



HAL
open science

Analyse de la pertinence des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons chez une population de patients hospitalisés à l'hôpital du Bouscat

Thibaud Demeestere

► To cite this version:

Thibaud Demeestere. Analyse de la pertinence des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons chez une population de patients hospitalisés à l'hôpital du Bouscat. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02896652

HAL Id: dumas-02896652

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02896652v1>

Submitted on 10 Jul 2020

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

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

Thèse présentée pour l'obtention du
Diplôme d'état de DOCTEUR EN MEDECINE

**Analyse de la pertinence des prescriptions
des inhibiteurs de la pompe à protons chez
une population de patients hospitalisés à
l'hôpital du Bouscat.**

Présentée et soutenue publiquement à la faculté de Bordeaux le 23 Avril 2020

par Monsieur Thibaud DEMEESTERE,

Né le 20 juin 1989, à Croix.

Devant le jury composé de :

Président du jury :	Professeur JOSEPH Jean-Philippe
Rapporteur de thèse :	Professeur CASTERA Philippe
Directrice de thèse :	Docteur PESQUE Sophie
Autres membres :	Docteur MONTARIOL Yves Docteur ROUSSELOT Nicolas

Table des matières

1	Introduction	9
1.1	Histoire des antiacides	9
1.2	La pharmacopée des IPP	10
1.3	Caractéristiques des IPP et mécanismes d'action	11
1.4	Evolution de la consommation des IPP en France	11
1.5	Qui sont les prescripteurs d'IPP en France ?	12
1.6	Le coût journalier des traitements par IPP	12
1.7	Recommandations de bonnes pratiques de prescription selon l'Afssaps et de la HAS	13
1.8	Modalités de prescription par pathologies	14
1.8.1	La pathologie ulcéreuse	14
1.8.2	Le reflux gastro-œsophagien	14
1.8.3	L'Œsophagite	15
1.8.4	La situation de stress	15
1.8.5	L'hémorragie digestive haute	15
1.8.6	L'éradication d' <i>Helicobacter Pylori</i>	16
1.8.7	L'Association à l'aspirine faible dose (AFD)	16
1.8.8	La dyspepsie	16
1.8.9	Symptômes extra-digestifs isolés	17
1.8.10	La gastrite chronique	17
1.9	Place de la fibroscopie œsogastroduodénale	17
1.10	Des prescriptions hors recommandations ?	18
1.11	Les effets secondaires liés à la prise des IPP	19
1.11.1	Le risque d'infection digestive	20
1.11.2	La pullulation bactérienne du système digestif	20
1.11.3	L'infection à <i>Clostridium Difficile</i>	21
1.11.4	L'infection à <i>Campylobacter</i> et <i>Salmonella</i>	22
1.11.5	Le risque d'infection pulmonaire	22
1.11.6	Le risque d'infection chez le cirrhotique : L'infection spontanée du liquide d'ascite	23
1.11.7	Le risque d'encéphalopathie hépatique chez le cirrhotique	23
1.11.8	Le risque fracturaire	24
1.11.9	Le risque de carences multiples	26
1.11.10	Les complications rénales	28
1.11.11	La survenue d'hyponatrémie	29
1.11.12	La survenue de colite microscopique	30
1.11.13	La complication neuropsychiatrique : la survenue de démence	30
1.11.14	Les complications néoplasiques	31
1.11.15	Les interactions médicamenteuses	32
1.11.16	Le rebond acide à l'arrêt du traitement	33
1.11.17	Synthèse	34
1.12	Justifications et objectifs de l'étude	36

2	Matériel et méthode	37
2.1	Type d'étude	37
2.2	Population	37
2.2.1	Critère d'inclusion	37
2.2.2	Critères d'exclusion	37
2.3	Recueil des données	38
2.4	Analyse statistique des données	41
2.5	Mentions légales et éthiques	41
2.6	Recherches bibliographiques	41
3	Résultats :	42
3.1	Période et population d'étude	42
3.2	Caractéristiques sociodémographiques de la population	43
3.3	Motifs d'hospitalisation des patients inclus	43
3.4	Caractéristiques des traitements par IPP chez les patients inclus	44
3.5	Caractéristiques des endoscopies digestives hautes	45
3.6	Analyse des prescriptions	47
3.6.1	Répartition des prescriptions selon l'AMM	47
3.6.2	Analyse des prescriptions AMM	47
3.6.3	Analyse des prescriptions hors AMM	48
3.7	Effets secondaires observés	51
3.8	Caractéristiques des prescripteurs d'IPP	52
3.9	Résultats obtenus par l'interrogatoire du patient	53
3.9.1	Symptôme principal décrit par le patient	53
3.9.2	Connaissance de l'utilité du traitement	53
3.9.3	Attachement du patient au traitement	54
4	Discussion	56
4.1	Forces et limites de l'étude	56
4.1.1	Forces de l'étude	56
4.1.2	Limites de l'étude	57
4.2	Interprétation des résultats obtenus	58
4.2.1	Des IPP fréquemment prescrits	58
4.2.2	Attachement et niveau de connaissance	59
4.2.3	Interprétations des prescriptions hors AMM	59
4.2.4	Quels sont les facteurs propres aux prescripteurs « à risque » de prescriptions hors AMM ?	62
4.2.5	Manquements vis-à-vis des endoscopies digestives hautes	63
4.3	Réflexions vis-à-vis des effets secondaires décrits dans l'étude	63
4.4	Des pistes pour limiter la prescription d'IPP ?	64
5	Conclusion	67

Remerciements

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur JOSEPH Jean-Philippe,

Après avoir été membre du jury de mon Portfolio, c'est maintenant au tour de ma thèse. Merci de me faire l'honneur de la présider. Je vous remercie également pour l'intérêt que vous portez à mon travail, ainsi que pour tous les cours que vous nous avez dispensés durant l'internat.

Monsieur le Professeur CASTERA Philippe,

Vos remarques et votre aide depuis le début jusqu'à la fin de la réalisation de ce travail m'ont été d'une aide précieuse. C'était aussi avec le plus grand intérêt que j'ai bénéficié de vos enseignements. Veuillez voir dans ces remerciements l'expression de mon plus profond respect.

Au Docteur MONTARIOL Yves,

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, votre présence est un honneur pour moi. Merci aussi de nous avoir partagé vos riches expériences en cours.

Au Docteur ROUSSELOT Nicolas,

Merci beaucoup pour l'intérêt que vous portez à mon travail, d'être présent à la soutenance et d'avoir accepté de juger ma thèse.

Au Docteur PESQUE Sophie,

Merci infiniment Sophie d'avoir accepté de diriger ma thèse, pour ta disponibilité permanente, de m'avoir aidé, aiguillé et suivi tout au long de ce travail.

Merci également pour tout ce que tu m'as appris, avec Arabelle, Dominique et d'une manière plus générale avec toute l'équipe, lors de mon année passée au Bouscat. Ainsi que pour tous les moments de détente qu'on a partagés ensemble à l'extérieur. J'ai passé une super année, j'en garde d'excellents souvenirs ! Tu as été pour moi une super chef et une super directrice de thèse !

Aux proches, aux amis :

À **Lucile**, ma chérie, merci pour ton aide indispensable, pour tes relectures et tes bons conseils. Pour ton soutien permanent qui m'a donné le courage de finir ce travail. Mais aussi et surtout de me rendre heureux chaque jour.

À **mes parents**, c'est grâce à votre soutien indéfectible que j'ai réussi à aller au bout de ces longues années d'études. Vous m'avez permis de réaliser les études dont j'avais envie, merci pour votre confiance, d'avoir été là à chaque instant pour m'épauler et bien sûr pour profiter des innombrables moments de bonheurs partagés en famille. J'ai une chance énorme d'avoir des parents comme vous.

À **mon frère et mes sœurs**, Edouard, Victoire et Lulu, je suis fier et j'ai beaucoup de chance d'être votre frérot ! Et très fier également d'être le tonton de la jolie toute petite **Chloé**.

À **Mamie**, je t'admire pour ton dynamisme à tout épreuve ! Merci pour ton soutien et tes encouragements. Quelle chance nous avons d'avoir une grand-mère comme toi ! Une pensée toute particulière à **Bon Papa**. Ainsi qu'à **Alain**.

Une pensée également à **Mimi et Dad** qui auraient été, j'en suis sûr, fiers de voir leur petit fils présenter sa thèse.

À tous mes **oncles et tantes, cousins et cousines** et à ma **belle-famille**, certains pour m'avoir transmis la passion de la médecine, d'autres pour votre présence et votre soutien.

