatiques. Cependant, seuls 15 % ont une évolution agressive et la survie à 10 ans est de 80-98 %.

Dans cette pathologie rare, les IPP ont donc une place centrale dans la prise en charge globale du patient. Chez ces patients, la posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire. La posologie minimale, à mettre en place en première intention est de 60mg/j d'oméprazole, de lansoprazole, de rabéprazole ou de 80mg/j d'ésoméprazole ou de pantoprazole.

5.5. Recommandations générales françaises sur les prescriptions d'IPP

Nous venons d'énoncer les indications principales des inhibiteurs de la pompe à protons, celles pour lesquelles des études ont été menées et ont prouvé leur efficacité et leur innocuité. Dans le cadre des indications citées précédemment, il n'a été prouvé aucune différence d'efficacité entre les différents IPP. C'est pourquoi la prescription doit observer la plus stricte économie d'après les recommandations de l'assurance maladie.

Ci-dessous, nous retrouvons les coûts de traitement au 1^{er} janvier 2010. Nous pouvons donc dire que les IPP qu'il est recommandé de prescrire sont le lansoprazole, le pantoprazole et l'oméprazole. Nous notons également que pour chaque indication et chaque molécule, le coût de traitement par générique d'IPP est inférieur au coût du traitement par le princeps.

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 €

Figure 7: Coût de traitement journalier des différents IPP(7)

Nous relevons également certains points importants des recommandations sur les prescriptions des IPP comme le fait que ces molécules ne doivent en aucun cas être prescrites comme traitement d'épreuve ou test thérapeutique dans le soulagement de manifestations extradiigestives isolées pouvant être liées à un RGO.

De même, chez la personne âgée, les IPP ne doivent pas être prescrits sans preuve d'endoscopie, pour un ulcère gastroduodéal documenté il y a plusieurs années, ni pour la prévention des lésions en parallèle à un traitement par acide acétylsalicylique à dose antiagrégante plaquettaire.

Il convient également, chez tous les patients, de réévaluer les prescriptions d'IPP à la fin de la durée de traitement recommandée, et de toujours rechercher la dose minimale efficace dans les prises en charge au long cours, voire le traitement à la demande qui constitue la meilleure alternative.

L'assurance maladie préconise qu'à chaque renouvellement d'IPP, ou au moins 2 fois par an, il est nécessaire de se poser 3 questions :

- Peut-on diminuer les doses ?
- Peut-on passer à un traitement à la demande ?
- Est-ce le bon moment pour essayer d'arrêter ?

6. Contre-indications

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des médicaments qui n'ont que très peu de contre-indications. Nous retrouvons l'hypersensibilité à la molécule qui est commune à tous les IPP.

De plus, comme décrit précédemment, il existe une contre-indication d'ordre pharmacocinétique : l'administration concomitante d'oméprazole ou d'ésoméprazole avec le nelfinavir est contre-indiquée, du fait de l'importante modification d'absorption de l'anti-rétroviral par la modification du pH gastrique entraînée par la prise de l'IPP. Cette contre-indication est évoquée seulement dans les monographies de l'oméprazole et de l'ésoméprazole mais au vu du mécanisme d'action, on peut penser qu'elle concerne tous les IPP.

7. Effets indésirables et leurs impacts

7.1. Utilisation dans l'indication

Comme nous l'avons détaillé dans un précédent paragraphe, les durées d'utilisation recommandées des IPP peuvent varier en fonction des indications, elles sont en général de 4 semaines et dépassent très rarement les 8 semaines. Quand les IPP sont utilisés dans ce contexte là, ce sont des molécules relativement bien tolérées, avec une fréquence de survenue d'effets indésirables assez faible.

Les effets indésirables qui peuvent survenir le plus fréquemment lors de l'utilisation d'IPP, même lorsque la durée de prise est conforme aux recommandations, sont :

- Des troubles digestifs, qui peuvent se manifester par l'apparition de diarrhées, constipation, douleur abdominales, nausées et/ou vomissements.
- Des céphalées et vertiges
- Des troubles cutanés qui peuvent être de simples éruptions, urticaires ou prurit isolés mais qui peuvent aller jusqu'à une photosensibilisation, un syndrome de Stevens-Johnson ou un syndrome de Lyell.

En dehors de ces effets indésirables qui sont considérés comme fréquents, nous pouvons également retrouver des cas de confusion mentale, particulièrement chez les patients âgés, suite à la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons. Nous notons aussi des cas isolés d'élévation réversible des transaminases qui peuvent évoluer en atteintes hépatiques aiguës. Pour finir, il est décrit de rares cas de gynécomastie suite à un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons.

7.2. Utilisation au long cours

Nous venons de voir dans le paragraphe précédent, que le nombre d'effets indésirables qui peut apparaître suite à un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons, d'une durée conforme aux recommandations de prescription, est assez faible.

Cependant, en pratique, les traitements par IPP sont très rarement réévalués. Cela conduit à une chronicité de la prise du traitement, qui peut durer plusieurs années voire toute la vie du patient. De ce fait, la prescription de ces molécules sur des durées si longues, entraîne des effets indésirables totalement différents et souvent bien plus graves que ceux qui sont liés à une durée de traitement conforme aux recommandations.

L'utilisation des IPP en traitement chronique constituant une utilisation non conformes aux recommandations, et donc un mésusage, nous détaillerons les effets indésirables dus à l'utilisation au long cours des IPP dans le paragraphe traitant de ce sujet.

8. Problèmes de santé publique et iatrogénie médicamenteuse

8.1. Définition du bon usage

Le bon usage des médicaments peut être défini simplement comme l'utilisation du bon médicament, à la bonne dose, pendant la durée nécessaire, pour un patient donné qui le tolère correctement. Un médicament est donc bien utilisé quand il est prescrit, délivré et administré dans des conditions qui ont été étudiées et définies dans des référentiels officiels tels que l'autorisation de mise sur le marché. Ce sont ces circonstances qui garantissent la sécurité d'emploi du médicament et assurent au patient que, dans ces conditions, les avantages de prendre ce médicament sont supérieurs aux risques qu'il peut encourir avec ce traitement.

Si le médicament est utilisé en dehors de ce cadre, on parle alors de mésusage.

8.2. Mésusage

Le mésusage est une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques.

On peut donc parler de mésusage lorsqu'un traitement est prescrit en dehors des indications pour lesquelles il a été mis sur le marché, ou bien quand les durées de prescription et d'administration sont largement supérieures à celles qui figurent dans les recommandations d'utilisation.

8.3. Conséquences cliniques

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont une classe de médicament qui est souvent soumise à un mésusage de la part des prescripteurs. Cela se matérialise par des prescriptions en dehors des indications de mise sur le marché et des recommandations de la Haute Autorité de Santé mais également par le fait que les prescriptions ne sont pas réévaluées aussi souvent

qu'il le faudrait, ce qui conduit à des traitements d'une durée excessive. Cela entraîne l'apparition d'effets indésirables nombreux et parfois graves, chez les patients.

8.3.1. Ostéoporose et risque de fracture

Parmi les effets indésirables qui peuvent apparaître suite à la prise d'un traitement par IPP au long cours, nous retrouvons le plus fréquemment une augmentation du risque de fracture. Cet effet indésirable est majoré chez les personnes âgées et est dû à un défaut d'absorption du calcium par modification du pH gastrique. Cette conséquence de la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons au long cours est largement décrite dans la littérature(8,9). Il a été mis en évidence une augmentation de 30% du risque de fracture suite à traitement par IPP d'une durée de plus 2 ans, par rapport aux personnes ne suivant pas de traitement par IPP dans l'étude de Corley. De plus, il a été montré que les articulations les plus touchées sont la hanche, le poignet et les vertèbres.

8.3.2. Effet rebond de la sécrétion acide

En dehors d'une augmentation du risque de fracture, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons pendant une durée supérieure à 4 semaines, entraîne un rebond de l'acidité gastrique à l'arrêt du traitement(10,11). La proportion de cas de dyspepsie, de brûlures d'estomac ou de régurgitation acide dans le groupe des patients sous IPP était de 22% après arrêt du traitement contre 7% pour le groupe placebo dans une de ces études. Ce rebond d'acidité apparaît environ 15 jours après l'arrêt du traitement et peut durer de quelques jours à plusieurs semaines mais est toujours réversible.

Ce phénomène est dû au fait que les IPP entraînent une diminution de l'acidité stable et importante, et une augmentation de la gastrine circulante (par inactivation du rétrocontrôle négatif). La gastrine est une hormone qui a une action trophique sur les cellules entérochromaffines de la muqueuse fundique. Ces cellules sécrètent de l'histamine, qui active donc les récepteurs H₂ des cellules pariétales, responsables de la sécrétion d'acide gastrique. Pendant un traitement par IPP, cette hypersécrétion acide est inhibée et l'action de la gastrine est régulée. Mais lorsque le traitement est arrêté, les cellules pariétales produisent une grande quantité d'acide gastrique, qui est responsable de l'effet rebond.

Une des alternatives serait de proposer une diminution graduelle de l'utilisation des IPP sur plusieurs semaines jusqu'à arriver à un sevrage durant lequel il serait possible d'utiliser uniquement une « méthode barrière » grâce aux alginates, tels que le Gaviscon®.

8.3.3. Troubles électrolytiques et carences

8.3.3.1. Hypomagnésémie

Il est également prouvé que la prise à long terme d'inhibiteurs de la pompe à protons induit une hypomagnésémie chez les patients(12). Parmi les patients de l'étude, les utilisateurs d'IPP (n = 207) avaient un taux moyen de Mg de 1,91mg/dL, et les non-utilisateurs (n = 280) 2,00mg/dL, Ce trouble électrolytique serait dû à une modification de l'absorption du magnésium mais aucun mécanisme n'a été clairement mis en évidence et plusieurs théories s'opposent. Un taux faible de magnésium dans l'organisme est responsable de fatigue, d'irritabilité, de spasmes et contractures musculaires mais également de troubles plus graves comme une arythmie cardiaque ou des convulsions. C'est pour cela qu'aux Etats-Unis, la FDA recommande aux médecins de surveiller les taux de magnésium pour les patients suivant un traitement par IPP au long cours (de plus d'un an), et à l'instauration du traitement.

L'hypomagnésémie se corrige lorsque le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons est arrêté et grâce à une supplémentation orale ou intraveineuse de magnésium.

8.3.3.2. Carence en vitamine B12

Tout comme une diminution d'absorption du magnésium, un traitement au long cours par IPP peut entraîner une modification de l'absorption de la vitamine B12. En effet, pour que la vitamine B12 soit séparée des protéines auxquelles elle est liée, un milieu acide est nécessaire. La diminution de l'acidité gastrique par les IPP empêche la libération de la vitamine B12 qui ne peut donc pas être absorbée au niveau de l'iléon. Ce phénomène est majoritairement observé chez les personnes âgées qui sont traitées chroniquement par IPP(13).

Au vu du mécanisme d'action de la carence, nous pouvons donc penser qu'à très long terme, cette diminution d'absorption puisse entraîner une anémie mégaloblastique par carence en vitamine B12.

8.3.4. Infections digestives

Le but d'un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons est d'augmenter le pH gastrique. Cependant, l'acidité gastrique est un mécanisme de défense de l'organisme contre les infections par des agents pathogènes exogènes. De ce fait, la prise d'IPP pendant des durées supérieures à celles recommandées, constitue une altération des défenses de l'organisme qui est donc plus vulnérable aux infections, notamment les infections communautaires à *Clostridium difficile*(14). Certaines études ont montré que le risque d'infection par cette bactérie sous IPP est multiplié par 2 ou 3. Il a également été mis en évidence un lien entre la dose d'IPP et l'intensité des diarrhées à *C. difficile*. Le risque de rechute suite au traitement des diarrhées à *C. difficile* est également augmenté d'environ 40% chez les patients sous IPP(15).

D'autres infections gastro-intestinales semblent plus fréquentes chez les patients consommant des inhibiteurs de la pompe à protons. On note une augmentation des infections à *Salmonelle*, *Campylobacter* et *Shigella* chez ces personnes-là(16).

8.3.5. Infections pulmonaires

De même que les infections digestives, il semblerait que la prise d'un traitement par IPP augmenterait le risque d'infection pulmonaire(17). Cependant, l'augmentation du risque d'infection pulmonaire ne serait pas corrélée à la durée de traitement par IPP, mais à la dose prise par le patient, avec un sur-risque d'environ 50% pour des doses élevées.

Le mécanisme mis en cause serait l'augmentation de la prolifération bactérienne dans l'estomac suite à la diminution de l'acidité, qui, par des phénomènes de reflux du liquide gastrique, contaminerait les poumons avec des germes normalement absents de l'estomac.

8.3.6. Néphrite tubulo-interstitielle

La néphrite tubulo-interstitielle est une inflammation de la région du rein appelée interstitium, qui consiste en un ensemble de cellules, de matrice extracellulaire et de liquide entourant les tubules rénaux. Ce phénomène fait partie des effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons, et est lié à la classe thérapeutique entière.

Plusieurs études(18,19) démontrent que ce phénomène serait dû à une réaction immuno-allergique, impliquant une réaction non dose-dépendante, non spécifique du sexe

et/ou de l'âge des patients. La seule façon fiable de diagnostiquer une néphrite interstitielle est de réaliser une biopsie rénale. La fonction rénale revient à la normale dans la plupart des cas décrits après l'arrêt du traitement par IPP et la mise sous corticostéroïdes du patient. Cependant, dans quelques rares cas, l'insuffisance rénale se chronicise en dépit des traitements mis en place.

8.3.7. Développement de cancers digestifs

Depuis la mise en place du traité européen de Maastricht en 2012, les patients qui prennent un traitement par inhibiteur de la pompe à protons sont considérés comme personnes à risque de cancer gastrique. On ne retrouve pas de lien de causalité entre la prise d'IPP et la survenue de cancers digestifs dans la littérature. Cependant, de par leur mode d'action antiacide, les IPP favorisent l'implantation d'*Helicobacter pylori* dans l'estomac en masquant les symptômes caractéristiques de cette infection. Or, nous savons que la présence d'*H. pylori* est un facteur d'inflammation chronique des muqueuses de l'estomac qui peut causer des lésions évoluant en carcinome.

Les IPP sont également cités comme facteurs de risque dans le développement des cancers de l'œsophage ou colorectaux, mais aucun lien direct n'a été établi à ce jour du fait de la complexité des mécanismes cancéreux et du nombre important d'autres facteurs de risque.

8.3.8. Sur-risque de mortalité

Une récente étude a montré que les patients qui sont traités au long cours par inhibiteurs de la pompe à protons ont un risque accru de mortalité associée aux maladies cardiovasculaires et aux maladies rénales chroniques(20). Il est également décrit que chez les patients sans indication gastro-intestinale documentée, le sur-risque de décès apparaît plus élevé.

Cette étude observationnelle montre que sur 10 ans, il est constaté un excès de décès de 4,55% chez les utilisateurs d'IPP. Ce surcroît de mortalité n'est pas dû à des maladies digestives mais à des pathologies cardio-vasculaires (17,47 décès pour 1000 utilisateurs d'IPP), à des cancers (12,94 pour 1000), à des maladies uro-génitales (6,25) ou encore à des maladies infectieuses ou parasitaires.

En analysant plus finement les causes de décès, un surcroît de mortalité spécifique a pu être associé aux maladies cardiovasculaires, aux pathologies rénales chroniques, mais il n'a été observé que peu de décès surnuméraires liés à des cancers des voies digestives hautes ou des infections à *Clostridium difficile*. L'étude de la relation entre durée d'exposition et surcroît de mortalité montrait une association dose réponse pour la mortalité toutes causes confondues, et pour chacune des mortalités spécifiques, à l'exception des maladies infectieuses et parasitaires.

Cependant, cette étude possède un biais de recrutement important puisqu'elle a porté sur une cohorte d'anciens combattants comprenant essentiellement des hommes âgés et d'origine caucasienne, ce qui limite la généralisation des résultats.

8.3.9. Risque de démence

La littérature met en évidence une suspicion de lien entre mésusage d'IPP et risque de démence augmenté, par exemple dans une étude pharmacoépidémiologique allemande sur plus de 73000 patients de plus de 75ans suivis entre 2004 et 2011, un lien statistique a été relevé entre une prise régulière d'IPP et l'incidence de la démence par rapport aux patients qui ne suivent pas de traitement par IPP.(21) L'induction du phénomène de démence chez les patients traités par IPP s'expliquerait par la contribution de ces molécules au dépôt de plaques Beta amyloïdes dans les études précliniques.

En revanche, cette hypothèse ne serait pas applicable à d'autres populations que les personnes âgées puisque de récentes méta analyses remettent en question l'hypothèse que ce lien pourrait exister dans la population générale(22).

8.4. Conséquences économiques

La sur-consommation d'inhibiteurs de la pompe à protons constitue une dépense importante pour le système de santé français. En effet, cette classe de médicament se place à la quatrième place des familles de molécules les plus prescrites, derrière les analgésiques, les psychotroques et les antibiotiques.

Chaque prescription d'IPP non justifiée a un cout pour la sécurité sociale, elle nécessite une consultation médicale pour la rédaction de l'ordonnance, la délivrance de la boite et le paiement du ou des honoraires au pharmacien.

En plus de cela, en cas de survenue d'effets indésirables, la prise en charge de ceux-ci constitue des dépenses supplémentaires pour la sécurité sociale. En effet, en fonction de la gravité, peuvent s'ajouter une hospitalisation pour fracture, la prescription d'un traitement onéreux, et d'autres dépenses annexes.