À mes très chers amis et mes co-internes, en particulier à **Michel** (merci pour ton aide dans ce travail et pour tout le reste mon Mich ;)) et **Irène, Hugo et Nirine, Perrine et Max, Cécile et Paul, Gauthier et Mari, Béné et Manu, Thomas, Zoé, Lucille, Robin, Benjamin, Camille, Pierre, Quitterie, Seb, Capucine, Jean, Gaëlle** Merci d'avoir été là, merci pour tous les moments de complicité qui ont forgés nos amitiés pour de bon.

À **Marion**, merci de m'avoir épaulé toutes ces dernières années, si j'en suis là c'est aussi grâce à toi.

À tous les « **chefs** » **hospitaliers** ou **médecin libéraux** et **personnel paramédical** que j'ai croisés durant mon parcours d'étudiant (externe puis interne), pour tout ce qu'ils m'ont appris durant cette dernière décennie. Par le partage de leurs expériences j'en ressort grandi et je l'espère un médecin accompli.

Liste des tables et figures

Table 1. Liste des IPP disponibles en France	10
Table 2. Liste des indications AMM des IPP	13
Table 3. Place des IPP dans le traitement de la maladie ulcéreuse	14
Table 4. Place des IPP dans le traitement du reflux gastro-œsophagien	14
Table 5. Place des IPP dans le traitement de l'œsophagite	15
Figure 1. Mécanismes impliqués dans le risque osseux des IPP	25
Table 6. Récapitulatif des effets secondaires	35
Figure 2. Schéma de l'étude	40
Figure 3. Diagramme de flux des patients inclus dans l'étude	42
Table 7. Description sociodémographique des utilisateurs d'IPP inclus	43
Table 8. Description des motifs d'hospitalisation de l'ensemble des patients inclus	44
Table 9. Description du traitement par IPP de l'ensemble des patients inclus	45
Table 10. Caractéristiques des endoscopies digestives hautes	46
Figure 4. Diagramme de répartition des prescriptions selon l'AMM	47
Table 11. Indications du traitement par IPP pour les prescriptions AMM	48
Table 12. Indications du traitement par IPP pour les prescriptions hors AMM	50
Table 13. Nombre d'effets secondaires chez les patients sous IPP depuis au moins 2 ans	51
Table 14. Liste des effets secondaires survenus chez les patients sous IPP depuis au moins 2ans	51
Table 15. Caractéristiques sociodémographiques et modes d'exercice des médecins généralistes prescripteurs d'IPP	52
Table 16. Liste des symptômes principaux traités par l'IPP	53
Figure 5. Diagramme de répartition du niveau de connaissance des patients vis-à-vis de l'utilité de leurs traitements	54
Figure 6. Diagramme de répartition du niveau d'attachement des patients à leurs traitements par IPP	54

Liste des annexes

Annexe 1. Déclaration à la CNIL_____	75
Annexe 2. Fiche de recueil de données (remplie par l'investigateur) _____	76
Annexe 3. Questionnaire patient / prescripteur _____	77
Annexe 4. Aperçu de la table des données Excel®, remplie des fiches patients (partie 1)____	78
Annexe 5. Aperçu de la table des données Excel®, remplie des fiches patients (partie 2)____	79
Annexe 6. Aperçu de la partie « analyse » du tableur Excel®_____	80
Annexe 7. Fiche HAS : Bon usage du médicament IPP chez l'adulte _____	81

Abréviations

AAP : Anti Agrégeant Plaquettaire
AC : Anticoagulant
AFD : Aspirine Faible Dose
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
Anti – H2 : Anti Histaminique H2
ATPase : Adénosine-Triphosphatase
CD : *Clostridium Difficile*
Cl- : ion Chlore
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
Cp : Comprimé
CPP : Comité de Protection des Personnes
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
EBO : Endobrachyœsophage
ECL : Enterochromaffine-Like Cells
EH : Encéphalopathie Hépatique
FI : Facteur Intrinsèque
FOGD : Fibroscopie Œso-Gastro-Duodénale
GD : Gastro-Duodénales
H+ : ion Hydrogène
HAS : Haute Autorité de Santé
HP : *Helicobacter Pylori*
IC : Intervalle de Confiance
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
K+ : ion potassium
NIA : Néphrite Interstitielle Aiguë
OR : Odd Ratio
PAP : Pompe À Protons
PTH : Parathormone
RGO : Reflux Gastro-Œsophagien
RS : Renouvellement Systématique
SIADH : Syndrome de Sécrétion Inappropriée d'Hormone Anti-Diurétique
UGD : Ulcère Gastro-Duodéal
VO : Varice Œsophagienne

1 Introduction

1.1 Histoire des antiacides

Les premières traces d'utilisation d'antiacides remontent au premier siècle après JC. En ce temps-là, on utilisait de la poudre de corail, une substance calcaire et basique permettant de faire remonter le pH gastrique.

Jusqu'à la fin des années 1970, en traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'ulcère, on conseillait au patient de réduire au maximum les apports en aliments acides et de suivre un régime lacté. Si l'ulcère persistait, on recourait à la chirurgie : vagotomie (le nerf vague étant le nerf responsable de la sécrétion acide) ou gastrectomie. Des interventions non sans risques et dont les séquelles post opératoires étaient importantes.

En 1977, ont été découverts les antihistaminiques H2 (anti-H2), premiers médicaments antiacides, révolutionnant alors la prise en charge de l'ulcère.

En 1982, *Marshall et Warren* ont découvert l'existence d'*Helicobacter Pylori* (HP), une bactérie responsable de 80% des ulcères gastroduodénaux. Cette découverte bouleversa la conception de la maladie ulcéreuse, décrite finalement comme une pathologie essentiellement infectieuse. Le traitement de choix de la maladie ulcéreuse à HP associe alors des antibiotiques et un antiacide.

C'est en 1987, que le laboratoire AstraZeneca commercialise le premier IPP sous le nom Mopral® (=oméprazole), son autorisation de mise sur le marché fut obtenue en avril 1987. Cette molécule reste à l'heure actuelle la plus prescrite de sa catégorie.

Au total, il existe actuellement deux classes de médicaments inhibant la production d'acide gastrique :

- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : dont l'action principale est une réduction prononcée, dose dépendante et de longue durée (18 à 24 heures) de la production d'acidité gastrique.
- Les antihistaminiques H2 : Dont l'utilisation a fortement diminuée depuis l'apparition des IPP, leur efficacité étant jugée moins constante.

Les IPP sont disponibles sans ordonnance « over the counter » depuis le 1^{er} juillet 2008. Cette facilité d'accès expose au risque de mésusage (les patients traitant en automédication, le symptôme « brûlure de l'estomac » ce qui retarde ainsi une prise en charge adaptée qui serait de rechercher la cause par la réalisation d'une fibroscopie œsogastroduodénale). Ces IPP en libre accès étant surtout adressés aux patients ayant un reflux gastro-œsophagien typique.

1.2 La pharmacopée des IPP

La classe pharmaceutique des IPP regroupe différentes molécules.

Table 1. Liste de IPP disponibles en France

DCI	Nom princeps	Pleine dose (mg/j)	Demi dose (mg/j)	Over The Counter
Esoméprazole	Inexium [®]	40	20	/
Lansoprazole	Lanzor [®] Ogast [®]	30	15	Ogastro [®]
Oméprazole	Mopral [®] Zoltum [®]	20	10	AntraPro [®] Mopralpro [®] Prilosec [®]
Pantoprazole	Eupantol [®] Inipomp [®]	40	20	Pantozol control [®] Pantoloc control [®] Pantogastric [®]
Rabéprazole	Pariet [®]	20	10	/

Il n'existe pas de différence significative en termes de tolérance ou d'efficacité entre les différents IPP disponibles [10].

Trois de ces molécules existent sous forme intraveineuse : l'esoméprazole, l'oméprazole et le pantoprazole.

1.3 Caractéristiques des IPP et mécanismes d'action

Les pompes à protons (PAP) sont des protéines présentes sur les cellules pariétales gastriques (mais aussi sur les ostéoclastes, les reins, le cerveau et le colon). Cette protéine est une ATPase qui remplit une fonction enzymatique et de transport d'ions.

À chaque cycle catalytique, la protéine transporte 1 à 2 ions hydrogènes (H^+) vers la lumière gastrique contre 1 à 2 ions potassium (K^+). Ce transport est électriquement neutre car couplé à un transport d'un ion chlore (Cl^-) à travers un autre canal. Le produit final du système est l'acide chlorhydrique (HCl).