Comme nous l'avons vu jusqu'à présent, les inhibiteurs de la pompe à protons sont des médicaments qui sont largement utilisés en France et souvent à tort. Cette utilisation injustifiée et excessive peut entraîner des conséquences cliniques, par l'apparition d'effets indésirables parfois graves, mais a également des conséquences économiques importantes.

C'est pourquoi, dans la suite de ce travail, nous avons voulu évaluer la prévalence de ces prescriptions inappropriées d'inhibiteurs de la pompe dans deux contextes différents : chez les patients âgés hospitalisés dans les services d'orthopédie du centre hospitalo-universitaire de la Timone à Marseille et au sein de la patientèle d'une officine péri-urbaine varoise.

PARTIE 2 : ETUDE OBSERVATIONNELLE A L'HOPITAL :

1. Contexte

1.1. Présentation du CHU de la Timone

Le centre hospitalo-universitaire de la Timone à Marseille est le plus grand centre hospitalier de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur. Il se trouve au sein de l'assistance publique des hôpitaux de Marseille (AP-HM). Cet établissement créé en 1974 ne cesse d'entreprendre des travaux dans le but d'élargir ses champs de compétences et d'améliorer la prise en charge des patients. Il est également orienté vers la formation des futures générations de professionnels de santé puisque cet hôpital est lié à Aix Marseille Université, ce qui le dote du statut de Centre Hospitalo-Universitaire.

L'hôpital de la Timone a une capacité de 1230 lits et possède une équipe médicale composée de 1023 médecins. De par sa capacité d'accueil et ses activités de pointe en matière de recherche et de prise en charge médicale, cet établissement est considéré comme le troisième hôpital européen.

Ce centre hospitalo-universitaire offre à Marseille la chance d'avoir un hôpital pédiatrique regroupant toutes les disciplines médicales et chirurgicales, ce qui en fait une référence pour les maladies infantiles rares comme courantes.

L'hôpital de la Timone possède également une Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) qui a comme missions la gestion des approvisionnements, la délivrance et la dispensation des médicaments et dispositifs médicaux auprès des unités de soins, les préparations, les vigilances, la promotion du bon usage et la maîtrise des dépenses pharmaceutiques. Au sein de la PUI de l'hôpital de la Timone se trouve également une équipe de pharmaciens qui promeut la mise en place et le déploiement de la pharmacie clinique dans les services de l'hôpital.

1.2. Activités de pharmacie clinique

La pharmacie clinique est « une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce en collaboration avec

les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants. » (23) Il s'agit également d'un ensemble de pratiques professionnelles pharmaceutiques qui recouvrent l'évaluation et l'optimisation des stratégies thérapeutiques mettant en œuvre des produits de santé, la promotion de la santé et du bien-être et la prévention de la maladie.

La pharmacie clinique a pour but de valider une stratégie thérapeutique définie par le médecin prescripteur pour un patient donné en prenant en compte le patient dans sa globalité (environnement, contexte physiopathologique), en tenant compte du mécanisme d'action pharmacologique des traitements, de leur devenir dans l'organisme (pharmacocinétique), des effets indésirables, des interactions médicamenteuses, des contre-indications, des posologies et des voies d'administration.

Cette discipline possède également d'autres aspects comme l'explication de l'ordonnance au patient pour qu'il puisse comprendre son traitement médicamenteux, ce qui se traduit par la mise à disposition du patient de conseils appropriés et son intégration dans des programmes d'éducation thérapeutique. La pharmacie clinique a également pour but de sécuriser et optimiser le traitement, pour cela elle promeut la mise en place de l'assurance qualité du circuit du médicament, des logiciels d'aide à la dispensation, de la prévention de l'iatrogénie et le développement des vigilances sanitaires. Enfin, elle développe la réflexion sur l'efficacité thérapeutique et économique du médicament en tendant à améliorer les rapports bénéfice/risque, coût/efficacité et coût/bénéfice.

L'une des activités phares de la pharmacie clinique, en dehors de l'éducation thérapeutique du patient, est la conciliation médicamenteuse. « La conciliation des traitements médicamenteux est un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluri-professionnelle. Elle prévient ou corrige les erreurs médicamenteuses en favorisant la transmission d'informations complètes et exactes sur les médicaments du patient, entre professionnels de santé, aux points de transition que sont l'admission, la sortie et les transferts. »(24).

Lors de la rédaction d'une conciliation médicamenteuse, nous recherchons à avoir la complétude et l'exhaustivité des traitements pris par le patient. La recherche d'information porte sur les traitements prescrits par les médecins, l'automédication, les compléments alimentaires et tous les autres médicaments pris par le patient comme la phytothérapie.

La conciliation médicamenteuse est une activité qui a de nombreux objectifs : sécuriser et optimiser la prise en charge médicamenteuse du patient tout au long du parcours de soins, garantir le meilleur schéma thérapeutique possible, favoriser le décroisement ville/hôpital, améliorer la coordination entre les différents acteurs de la prise en charge médicamenteuse, améliorer la pertinence des prescriptions, prévenir, intercepter et corriger les erreurs médicamenteuses, éviter les événements indésirables graves, diminuer les dépenses de santé en diminuant la prise en charge des effets indésirables graves, et améliorer la connaissance du traitement par le patient et donc son observance.

Il existe 3 principaux points de conciliation médicamenteuse qui se situent à l'entrée dans l'établissement de santé, lors du transfert entre services ou établissements et enfin lors de la sortie du patient.

Lors de ces points cruciaux du parcours de soin du patient, la conciliation médicamenteuse peut être réalisée de 2 façons différentes :

- Conciliation pro-active : la liste des médicaments du patient est établie avant la rédaction de la première ordonnance, à l'admission. Cette méthode permet de prévenir les erreurs médicamenteuses et est considérée comme un processus efficient.
- Conciliation rétro-active : la liste des médicaments du patient est établie après la rédaction de la première ordonnance. Cette méthode-là permet d'intercepter les erreurs médicamenteuses et c'est un processus facile à mettre en place.

Lors de toute conciliation médicamenteuse, il y a 3 étapes clés : la recherche d'information, la réalisation du bilan médicamenteux et l'actualisation de la prescription et du dossier patient.

La recherche d'information repose sur l'historique médicamenteux et la détection des problèmes d'adhésion médicamenteuse. La liste à établir concerne les médicaments pris par le patient qu'ils soient prescrits ou non. Tous les professionnels de santé en charge du patient participent au recueil d'information nécessaire au bilan médicamenteux. Pour recueillir les informations recherchées, plusieurs sources sont possibles : entretien direct avec le patient ou son entourage, contact téléphonique avec les professionnels de santé de ville (pharmacien d'officine, médecin traitant, infirmiers libéraux...) ou d'autres établissements de soins le cas échéant, ordonnances, courriers des médecins, bases de données telles que le dossier médical partagé ou le dossier pharmaceutique et les médicaments du domicile apportés par le patient. Il faut, si possible, récupérer les prescriptions pour avoir la chronologie des faits.

La rédaction du bilan médicamenteux (annexe 1) caractérise la formalisation de la liste exhaustive et complète des médicaments pris ou à prendre par le patient en utilisant les informations collectées. Pour qu'une information soit fiable et figure dans le bilan médicamenteux, elle doit être confirmée par au moins 3 sources d'information différentes. La rédaction de ce document permet d'identifier d'éventuelles divergences avec la prescription en cours. La validation du bilan est réalisée par un pharmacien, ou à défaut par un interne en pharmacie.

Suite à la rédaction du bilan médicamenteux, la prescription et le dossier patient sont actualisés. Pour cela, chaque divergence est qualifiée d'intentionnelle ou de non intentionnelle (dans ce cas, il s'agit d'une erreur médicamenteuse qui est susceptible d'entraîner un événement indésirable pour le patient) puis fait l'objet d'une modification si nécessaire. La rédaction d'une nouvelle ordonnance en prenant en compte le bilan médicamenteux du patient ou la correction des divergences constituent la conciliation à proprement dite. Cela nécessite donc un entretien collaboratif entre médecins et pharmaciens concernant les interactions médicamenteuses et les problèmes d'observance du patient.

Cela permet donc l'optimisation des nouveaux traitements par une décision intentionnelle d'arrêt, de modification ou de reconduction des traitements.

En cas de modifications importantes du traitement lors de l'hospitalisation, les professionnels de santé peuvent réaliser une conciliation de sortie. C'est un processus interactif pour la continuité du traitement médicamenteux lors du retour à domicile du patient hospitalisé. La conciliation de sortie est jointe au courrier de sortie et un entretien est réalisé avec le patient, si son état le permet, pour l'explication des modifications apportées à son traitement. Cela permet de transmettre les modifications apportées au traitement pendant l'hospitalisation au patient pour l'aider à poursuivre son traitement médicamenteux à domicile, au pharmacien d'officine pour optimiser son acte de dispensation et au médecin traitant pour les intégrer à sa nouvelle prescription.

Cependant, par manque de moyens humains, cette activité est pour l'instant difficilement applicable à tous les patients hospitalisés. Les conciliations médicamenteuses sont donc réalisées pour les patients les plus à risque et les plus fragiles comme la population pédiatrique, les malades chroniques, les personnes âgées ou bien les patients suivant des traitements lourds et à risque d'effets indésirables importants comme les chimiothérapies, les traitements par anticoagulants, etc.

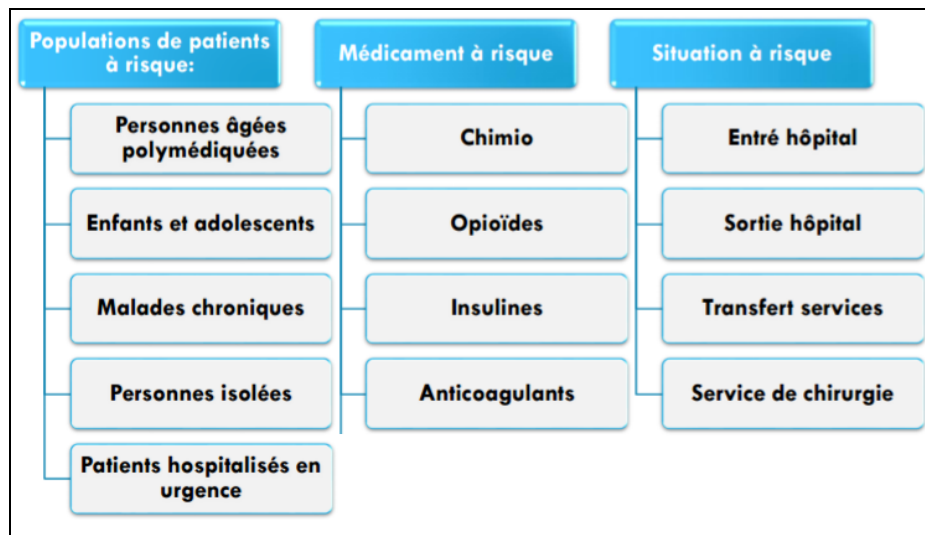


Figure 8 : Quels patients cibler pour la conciliation médicamenteuse ?

1.3. Présentation Equipe Mobile de Gériatrie

L'Equipe Mobile de Gériatrie ou EMG est une collaboration pluridisciplinaire entre médecins gériatres, internes en médecine, infirmières, pharmaciens et externes en pharmacie. L'EMG intervient en équipe transversale pour apporter une prise en charge spécifique et adaptée aux besoins des personnes âgées. Dans ce but, les professionnels de santé réalisent une évaluation gériatrique standardisée (EGS) associée à une conciliation médicamenteuse et un bilan de médication.

L'EGS « est un processus diagnostique multidimensionnel et interdisciplinaire du sujet âgé fragile, orienté vers l'identification systématique des problèmes médicaux et des capacités psychosociales et fonctionnelles dans le but d'implanter un projet de traitement et de suivi de longue durée tenant compte des réalités personnelles et des besoins des patients. »(25). Cette évaluation se présente sous forme d'un examen clinique associé à un questionnaire et de petits exercices qui visent à explorer différents domaines :

- L'état nutritionnel du patient
- Les dépendances (par une évaluation fonctionnelle des activités de la vie quotidienne)
- La mobilité (afin de détecter des troubles de la marche et donc le risque de chutes)
- La fonction mentale (détection de troubles cognitifs ou de l'humeur)
- Les troubles sensoriels (vision et audition)
- La polymédication
- L'environnement et les ressources socio-économiques

Cette Evaluation Gériatrique Standardisée est donc associée à une conciliation médicamenteuse et un bilan de médication réalisés par les pharmaciens et les externes en pharmacie de l'EMG. La conciliation médicamenteuse est une des activités phares de la pharmacie clinique. Cela consiste à recueillir de façon exhaustive et sûre la totalité des traitements et compléments alimentaires consommés par les patients. Pour cela, chaque information doit être confirmée par 3 sources différentes parmi lesquelles nous pouvons retrouver : le patient, l'entourage, les infirmiers libéraux, les pharmacies d'officine, les médecins généralistes ou spécialistes du patient, le dossier hospitalier du patient...

Grâce à ces informations, l'équipe pharmaceutique peut alors rédiger un bilan médicamenteux synthétisant les traitements habituels du patient, les traitements initiés, suspendus ou stoppés au cours de l'hospitalisation ainsi que des recommandations thérapeutiques visant à améliorer et personnaliser la prise en charge de ces patients âgés fragiles.

De plus, dans un but d'amélioration des pratiques et de suivi de l'efficacité de l'intervention de l'Equipe Mobile de Gériatrie dans le parcours de soin des patients, l'équipe pharmaceutique réalise des rappels 1 mois et 3 mois après la sortie d'hospitalisation des patients. Lors de ces rappels, nous évaluons le taux d'application des recommandations émises par l'EMG, le taux de passage aux urgences, le taux de ré-hospitalisation et le taux de décès des patients.

L'EMG met donc en œuvre un processus différent et spécifiquement adapté à la personne âgée afin d'envisager une prise en charge personnalisée et une révision globale des thérapeutiques chez ces patients qui sont très souvent victimes de iatrogénie.

2. Matériel et méthode

2.1. Objectif de l'étude

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont une classe de médicaments largement prescrits au sein de la population âgée. Nous avons vu précédemment que ce sont également des molécules qui entraînent de nombreux effets indésirables qui peuvent être graves, et d'autant plus dans cette tranche de la population qui est souvent fragile d'un point de vue clinique.

Cela nous a donc conduit à faire ce travail pour lequel les objectifs sont d'évaluer le taux d'exposition aux inhibiteurs de la pompe à protons des patients, la conformité de leurs

prescriptions selon les directives françaises, et l'impact des recommandations de l'Equipe Mobile de Gériatrie formulées à ce sujet.

2.2. Critères d'inclusion

Pour réaliser cette étude prospective observationnelle, nous avons étudié le cas des patients âgés de plus de 75 ans, qui ont été hospitalisés dans les services de chirurgie traumatologique et de chirurgie orthopédique, traumatique et vertébrale à l'hôpital de la Timone et pour lesquels l'Equipe Mobile de Gériatrie a émis un avis.

2.3. Recueil des données

Pour récolter toutes les informations nécessaires à notre étude, nous nous sommes aidés du dossier hospitalier, de l'entretien avec le patient, sa famille ou ses aidants. En cas de données manquantes nous avons joint par téléphone le médecin traitant du patient, ainsi que les spécialistes qui le suivent mais également les infirmiers libéraux qui ont en charge le patient et sa pharmacie d'officine afin d'obtenir toutes les données nécessaires.

2.4. Caractéristiques étudiées

Grace à toutes ces sources d'information, nous avons pu relever l'âge de chaque patient, le sexe, le nombre de lignes de traitement, le nom de l'inhibiteur de la pompe à protons, la posologie ainsi que l'indication pour laquelle ce médicament a été prescrit.

Une fois que nous avons obtenu toutes ces informations, nous avons analysé chaque prescription d'IPP en fonction des critères de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). L'analyse a porté sur la molécule en question, le dosage, la posologie, la durée du traitement et l'indication pour laquelle le traitement a été instauré. Par rapport aux directives françaises en ce qui concerne les prescriptions d'IPP, nous avons catégorisé les prescriptions comme étant appropriées ou inappropriées.

2.5. Durée de l'étude

L'étude a porté sur les patients pour lesquels l'Equipe Mobile de Gériatrie a émis un avis entre le 1er janvier 2017 et le 30 novembre 2018.

3. Résultats

3.1. Population étudiée

En respectant les critères d'inclusion énoncés précédemment, nous avons pu recueillir les données de 305 patients. La moyenne d'âge des patients inclus dans l'étude est de $86,7 \pm 5,7$ ans. Nous pouvons également dire que le sex ratio est de 0,25, il y a donc quatre fois plus de femmes que d'hommes incluses dans notre étude.

Pour finir, le nombre moyen de lignes de traitements mis en évidence lors de la conciliation médicamenteuse est de $10,23 \pm 4,1$. Nous pouvons donc dire que les patients sont des personnes polymédiquées puisque dans la littérature, nous retrouvons un seuil de 5 à 7 lignes de traitements pour pouvoir parler de polymédication.

3.2. Prescriptions d'IPP

Parmi les 305 patients inclus dans l'étude, nous avons retrouvé un IPP dans le traitement chronique de 166 d'entre eux, soit 54% des patients étudiés.