L'IPP est absorbé au niveau de l'intestin grêle et c'est via la circulation sanguine qu'il parvient à l'ATPase, sur la face luminale du canalicule sécrétoire. Dans sa forme ionisée (activée par l'acidité du canalicule), il se lie de manière irréversible à l'ATPase (empêchant le transport membranaire de H^+ et donc la formation d'acide chlorhydrique dans la lumière gastrique).

La reprise de l'activité de l'ATPase nécessite la synthèse de nouvelles PAP (demi vie de renouvellement de l'ordre de 18 à 24h). D'où la durée d'inhibition acide d'environ 24h en cas de prise unique. Le plateau d'efficacité est atteint en 3 à 5 jours, les IPP ne sont pas de bons médicaments pour des prises ponctuelles (place des alginate et des anti H_2).

L'effet maximal en cas d'administration unique est obtenu lorsque la prise se fait avant le 1^{er} repas, les sécrétions acides sont ainsi réduites de 98% à des doses quotidiennes standards. Les IPP sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450 (demi-vie sanguine d'environ 2h).

Ils ont une action limitée sur les PAP extra-gastriques étant donné que la seule forme active dépend des conditions locales d'acidité (donc l'action est théoriquement limitée à l'environnement immédiat des canalicules sécrétoires gastriques).

1.4 Evolution de la consommation des IPP en France

Le volume de consommation n'a cessé d'augmenter jusqu'à aujourd'hui.

En 2006, les IPP occupaient le 3^{ème} rang des dépenses de l'Assurance Maladie [1] (1 milliard d'euros remboursés, parmi les 10 médicaments les plus remboursés on retrouvait 4 IPP). En moyenne, 23 comprimés d'IPP sont consommés par habitant et par an.

Le taux d'évolution moyen annuel des IPP de 2000 à 2011 était de +8,7% par an, le taux le plus important de toutes autres classes médicamenteuses [2]. Entre 2010 et 2015, en France, les ventes d'IPP ont augmentées d'environ 27%. Avec 67 millions de boîtes vendues en 2010 et 85 millions en 2015 [3]. La prescription d'IPP est croissante avec l'âge. Ils sont consommés au long cours dans 80% des cas par des sujets de plus de 50 ans [4].

1.5 Qui sont les prescripteurs d'IPP en France ?

Du fait de leur excellente tolérance à court et moyen terme, ils sont largement prescrits en ville par les médecins libéraux (4/5^{ème} des prescriptions) et en milieu hospitalier (1/5^{ème} des prescriptions).

Selon l'ANSM, en 2015 [3], les prescripteurs étaient des généralistes dans 87% des cas, suivis des gastro-entérologues puis des rhumatologues. En hospitalier, ces prescriptions étaient le plus souvent initiées avant l'entrée en hospitalisation et reconduites à la sortie sans aucune réévaluation.

1.6 Le coût journalier des traitements par IPP

Les IPP ont un tarif conventionné. En pharmacie de ville, une boîte de 28 comprimés (pleine ou demie-dose, toutes molécules confondues) est à 5,24 € auquel s'ajoute l'honoraire de dispensation de 1,02 € Le coût total par boîte, honoraire compris, est de 6,26 € [9]. Le coût journalier est de 21 centimes en cas de demi ou pleine dose et 42 centimes pour les doubles doses. Le taux de remboursement est de 65%.

1.7 Recommandations de bonnes pratiques de prescription selon l’Afssaps [10] et de la HAS [11]

Table 2. Liste des indications AMM des IPP

Indication AMM	Indication Hors AMM « pertinentes »	Non indications
-Traitement de l’ulcère gastrique et duodéal -Eradication d’ <i>Helicobacter Pylori</i> -Traitement symptomatique du RGO sans œsophagite -Traitement de l’œsophagite érosive par reflux -Si prise d’aspirine : prévention en cas d’antécédent d’hémorragie digestive ou de co prescription avec AINS -Si prise d’AINS : prévention si > 65 ans ou si facteurs de risque* -Syndrome de Zollinger-Ellison	-Prévention de l’ulcère de stress chez les sujets à risque** - Prévention des lésions GD sous corticoïdes chez les sujets à risque * -Traitement des manifestations atypiques du RGO -Effet anti-sécrétoire dans les grêles courts symptomatiques	-Dyspepsie fonctionnelle -Prévention de l’ulcère de stress chez les sujets non à risque -Prévention des lésions GD sous corticoïdes chez les sujets non à risque -Prévention des lésions GD sous AINS chez des patients non à risque -Prévention des lésions GD sous AFD chez des patients non à risque -Hypertension portale -Test thérapeutique en cas de douleurs abdominales aiguës

*Les facteurs de risque (AFSSAPS 2007, HAS 2009) sont : les antécédents d’ulcère gastro-duodéal ou de complication ulcéreuses ou l’association d’une AINS à :

- Un antiagrégant plaquettaire (notamment aspirine à faible dose et/ou clopidogrel)
- Un anticoagulant
- Un corticoïde

**Sujet en secteur de réanimation et soins intensifs ayant au moins l’un des facteurs de risque suivants : intubation avec ventilation mécanique dont la durée prévisible est supérieure à 48h ; présence de trouble de la coagulation (plaquettes < 50 000/mm³, INR > 1.5, TCA > 2.5N ; état de choc (cardiogénique, septique ou hypovolémique) ; insuffisance rénale aiguë ; coma neurologique.

1.8 Modalités de prescription par pathologies

1.8.1 La pathologie ulcéreuse

Table 3. Place des IPP dans le traitement de la maladie ulcéreuse

Type d'ulcère :	Indication IPP :
Duodéal non compliqué à HP	Trithérapie 7 jours (IPP pleine dose + bi-antibiothérapie)
Duodéal compliqué ou gastrique à HP	Trithérapie 7 jours puis 3 à 7 semaines d'IPP pleine dose
Duodéal, HP -, lié aux AINS	4 semaines
Gastrique, HP -, lié aux AINS	8 semaines
Duodéal, HP -, non lié AINS	4 semaines
Gastrique, HP -, non lié AINS	4 à 8 semaines, FOGD de contrôle.

Dans le cas de l'ulcère duodéal, non lié à *Helicobacter Pylori* (**HP**) ou aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (**AINS**), s'il a été compliqué, récidivant ou apparu dans un contexte de comorbidités sévères, il y a alors indication à IPP au long cours à dose minimale efficace. Ceci réduit la fréquence des récurrences ainsi que le risque hémorragique et de perforation.

Aucun IPP n'a l'AMM dans le traitement de prévention des rechutes de l'ulcère s'il est gastrique. A noter que les IPP ne doivent pas non plus être utilisés comme test diagnostique en cas de douleur abdominale, même épigastrique (grade A).

1.8.2 Le reflux gastro-œsophagien

Table 4. Place des IPP dans le traitement du reflux gastro-œsophagien

Symptômes :	Indication IPP :
Typiques et espacés (<1x/semaine)	Non (place des alginate, anti H2 ...)
Typiques et rapprochés (>1x/semaine)	Demi dose 4 semaines *
Rechute à l'arrêt des IPP	Dose minimale efficace en continue, ou traitement « à la demande ». FOGD recommandée.

*En cas d'inefficacité, indication à FOGD (accord professionnel).

1.8.3 L'Œsophagite

Table 5. Place des IPP dans le traitement de l'œsophagite

Degré de sévérité	Indication IPP :
Non sévère	Demi dose 4 semaines
Sévère	Pleine dose 8 semaines et FOGD de contrôle.

Dans le cas de la forme non sévère, en cas de rechutes fréquentes à l'arrêt du traitement, il y a alors indication à IPP au long cours à dose minimal efficace. Dans le cas de la forme sévère, indication à traitement IPP au long cours à dose minimale efficace, sans attendre la récurrence. En cas d'œsophagite associée à une hernie hiatale, il y a possibilité de laisser les IPP à demi dose, au long cours. La sténose peptique est également une indication à IPP au long cours. L'endobrachyœsophage (EBO) symptomatique ou associé à une œsophagite doit être traité. Dans l'EBO non symptomatique, l'IPP n'est pas indiqué, car il ne prévient pas la survenue de dysplasie et donc de cancer [12].

1.8.4 La situation de stress

Indication réservée aux sujets en secteur de réanimation et soins intensifs ayant au moins l'un des facteurs de risque suivants : intubation avec ventilation mécanique dont la durée prévisible est supérieure à 48h ; présence de trouble de la coagulation (plaquettes < 50 000/mm³, INR > 1.5, TCA > 2.5N ; état de choc (cardiogénique, septique ou hypovolémique) ; insuffisance rénale aiguë ; coma neurologique.

1.8.5 L'hémorragie digestive haute

Il n'existe pas d'argument suffisamment fort pour recommander l'utilisation des IPP avant l'endoscopie diagnostique et/ou thérapeutique lorsque celle-ci peut être réalisée dans les 24 premières heures.

On utilise les IPP dans le cas d'hémorragie ulcéreuse avec des signes endoscopiques de gravité (hémorragie en jet, vaisseau visible, caillot adhérent) par voie intraveineuse, les 48-72 premières heures, puis relais par voie orale pendant 8 semaines. En absence de signe de gravité à la fibroscopie, on utilisera la forme orale pleine dose pendant 8 semaines.

1.8.6 L'éradication d'*Helicobacter Pylori*

L'infection à *HP* provoque une gastrite chronique histologique [13], l'infection est le plus souvent asymptomatique. La prévalence d'infection est de 10 à 40% dans la population française.

Dans le cadre du traitement probabiliste deux protocoles sont possibles : 10 jours d'IPP dans le cadre de la quadrithérapie « avec bismuth » (bismuth + métronidazole + tétracycline + IPP) ou 14 jours en cas de quadrithérapie « concomitante » (amoxicilline + métronidazole + clarithromycine + IPP). Le rôle de l'IPP est celui de faire monter le pH gastrique pour favoriser l'action des antibiotiques.

1.8.7 L'Association à l'aspirine faible dose (AFD)

On note l'absence d'argument fort permettant de recommander l'association systématique AFD et IPP.

Les associations AFD / clopidogrel et AFD / Anti-vitamine K augmentent le risque digestif, mais n'y a pas de preuve d'efficacité suffisante pour prescrire des IPP prophylactiques en systématique dans ces situations.

En cas d'antécédent d'hémorragie digestive ou d'ulcère gastroduodéal avec nécessité de la poursuite de l'AFD, indication à la prise d'IPP au long cours (après recherche et traitement éventuel d'*HP*).

1.8.8 La dyspepsie

Correspond à l'ensemble des symptômes situés dans la partie haute de l'abdomen liés à la prise alimentaire, évoluant depuis au moins 3 mois. Les IPP ne sont ici pas indiqués.

La dyspepsie correspond à des états d'inconfort et de gêne épigastrique (plénitude gênante, satiété précoce, ballonnement épigastrique, nausée post prandiale, éructations ...). Les symptômes surviennent plus généralement en post prandial et empêchant parfois de terminer le repas. Les examens complémentaires, quand ils sont réalisés, ne retrouvent pas de lésions organiques pouvant expliquer les symptômes.

On recherchera alors des signes d'alarme qui motiveront la réalisation d'une endoscopie (dysphagie, vomissement, perte de poids, douleurs survenant la nuit, anémie et antécédent d'ulcère), à la recherche d'un diagnostic différentiel.

1.8.9 Symptômes extra-digestifs isolés

Dans l'état actuel des connaissances, les IPP n'ont pas d'AMM pour soulager les manifestations extra-digestives des RGO (symptômes ORL, toux chronique, asthme, douleur thoracique non cardiaque ...) en absence de lésion œsophagienne associée, sauf en cas de RGO documenté par pHmétrie.

1.8.10 La gastrite chronique

La gastrite chronique n'est pas symptomatique. Elle est le plus souvent liée à *HP*, lors de la mise en évidence d'une gastrite chronique sur des biopsies, ce résultat ne permet pas de tenir cette affection pour responsable des symptômes. Et elle n'est pas non plus une indication d'IPP au long cours. Le traitement consiste à l'éradication d'*HP* et en une surveillance endoscopique.

1.9 Place de la fibroscopie œsogastroduodénale

La prescription d'IPP ne peut se faire sans endoscopie préalable que dans 2 situations cliniques :

- Le RGO typique, au moins hebdomadaire chez un patient de moins de 60 ans, sans « signe d'alarme » (amaigrissement, dysphagie, hémorragie digestive ou anémie). Entre 50 et 60 ans, la réalisation d'une FOGD est recommandée en cas de facteur de risque néoplasique (tabac ou alcool).
- En prévention des lésions induites par les AINS chez les sujets de plus de 65 ans ou ayant des facteurs de risque (cf supra). Ainsi qu'en cas d'association AFD et antécédent d'UGD ou d'hémorragie digestive haute. Enfin, dans le cadre de la prévention de l'ulcère en réanimation.

Dans les autres circonstances, une FOGD avant prescription est nécessaire.

Selon la HAS, la FOGD est notamment indiquée dans le cas du RGO typique après 60 ans, du bilan de dysphagie, de la dyspepsie récente après 50 ans ou en cas de signe d'alarme, de l'anémie chronique par carence martiale ou associée à des signes digestifs, du saignement digestif aigu d'origine haute, du syndrome ulcéreux et en gériatrie, on rajoute également, le bilan d'anorexie.

1.10 Des prescriptions hors recommandations ?

Les IPP ont longtemps été considérés comme dénués de toute toxicité. De par leur spécificité d'action au niveau des pompes à protons gastriques, la sécurité d'emploi sur le court terme est assez bien établie. Ceci fait de l'IPP une molécule rassurante et facile à prescrire.

Bien que les recommandations de prescription soient bien établies, il semblerait que les prescriptions soient faites majoritairement hors AMM.

Selon certaines études observationnelles, menées dans des établissements hospitaliers français, seules 18 à 30 % des prescriptions étaient conformes aux indications AMM [5-6].

On peut citer une étude observationnelle italienne [7] ayant étudiée les prescriptions d'IPP reçues par les patients sortant d'hospitalisation, avec un suivi après le retour à domicile. L'objectif principal de cette étude était de savoir si le traitement avait été poursuivi ou non par leur médecin traitant.

Sur les 374 patients inclus, 68% des prescriptions étaient inappropriées. Elles l'étaient le plus souvent en prévention de la maladie ulcéreuse. Lorsque l'IPP a été introduit en secteur hospitalier, 72.6% des prescriptions étaient hors recommandations contre 58.7% des prescriptions faites en ambulatoire. Chez 177 patients ayant reçu un traitement prophylactique de l'ulcère de manière inappropriée, 56% sont sortis avec le traitement. La moitié d'entre eux ont continué le traitement à 3 mois, 30% ont arrêté le traitement sur l'avis de leur généraliste.

L'ANSM a démontré qu'en France en 2015 [3], en étudiant l'ensemble des prescriptions d'IPP sur l'année, que 16 millions de personnes, soit près d'un quart de la population, avait bénéficié d'au moins un remboursement par l'Assurance Maladie pour une délivrance d'IPP sur prescription médicale. La moitié d'entre eux avait aussi reçu un IPP l'année précédente. 59,1% des patients sous IPP étaient des femmes, l'âge moyen était de 50,7 ans.

Le traitement par IPP était le plus souvent initié en prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez des patients sans facteur de risque identifiable (pour 80% d'entre eux). L'étude montre également que seulement 8% des sujets âgés de plus de 65 ans présentant un RGO, avaient bénéficiés d'une endoscopie digestive haute.

Une étude rétrospective hospitalière australienne de *Naunton et al* [8] a mis en évidence un taux de prescription conforme aux recommandations de seulement 37.1%. Dans leur étude 53% des patients étaient sous IPP à l'admission à l'hôpital contre 91% à la sortie. L'oméprazole représentait à lui seul 92% des prescriptions. La durée moyenne de traitement par IPP était de 450 jours.

1.11 Les effets secondaires liés à la prise des IPP

« Si un médicament n'a pas d'effet secondaire, c'est qu'il n'a pas d'effet primaire. Il est illusoire de croire qu'un médicament efficace n'a pas d'effets secondaires »

Georges Peters (1920-2006), professeur de pharmacologie, FBM Lausanne

Certains sont bénins et relativement fréquents. Ils sont inscrits sur les monographies des molécules. Ils ont été décrits dans une étude anglaise de 2001, dont l'objectif était de les répertorier [14]. Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans les 3 cohortes étaient : la survenue de douleurs abdominales, de ballonnements, de diarrhées, de flatulences, de nausées, de vomissements et la survenue de céphalées.

Avec le recul des années d'utilisation des IPP, il existe de plus en plus d'études décrivant des effets indésirables émergents, plus ou moins controversés, liés à la prise quotidienne et au long cours d'IPP (le plus souvent après deux ans de traitement).

1.11.1 Le risque d'infection digestive

L'acidité gastrique, de par sa propriété bactéricide, est une barrière naturelle à la colonisation bactérienne de l'ensemble du tube digestif. Les IPP sont une cause d'altération de la flore microbienne intestinale. Le pH gastrique étant naturellement inférieur à 3. Lorsque le pH est inférieur à 4, alors 99% des bactéries sont détruites en moins de 30 minutes [15].