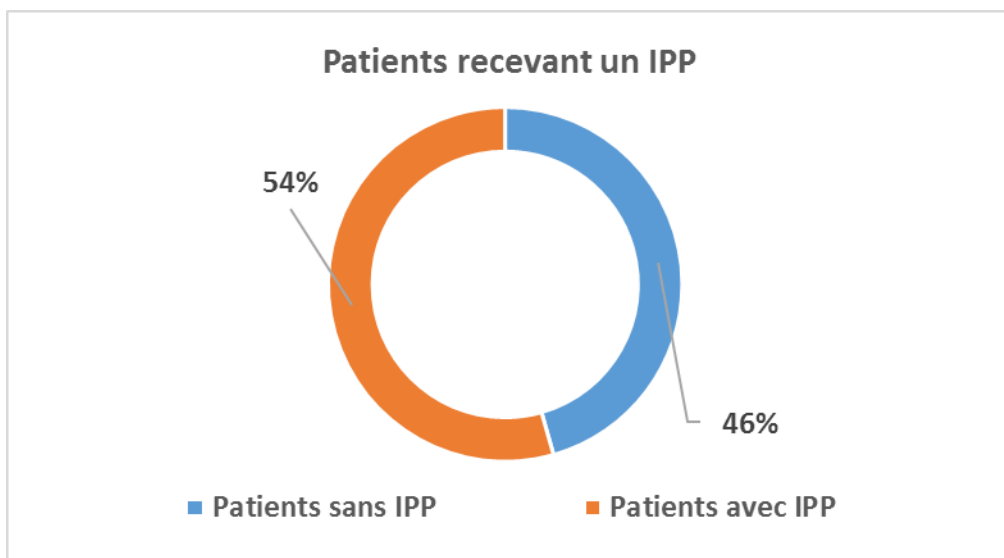


Figure 9 : Patients inclus dans l'étude recevant un IPP

Nous avons ensuite étudié la répartition des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons en fonction des différentes molécules. Nous avons obtenu les proportions suivantes : 45% des prescriptions étaient du pantoprazole, l'ésoméprazole représentait 26% des prescriptions, 18% pour l'oméprazole, 6% pour le lansoprazole et 5% des prescriptions concernait le rabéprazole.

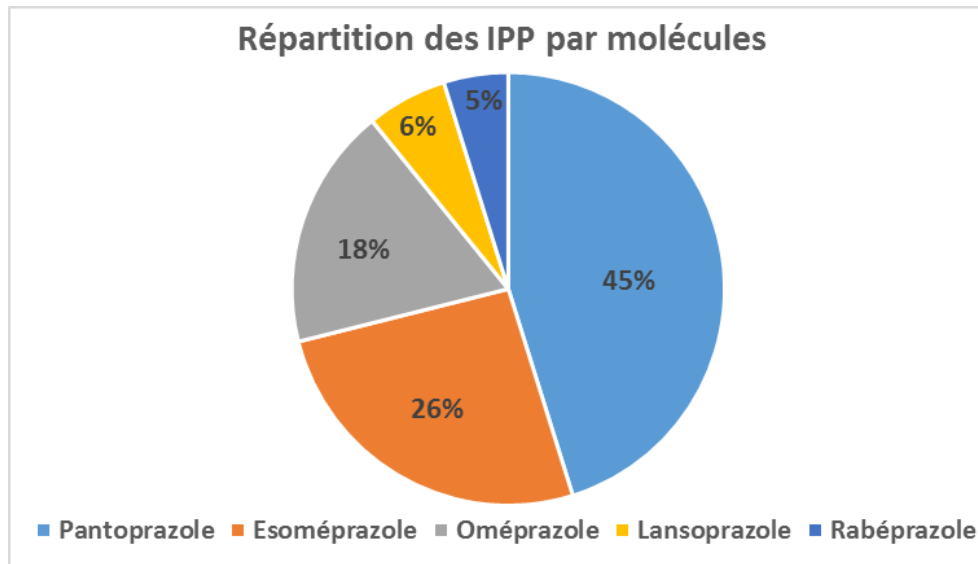


Figure 10 : Répartition des IPP par molécules

Nous avons analysé les prescriptions d'IPP des 166 patients prenant ces molécules comme traitement chronique avec les référentiels de prescription français. La prescription d'inhibiteur de la pompe à protons a été jugée inappropriée chez 137 patients, soit 82% du total des prescriptions.

Parmi ces 137 prescriptions inappropriées, 129 l'étaient par « *overuse* » (soit 78% des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons). C'est-à-dire que la raison pour laquelle le traitement a été initié ne figure pas parmi les indications présentes dans l'autorisation de mise sur le marché, ni dans les recommandations françaises de prescription pour cette classe de molécules.

Pour les 8 autres patients (5% des prescriptions totales d'inhibiteurs de la pompe à protons), l'indication pour laquelle le traitement a été initié est reconnue et adéquate avec les recommandations mais la prescription est inappropriée en termes de posologie et/ou durée de traitement (« *misuse* »).

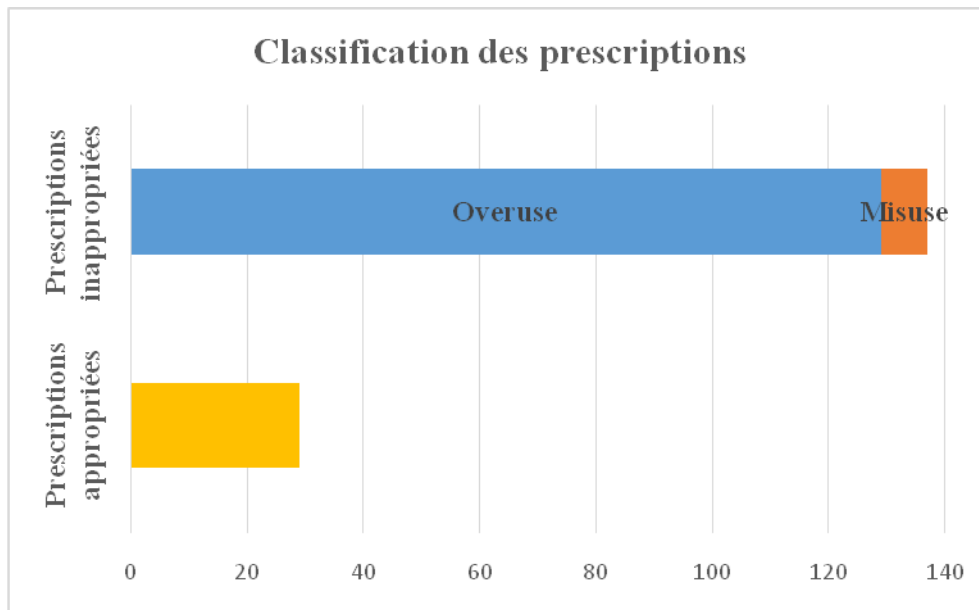


Figure 11 : Classification des prescriptions par rapport aux recommandations françaises

3.3. Recommandations de l'EMG

L'Equipe Mobile de Gériatrie a émis des recommandations sur la modification ou l'arrêt des traitements par inhibiteurs de la pompe à protons dans 96% des cas de prescriptions inappropriées. Lors du rappel de suivi à 3 mois post-hospitalisation, nous avons recueilli les ordonnances en cours des patients afin de juger l'application et l'impact des recommandations formulées par l'EMG.

Ces recommandations ont eu l'effet attendu dans 24% des cas, c'est-à-dire que la formulation des avis de l'EMG a conduit à l'arrêt du traitement par IPP chez 28 patients. Chez 4% des patients, l'EMG a tout de même eu un impact puisque la dose d'inhibiteur de la pompe à protons a été diminuée.

Par contre, dans la majeure partie des cas (62%), l'émission de recommandations par l'EMG vis-à-vis des traitements par IPP n'a eu aucun effet sur les prescriptions de ces molécules.

Les prescriptions à 3 mois des patients restant n'ont pu être évaluées pour différentes raisons : appel des pharmacies non effectués, refus des officines pour communiquer les traitements des patients ou décès de ces derniers.

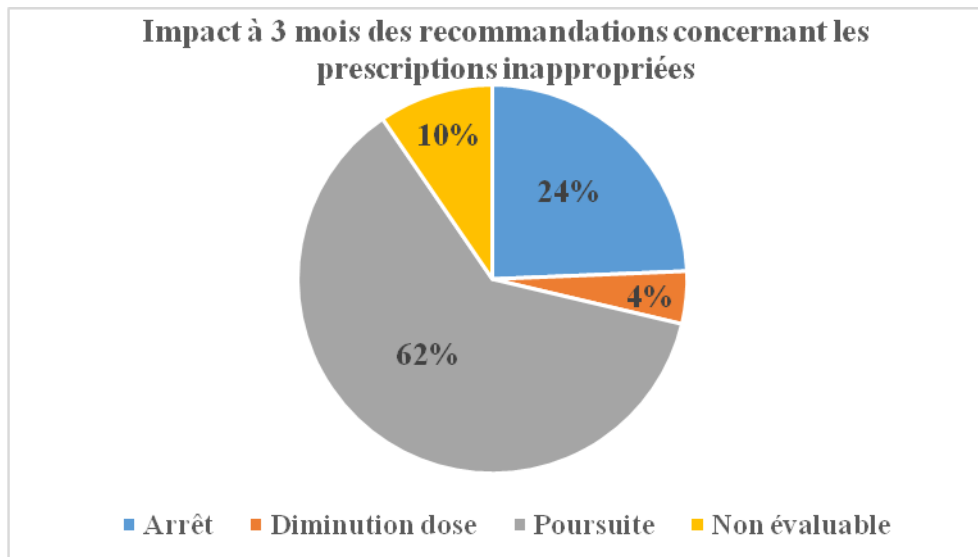


Figure 12 : Impact des recommandations formulées par l'EMG

4. Discussion

Lorsque nous voulons comparer notre étude menée à l'hôpital de la Timone à d'autres travaux disponibles dans la littérature, nous retrouvons des travaux au design similaire. Par exemple, dans une étude de 2013 menée dans un hôpital en Ecosse(26), nous retrouvons également une cohorte de personnes âgées puisque la moyenne d'âge de l'échantillon est de 84 ± 7 ans. Dans cette étude, les caractéristiques étudiées sont similaires aux nôtres et les résultats qui peuvent être comparés aux nôtres sont les suivants : 41% des patients suivent un traitement par inhibiteur de la pompe à protons, ce taux est donc inférieur au notre. Cela peut s'expliquer par le fait que les patients sur lesquels porte notre étude ont eu une fracture, le plus souvent du col du fémur, qui peut-être un effet indésirable des IPP, et qui constitue donc un biais de recrutement des patients inclus dans notre étude.

De plus, les prescriptions d'IPP ont été étudiées en fonction de la molécule choisie, et celle qui est la plus représentée est l'oméprazole puis le lansoprazole avec respectivement 66,9% et 29,1% des prescriptions. Ces résultats sont complètement différents des nôtres puisque dans notre échantillon, les molécules les plus prescrites sont le pantoprazole (45%) et l'ésoméprazole (26%).

Nous pouvons également comparer cette étude sur la classification des prescriptions d'IPP qui a été faite de la même façon que la nôtre. L'équipe obtient un taux de prescriptions inappropriées par "overuse" de 85,8% sur les 148 patients recevant un IPP et par "misuse" de

13,5%. Sur ce point, les valeurs sont similaires en proportion à celles que nous avons obtenues : 78% de prescriptions en "*overuse*" et 5% en "*misuse*".

Une autre étude, française, menée en 2016(27) peut être comparée à la nôtre en termes de population étudiée et de conditions de recrutement. Elle porte sur un échantillon de personnes hospitalisées dans des services de gériatrie et dont la moyenne d'âge est de $85,9 \pm 6,6$ ans.

Contrairement à la précédente, les molécules les plus prescrites dans cette étude sont les mêmes que dans la nôtre : le pantoprazole et l'ésoméprazole. Cela peut être dû au fait que cette étude a été également menée en France et que les habitudes de prescriptions sont donc similaires dans les deux cas.

Dans cette étude, le taux de patients recevant un IPP est de 35,7% donc encore inférieur au notre, cela peut être expliqué par le même phénomène décrit précédemment. Le taux de prescriptions inappropriées d'IPP est nettement inférieur au notre (44,0% vs. 78%). Cela peut être expliqué par le fait que dans cette étude 23,1% des prescriptions ont été jugées « non évaluables » par manque d'information. Pour finir, nous pouvons souligner que, comme dans l'étude précédente, et comme dans la nôtre, les prescriptions inappropriées le sont en majeure partie pour le critère indication et dans quelques cas pour le critère dose.

Une étude française menée très récemment (Mai 2019)(28) sur une population âgée hospitalisée fait état de 33% de l'échantillon recevant un traitement par IPP, valeur qui se situe dans la moyenne des autres études mais encore une fois en dessous de la nôtre. Le taux de prescriptions appropriées est de 21,4%, c'est-à-dire 12 prescriptions sur les 56 étudiées. Cette valeur est quasiment similaire à la nôtre qui se situe à 18% des prescriptions appropriées en termes d'indications et de durée.

Comme nous avons pu le voir, la non-conformité de l'indication des IPP chez les patients âgés hospitalisés reste largement rapportée dans la littérature avec des taux généralement proches des nôtres. De plus, ces taux ne semblent pas évoluer depuis quelques années puisque dans une étude menée en 2012 aux Etats-Unis(29) (61% et 73%) ils sont semblables à ceux retrouvés dans des études plus récentes.

Pour finir, nous allons étudier les données disponibles dans la littérature concernant l'impact des interventions pharmaceutiques sur les prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons au long cours. Nous avons analysé deux articles canadiens datant de 2016(14) et 2013(30) qui traitent de ce sujet.

Les résultats obtenus dans la première de ces deux études(30) sont l'arrêt de l'IPP dans 26% des cas, diminution de la dose ou de la fréquence de prise dans 7% des cas et remplacement par un antihistaminique H2 dans 5% des cas.

Dans le second article(14), l'intervention pharmaceutique sur les patients hospitalisés a pu conduire à l'arrêt de l'inhibiteur de la pompe à protons chez 24,9% des patients.

Ces résultats sont donc similaires à ceux que l'équipe mobile de gériatrie de l'hôpital de la Timone obtient puisque les recommandations de l'EMG ont permis l'arrêt de l'IPP dans 24% des cas et une diminution de posologie chez 4% des patients.

5. Conclusion

Nous pouvons donc conclure sur le fait que les patients âgés hospitalisés en orthopédie à l'hôpital de la Timone ont une exposition aux IPP plus importante que la moyenne des données disponibles dans la littérature. Cependant, le taux de prescriptions inappropriées de cette classe médicamenteuse dans notre échantillon de patients est comparable aux taux retrouvés dans les autres études menées sur ce sujet.

Enfin, l'intervention de l'équipe mobile de gériatrie et les recommandations formulées à ce propos ont un impact favorable sur les prescriptions chroniques d'IPP. Cet impact est comparable avec les autres interventions pharmaceutiques connues/documentées sur le sujet. Cependant, le taux d'application de ces recommandations doit être amélioré pour limiter le mésusage des IPP chez les personnes âgées.

PARTIE 3 : ETUDE OBSERVATIONNELLE A L'OFFICINE :

1. Présentation de l'environnement officinal

La réalisation de l'étude exposée précédemment, qui a été conduite sur une population particulière : la population âgée des services d'orthopédie et traumatologie de l'hôpital de la Timone, ainsi que la nature des résultats obtenus, m'ont conduite à me poser la question de l'ampleur de la prévalence des prescriptions inappropriées d'inhibiteurs de la pompe à protons dans la population générale.

Pour tenter de l'estimer, nous avons conduit une seconde étude prospective observationnelle de la prévalence de ces prescriptions inappropriées dans la pharmacie d'officine dans laquelle je travaille tous les samedis.

Il s'agit d'une pharmacie d'officine péri-urbaine, qui se trouve à Hyères, dans le Var. L'équipe de cette officine se constitue d'un pharmacien exploitant, de 3 pharmaciens adjoints, 1 étudiant en pharmacie et d'une dizaine de préparateurs. La pharmacie sert en moyenne 500 personnes par jour et se situe dans un centre commercial ce qui en fait un bon élément d'étude car, de par sa situation, elle draine des patients de tous horizons et des populations et tranches d'âge très différentes.

2. Matériel et méthode

2.1. Objectif de l'étude

Cette étude a été réalisée à la suite de la précédente, menée sur une population particulière. Elle a pour but de vérifier si les résultats obtenus dans une niche de population (personnes âgées) sont transposables à la population générale.

Nous avons, donc dans ce cas également, relevé le taux d'exposition aux inhibiteurs de la pompe à protons des patients ainsi que la conformité de leurs prescriptions selon les directives françaises.

2.2. Critères d'inclusion

Pour réaliser cette étude prospective observationnelle, nous avons étudié le cas de tous les patients qui se sont présentés à la pharmacie un samedi et pour lesquels, il figurait un

inhibiteur de la pompe à protons sur leur prescription. Un autre critère a été retenu puisque nous avons sélectionné uniquement les patients dont l'ordonnance a été délivrée par moi-même.

Nous pouvons donc confirmer que pour cette étude-ci, les critères d'inclusion sont beaucoup plus larges et la population sélectionnée et étudiée est plus représentative de la population générale.

2.3. Recueil des données

Pour obtenir toutes les informations nécessaires au déroulement de notre étude, nous nous sommes basés sur l'ordonnance à délivrer, l'échange avec le patient lors de la dispensation de celle-ci, ainsi que le dossier patient interne à la pharmacie ou bien le dossier pharmaceutique si celui-ci avait été créé.

2.4. Caractéristiques étudiées

Une fois toutes les sources d'informations consultées, nous avons relevé plusieurs informations essentielles à la conduite de cette étude. C'est ainsi que nous avons tenu compte de l'âge de chaque patient, du sexe, du nombre de lignes de traitement qui figure sur l'ordonnance de l'IPP, mais également de l'existence ou non d'un traitement chronique différent de celui par inhibiteur de la pompe à protons, le nom de l'IPP, la posologie ainsi que l'indication pour laquelle cette molécule a été prescrite.

Avec toutes les informations récoltées, nous avons pu analyser chaque prescription d'IPP en fonction des critères de la Haute Autorité de Santé (HAS) et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). L'analyse a porté sur la molécule en question, le dosage, la posologie, la durée du traitement et l'indication pour laquelle le traitement a été instauré. Par rapport aux directives françaises en ce qui concerne les prescriptions d'IPP, nous les avons catégorisées comme étant appropriées ou inappropriées.

2.5. Durée de l'étude

Cette étude a donc été conduite, un jour par semaine (le samedi), sur une période de 23 semaines, allant du samedi 17 novembre 2018 au samedi 20 avril 2019.

3. Résultats

3.1. Population étudiée

Sur la durée pendant laquelle l'étude a été menée et en respectant les critères d'inclusion énoncés précédemment, nous avons pu inclure 101 patients. La moyenne d'âge de ceux-ci était de $55,3 \pm 20,9$ ans. Nous pouvons également dire que le sex ratio est de 0,55, il y a donc environ autant d'hommes que de femmes inclus dans notre étude.

De plus, nous avons relevé le nombre de lignes de traitement des patients qui est en moyenne de $5,28 \pm 2,9$ lignes. Nous ne pouvons donc pas dire avec certitude que nos patients sont polymédiqués puisque, dans la littérature, le nombre seuil de lignes de traitement pour parler de polymédication se situe entre 5 et 7. Pour finir, les patients inclus dans l'étude ont, dans 61,4% des cas, un traitement chronique autre que l'inhibiteur de la pompe à proton. Ce critère n'a pas été évaluable dans 7,9% par absence d'historique interne à la pharmacie et/ou non création du dossier pharmaceutique. Nous pouvons donc dire que les personnes incluses sont en majeure partie des patients polypathologiques.

3.2. Prescriptions d'IPP

Parmi les 101 patients inclus recevant un IPP, nous avons étudié la répartition des inhibiteurs de la pompe à protons en fonction des molécules. Nous obtenons les proportions suivantes : oméprazole dans 42% des cas, ésoméprazole dans 42% des cas, pantoprazole dans 12% des cas, rabéprazole dans 3% des cas et enfin lansoprazole dans 1% des cas.

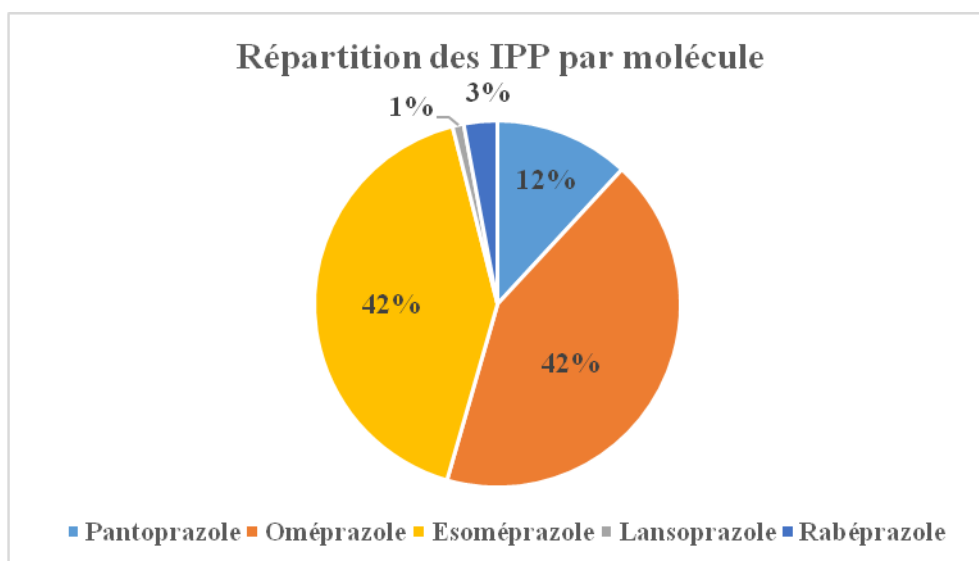


Figure 13 : Répartition des IPP par molécule

Nous avons analysé les prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons avec les référentiels de prescription français. La prescription d'inhibiteur de la pompe à protons a été jugée inappropriée chez 68 patients, soit 67,3% du total des prescriptions. Parmi ces 68 prescriptions inappropriées, 57 d'entre elles (soit 56,4% des prescriptions totales d'IPP) l'étaient par "overuse". C'est-à-dire que la raison pour laquelle le traitement a été initié ne figure pas parmi les indications de cette classe de molécules. Pour les 11 autres patients (10,9% des prescriptions totales d'IPP), la prescription est inappropriée en termes de posologie et/ou durée de traitement (*misuse*).

Dans la population incluse dans l'étude, nous retrouvons donc 31 patients (30,7%) pour lesquels la prescription d'inhibiteur de la pompe à protons est appropriée et conforme aux recommandations d'utilisation.

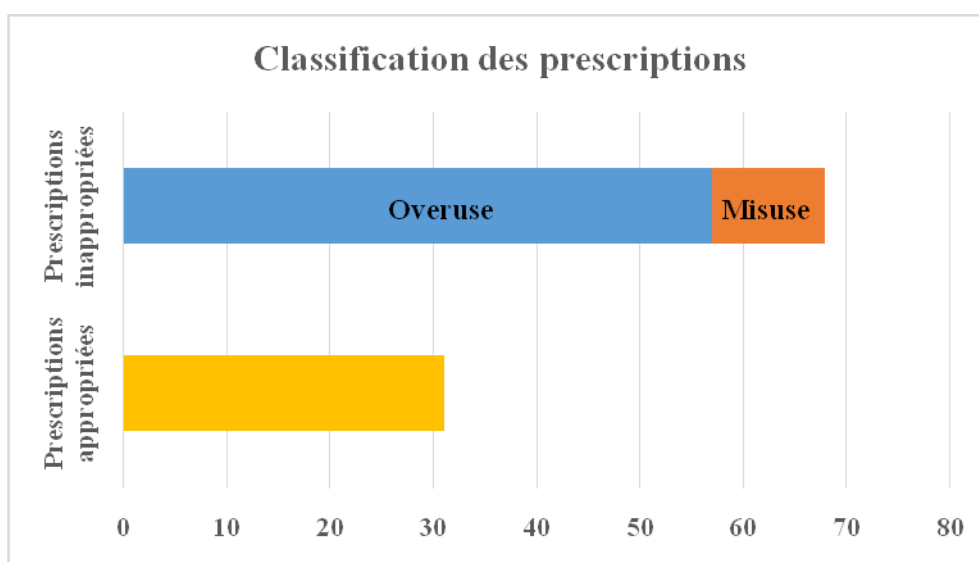


Figure 14 : Classification des prescriptions par rapport aux recommandations françaises

Les prescriptions qualifiées de « *misuse* » se répartissent en 3 catégories :

- Surdosage : prescription de l'IPP à pleine dose alors que l'utilisation de la demi-dose est recommandée dans 8 cas analysés.
- Sous-dosage : prescription de l'IPP à demi-dose alors que la dose recommandée est la pleine dose dans un seul des cas. Mais également prescription de la pleine dose, alors que les recommandations préconisent une double dose d'oméprazole en cas d'éradication de *H.pylori* dans un cas aussi.
- Problème de durée du traitement pour un des patients inclus dans l'étude.

En ce qui concerne les 57 prescriptions qualifiées « *d'overuse* », c'est-à-dire celles pour lesquelles l'indication de la mise sous traitement par inhibiteur de la pompe à protons n'est pas conforme aux recommandations françaises, nous retrouvons 4 cas principaux. En effet, 26 de ces prescriptions sont qualifiées « *d'overuse* » car l'IPP est prescrit en prévention des lésions ulcéreuses dues aux AINS chez des patients non à risque.

Ensuite nous retrouvons 14 cas de prescriptions d'IPP comme « test diagnostic » chez des personnes de plus de 60 ans présentant des symptômes typiques de reflux gastro-œsophagien et chez lesquelles aucune endoscopie n'a été réalisée [d'après les informations données par les patients lors de la délivrance de l'ordonnance], alors que les recommandations françaises préconisent le contraire.

Nous retrouvons également 6 patients pour lesquels l'IPP est prescrit comme protection de la muqueuse gastrique par rapport aux autres traitements pris, alors que ceux-ci n'ont aucun pouvoir ulcérogène. Il y a donc utilisation, par les médecins, de l'IPP en prévention d'un risque inexistant, ce qui, au vu des effets indésirables encourus par le patient, peut s'avérer plus dangereux que bénéfique pour celui-ci.

Enfin, nous avons 5 cas où l'ésoméprazole est prescrit hors AMM. En effet, il est le seul des inhibiteurs de la pompe à protons à ne pas posséder d'indication dans le traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal mais a été utilisé dans cette indication chez 5 patients.

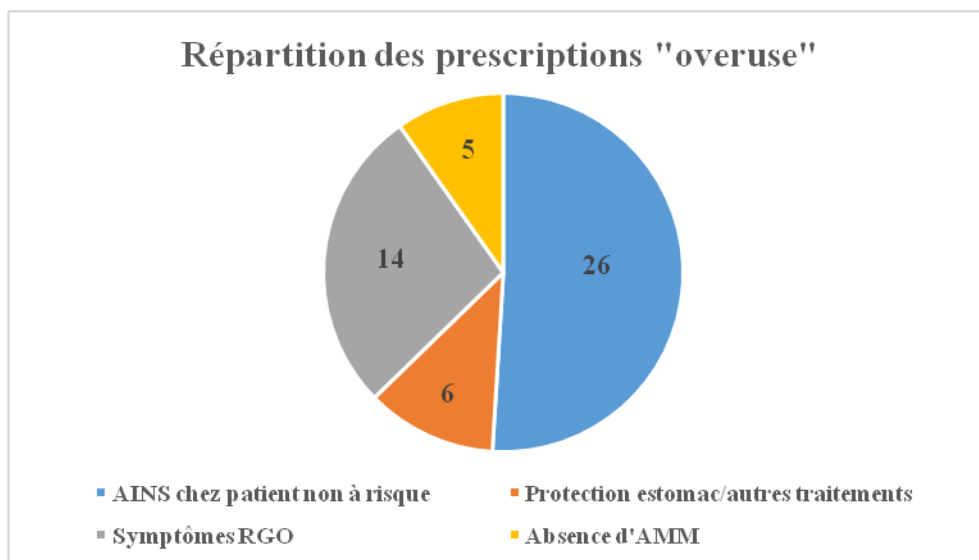


Figure 15 : Répartition des prescriptions "overuse"

Notons cependant, que pour 2 patients, la prescription d'IPP n'a pu être évaluée car les personnes ne connaissaient pas l'indication pour laquelle ce médicament leur a été prescrit. Cela soulève tout de même la question de l'utilité de la prescription si aucun symptôme gastrique ou digestif ne s'est manifesté chez ces patients. Mais ce cas met aussi en avant la question de l'observance du traitement que l'on sait plus faible si le patient n'a pas conscience de l'utilité de la molécule qu'il prend.

Pour finir, nous avons analysé la qualification des prescripteurs d'inhibiteurs de la pompe à protons. Nous retrouvons des prescriptions de médecins généralistes dans 80% des cas, de médecins spécialistes dans 17% des cas, parmi lesquels 2 spécialistes en médecine interne, 2 chirurgiens orthopédiques, 2 rhumatologues et 3 pédiatres. Enfin nous avons 3% des prescriptions qui émanent de sages-femmes. Nous constatons donc que ce sont les médecins généralistes qui prescrivent le plus d'IPP.

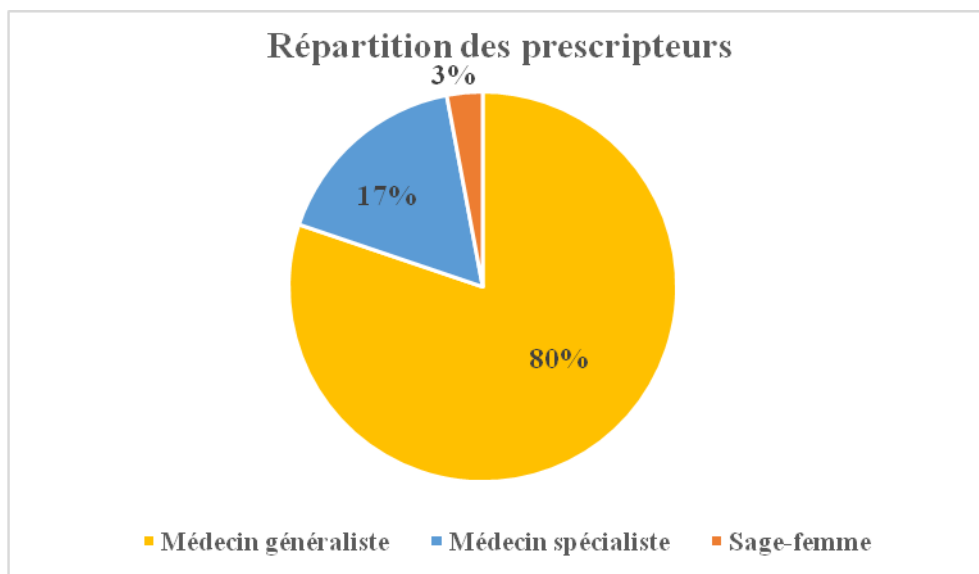


Figure 16 : Répartition des prescripteurs

Nous pouvons également extraire de ces données que les taux de prescriptions inappropriées en fonction du prescripteur varient de façon importante dans notre échantillon. Nous relevons 66% des prescriptions de sages-femmes qui sont inappropriées, contre 47% chez les médecins spécialistes et 74% chez les médecins généralistes.

4. Discussion

Les résultats que nous avons obtenus dans cette étude menée en ville, dans une population générale, peuvent être comparés à ceux d'une étude réalisée au Royaume-Uni en 2007(31). Dans ce travail, les résultats montrent une prévalence des prescriptions inappropriées d'inhibiteurs de la pompe à protons de 54% chez les patients suivant ce traitement. Nous remarquons que ce taux est inférieur au notre (67,3%).

Cela peut s'expliquer par le fait que l'étude est ancienne (menée il y a 12 ans) et que depuis cette période, le nombre de prescriptions d'IPP n'a cessé d'augmenter et les pratiques de prescription ont évolué dans le sens d'une démocratisation et généralisation du traitement par cette classe thérapeutique, ce qui entraîne forcément une augmentation du taux de prescriptions inappropriées dans la population générale.

De plus, cela peut également s'expliquer par le fait que les études ne sont pas menées dans les mêmes pays et que les pratiques des prescripteurs peuvent être différentes. En effet, dans cette étude les causes de prescriptions inappropriées sont différentes de celles retrouvées dans l'étude que nous avons menée. Nous trouvons par exemple des IPP prescrits pour prendre en charge des vomissements d'origine inconnue ainsi que des douleurs abdominales basses.

Une seconde étude menée au Canada en août 2018(32) analyse les prescriptions inappropriées d'inhibiteurs de la pompe à protons en ville. Les résultats mettent en évidence un taux de prescriptions non conformes aux lignes directives de 30,7%. Ce chiffre est également inférieur à celui retrouvé dans notre étude.

Nous pouvons également noter que les molécules les plus prescrites dans la population au Canada sont différentes des nôtres puisque l'on retrouve le pantoprazole en première place puis le deslansoprazole (molécule non disponible en France). Dans l'étude que nous avons menée, les molécules les plus prescrites en ville sont l'oméprazole et l'ésoméprazole.

Cependant, dans les deux études citées précédemment, les conditions de recrutement des patients inclus dans l'étude étaient différentes des nôtres. En effet, l'analyse des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons porte bien sur les prescriptions en ville des patients mais ces derniers sont inclus dans l'étude lors d'une hospitalisation. Cela constitue donc un biais de recrutement car l'échantillon est donc composé de patients que l'on peut imaginer plus

fragiles et ayant un suivi médical plus régulier et rapproché que la population générale d'une officine.

Pour finir, nous pouvons comparer les résultats que nous avons obtenus à une étude de l'ANSM parue en Décembre 2018(33) portant sur l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons en France sur l'année 2015. Pour mener à bien leur travail, les données ont été extraites du SNDS (système national des données de santé). Ils ont inclus dans l'étude toutes les personnes qui ont bénéficié d'un remboursement pour une délivrance d'IPP en 2015. La moyenne d'âge de leur échantillon était de 49 ans, donc similaire au notre dont la moyenne d'âge était de $55,3 \pm 20,9$ ans. Les molécules les plus consommées sont les mêmes que dans notre étude : l'oméprazole et l'ésooméprazole et, la grande majorité des prescriptions ont été réalisées par des médecins généralistes comme dans notre échantillon (80%).

Lors de l'analyse de l'indication du traitement par IPP, il en ressort que plus de la moitié (54%), des prescriptions visent à prévenir ou pendre en charge une lésion gastro-duodénale due aux AINS. Parmi ces prescriptions, 90% d'entre-elles sont destinées à la prévention puisque l'IPP et l'AINS sont prescrits ensemble et au même moment. Cependant, dans 80% des cas, aucun facteur de risque justifiant l'utilisation d'un IPP n'a été retrouvé. Ce phénomène se retrouve également dans notre étude puisque la prescription d'IPP concomitante à un AINS chez les patients non à risque représente la raison principale des prescriptions en « *overuse* ». De plus, un autre aspect des IPP prescrits dans cette indication est alarmant puisqu'il est estimé que le traitement par IPP a persisté après l'arrêt des AINS et est devenu chronique chez 1,2% des 18-65 ans et chez 3% des plus de 65 ans. Ces 3% de patients se retrouvent donc avec un traitement au long cours par IPP sans indication reconnue.