Une étude réalisée par l'équipe de *Theisen J et al* [16] montre que chez des patients souffrants de RGO, la prise quotidienne d'une pleine dose d'oméprazole durant 3 mois (par 30 patients contre 10 témoins n'ayant pas reçu d'IPP durant au moins 2 semaines) est responsable d'une prolifération bactérienne dans le liquide gastrique chez 37% des patients traités (correspond à > 1000 bactéries/ml de liquide gastrique analysé). Les espèces observées étant potentiellement pathogènes.

On retrouve par exemple la prolifération du *Streptocoque*, d'*Escherichia Coli*, du *Neisseria* ou encore de *Staphylocoque*.

Ce phénomène a été observé uniquement chez ceux dont le pH gastrique est >3.8, montrant bien le rôle fondamental de l'acidité dans la destruction bactérienne. Le risque de prolifération est significativement supérieur chez les patients sous traitement vis-à-vis de ceux n'ayant pas reçu d'IPP dans les 2 semaines qui précèdent le prélèvement de liquide gastrique. Le pH médian des patients ayant une prolifération bactérienne était de 5.3 (versus 2.6 pour ceux qui n'étaient pas sous IPP). Un seul des sujets non traités par IPP a eu une prolifération bactérienne, mais son pH gastrique, même sans traitement était particulièrement élevé à 5.7.

Partant de ce principe, des études se sont intéressées aux sur-risques infectieux.

1.11.2 La pullulation bactérienne du système digestif

Par des tests respiratoires au glucose et à l'hydrogène, on détecte un plus grand nombre de pullulations bactériennes chroniques de l'estomac, du duodénum et de l'intestin grêle chez les patients traités par IPP pour un RGO (OR 16 ; IC 95 % : 4.80-53) [18] par rapport à ceux qui ne le sont pas. Dans cette étude, sur 450 patients, la médiane de prise des IPP est de 36 mois.

On retrouve également, chez des sujets ayant des troubles fonctionnels intestinaux, un plus grand nombre de plaintes à type de ballonnements chez ceux sous IPP depuis au moins 3 mois, par rapport au groupe témoin.

1.11.3 L'infection à *Clostridium Difficile*

Il s'agit d'une bactérie gram positif, le germe le plus souvent responsable de diarrhées nosocomiales. Les facteurs d'infection à *CD* sont bien connus : la prise d'une antibiothérapie, l'âge supérieur à 65 ans et le grand nombre de comorbidités. Il s'agit d'une infection parfois sévère pouvant mener jusqu'au décès.

Elle serait favorisée, en cas de prise d'IPP, par la survie des formes végétatives (sensibles à l'acidité et pourraient être plus susceptibles de survivre et donc de coloniser le tractus digestif).

Sandra Dial et al [18] ont mis en évidence dans une étude cas-témoins, en étudiant les prescriptions enregistrées d'une large base de données anglaises (9 millions de patients), que la prise d'IPP dans les 3 mois était associée de manière significative à la survenue de colites pseudo membraneuses à *Clostridium Difficile* chez des patients ayant acquis l'infection en ambulatoire (OR 3.5 ; IC 95% : 2.3-5.2). Dans cette étude, l'évènement était défini par la prise orale de vancomycine (l'infection à *Clostridium Difficile* étant la seule indication de prise orale de vancomycine). L'utilisation des anti H2 n'était quant à elle pas associée à ce type d'infection.

Dans une étude rétrospective récente [19] sur une population pédiatrique de 124 enfants porteurs de *Clostridium Difficile*, les auteurs ont tenté de définir les facteurs prédictifs conditionnant la sévérité de l'infection à *Clostridium Difficile*.

Dans cette population, 75 enfants ont simplement été colonisés, 49 ont développé une colite symptomatique. L'étude montre que la prise d'IPP semble être un facteur indépendant de colite « sévère » avec complications à type d'iléus, de défaillance rénale, de saignement digestif ou de décès (OR ajusté : 7.25 ; 95% IC : 1.07-49.07).

1.11.4 L'infection à *Campylobacter* et *Salmonella*

Une nouvelle méta analyse [20] a sélectionné 9 études contrôlées. Elle montre une augmentation du risque d'infection à *Salmonella* (OR 4.84 ; IC 95% : 2.75-8.54) et d'infection à *Campylobacter* (OR 5.09 ; IC 95% : 3-8.64) chez les patients utilisateurs réguliers d'IPP. Ces deux bactéries étant elles aussi habituellement détruites par l'acidité gastrique.

1.11.5 Le risque d'infection pulmonaire

Il serait expliqué par la colonisation du tractus gastro-intestinal supérieur par des agents pathogènes issus de la cavité oro-pharyngée. C'est par des phénomènes de micro-aspirations de liquide gastrique, lors d'épisodes de reflux, alors enrichis en bactéries, que les voies respiratoires sont contaminées.

Par ailleurs, il existerait un effet délétère direct des IPP sur les leucocytes et sur les polynucléaires neutrophiles de l'arbre respiratoire en altérant leur fonctionnalité (inhibition de l'activité des *Natural Killers* et des lymphocytes T cytotoxiques).

[22] *Jan Zirk-Sadowski et al*, ont étudié la survenue de pneumopathies communautaires sur une population anglaise âgée de plus de 60 ans, issue du système de soins de santé primaire. Il semblerait que la survenue de pneumopathies soit significativement plus importante avec un pic vers la deuxième année de consommation d'IPP, par rapport à ceux qui n'en consomment pas (OR ajusté de 1.82 ; IC 95% 1.27 – 2.54).

D'après une méta-analyse récente de l'équipe de *Chic-Hunh Wang et al* [23], portant sur 58 études, il y aurait un sur risque de pneumopathies infectieuses de 43 % liées à la prise d'IPP (OR 1.43; IC 95% : 1.30–1.57). Ces résultats sont à relativiser de par l'hétérogénéité des études composant cette méta-analyse. De plus, les résultats dans la littérature restent malgré tout discordants [21].

1.11.6 Le risque d'infection chez le cirrhotique : L'infection spontanée du liquide d'ascite

Les IPP sont fréquemment prescrits chez le cirrhotique, l'indication n'est documentée que dans 47% des cas selon une étude américaine [24]. Ils IPP ne protègent pas du risque de saignement en lien avec l'hypertension portale [25], qu'il y ait présence de varices œsophagiennes ou celle d'une gastropathie d'hypertension portale.

Une des complications de la cirrhose avec présence d'ascite est l'infection du liquide d'ascite (ILA), par translocation bactérienne. Trois facteurs sont connus pour favoriser la translocation : l'augmentation de la perméabilité intestinale, les modifications de la flore intestinale et une baisse des défenses locales.

Selon une méta-analyse [26] (portant sur 8 études, 3815 patients), de par la modification de la flore intestinale, les patients cirrhotiques sous IPP ont trois fois plus de risque de développer une infection du liquide d'ascite (OR 3.15 ; IC 95% : 2,09-4.74). Alors que ceux sous anti-H2 n'ont pas montré de lien significatif avec le risque de survenue d'ILA.

1.11.7 Le risque d'encéphalopathie hépatique chez le cirrhotique

L'encéphalopathie hépatique (EH) est une complication sérieuse de la cirrhose. Elle est due à l'insuffisance hépatocellulaire et aux collatéralisations porto-systémiques induites par l'hypertension portale. Elle résulte de l'exposition du système nerveux central à des substances neurotoxiques (ammoniaque notamment), la fréquence est intimement liée à la présence de pullulation microbienne du tube digestif, de par l'activité uréase des bactéries coliques et le métabolisme de la glutamine par les bactéries de l'intestin grêle.

Par modification du microbiote intestinal, dans une étude cas-témoins [27], les cirrhotiques hospitalisés, sous IPP, s'exposeraient à un risque 3 fois plus important d'EH (OR 3.48 ; IC 95 % : 1.65-7.34), on note par ailleurs un effet dose.

1.11.8 Le risque fracturaire

La littérature rapporte des résultats discordants [28]. Alors que certaines études décrivent une absence d'association notamment sur des populations n'ayant pas d'autre facteur de risque osseux, des auteurs ont montré un sur-risque modeste et indépendant de fractures en cas de traitement par IPP chez ceux qui ont d'autres facteurs de risque d'ostéoporose associés.

Il existe plusieurs mécanismes décrits :

-La suppression acide pourrait entraîner des carences en calcium. L'acidité permettant l'ionisation des sels de calcium insolubles ingérés, une étape permettant l'absorption de celui-ci, ce qui entraîne une diminution de sa biodisponibilité. A noter que le rôle du pH dans l'absorption du calcium reste controversé, cette explication intuitive n'est pas clairement établie.