Un autre point important de cette étude est que pour 32,9% des patients, l'indication n'a pu être déterminée à partir des informations disponibles dans le SNDS. On peut donc penser qu'une proportion importante de ces personnes a été traitée par IPP dans le cadre d'un RGO ou de symptômes typiques de RGO. Cependant, seulement 8% des patients âgés de plus de 65 ans compris dans ce groupe ont réalisé une endoscopie digestive haute avant la mise en place du traitement par inhibiteur de la pompe à protons. Cet examen est pourtant recommandé dans les directives de prescription françaises chez les patients âgés. Cela implique donc que toutes les autres personnes de plus de 65 ans, chez lesquelles l'IPP a été prescrit pour prendre en charge les symptômes du RGO, sans réaliser d'endoscopie, ont des prescriptions non conformes aux recommandations françaises, et donc potentiellement inappropriées en cas d'absence de RGO. Cela correspond aux résultats que nous obtenons puisque dans notre

étude, la deuxième cause de prescription sans indication valide est la prise en charge de symptômes de RGO chez des patients âgés sans endoscopie réalisée préalablement ou chez des personnes ne présentant ces symptômes que rarement, ce qui ne nécessite pas le mise en place d'un traitement par IPP.

5. Conclusion

Nous pouvons conclure sur le fait que dans la population générale, une grande partie des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons est inappropriée. La principale cause de ce mésusage est la prescription d'IPP dans le but de prévenir les lésions gastro-duodénales dues aux AINS chez les patients non à risque, et également leur maintien après l'arrêt des anti-inflammatoires. Cette pratique est plus répandue chez les sujets âgés qui sont également plus à risque d'effets indésirables en faisant donc un phénomène dangereux à éviter au maximum.

La deuxième cause de prescription d'IPP à tort est la prise en charge des symptômes du RGO. Dans ce cas, la prescription peut être inappropriée si le RGO n'a pas été objectivé par une endoscopie chez les personnes âgées de plus de 65 ans, ou bien, si le traitement par IPP est mis en place chez une personne jeune qui présente des symptômes typiques de RGO espacés (moins d'une fois par semaine).

PARTIE 4 : SYNTHÈSE DES ÉTUDES ET PERSPECTIVES :

1. Mise en parallèle des situations à l'officine et à l'hôpital

Les études menées sur la prévalence des prescriptions inappropriées d'inhibiteurs de la pompe à protons dans les services d'orthopédie de l'hôpital de la Timone et en ville portent sur des populations différentes. En effet, dans le premier cas, la population étudiée est constituée de personnes âgées et hospitalisées, alors que dans le deuxième cas, il s'agit d'un échantillon de la population générale, venant récupérer son traitement à la pharmacie. Cependant, dans les deux études, les personnes incluses sont dans la majeure partie des cas polymédiquées.

Malgré ces différences de recrutement, nous pouvons voir que les résultats obtenus sont similaires. Parmi les patients qui suivent un traitement par inhibiteur de la pompe à protons, plus des deux tiers des prescriptions sont jugées inappropriées (82% à l'hôpital contre 67,3% en ville). De plus, parmi ces prescriptions inappropriées, les causes de non-conformité de la prescription se répartissent de la même façon.

La plupart des prescriptions inappropriées le sont par une indication non conforme aux recommandations françaises de prescription des IPP, c'est-à-dire par "*overuse*" (78% des prescriptions d'IPP à l'hôpital et 56,4% en ville). Les autres prescriptions inappropriées le sont par "*misuse*", c'est-à-dire par une non-conformité au niveau de la dose prescrite ou bien de la durée de prescription (5% des prescriptions à l'hôpital contre 10,9% en ville).

Enfin, nous avons pu voir dans l'étude menée à l'hôpital que l'intervention de l'Équipe Mobile de Gériatrie, et donc d'une équipe pharmaceutique, pouvait avoir un impact positif sur le taux de prescriptions inappropriées d'IPP puisque suite aux recommandations émises, nous avons obtenu un arrêt du traitement dans 24% des cas et une diminution de la dose dans 4% des cas. Nous pouvons donc imaginer que si une intervention pharmaceutique était mise en place en ville, le taux de prescriptions inappropriées d'IPP pourrait diminuer.

2. Limites des études

2.1. L'échantillon

Les résultats de ces études doivent être interprétés avec prudence du fait de la nature observationnelle des études et des biais que celles-ci peuvent comporter. En effet, dans l'étude

menée dans les services d'orthopédie de l'hôpital de la Timone, il existe plusieurs biais de recrutement importants. Les patients inclus dans l'étude sont ceux qui ont été vus par l'Equipe Mobile de Gériatrie, ce sont donc des patients âgés, et de ce fait plus fragiles, et plus souvent polymédiqués ce qui accroît le risque de retrouver un traitement par IPP.

De plus, il existe un autre biais de sélection puisque les patients qui ont été inclus ont été hospitalisés ce qui fait que cette étude n'est pas transposable à la population générale. De même que le motif d'hospitalisation majoritairement retrouvé est la fracture du col du fémur, hors cette pathologie est un des effets indésirables des traitements au long cours par inhibiteurs de la pompe à protons, la probabilité de retrouver un traitement par IPP chez ces patients est donc plus importante.

En ce qui concerne l'étude menée en ville, les biais de recrutement sont moins importants puisque l'échantillon est représentatif de la population générale. Cependant, la puissance de cette étude est limitée par le nombre faible de personnes incluses dans l'étude.

Il y a également une limite dans l'analyse des prescriptions inappropriées puisque la façon de recruter les patients dans cette étude ne prend en compte que ceux qui reçoivent déjà un traitement par inhibiteur de la pompe à protons. Il est donc impossible de dénombrer les prescriptions inappropriées d'IPP par "*underuse*", c'est-à-dire les patients qui ne reçoivent pas d'IPP mais qui ont un état pathologique qui le nécessiterait.

2.2. Le recueil des données

Le biais concernant le recueil des données est présent dans la deuxième étude, menée en officine. En effet, les informations concernant l'indication de la prescription de l'IPP ne proviennent que d'une seule source : le patient. Cela soumet donc ces informations aux problèmes de méconnaissance des patients, d'inexactitude des termes employés et de compréhension des informations demandées.

3. Voies d'amélioration

Comme nous l'avons vu dans les études menées dans des populations et des environnements différents, les inhibiteurs de la pompe à protons sont une classe médicamenteuse qui est largement surprescrite. Ces prescriptions effectuées en dehors des indications recommandées par les autorités françaises, à des doses non adaptées ou pendant

des durées trop importantes, exposent les patients à des effets indésirables qui peuvent avoir des conséquences graves.

Le constat de cette part importante de prescriptions inappropriées d'IPP dans la population étant établi, nous devons mettre en place des mesures correctives pour pallier à ce défaut de respect des recommandations françaises de prescription. Pour cela, il est possible d'agir sur tous les acteurs de la chaîne de prescription et de dispensation de ce traitement. Le but étant de prévenir toute nouvelle prescription inappropriée d'IPP mais aussi de mettre en place la déprescription des prescriptions inappropriées déjà existantes. La déprescription est un processus planifié et supervisé de réduction de la dose ou d'arrêt d'un médicament qui pourrait causer un tort ou ne plus être bénéfique.

3.1. Le médecin généraliste

Le médecin généraliste est un des maillons principaux de la chaîne des prescriptions inappropriées d'inhibiteurs de la pompe à protons. En effet, nous avons vu dans l'étude réalisée à l'officine qu'environ 80% des prescriptions d'IPP sont établies par des médecins généralistes. De plus, la part de prescriptions inappropriées d'IPP est la plus élevée chez ces mêmes médecins : 74% de leurs prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons ne sont pas conformes aux recommandations françaises.

Cela peut s'expliquer de différentes façons, premièrement une reconduite du traitement par IPP suite à la demande du patient, mais sans nécessité physiopathologique. Ce phénomène serait très présent chez les médecins de famille, auxquels les patients demandent de renouveler un traitement pour lequel ils sont habitués et attachés mais qui n'apporte aucun bénéfice.

Ensuite, ce taux important de prescriptions inappropriées peut également venir du fait que les médecins généralistes ne connaissent pas tous les effets indésirables de la prise d'un traitement par inhibiteur de la pompe à proton à long terme et n'hésitent donc pas à le prescrire au patient pour du confort et sur des durées beaucoup plus importantes que celles recommandées par les autorités françaises. Il existe également le fait que les médecins généralistes ne sont peut-être pas au fait des nouvelles recommandations de prescription de ces molécules qui évoluent rapidement en fonction des effets indésirables découverts.

Enfin, les médecins généralistes ont souvent des réticences à stopper un traitement initié par un médecin spécialiste. C'est pour cela qu'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons mis en place par un médecin spécialiste pour une indication appropriée se retrouve en traitement chronique, reconduit tous les mois par les médecins généralistes. Dans ce cas, la prescription devient alors inappropriée car la durée de traitement est supérieure à celle qui est recommandée.

Pour limiter les prescriptions inappropriées d'inhibiteurs de la pompe à protons faites par les médecins généralistes, plusieurs actions pourraient être mises en place par les instances du ministère de la santé ou bien les ordres. Il est essentiel de sensibiliser cette catégorie de professionnels de santé et de communiquer sur ce problème. Premièrement, il faudrait leur rappeler les recommandations françaises de prescription des inhibiteurs de la pompe à protons : les conditions d'instauration du traitement et les durées de prescriptions recommandées (annexe 2, 3 et 4). Ces documents pourraient leur être envoyés par mail ou courrier. Pour cela, les fiches de recommandations éditées par les organismes français ou bien des algorithmes plus pratiques conçus par des groupes comme l'Observatoire des Médicaments, Dispositifs médicaux, Innovation et Thérapeutiques pourraient être utilisés. Une autre solution serait de mettre en place la création d'une alerte dans le logiciel d'aide à la prescription à chaque fois qu'un traitement par IPP est instauré ou renouvelé pour inciter le médecin prescripteur à évaluer le rapport bénéfice/risque de ce traitement.

En cas d'instauration du traitement par un médecin spécialiste et de renouvellement par le médecin généraliste, la prescription initiale pourrait être accompagnée d'un courrier précisant la durée recommandée du traitement et inciter à la réévaluation du traitement par le médecin généraliste.

3.2. L'hôpital

Il peut exister plusieurs cas de figure concernant la prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons à l'hôpital. Dans la plupart des cas, ces traitements sont instaurés à l'hôpital en association à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Il faut tout d'abord veiller à ce que cette co-prescription d'IPP ne soit effectuée uniquement chez les patients à risque de développer un ulcère. Un autre point important est de s'assurer que le traitement par IPP soit stoppé en même temps que le traitement anti-inflammatoire si l'arrêt se fait avant la sortie de l'hôpital. Ou bien que sur l'ordonnance de sortie, figure, de façon claire et précise, la durée de

prescription du traitement par IPP et le caractère non reproductible de cette prescription dans cette indication-là.

Il est également nécessaire, que lors de toute hospitalisation, le traitement du patient, pris à domicile, soit recueilli de façon fiable. La meilleure façon de réaliser ceci est de mettre en place l'activité de conciliation médicamenteuse comme développée dans notre étude menée à l'hôpital et tel que le recommande la HAS. Une fois que le traitement du domicile est clairement identifié, s'il comporte un inhibiteur de la pompe à protons, il est essentiel que certaines informations soient obtenues par le biais d'un entretien avec le patient, grâce au dossier patient ou bien après appel au médecin qui suit ce patient. Une fois que l'équipe médicale (médecin et/ou pharmacien) connaît l'indication pour laquelle le traitement a été instauré et la durée de celui-ci, elle se doit d'évaluer l'utilité de cette prescription. En cas de prescription inappropriée, il est nécessaire de corriger les dosages ou d'amorcer la déprescription de l'IPP en coopération avec l'équipe médicale du patient.

La meilleure façon de limiter les prescriptions inappropriées d'IPP à l'hôpital est donc la mise en place de la conciliation médicamenteuse dans les services. Un autre élément fondamental est la communication ville-hôpital. En effet, il est essentiel d'informer l'équipe médicale de ville du patient des modifications effectuées sur son traitement lors de son hospitalisation. Cela peut se faire par l'envoi d'un courrier de sortie mentionnant ceci au médecin généraliste via une messagerie sécurisée ou par l'alimentation du dossier médical partagé du patient. Lors de toute modification de traitement, il est indispensable d'informer le patient et de lui exposer les bénéfices de l'arrêt du traitement en question pour s'assurer de son adhésion à la décision médicale qui a été prise, et donc sa persistance dans le temps.

3.3. Le patient

Le patient est un acteur de la déprescription qui est souvent négligé, or si l'on veut que cette décision soit pérenne dans le temps et que le patient y adhère, il est indispensable de l'impliquer et/ou d'impliquer son entourage dans le processus. L'entretien pharmaceutique est un bon moyen de faire entrer le patient dans le processus de déprescription, et cela a un impact favorable sur la persistance de l'arrêt du traitement. Comme le montre cette étude canadienne(34), suite à une intervention pharmaceutique chez des patients prenant un traitement inapproprié, 42,7% des patients ne le prenaient plus 6 mois après contre 12% dans le groupe contrôle n'ayant pas profité d'une intervention pharmaceutique sur le sujet.

Il faut, au minimum, que le patient ait été averti du changement dans son traitement, ainsi que des avantages que cela va lui apporter (évitement des effets indésirables parfois graves, diminution du nombre de traitement à prendre). Il est également important que cette déprescription se fasse sous le contrôle d'un professionnel de santé pour limiter les effets de rebond d'acidité qui sont une des causes majeures d'échec d'arrêt du traitement. Pour limiter ce phénomène, il faut que la diminution des doses soit très progressive et que des mesures hygiéno-diététiques ou un traitement symptomatique soient mis en place pour limiter au maximum ce phénomène.

Le patient doit être acteur de son traitement, c'est pour cela qu'il faut le sensibiliser dès l'instauration de l'inhibiteur de la pompe à protons, pour éviter un mésusage et une chronicisation du traitement. Pour atteindre cet objectif, nous pouvons nous appuyer sur le travail de l'Omédit Centre qui a rédigé une fiche patient « Votre médecin vous a prescrit un médicament inhibiteur de la pompe à protons » (annexe 5). Cette fiche synthétise les règles de bon usage des IPP ainsi que les effets indésirables auxquels le patient s'expose en cas de prise au long cours. Ce document devrait être distribué à chaque rédaction d'ordonnance par le médecin ou bien à chaque dispensation d'ordonnance par le pharmacien afin d'impliquer le patient dans son traitement. Par ce biais, les professionnels de santé pourraient limiter la chronicisation des traitements par IPP et donc l'apparition de nouvelles prescriptions inappropriées d'IPP par "*misuse*" (posologie et/ou durée de traitement non adaptée).

Une autre population sur laquelle il est essentiel d'agir, sont les patients qui suivent un traitement par inhibiteur de la pompe à protons au long cours, pour lequel il n'y a pas ou plus d'indication recommandée. Dans ce cas, il est plus difficile d'agir car les patients sont habitués à leur traitement et le phénomène de rebond d'acidité à l'arrêt est plus probable. Tout d'abord, il faut que les patients répondant à ces critères soient détectés par le médecin ou le pharmacien. Les professionnels de santé doivent alors engager le dialogue sur ce sujet, sans brusquer le patient, mais surtout en obtenant son adhésion au processus.

Pour cela, nous pouvons distribuer au patient une fiche, également réalisée par l'Omédit Centre, qui résume ce que le professionnel a déjà dit au patient et lui permet de rapporter l'information chez lui (ce qui augmente l'adhésion). Cette fiche « Arrêter mon médicament inhibiteur de la pompe à protons (IPP), c'est possible ! » (annexe 6) permet au patient de réaliser par lui-même que la prescription d'un IPP dans son cas est inappropriée, l'informe également des avantages qu'il retirera de l'arrêt de cette molécule mais le prévient aussi des inconvénients temporaires que peut engendrer l'arrêt de ce traitement. Cela permet donc au

patient de prendre l'initiative d'arrêter son traitement par IPP après accord de son équipe médicale mais aussi de se préparer et de prévenir les éventuels effets indésirables qui pourraient survenir lors de ce sevrage d'IPP.

3.4. Le pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine est le professionnel de santé de proximité le plus accessible pour le patient. C'est également celui qu'il voit le plus souvent pour le renouvellement de ses traitements et avec lequel il peut établir une relation de confiance le plus facilement. Ces caractéristiques font du pharmacien d'officine un acteur clé de la détection des prescriptions inappropriées d'inhibiteurs de la pompe à protons. C'est pour cela que ces professionnels de santé doivent être sensibilisés à la forte prévalence de ces dernières mais également aux risques que cela fait encourir au patient. Pour détecter les patients concernés par la déprescription des IPP, les pharmaciens doivent également connaître les recommandations françaises d'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. Pour cela, nous pouvons nous appuyer sur les documents cités précédemment (annexes 2, 3 et 4), qui sont des fiches résumant les indications et des posologies des traitements par IPP. De plus, cette activité s'intègre tout à fait dans le programme des nouvelles missions du pharmacien d'officine décrit dans le décret n°2018-841 du 3 octobre 2018. Celui-ci encourage le pharmacien à réaliser des « actions de suivi et d'accompagnement pharmaceutique ».