-Par ailleurs l'utilisation d'IPP engendre une hypergastrinémie (elle-même responsable d'une diminution de l'absorption du calcium), une hyperparathyroïdie et une diminution de l'absorption de la vitamine B12 (une vitamine nécessaire à l'activité ostéoblastique et donc à la formation osseuse).

Alors que certaines études expérimentales semblent montrer que les IPP diminueraient la résorption osseuse in vitro par inhibition des pompes à protons vacuolaires situées dans les ostéoclastes, en diminuant leur capacité à générer un milieu acide nécessaire à la résorption osseuse. Ce qui contre balancerait en partie les effets sus-décrits.

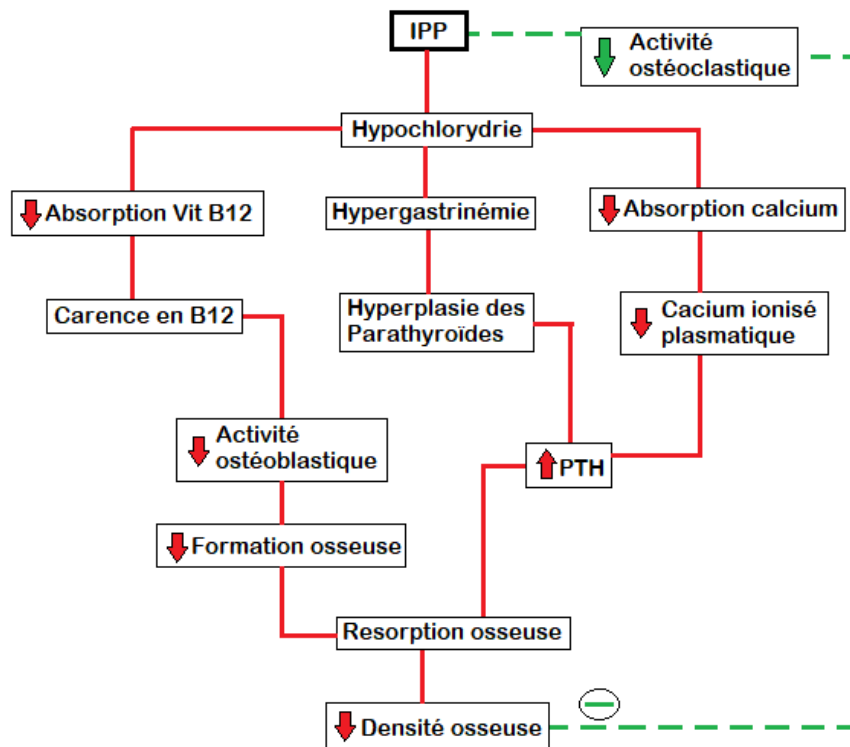


Figure 1. Mécanismes impliqués dans le risque osseux des IPP

Une méta-analyse [29] a poolé 5 études cas-contrôles, 3 études cas-contrôles nichées et 3 études de cohortes.

Les utilisateurs réguliers d'IPP s'exposent à une augmentation du risque de fracture de tous types de 30 % (OR 1.30 ; IC 95 % : 1.15-1.48) et de fracture de hanche de 34 % (OR 1.34; IC 95 % : 1.09-1.66). On note par ailleurs un effet dose.

Absence d'association significative pour les patients sous anti H2.

Au total, le risque osseux en cas de traitement pas IPP semble réel mais modeste mais peut aussi être lié à l'existence de facteurs confondants ayant échappés aux ajustements (les IPP pouvant être un marqueur de comorbidités associées à un plus grand risque osseux).

1.11.9 Le risque de carences multiples

1.11.9.1 En vitamine B12

Expliquée par trois mécanismes :

-Par la non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (haptocorrine). Dans l'alimentation, elle est complexée aux protéines alimentaires, se détachant sous l'action de l'acidité et des pepsines gastriques.

-La vitamine B12 se lie ensuite au facteur intrinsèque provenant des cellules pariétales gastriques. Le rôle du facteur intrinsèque est de la protéger du catabolisme des bactéries grêliques durant son long trajet jusqu'à son absorption dans l'iléon. Or, on l'a vu, les IPP sont responsables d'une pullulation microbienne du grêle, ce qui a pour effet d'augmenter la proportion de vitamine B12 catabolisée par les bactéries.

-Enfin, l'*oméprazole* pourrait diminuer la sécrétion de facteur intrinsèque.

La carence en vitamine B12 peut entraîner des troubles neurologiques, cognitifs irréversibles ou hématologiques (anémie macrocytaire notamment).

Lam JR. et al ont montré dans une étude cas-contrôle [30] que la prise d'IPP pendant 2 ans ou plus est associée de manière significative à la survenue de carence en B12 (OR 1.65 ; IC 95% : 1.58-1.73). Dans cette étude plus la quantité d'IPP consommée est importante plus l'association est forte.

Cette carence semble survenir plus volontiers chez les jeunes femmes.

1.11.9.2 En fer

Par diminution de l'absorption : le fer non hémique étant associé à des complexes alimentaires. L'acidité le réduit en fer « ferreux » soluble et absorbable. Les études sont contradictoires sur ce point.

Les mêmes auteurs sus cités, dans une étude cas–contrôle nord-américaine récente [31], ont analysé 77 046 patients ayant une carence martiale, après avoir sorti de l'étude les patients ayant d'autres causes possibles de carence en fer (ulcère gastrique, œsophagite, saignement digestif, ménorragie ...) et ceux prenant des traitements à risque de saignement digestif (antiagrégants plaquettaires et anti coagulants).

Ils ont montré une association significative et indépendante à la survenue de carence martiale lors de la prise d'IPP lorsque ceux-ci sont pris sur une durée supérieure à 2 ans (OR 2.49 ; IC 95 % : 2.35-2.64).

Cette association est ici décrite comme d'autant plus forte, encore une fois, chez les sujets jeunes et chez les femmes, avec des doses quotidiennes importantes d'IPP et plus volontiers chez les personnes ayant des stocks de fer bas ou des apports insuffisants. La carence se corrigeant à l'arrêt de l'IPP.

1.11.9.3 En magnésium

L'absorption du magnésium comprend une voie passive et un système de transport actif.

Son élimination est rénale. En cas de carence survenant sous IPP, l'excrétion urinaire du magnésium est abaissée, excluant de ce fait l'hypothèse d'une fuite urinaire.

Lors de l'utilisation d'IPP, la survenue de ce type de carence est liée à un problème d'absorption. Seule l'absorption active semble altérée. À priori liée à la modification du pH intestinal affectant l'enzyme du transporteur ou le canal lui-même. Les études sont encore une fois contradictoires. À noter que l'incidence des hypomagnésémies est probablement sous-estimée, du fait de la pauvreté des symptômes observés si celle-ci est légère ou modérée (seules les hypomagnésémies profondes sont symptomatiques).

Dans une étude prospective [32] on retrouvait une magnésémie stable chez des patients traités pendant 1 ans par IPP, on notait en revanche une diminution significative de la calcémie et une augmentation secondaire de la PTH. Pour rappel, les phénomènes sus-décrits expliquant en partie la fragilisation osseuse liée à la prise de ces traitements.

Dans une méta-analyse d'études observationnelles [33], le déficit en magnésium sous IPP semble plus fréquemment survenir chez les sujets âgés, ayant des troubles de malabsorption ou traités de façon concomitante par des médicaments également hypomagnésémiants (type *digoxine*, diurétiques...). Sous réserve d'un possible biais de sélection, les IPP sont décrits comme associés à ce type de carence (OR 1.43 ; IC 95 % : 1.08-1.88).

Les auteurs préconisent d'utiliser les IPP avec précaution chez les patients à risque d'hypomagnésémie et ceux ayant des pathologies cardiaques connues (le magnésium réduirait l'agrégation plaquettaire, ce qui préviendrait en partie la formation de caillots).

Certaines études ont relevé des cas d'hypomagnésémies sévères sous IPP [34] avec des symptômes présentés tels que la survenue de vomissements, tétanies, comas, arythmies, crampes, confusions, chutes ...

1.11.10 Les complications rénales

1.11.10.1 La néphrite interstitielle aiguë

La prise d'IPP favoriserait la survenue de néphrite interstitielle aiguë (NIA) [35], [36].