3.4.1. Inhibiteurs de la pompe à protons sur ordonnance

Il est essentiel qu'à chaque délivrance d'IPP le pharmacien s'interroge sur la nécessité de cette prescription et engage le dialogue avec le patient sur le sujet. Pour faciliter cela, l'Omédit Centre a réalisé un algorithme décisionnel permettant d'évaluer si la poursuite du traitement est justifiée ou non (annexe 7). Pour cela, il faut impérativement connaître l'indication d'instauration du traitement par IPP, soit par l'entretien avec le patient, ou bien par le biais du médecin traitant.

Ce processus de recueil des informations et d'entretien avec le patient peut s'inscrire dans les activités d'entretien pharmaceutique et de bilan de médication. En effet, cela consiste à récupérer tous les traitements pris par le patient, les indications de ceux-ci et les antécédents médicaux de la personne afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque, et donc la nécessité de maintenir chaque ligne de traitement. Cette recherche d'information est suivie d'un entretien

privé et planifié avec le patient ce qui facilite la discussion avec celui-ci, qui se sent plus en confiance et écouté par rapport à un échange au comptoir lors de la dispensation de son ordonnance.

Lors de ces entretiens avec le patient, il ne faut pas oublier qu'il est essentiel qu'il adhère et soit impliqué dans le processus de déprescription de son IPP. Cela peut nécessiter plusieurs étapes, il est donc important de ne pas précipiter les choses et ne pas imposer au patient de ne plus prendre son IPP, pour que cette décision soit maintenue dans le temps. Afin que le patient s'aperçoive de lui-même que son inhibiteur de la pompe à protons n'a plus d'utilité dans son cas, nous pouvons nous appuyer sur des questionnaires similaires à celui produit par le réseau canadien pour la déprescription⁽³⁵⁾. Ce questionnaire permet au patient de tester ses connaissances sur les IPP par la réalisation d'un quizz puis d'évaluer s'il doit continuer à prendre son IPP ou s'il a besoin de l'arrêter. A la fin de ce questionnaire, nous retrouvons plusieurs informations sur les programmes de sevrage aux IPP ainsi que des règles hygiéno-diététiques à mettre en place pour limiter les rebonds d'acidité dus à l'arrêt du traitement, mais également la réapparition future de pyrosis. Il est évident que ce questionnaire ne dispense absolument pas le pharmacien de réaliser le bilan de médication et de donner à l'oral toutes ces informations au patient, mais cela permet au patient de garder une trace écrite des directives à suivre.

Il est nécessaire de vérifier que deux conditions importantes soient respectées avant d'engager le processus de déprescription d'un IPP. Premièrement, il faut être vigilant sur le fait que les prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons doivent être évaluées avec attention, car malgré un nombre important de prescriptions inappropriées, certaines sont nécessaires et doivent être maintenues, même sur une durée importante. Ensuite, lorsque le pharmacien détecte une prescription inappropriée, il doit tout d'abord s'assurer de l'adhésion de son patient au processus de déprescription, mais surtout il doit informer le médecin de la situation et recueillir son accord sur la marche à suivre.

La déprescription d'un inhibiteur de la pompe à protons, ou de tout autre traitement, n'est mise en place que si trois critères sont respectés : la prescription doit être inappropriée, le patient doit être informé du changement dans son traitement et le médecin doit approuver cette décision. Le pharmacien ne peut pas décider seul de supprimer l'IPP du traitement chronique de son patient. Cela implique donc l'amélioration de la coopération médecin/pharmacien qui s'avère encore compliquée dans de nombreux cas.

3.4.2. Inhibiteurs de la pompe à protons sans ordonnance

Depuis le 3 Décembre 2009, certains inhibiteurs de la pompe à protons sont disponibles à la vente sans ordonnance. Il s'agit du pantoprazole, de l'oméprazole et de l'ésoméprazole. Tous ces médicaments sont mis sur le marché pour une seule indication : le traitement à court terme des symptômes du reflux gastro-œsophagien chez l'adulte. Cependant, ces molécules doivent être délivrées après un interrogatoire précis du patient, et en aucun cas comme traitement de première ligne dans la prise en charge du RGO chez l'adulte.

Premièrement, les IPP ne sont utiles que chez des patients qui ont des symptômes de RGO régulièrement, c'est-à-dire plus d'une fois par semaine, et qui suivent déjà toutes les recommandations hygiéno-diététiques visant à limiter ces phénomènes.

Cependant, certains patients ne peuvent pas prendre d'inhibiteurs de la pompe à protons, c'est pour cela que l'interrogatoire est obligatoire, afin de déceler les personnes chez lesquelles ces molécules sont contre-indiquées. En effet, les IPP ne peuvent pas être utilisés chez les personnes qui suivent un traitement contre l'infection par le VIH à cause de la modification d'absorption des molécules antirétrovirales qu'ils impliquent.

De même, les IPP "conseils" ne doivent pas être utilisés chez les enfants sans exploration médicales de la cause de ces symptômes de RGO. Enfin, même si cette population est sujette au RGO, il ne faut pas conseiller d'inhibiteurs de la pompe à protons chez les femmes enceintes ou allaitantes. Effectivement, le pantoprazole et l'ésoméprazole sont déconseillés en cas de grossesse, et l'utilisation de l'oméprazole est possible mais seulement après avis médical. Il est également déconseillé de proposer un traitement par IPP chez des personnes âgées de plus de 60 ans souffrant de symptômes de RGO car dans ce cas, une endoscopie doit être réalisée avant toute instauration de traitement de ce type.

Ensuite, il est important de respecter les posologies recommandées : 1 comprimé par jour, de préférence le matin avant le repas. Il faut également informer le patient que les IPP se prennent comme un traitement symptomatique, c'est-à-dire que l'on arrête le traitement lorsque les symptômes ont disparus : en général, cela nécessite 2 à 3 jours de traitement. Dans tous les cas, si les symptômes persistent au bout de 14 jours de traitement, il est impératif de consulter un médecin.

Enfin, il faut être vigilant dans le cas où l'inhibiteur de la pompe à protons n'est pas conseillé par le pharmacien mais que le patient demande une boîte d'IPP "conseil". Il ne faut pas hésiter à engager le dialogue avec celui-ci sur les raisons de sa consommation de ce type

de molécule. Car ce genre de situation sous-entend que la personne consomme régulièrement des IPP et cela implique une forte probabilité que cette utilisation soit inappropriée et à risque d'effets indésirables. Il faut donc sensibiliser le patient sur les risques qu'il encourt, lui proposer des solutions de remplacement pour prendre en charge ses symptômes ou bien l'orienter chez son médecin si sa situation nécessite des examens complémentaires afin de connaître l'étiologie de ses désagréments.

Il est donc tout autant important de se focaliser sur la consommation d'IPP "conseil" que ceux qui sont délivrés avec une ordonnance car l'utilisation de ces médicaments en vente libre peut entretenir ou initier une utilisation inappropriée à long terme de ces molécules.

3.4.3. Arrêt du traitement par IPP

Une fois que l'utilisation inappropriée d'inhibiteur de la pompe à protons est détectée, que le médecin est informé et que patient y est sensibilisé et accepte la modification de son traitement, le pharmacien peut mettre en place le processus de déprescription. Cette décision nécessite l'accord du médecin pour être initiée.

Ce qui rend difficile l'arrêt d'un traitement par IPP est l'apparition possible de rebond d'acidité, et donc la réapparition des symptômes qui ont poussé le patient à prendre ce traitement. Cependant, ce phénomène n'est que transitoire et n'excède pas 2 à 3 semaines en général. Pour que la déprescription soit réussie, il est impératif de prévenir le patient de ces désagréments qui peuvent survenir, de réaliser une décroissance progressive des doses et surtout de mettre en place des règles hygiéno-diététiques ou des traitements substitutifs qui vont pouvoir prendre en charge ses symptômes.

Une fois que le patient est averti de cela, nous pouvons commencer la déprescription. Pour cela, nous pouvons nous appuyer sur l'algorithme de déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons (annexe 8) réalisé par une équipe canadienne. Ce document résume tout le processus de déprescription, de l'identification des patients à risque jusqu'au suivi des symptômes après arrêt de l'IPP.

Le sevrage progressif aux IPP doit commencer par une diminution des doses à chaque prise. Si le patient prenait des pleine-doses, il doit passer à des demi-doses. Cela doit être maintenu environ 2 semaines. Ensuite, une fois que la dose minimale par prise est atteinte,

nous allons enclencher le deuxième palier de déprescription, c'est-à-dire l'espacement des prises. Pour cela, nous pouvons reproduire ce schéma de prise :

Semaines	Programme de sevrage							✓
	LU	MA	ME	JE	VE	SA	DI	
1		●		●		●		
2	●		●		●		●	
3		●		●		●		
4	●		●		●		●	

Figure 17 : Programme d'espacement des prises d'IPP(36)

Cette étape d'espacement des prises est plus longue et doit durer au minimum 4 semaines pour limiter le plus possible les phénomènes de rebond d'acidité. Quand les 4 semaines sont écoulées, le patient arrête son traitement par IPP.

Une fois cette étape de déprescription terminée, le patient est revu 4 à 12 semaines plus tard. L'attention sera portée sur la réapparition ou non de symptômes. Cela se manifestera par la présence de brûlures d'estomac, de reflux, de maux d'estomac, de dyspepsie. Cependant, dans le cas où le patient ne peut pas parler, il faudra être attentif à toute perte de poids, perte d'appétit ou agitation.

Si les règles hygiéno-diététiques sont bien suivies mais des symptômes occasionnels réapparaissent, le pharmacien peut conseiller au patient d'utiliser d'autres anti-acides disponibles sur le marché. Si ces derniers ne suffisent pas, l'utilisation au besoin de l'IPP sera mise en place. Cela consiste en l'utilisation d'un IPP en cas de symptômes et seulement jusqu'à disparition de ceux-ci. Cependant, cela peut comporter un risque de reprise de l'utilisation quotidienne de ces molécules. Enfin, si les symptômes réapparaissent, durent plus de 7 jours et interfèrent avec les activités quotidiennes du patient, nous devons lui conseiller de réaliser le test pour *H.pylori* et considérer un retour à la dose précédente d'IPP.

L'arrêt d'un traitement chronique par inhibiteur de la pompe à protons n'est pas chose facile et doit être mené de façon rigoureuse pour assurer sa pérennité. Pour que le patient tolère cet arrêt le mieux possible et qu'il évite de réutiliser un IPP au long cours, il est essentiel de lui donner les règles à suivre pour éviter la réapparition des symptômes et les autres moyens qu'il peut utiliser pour soulager ces derniers.

3.4.4. Solutions de remplacement des IPP

3.4.4.1. Règles hygiéno-diététiques

Une des prises en charge essentielle et facilement applicable des symptômes du reflux gastro-œsophagien est la mise en place de règles hygiéno-diététiques adaptées. Ce traitement doit être indiqué en première intention avant même l'introduction d'une prise en charge médicamenteuse. Les grands principes alimentaires sont les suivants : une adaptation de l'alimentation, une régulation du poids et une attention particulière pour certaines postures.

Pour améliorer son alimentation, il faut prendre le temps de manger, les repas doivent durer une vingtaine de minutes et se faire en position assise en mastiquant bien. En cas de RGO survenant la nuit, il est conseillé de manger léger le soir et d'éviter les boissons en quantité importante avant le coucher. En ce qui concerne l'alimentation, il faut privilégier les cuissons légères (pochées, rôties, grillées, en papillotes, bouillies). Les aliments gras doivent être diminués car ils retardent la vidange gastrique et augmentent l'intensité des symptômes du RGO. D'autre part, certaines boissons doivent être évitées car elles irritent la muqueuse gastrique, c'est le cas du café, de l'alcool, des jus d'agrumes ou de tomates, du vinaigre, et du citron. De plus, les aliments liquides de volume important comme les soupes sont à limiter.

Sont déconseillés	Sont conseillés
<p>Les aliments riches en matières grasses</p> <p>Le pain frais et surtout la mie</p> <p>La charcuterie (le jambon cuit est autorisé)</p> <p>Les plats en sauce, les fritures</p> <p>Les viandes faisandées</p> <p>Les légumes secs (haricots blancs, pois cassés, lentilles)</p> <p>Les légumes frais suivants : chou, choucroute, petits pois, salsifis, navets, oignons, concombre, chou-fleur, poireaux, artichauts, radis, poivrons, cresson, oseille, pommes de terre en purée</p> <p>Les fromages à moisissures qui fermentent</p> <p>Les fruits oléagineux (cacahuètes, noix, amandes, etc.)</p> <p>Les agrumes, jus d'agrumes, tomate et jus de tomate</p> <p>Les eaux gazeuses</p> <p>Les épices (piments, moutarde, poivre, ail, oignon)</p> <p>Le chocolat.</p>	<p>Le pain bien cuit ou grillé</p> <p>Les carottes, endives, courgettes, haricots verts, aubergines, champignons, épinards, laitue, brocolis, fenouil</p> <p>Le riz, petites pâtes, semoules</p> <p>Toutes les viandes, volailles, poissons sans trop d'épices</p> <p>Les crustacés, fruits de mer</p> <p>Les fromages à pâte cuite</p> <p>Les yaourts</p> <p>Le thé ou café léger</p> <p>Les poires, pommes, pêches, bananes fraîches en dehors des repas ou en compotes à la fin des repas</p> <p>Les eaux plates</p>

Figure 18 : Quels aliments consommer en cas de RGO ?

Un autre aspect important est la régulation du poids. En effet, le surpoids est souvent associé au RGO en conséquence de l'augmentation de la pression abdominale sur l'estomac. Il est donc conseillé de structurer et répartir les repas sur la journée pour éviter le grignotage, éviter les sucres et le gras, privilégier les protéines et connaître les aliments à haute densité nutritionnelle. Il est indispensable d'associer à cela une activité physique qui permet d'entretenir la masse musculaire et de lutter contre la sédentarité. Cependant, le sport ne doit pas se faire juste après le repas afin de limiter les phénomènes de RGO. Les symptômes du RGO sont également favorisés par le tabac, un sevrage tabagique est donc recommandé pour limiter les phénomènes de reflux.

Le troisième volet important dans la prise en charge du RGO est l'éviction des postures à risque de reflux. En effet, la position allongée ou penché en avant favorise la remontée du liquide acide de l'estomac le long de l'œsophage. Dans les instants qui suivent le repas, il faut privilégier une marche pour favoriser la digestion mais éviter le sport ou les siestes. De même, en cas de RGO nocturne, il faut respecter un délai minimal de trois heures entre la fin du repas et la mise au lit. Il est également conseillé de surélever les pieds du lit pour limiter les phénomènes de reflux.

Un dernier point est d'éviter l'apparition d'une constipation. En cas de constipation, les efforts de poussées pour aller à la selle provoquent une augmentation de la pression abdominale et favorise le RGO. Pour limiter ce phénomène, il faut enrichir l'alimentation en fibres, bien s'hydrater et pratiquer une activité physique régulière.

Enfin, les personnes souffrant de RGO doivent porter de préférence des vêtements amples et éviter ceux qui sont serrés au niveau de la taille pour limiter une fois encore, la pression abdominale et les phénomènes de reflux que cela peut induire.

3.4.4.2. Autres traitements antiacides

Si l'application des modifications de mode de vie que nous avons vues précédemment n'est pas suffisante pour empêcher l'apparition de symptômes du RGO, il existe d'autres traitements anti-acides que le pharmacien peut conseiller. Afin de se concentrer sur l'action que peut avoir le pharmacien seul pour ce patient, nous ne traiterons par la suite que les spécialités disponibles sans ordonnance.

Pour ce qui est des traitements médicamenteux, le pharmacien va pouvoir conseiller différents anti-acides au patient. Nous retrouvons :

- Les anti-acides à base de sels d'aluminium, de calcium ou de magnésium (Maalox®, Moxidar®, Neutracid®, Rennie®, Xolaam®, Phosphalugel®...),
- Les anti-acides avec du bicarbonate de sodium (Gaviscon®)
- Les antiacides associés à des antifatulents (Polysilane®)
- Les antiacides composés d'argile naturelle (Bedelix®)

Tous ces traitements agissent en neutralisant l'acidité de l'estomac, ce qui diminue les sensations de pyrosis. Ces anti-acides peuvent être administrés jusqu'à 4 fois par jour, en fonction des symptômes ressentis. Ces médicaments se prennent après le repas ou avant le coucher. Une chose est importante à préciser au patient, ces traitements doivent être pris à distance des autres médicaments. En effet, ils diminuent l'absorption de toutes les autres molécules donc il faut respecter un intervalle de 2 heures entre la prise d'un anti-acide et d'un autre traitement. Les anti-acides sont donc des traitements symptomatiques qui peuvent être délivrés à tous les patients.

La prise en charge de ces symptômes de RGO peut aussi se faire par des médecines naturelles. Ainsi, si le patient se plaint d'acidité gastrique, de gastrite ou de brûlures d'estomac, le pharmacien pourra lui conseiller d'utiliser du Lithothamme qui neutralise l'acidité de l'estomac grâce à sa richesse en carbonate de calcium. Le Lithothamme pourra être associé au gingembre qui améliore la digestion. Dans cette indication, il est également possible d'utiliser le fenouil qui a la capacité de stimuler la digestion, calmer les spasmes et les douleurs abdominales, notamment postprandiales. Si les symptômes sont principalement des douleurs gastriques à titre de crampes, il sera bon de conseiller au patient de la mélisse qui traite les troubles digestifs d'origine nerveuse. Enfin, il sera possible d'utiliser de la réglisse qui augmente la sécrétion du mucus gastrique. Cependant l'utilisation de cette plante sera déconseillée chez les personnes souffrant d'hypertension artérielle.

Dans le domaine de l'aromathérapie, le pharmacien pourra conseiller au patient souffrant de RGO d'utiliser de l'huile essentielle de menthe poivrée par voie orale. Dans ce cas, il faut prendre plus de précautions car l'aromathérapie, ne peut être conseillée à tout le monde. Les personnes souffrant d'épilepsie ou d'asthme ne pourront pas utiliser cette méthode de soin.

Pour finir, le pharmacien pourra conseiller un traitement homéopathique à son patient pour lutter contre les symptômes du reflux gastro-œsophagien. Pour protéger l'œsophage contre les

brûlures d'estomac, nous pourrions utiliser *Robinia*, *Capsicum*, *Sulfuricum acidium*, *Cantharis* ou *Iris versicolor* à basse dilution. Ces souches doivent être prises trois fois par jour, environ 30 minutes à 1 heure avant chaque repas. Pour traiter les remontées acides, nous pourrions conseiller *Cuprum carbonica*, *Calcarea carbonica*, *Nux vomica* ou *Lycopodium* à haute dilution et à la posologie de 3 à 5 granules une fois par jour, à distance des repas. Enfin, il existe la spécialité Gastrocynésine®, composée de *Abies nigra* 4CH, *Carbo vegetabilis* 4CH, *Nux vomica* 4CH et *Robinia pseudo-acacia* 4CH. Dans ce cas, la posologie est de 2 comprimés à prendre trois fois par jour. L'avantage de cette thérapeutique est l'absence totale de contre-indication et d'effet secondaire.

Comme nous pouvons le voir, le pharmacien dispose d'un large arsenal thérapeutique et non médicamenteux pour prendre en charge les symptômes du reflux gastro-œsophagien de ses patients, et donc limiter l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons ou accompagner le patient dans l'arrêt de son traitement par IPP.

CONCLUSION :

Lors de leur mise sur le marché, les inhibiteurs de la pompe à protons ont rapidement pris le pas sur toutes les autres thérapies déjà disponibles grâce à leur bonne tolérance par les patients. Cependant, cette expansion d'utilisation en dehors des recommandations a mis en exergue l'apparition d'effets indésirables importants lors de l'utilisation au long cours. Afin de limiter ces effets néfastes, il est essentiel de recentrer les prescriptions sur les indications et les durées de traitement figurant dans les recommandations françaises.

Lors de l'étude que nous avons menée sur les personnes âgées de plus de 75 ans, hospitalisées dans les services d'orthopédie et traumatologie de l'hôpital de la Timone, nous nous sommes aperçus qu'une part importante (54%) de ces patients suivait un traitement par IPP. De plus, parmi ces nombreuses prescriptions, 82% ne respectaient pas les recommandations françaises. Elles étaient inappropriées par non-conformité de l'indication dans 78% des cas (*overuse*) et par non-respect de la dose ou de la durée de traitement dans 5% des cas (*misuse*). Enfin, cette étude a mis en évidence l'impact positif qu'une expertise pharmaceutique peut avoir sur ces prescriptions non recommandées d'IPP, puisque l'intervention de l'Equipe Mobile de Gériatrie a permis d'arrêter le traitement dans 24% des cas et de diminuer la dose de l'IPP dans 4% des cas.

La seconde étude, menée sur un échantillon davantage représentatif de la population générale - la patientèle d'une pharmacie d'officine - n'a fait que confirmer ces résultats. En effet, 67,3% des prescriptions d'IPP ont été jugées inappropriées. Encore une fois par non-conformité de l'indication dans la majeure partie des cas (56,4% des prescriptions d'IPP), et dans une moindre mesure (10,9% des prescriptions d'IPP) pour un problème de dosage ou de durée de prescription. En ville, la principale cause de mésusage des IPP est la prescription concomitante à des AINS, en prévention des lésions gastro-duodénales, chez des patients non à risque.

La marge de progression est donc très importante pour limiter l'exposition inutile de la population à cette classe médicamenteuse, et empêcher l'apparition d'effets indésirables graves. Pour cela, il faut travailler sur le phénomène de prescriptions abusives d'IPP auprès des médecins, car il est plus facile de prévenir une prescription inappropriée que déprescrire un traitement déjà en cours. En ce qui concerne les patients suivant un traitement par IPP de

façon inappropriée, il est indispensable de les sensibiliser à ce phénomène et les accompagner dans l'arrêt de leur traitement. C'est à ce niveau que le pharmacien peut jouer un rôle important. De par son expertise du médicament, il est à même de déceler les prescriptions non conformes aux recommandations françaises, et de par sa proximité avec le patient et sa place centrale dans le parcours de soin, il est le mieux placé pour assister le patient dans le processus de déprescription et faire le lien avec le médecin.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Dolisi G. BioTOP.
2. Guérin M-J. Quel est le moment optimal pour administrer les IPP? *Pharmactuel* [Internet]. 2003 [cité 10 oct 2019];36(1). Disponible sur: <https://pharmactuel.com/pharmactuel/index.php/pharmactuel/article/view/438>
3. Assurance maladie. Prise en charge du reflux gastro-œsophagien sans œsophagite chez l'adulte. 2011.
4. Bursaux E. Connaître les cyclooxygénases pour mieux contrôler les effets des anti-inflammatoires non-stéroïdiens. *médecine/sciences*. 1994;10(4):468.
5. Assurance maladie. Prévention des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). 2009.
6. RESERVES IU--TD. Orphanet: Syndrome de Zollinger Ellison [Internet]. [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=913
7. Haute Autorité de Santé. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. 2009.
8. Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Receptor Antagonists are Associated with Hip Fractures among At-Risk Patients. *Gastroenterology*. juill 2010;139(1):93-101.
9. Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *JAMA*. 27 déc 2006;296(24):2947-53.
10. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. juill 2010;105(7):1531-7.
11. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. juill 2009;137(1):80-7, 87.e1.
12. Gau J-T, Yang Y-X, Chen R, Kao T-C. Uses of proton pump inhibitors and hypomagnesemia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. mai 2012;21(5):553-9.
13. Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol*. 1 avr 2004;57(4):422-8.
14. Michal J, Henry T, Street C. Impact of a pharmacist-driven protocol to decrease proton pump inhibitor use in non-intensive care hospitalized adults. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1 sept 2016;73(17 Suppl 4):S126-132.
15. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton Pump Inhibitors and Risk for Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Arch Intern Med*. 10 mai 2010;170(9):772-8.

16. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol.* sept 2007;102(9):2047-56; quiz 2057.
17. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* mai 2012;5(3):337-44.
18. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton Pump Inhibitors and Acute Interstitial Nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1 mai 2006;4(5):597-604.
19. Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H, Manley P, Williams L, Thein H, et al. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: Report and analysis of 15 cases. *Nephrology.* 2006;11(5):381-5.
20. Xie Y, Bowe B, Yan Y, Xian H, Li T, Al-Aly Z. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ.* 30 mai 2019;365:l1580.
21. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol.* avr 2016;73(4):410-6.
22. Hussain S, Singh A, Zameer S, Jamali MC, Baxi H, Rahman SO, et al. No association between proton pump inhibitor use and risk of dementia: Evidence from a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 23 juill 2019;
23. La SFPC [Internet]. [cité 14 juin 2019]. Disponible sur: <http://sfpc.eu/fr/la-sfpc.html>
24. Haute Autorité de Santé. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé. 2018.
25. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet Lond Engl.* 23 oct 1993;342(8878):1032-6.
26. Jarchow-Macdonald AA, Mangoni AA. Prescribing patterns of proton pump inhibitors in older hospitalized patients in a Scottish health board. *Geriatr Gerontol Int.* oct 2013;13(4):1002-9.
27. Thorel J, McCambridge C, Piau A, Secher M, Magre É, Montastruc J-L, et al. [Proton pump inhibitors: Real indication or trivialized prescription?]. *Thérapie.* déc 2016;71(6):589-93.
28. Michelon H, Delahaye A, Fellous L, Davido B, Dinh A, Le Quintrec JL, et al. Proton pump inhibitors: why this gap between guidelines and prescribing practices in geriatrics? *Eur J Clin Pharmacol.* 1 sept 2019;75(9):1327-9.
29. Reid M, Keniston A, Heller JC, Miller M, Medvedev S, Albert RK. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in hospitalized patients. *J Hosp Med.* juin 2012;7(5):421-5.

30. Bundeff AW, Zaiken K. Impact of clinical pharmacists' recommendations on a proton pump inhibitor taper protocol in an ambulatory care practice. *J Manag Care Pharm JMCP*. mai 2013;19(4):325-33.
31. Batuwitage BT, Kingham JGC, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgrad Med J*. janv 2007;83(975):66-8.
32. Nguyen PV-Q, Tamaz R. Inappropriate Prescription of Proton Pump Inhibitors in a Community Setting. *Can J Hosp Pharm*. août 2018;71(4):267-71.
33. LASSALLE M, DRAY-SPIRA R, DUMARCET N. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP): étude observationnelle à partir des données du SNDS, France, 2015. ANSM; 2018.
34. Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S, Tannenbaum C. Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults. *JAMA*. 13 nov 2018;320(18):1889-98.
35. Tannenbaum C. Ai-je encore besoin de ce médicament ? 2014.
36. Réseau canadien pour la déprescription. Ai-je encore besoin de ce médicament? 2014.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte

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

- **Cinq molécules** sont actuellement disponibles, dont trois sont **généralisées**.
 - Ésoméprazole (Inexium®). *Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.*
 - Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Ogastoro® et génériques). *Demi-dose : 15 mg. Pleine dose : 30 mg.*
 - Oméprazole (Mopral®, Zoltum®, génériques). *Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.*
 - Pantoprazole (Eupantol®, Inipomp® et génériques). *Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.*
 - Rabéprazole (Pariet®). *Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.*
- **Les IPP ont trois indications principales**¹ :
 - 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	<p>Pleine dose pendant 4 à 8 semaines</p> <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	<p>Demi-dose ou pleine dose au long cours (la dose minimale efficace doit être recherchée)</p> <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 pHmétrie par exemple), mais non en traitement d'épreuve ou test thérapeutique.

2. Lésions gastroduodénales dues aux AINS

- Dans la **prévention** et le **traitement des lésions digestives hautes induites par les AINS**, il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les IPP.
 - **Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risque** (patients sous AINS de plus de 65 ans, ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal, ou traités par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde). Cette prévention doit être arrêtée en même temps que le traitement par AINS.

IPP	Prévention des lésions dues aux AINS (dose quotidienne)
Oméprazole	Pleine dose jusqu'à la fin du traitement par AINS
Lansoprazole Pantoprazole Ésoméprazole	Demi-dose jusqu'à la fin du traitement par AINS
	▶ 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	Demi-dose pendant 4 à 8 semaines
	▶ Le pantoprazole et le rabéprazole n'ont pas cette indication

3. Ulcère gastrique et duodéal

- **Éradication d'*Helicobacter pylori*** en association à une antibiothérapie appropriée, en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénales avec infection par *H. pylori*.
Dans la **trithérapie de l'ulcère gastroduodéal associé à *Helicobacter pylori***, il n'a pas en général été montré de différence d'efficacité entre les IPP en termes d'éradication d'*H. pylori*.

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

IPP	Éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> (dose quotidienne)	
Lansoprazole 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	Demi-dose x 2/jour pendant 7 jours	

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 bêtalactamines	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 ▶ 4 à 6 semaines pour l'oméprazole ▶ 6 à 12 semaines pour le rabéprazole ▶ L'ésoméprazole n'a pas cette indication
Oméprazole	
Pantoprazole	
Rabéprazole	

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

- **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.

INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS

Juillet
2011

Prise en charge du reflux gastro-œsophagien sans œsophagite chez l'adulte selon les recommandations de l'Afssaps¹ et de la HAS^{2,3}

Physiopathologie et épidémiologie

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) se définit comme la remontée intermittente du contenu gastrique dans l'œsophage, en dehors d'efforts de vomissements. Il se traduit typiquement par des **sensations de brûlures** remontant derrière le sternum (pyrosis) et/ou par des **régurgitations acides**. Les symptômes apparaissent généralement après les repas ou la nuit.

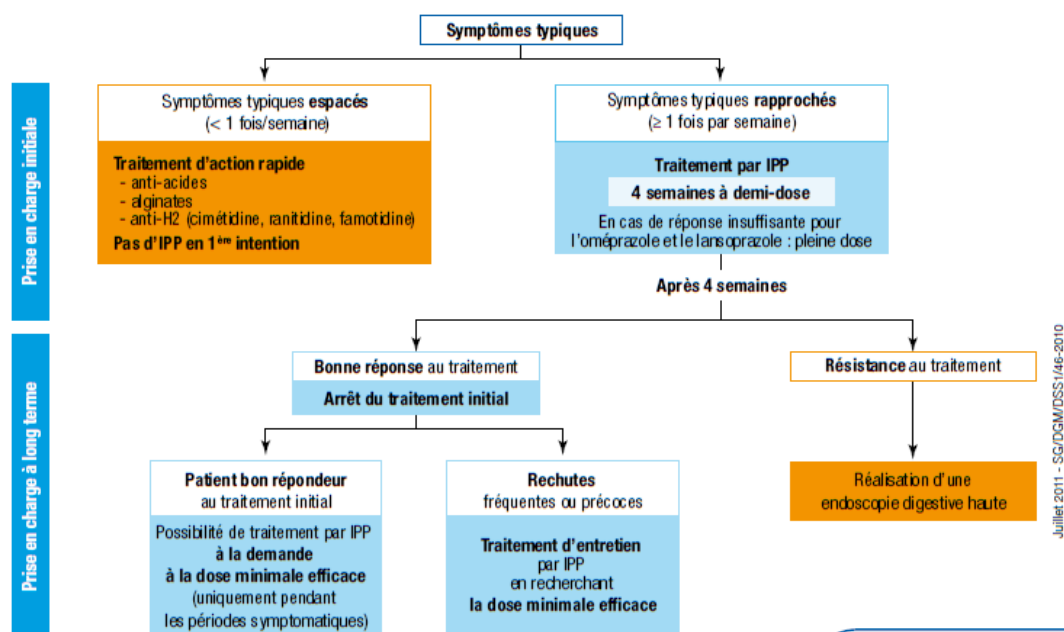
La prévalence du **pyrosis fréquent** (≥ 1 fois par semaine) est de l'ordre de 8% dans la population adulte française, soit environ 3 800 000 personnes concernées.

Le RGO évolue souvent de façon chronique et récidivante, la plupart du temps sans complication. Les conséquences graves sont l'œsophagite, la sténose peptique, l'endobrachyœsophage exposant à un risque de cancer ou plus rarement l'hémorragie digestive.

Conduite diagnostique

- **Symptômes typiques du RGO sans signe d'alarme** (amaigrissement, dysphagie, hémorragie digestive, anémie) **chez un sujet de moins de 50 ans** : pas d'examen complémentaire.
- **Symptômes de RGO chez un sujet âgé de 50 à 60 ans** : l'endoscopie œsogastro-duodénale est recommandée s'il existe des facteurs de risque néoplasiques associés (tabac, alcool). Sinon, il n'y a pas de consensus pour la réalisation de l'endoscopie.
- **Symptômes de RGO chez un sujet âgé de plus de 60 ans ou résistance au traitement médical ou récurrence rapide des symptômes ou présence de signes d'alarme** : l'endoscopie œsogastro-duodénale est indiquée. Chez un sujet ayant un reflux chronique, une endoscopie peut apporter des renseignements utiles surtout si elle est faite à distance d'un traitement antisécrétoire : présence ou non d'une œsophagite, sévérité de celle-ci, existence d'une hernie hiatale, lésion anatomique favorisant le reflux.
- **Symptômes extra-digestifs isolés ou prédominants** (soupçonnés d'être en rapport avec un RGO) : l'endoscopie et la pHmétrie sont utilisées pour affirmer ou infirmer l'existence d'un reflux.

Traitement symptomatique



Prise en charge du reflux gastro-œsophagien sans œsophagite chez l'adulte selon les recommandations de l'Afssaps¹ et de la HAS^{2,3}

Traitement symptomatique (suite)

Lorsque les IPP sont nécessaires, les recommandations sont les suivantes :

	Lansoprazole	Oméprazole	Pantoprazole	Rabéprazole	Esoméprazole
Posologie journalière	15 mg	10 mg	20 mg	10 mg	20 mg
	30 mg si réponse insuffisante	20 mg si réponse insuffisante			
Durée	4 semaines puis éventuellement à la demande				
ASMR	Dans le traitement du RGO, la supériorité d'un IPP par rapport à un autre n'est pas démontrée ² C'est pourquoi la prescription doit observer la plus stricte économie				

Situations à éviter

Il n'est pas justifié de prescrire un IPP :

- **à pleine dose d'emblée en cas de symptômes typiques.**
Le traitement à pleine dose ne doit s'envisager qu'après 4 semaines de traitement non efficace à demi-dose et après réalisation d'une endoscopie digestive confirmant le RGO.
(NB : pour l'oméprazole et le lansoprazole, il est possible de prescrire une pleine dose en cas de réponse insuffisante avant 4 semaines.)
- **en tant que test diagnostique en présence de symptômes atypiques (toux, asthme, précordialgies non cardiaques, symptômes ORL),** en particulier sans documentation pH-métrique.
Aucun IPP n'a prouvé son efficacité dans ces situations.
- **sans endoscopie dans les situations suivantes :**
 - patient âgé de plus de 60 ans,
 - symptômes d'alarme (tels qu'amaigrissement, dysphagie, hémorragie digestive, anémie),
 - résistance au traitement médical,
 - récurrence rapide des symptômes,
 - endobranchyœsophage connu.