Une pathologie qui serait liée à une réaction idiosyncrasique ou à un mécanisme d'hypersensibilité. Elle est induite par des médicaments dans 70% des cas (notamment par les antibiotiques, les IPP et les AINS). La NIA est responsable de la survenue d'insuffisances rénales aiguës (secondaires à une inflammation du tissu interstitiel et des tubules rénaux) et de 10 à 15 % des insuffisances rénales chroniques (IRC). Le mécanisme serait lié à l'accumulation des métabolites des IPP au niveau des espaces interstitiels des tubules.

La survenue d'une NIA reste rare en cas de traitement par IPP, mais est probablement sous-estimée. Les signes cliniques sont aspécifiques (asthénie, « mal être », fièvre, nausée, myalgie, rash cutané ...). L'incidence serait de 1/12 500 patient/année.

Ce type de complication touche plus volontiers les sujets âgés (âge moyen de 78 ans) de sexe féminin, le plus souvent avec poly-médication et d'autres comorbidités. Le pronostic est bon dans la majorité des cas.

Le traitement consistant en l'arrêt de l'IPP et en l'administration d'une corticothérapie. Seulement moins de 10% des patients ont besoin d'une dialyse transitoire et rarement permanente.

1.11.10.2 L'insuffisance rénale chronique

Pour tenter de mettre en évidence la survenue d'insuffisance rénale chronique, tout en éliminant les cas d'insuffisance rénale aiguë, Xie Y *et al* [36] ont récemment conduit une étude longitudinale, de cohorte, sur 144 032 patients initialement non insuffisants rénaux, sous IPP ou anti H2. Sur 5 ans de suivi, ils décrivent un sur-risque d'apparition d'insuffisances rénales chroniques modérées (DFG <60ml/min) (HR 1.19 ; IC 95 % : 1.15-1.24) et d'insuffisances rénales sévères (DFG <30ml/min) (HR 1.22 ; IC 95 % : 1.18-1.26) avec l'utilisation d'IPP. Ils sont également associés de manière significative à une altération de plus de 50% de la fonction rénale (HR 1.30 ; IC 95 % : 1.15-1.48). Les patients sous anti-H2 n'ont pas eu d'augmentation du risque d'IRC.

Cette étude a montré le lien entre prise d'IPP et la survenue d'IRC, en excluant les cas d'insuffisance rénale aiguë. Il semblerait que la survenue d'insuffisance rénale liée à la prise d'IPP survienne dans 45% des cas selon un mode d'apparition aiguë et dans 55% des cas de manière plus progressive jusqu'à un stade d'IRC. Le mécanisme d'apparition de l'insuffisance rénale, lorsqu'elle n'est pas liée à une NIA, n'est pas actuellement identifié.

1.11.11 La survenue d'hyponatrémie

Par un mécanisme de SIADH, les IPP seraient responsables d'hyponatrémie, notamment chez les personnes de plus de 65 ans. Ce risque a été évalué dans une méta-analyse d'études observationnelles [37] regroupant 9 études portant sur 109 798 patients. Elle montre un risque de survenue d'hyponatrémie en cas de consommation d'IPP (OR 1.43 ; IC 95 % : 1.08-1.88).

1.11.12 La survenue de colite microscopique

Il s'agit d'une pathologie caractérisée par des diarrhées chroniques, son nom provenant du fait que l'aspect macroscopique de la muqueuse est normal à la coloscopie. Ce sont les biopsies, par l'analyse anatomopathologique, qui font le diagnostic.

Il existe une association forte entre la prise d'IPP et la survenue de colite microscopique [38] (qu'elle soit dite « colite lymphocytaire » ou « colite à collagène ») (OR 6.98 ; IC 95% : 6.45-7.55). En particulier avec le lansoprazole, mais ceci peut survenir avec n'importe lequel des IPP.

Ainsi, tout IPP introduit au cours des 6 mois précédant le début d'une diarrhée chronique, doit faire suspecter une colite microscopique. L'arrêt de l'IPP est le traitement étiologique, il permet une amélioration rapide de la diarrhée avec guérison ad integrum de la pathologie.

1.11.13 La complication neuropsychiatrique : la survenue de démence

Les protéines amyloïdes β en s'accumulant au niveau cérébral, s'agrègent en « plaques amyloïdes » et sont responsables de la mort neuronale observée dans la démence sénile (en particulier dans la maladie d'Alzheimer, la cause première de maladie neurodégénérative).

Chez la souris, une équipe [39] a montré que les IPP franchissent la barrière hémato-encéphalique et viennent bloquer les pompes à protons des cellules micro gliales cérébrales. Ces cellules ont pour fonction, de par l'acidité qu'elles produisent, de dégrader les plaques de protéines amyloïdes β . L'autre cause possible de survenue de démence serait liée à la carence en B12 induite par les IPP.

Les études montrent encore une fois des résultats qui se contredisent. L'une d'elles montre un sur risque de démence (HR 1.44 ; IC 95% : 1.36-1.52) [40] mais dans cette étude, les patients sous IPP ont davantage de comorbidités, ont plus fait d'AVC et ont des facteurs de risques cardio-vasculaires plus nombreux, connus pour favoriser la survenue de démence.

Une méta-analyse [41] portant sur 6 études de cohortes récentes (2015-2017) de bonne qualité, malgré une hétérogénéité importante, conclue à l'absence de lien statistiquement significatif entre la prise d'IPP et la survenue de démence.

1.11.14 Les complications néoplasiques

1.11.14.1 Le cancer de l'estomac

Deux mécanismes distincts sont décrits :

-La prise d'IPP augmenterait, en cas de co-infection par *Helicobacter Pylori*, la survenue d'une atrophie de la muqueuse gastrique, notamment en accélérant l'évolution de la gastrite chronique vers l'atrophie, un stade précancéreux [42].

-L'autre mécanisme serait lié à une hypergastrinémie induite par l'hypochlorhydrie, il n'y a ici pas d'atrophie. La gastrine, une hormone produite par les cellules antrales a un rôle trophique sur les cellules pariétales et entéro-chromaphiles gastriques (ECL). En cas de traitement IPP au long cours, on retrouve une hyperplasie des cellules entéro-chromaphiles chez 30% des sujets.

Il semble en effet exister un sur-risque de cancer gastrique sous IPP, même après éradication d'*HP* [43] (HR 2.44 ; IC 95% 1.42-4.20). Pour cela, les auteurs ont utilisé une population de patients ayant bénéficiés d'une éradication d'*Helicobacter Pylori*. Ils ont montré que l'utilisation d'IPP était associé au risque de survenue de cancer gastrique avec un risque augmentant avec la durée et la dose d'IPP consommée (les utilisateurs d'anti-H2 ne l'étaient pas).

Chez le rat l'hypergastrinémie induit une hyperplasie des cellules gastriques et à terme des tumeurs gastriques carcinoïdes. Chez l'homme, dans le syndrome de Zollinger-Ellison, il existe une hypergastrinémie pathologique, or cette pathologie est identifiée comme étant facteur de risque de tumeur carcinoïde gastrique.

Jianu et al [44] ont décrit deux cas de tumeurs carcinoïdes gastriques chez des patients ayant reçu des IPP au long cours pour un RGO (pendant 12 et 13 ans). On notait alors une élévation de la gastrine pendant le traitement par IPP (retour à la normale trois mois après l'arrêt du traitement). Il s'agissait de tumeurs bien différenciées avec hyperplasie des cellules ECL et absence d'atrophie. On observait aussi une disparition de l'hyperplasie des cellules ECL plusieurs mois après l'arrêt du traitement par IPP.

Par ailleurs, l'utilisation d'IPP peut être risquée lorsqu'ils sont utilisés pour le traitement empirique de symptômes aspécifiques, retardant parfois le diagnostic de cancer.

1.11.14.2 Le cancer du pancréas

Une étude suédoise [45], a montré que l'utilisation d'IPP au long cours, majore significativement le risque de développer une néoplasie pancréatique et notamment chez les patients de moins de 40 ans (HR 8.90 ; IC 95% 4.26-16.37). Ce phénomène serait lié encore une fois à l'hypergastrinémie induite par la prise d'IPP.

1.11.15 Les interactions médicamenteuses

Par deux mécanismes :

- Par modification du pH gastrique, altérant l'absorption des médicaments (certains antifongiques, certains antis rétroviraux pour le traitement du VIH et celui du midazolam)
- En affectant le métabolisme, par interaction avec les cytochromes P450 ce qui modifie la concentration plasmatique de certains médicaments (cas du clopidogrel, de la L-thyroxine, du diazepam, du citalopram, de la phénytoïne, de la coumadine et du methotrexate).