Il n'est pas justifié de renouveler un IPP :

- **systématiquement en cas de traitement d'entretien d'un RGO typique.**
A chaque renouvellement, ou au moins 2 fois par an, il est nécessaire de se poser 3 questions :
 - peut-on diminuer les doses ?
 - peut-on passer à un traitement à la demande ?
 - est-ce le bon moment pour essayer d'arrêter le traitement ?

¹ Les anti-sécrétoires gastriques chez l'adulte – Recommandations de bonne pratique – Afssaps, novembre 2007.

² Réévaluation des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte - Commission de la transparence – HAS, janvier 2009.

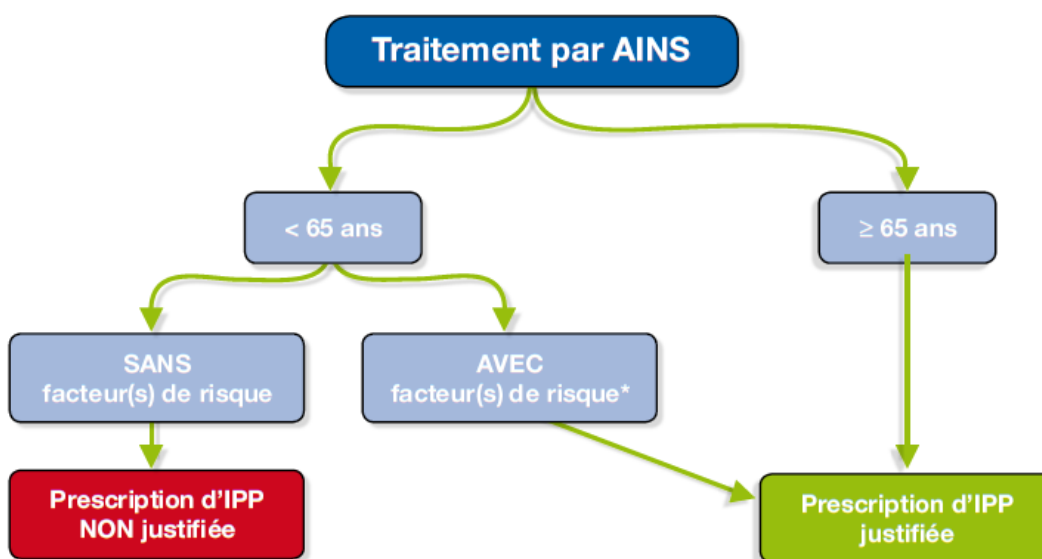
³ Les inhibiteurs de la pompe à protons – Fiche de bon usage du médicament – HAS, juin 2009.

→ **Pour en savoir plus**
le mémo coûts « Inhibiteurs de la pompe à protons »

Prévention des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Un IPP ne doit pas être prescrit systématiquement avec un AINS : cette décision repose, pour chaque patient, sur son âge ou l'analyse de ses facteurs de risque de complication gastro-duodénale.

QUAND PRESCRIRE UN CO-TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS (IPP)⁽¹⁾ ?



* Les facteurs de risque sont :

- les antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou de complications ulcéreuses
ou
- l'association d'un AINS à
 - un anti-agrégant plaquettaire (notamment aspirine à faible dose et/ou clopidogrel)
 - un anticoagulant
 - un corticoïde

Les autres facteurs de risque concernent le type et la dose d'AINS, l'infection par *Helicobacter pylori*, la sévérité des facteurs de co-morbidité (polyarthrite rhumatoïde, terrain cardiovasculaire), le tabagisme.

Nota bene : qu'il s'agisse d'un patient à risque digestif ou non, la règle de prudence rappelée par l'AFSSAPS est d'utiliser les AINS, lorsqu'ils sont indispensables, à la dose minimale efficace et pendant la durée la plus courte possible⁽²⁾.

(1) Les anti-sécrétoires gastriques chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique, AFSSAPS, novembre 2007, disponible sur <http://www.afssaps.fr>.

(2) Rappel des règles de bon usage des AINS, AFSSAPS, octobre 2006, disponible sur <http://www.afssaps.fr>.

→ Pour en savoir plus

Voir également le mémo coûts « Inhibiteurs de la pompe à protons »



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

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

COMMENT BIEN PRENDRE MON IPP ?

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

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

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

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

Respectez la durée prescrite !

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

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

- Manque de **vitamine B12** : fatigue, pâleur (anémie)
- Manque de **magnésium** : fatigue, crampes, contractures, fourmillements, anxiété, irritabilité
- Manque de **sodium**
- Fragilité** des os
- Infections** pulmonaires et gastro-intestinales
- Inflammation des **reins**
- Sensation de **manque** à l'arrêt
- Possible risque de **cancers** digestifs : estomac, œsophage

✓ Je suis conscient que ces effets n'apparaissent pas chez tous les patients.

✓ Je n'hésite pas à en parler avec mon médecin ou mon pharmacien.

LES IPP, CE N'EST PAS POUR L'ÉTERNITÉ


MES NOTES



Mai 2017

A retrouver sur le site internet : <http://www.omedit-centre.fr/>

Annexe 6 : Fiche Omédit "Arrêter mon médicament inhibiteur de la pompe à protons (IPP), c'est possible !



FICHE PATIENT

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

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

?

QUIZ

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

→ Si vous avez coché une des affirmations ci-dessus, parlez-en avec votre médecin ou pharmacien.

→ La prescription d'IPP doit le plus souvent être limitée dans le temps. Seules certaines situations justifient une durée de traitement supérieure à 8 semaines.

→ L'automédication doit être de courte durée. Si les symptômes persistent, parlez-en avec votre médecin ou pharmacien.

👉

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

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

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

+

SI J'ARRÊTE, J'AI :

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



Fragilité des os



Manque en magnésium, sodium et vitamine B12



Inflammation des reins
- Cancers de l'estomac ou de l'œsophage
- Infections pulmonaires et gastro-intestinales

-

Une diminution des interactions avec d'autres médicaments (ex : citalopram (Seropram® et génériques), clopidogrel (Plavix® et génériques))

Une diminution du risque d'addiction au traitement

-

MAIS JE PEUX RENCONTRER CES EFFETS TEMPORAIRES :

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

LES IPP, CE N'EST PAS POUR L'ÉTERNITÉ



France Assos Santé
Le Val de Saône
Commissariat de Santé



OMÉDIT
Centre de Santé

A retrouver sur le site internet : <http://www.omedit-centre.fr/>

Mai 2017

Annexe 7 : Fiche Omédit « Inhibiteur de la pompe à protons (IPP) : s'assurer de la pertinence des prescriptions, réduire les traitements chroniques »

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)
S'assurer de la pertinence des prescriptions
Réduire la durée des traitements chroniques

Commission Gériatrie
Mise à jour : Juin 2018

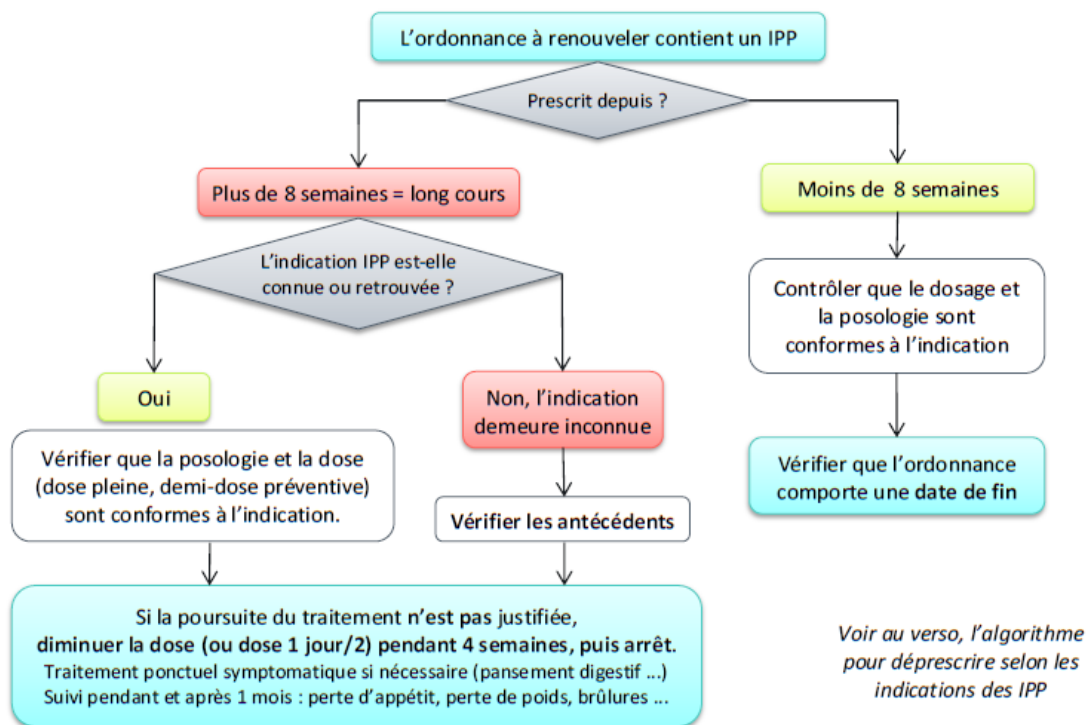
Validation Comité stratégique : Juin 2018

De nombreux patients continuent d'utiliser les antiulcéreux anti sécrétoires gastriques de la classe des IPP au-delà de la durée recommandée de traitement car ils les soulagent efficacement de leurs plaintes : pyrosis, régurgitation, douleur thoracique, toux, dyspnée ...

Les patients sont souvent opposés à l'arrêt car un rebond d'acidité gastrique, source d'inconfort, survient parfois lors de l'arrêt pendant une à deux semaines.

Outre le coût économique d'une utilisation au long cours, il faut tenir compte des effets indésirables (troubles neurologiques, digestifs, infectieux, métaboliques, nutritionnels...) et des interactions médicamenteuses qu'ils engendrent.

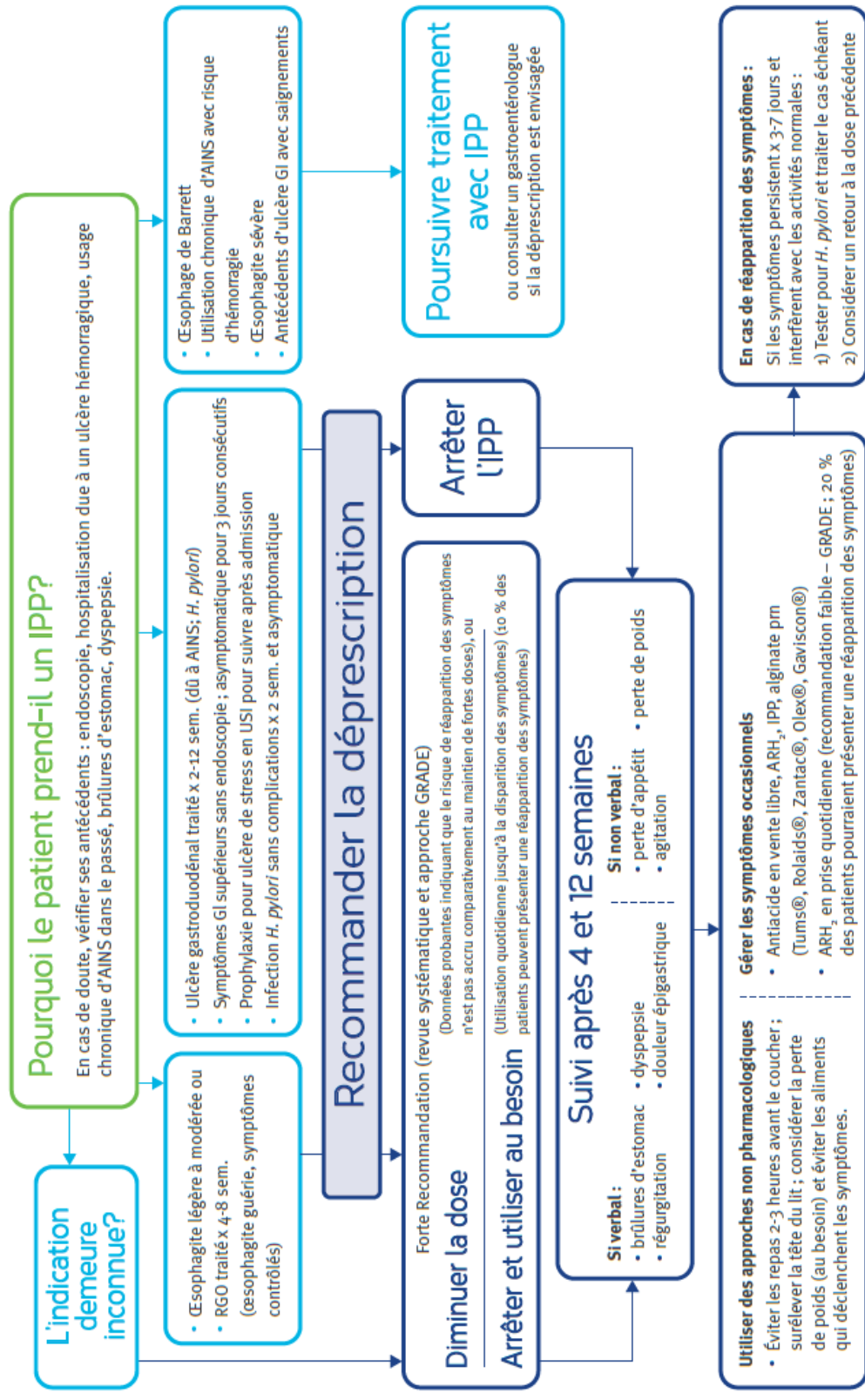
Cette fiche vise à interroger sur le rapport bénéfique / risque de la poursuite de l'IPP en tenant compte de la iatrogénicité de la classe.



Quelques interactions médicamenteuses des IPP :

- IPP = inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19 du cytochrome P450 : diminution d'activité du clopidogrel, augmentation des concentrations plasmatiques du diazépam, AVK, escitalopram, phénytoïne, clarithromycine, méthotrexate ...
- Addition d'effets hyponatrémiants avec certains diurétiques, les IRS, les sulfamides hypoglycémiantes ...
- Diminution de l'absorption digestive de certains médicaments : vitamine B12, kétoconazole ...
- Diminution de la biodisponibilité de certains antirétroviraux

août 2018



© **Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.**
Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.
Contact : deprescribing@bruyere.org ou visiter le site deprescribing.org pour de plus amples renseignements.
Farrell B, Potliff K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. *Can Fam Physician* 2017;83:354-64 (ang). e253-65 (fr).

SERMENT DE GALIEN :

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RESUME :

Objectifs : Les médicaments de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons sont prescrits de façon très importante. Souvent, ces prescriptions sont non conformes aux recommandations françaises en termes d'indication ou bien de durée. Cependant, la banalisation de ces thérapeutiques n'est pas sans risque puisqu'un traitement au long cours par IPP peut engendrer des effets indésirables importants : ostéoporose et augmentation du risque de fracture, effet rebond de la sécrétion acide, troubles électrolytiques et carences, infections digestives et pulmonaires, néphrites tubulo-interstitielle, cancers digestifs, démence et sur-risque de mortalité par maladies cardiovasculaires. Le but de ces études est de définir la prévalence des prescriptions inappropriées d'IPP dans différentes populations.

Méthodologie des études : L'étude menée à l'hôpital de la Timone est une étude prospective observationnelle incluant les patients vus par l'Equipe Mobile de Gériatrie entre le 1 janvier 2017 et le 30 novembre 2018. L'étude réalisée à l'officine est une étude prospective observationnelle regroupant les patients ayant une ordonnance comportant un IPP. Ont été inclus seulement les patients se présentant à la pharmacie le samedi entre le 17 novembre 2018 et le 20 avril 2019. Dans les deux études, nous avons relevé les informations suivantes : l'âge, le sexe, le nombre de lignes de traitement, le nom de l'IPP, la posologie et l'indication.

Résultats : Dans l'étude hospitalière, nous avons analysé les prescriptions de 166 patients. Celles-ci ont été jugées inappropriées chez 137 patients (82% des cas). Parmi ces 137 prescriptions inappropriées, 129 l'étaient à cause d'une indication non conforme aux recommandations (soit 78% des prescriptions d'IPP). Pour les 8 autres patients (5% des prescriptions totales d'IPP) la prescription était inappropriée en termes de posologie et/ou durée. L'étude menée à l'officine a inclus 101 patients et les résultats ont montré que les prescriptions d'IPP étaient inappropriées chez 68 patients, soit 67,3% du total des prescriptions. Parmi ces 68 prescriptions inappropriées, 57 d'entre elles (soit 56,4% des prescriptions totales d'IPP) l'étaient par surprescription et 11 par non-respect de la posologie et/ou de la durée de traitement (10,9% des prescriptions totales d'IPP).

Conclusion : La prévalence des prescriptions inappropriées d'IPP est donc importante dans les populations générale et âgée. Il est ainsi nécessaire que tous les acteurs de la chaîne de prescription et dispensation des IPP en prennent conscience pour mettre en place des mesures préventives et correctives efficaces.

DISCIPLINES : PHARMACIE CLINIQUE ET GASTRO-ENTEROLOGIE

MOTS CLES : Inhibiteurs de la pompe à proton, prescriptions inappropriées, bon usage