Cas du clopidogrel :

Plusieurs études ont montré que les IPP diminuent l'activité anti-agrégante du clopidogrel lorsqu'ils sont administrés de façon concomitante. Le clopidogrel est métabolisé par le cytochrome hépatique P450, le même qui est utilisé pour le métabolisme des IPP. Un phénomène compétitif se crée alors entre les deux molécules. Le clopidogrel a besoin de cette métabolisation car seul son métabolite est actif. Cet impact négatif des IPP a été confirmé, ex-vivo, par la réduction de l'indice de réactivité plaquettaire dans des essais randomisés en double aveugle [46].

Bien que les interactions avec le clopidogrel semblent biologiquement plausibles, pour autant, les résultats cliniques diffèrent vis-à-vis du risque d'événements cardio-vasculaires en cas de prise concomitante d'IPP et de clopidogrel. D'anciennes études ont montré une augmentation du risque, probablement lié au fait que les patients ayant un risque cardio-vasculaire élevé sont plus souvent sous IPP que les autres [47]. Les études les plus récentes [48] semblent montrer une absence d'augmentation du risque cardio-vasculaire en cas de prise de ces deux molécules par rapport à ceux qui ne prennent que le clopidogrel seul.

Il est de principe recommandé de prendre les deux médicaments de manière distincte à 12h d'intervalle l'un de l'autre : l'IPP le matin et l'AAP le soir.

1.11.16 Le rebond acide à l'arrêt du traitement

A l'arrêt du traitement, l'acidité gastrique est plus importante qu'avant traitement. Phénomène secondaire à l'hypergastrinémie, à l'augmentation de la densité des cellules pariétales et des cellules ECL et à une « up-regulation » de l'activité des pompes à protons. Cet effet semble être proportionnel à la dose et la durée du traitement.

Ainsi, certains auteurs conseillent un sevrage progressif de l'IPP dès lors qu'il est pris depuis au moins 2 mois. Cet effet semble persister jusqu'à 26 semaines après l'arrêt.

Une étude randomisée versus placebo [49] sur 118 personnes, recevant 8 semaines d'esomeprazole puis 4 semaines de placebo versus 12 semaines de placebo seul, a montré qu'à l'arrêt du traitement, le groupe ayant reçu l'IPP a significativement plus de dyspepsies et de RGO (44 % versus 15 % ; $p < 0,0001$) que celui qui est resté sous placebo.

1.11.17 Synthèse

Dans une étude de cohorte récente, publiée dans le *British Medical Journal* [50], en mars 2019, les auteurs ont tenté d'évaluer la mortalité de tout type en comparant deux groupes de vétérans américains. D'un côté, 160.000 patients qui ont pris des IPP sur une période allant de trois mois à deux ans ; de l'autre, 60.000 patients ayant reçu un traitement antihistaminique H2. Dans le groupe sous IPP, on dénombre 45 décès supplémentaires tous les 1000 patients par rapport au second groupe. Avec un lien significatif entre la prise d'IPP et le risque de survenue de décès d'une pathologie cardio-vasculaire (HR 1.25 ; IC 95 % : 1.10-1.44), d'une pathologie néoplasique (HR 1.41 ; IC 95 % : 1.00-2.15) ou génito-urinaire (HR 2.02 ; IC 95 % : 1.31-3.00). Absence de lien significatif entre la prise d'IPP et la survenue de décès par cause infectieuse ou parasitaire (HR 2.18 ; IC 95 % : 0.86-6.04).

Le tableau 6 propose un récapitulatif des effets secondaires des IPP.

Table 6. Récapitulatif des effets secondaires

Effets secondaires	Odds-Ratio
Pullulation microbienne du système digestif	OR 16 ; IC 95% : 4.80-53
Infection à <i>Clostridium Difficile</i>	OR 3.5 ; IC 95% : 2.3-5.2
Infection à <i>Campylobacter</i>	OR 5.09 ; IC 95% : 3-8.64
Infection à <i>Salmonella</i>	OR 4.84 ; IC 95% : 2.75-8.54
Pneumopathie bactérienne	OR 1.43 ; IC 95% : 1.30-1.57
Infection spontanée du liquide d'ascite	OR 3.15 ; IC 95% : 2,09-4.74
Encéphalopathie hépatique	OR 3.48 ; IC 95 % : 1.65-7.34
Fracture de tous types	OR 1.30 ; IC 95 % : 1.15-1.48
Fracture de hanche	OR 1.34 ; IC 95 % : 1.09-1.66
Carence en B12	OR 1.65 ; IC 95% : 1.58-1.73
Carence en fer	OR 2.49 ; IC 95 % : 2.35-2.64
Carence en magnésium	OR 1.43 ; IC 95 % : 1.08-1.88
Néphrite interstitielle aiguë	1/12 500 patient/année
Insuffisance rénale chronique modérée (DFG <60ml/min)	HR 1.19 ; IC 95 % : 1.15-1.24
Insuffisance rénale chronique sévère (DFG <30ml/min)	HR 1.22 ; IC 95 % : 1.18-1.26
Hyponatrémie	OR 1.43 ; IC 95 % : 1.08-1.88
Colite microscopique	OR 6.98 ; IC 95% : 6.45-7.55
Démence	HR 1.44 ; IC 95% : 1.36-1.52
Cancer de l'estomac	HR 2.44 ; IC 95% 1.42-4.20
Cancer du pancréas	HR 8.90 ; IC 95% 4.26-16.37
Interaction médicamenteuse	/
Rebond acide à l'arrêt du traitement	/

1.12 Justifications et objectifs de l'étude

Les études sus décrites montrent à la fois une fréquence importante de prescription des IPP dans la population générale (avec à priori une majorité de prescriptions faites hors recommandations) et la survenue hypothétique d'effets secondaires potentiellement graves et rattachables à la prise du traitement. Il nous a semblé intéressant d'étudier ces prescriptions, sur une population sélectionnée, si possible âgée, de par la fréquence de prescription plus importante et souvent au long cours, et par la grande sensibilité iatrogénique des sujets âgés. Selon nos observations quotidiennes, il semblerait que les patients hospitalisés à l'hôpital du Bouscat sont également souvent sous IPP et ce sans raison évidente.

Notre question de recherche est la suivante :

Comment expliquer les prescriptions hors recommandations d'IPP reçues par les patients hospitalisés à l'hôpital du Bouscat ?

En effet, c'est en étudiant ces prescriptions que des solutions adaptées pourront être proposées pour modérer ces prescriptions.

L'objectif principal de l'étude est de mettre en évidence, dans une population de patients hospitalisés à l'hôpital du Bouscat, des écarts de prescription des IPP aux recommandations HAS/ ASFFAPS et de tenter de les expliquer.

Les objectifs secondaires sont :

- Évaluer la proportion des patients sous IPP par rapport au total de l'ensemble des patients hospitalisés sur l'hôpital.
- Étudier les rapports qu'ont les patients vis-à-vis du médicament.
- Relever la survenue éventuelle d'effets secondaires potentiellement rattachables à la prise d'IPP au long cours (pour les patients sous traitement depuis au moins 2 ans).
- Identifier les éventuels facteurs propres aux prescripteurs qui semblent être « à risque » de prescriptions hors AMM (Age, sexe et mode d'exercice).

2 Matériel et méthode

2.1 Type d'étude

Pour répondre aux objectifs, nous avons décidé de réaliser une étude observationnelle, transversale, unicentrique couplée à une enquête d'opinion sur les pratiques.

2.2 Population

La population étudiée a été extraite de la patientèle hospitalisée à l'Hôpital Suburbain du Bouscat, issue de tous les services de l'hôpital :

- le service de médecine interne orientation addictologie, endocrinologie et diabétologie (rez-de-chaussée).
- le service de médecine interne orientation rhumatologie (1^{er} étage),
- le service de médecine interne orientation hépato-gastro-entérologie et cancérologie (2^{ème} étage).

2.2.1 Critère d'inclusion

L'unique critère d'inclusion a été la présence d'un IPP dans le traitement d'entrée de tout patient hospitalisé à l'Hôpital Suburbain du Bouscat, sur une période de 51 jours (du 10 au 30 décembre 2018 et du 7 janvier au 7 février 2019).

2.2.2 Critères d'exclusion

L'absence d'IPP sur le traitement habituel du patient a été un critère d'exclusion (les patients qui se sont vus prescrire un IPP lors de l'hospitalisation, même à leur entrée, n'ont pas été inclus).

L'absence ou l'impossibilité de réponse au questionnaire a également été un critère d'exclusion. C'est en particulier le cas pour les patients sortis contre avis médical avant que l'étude n'ait pu leur être proposée. Mais également les patients dont l'état de santé n'a pas permis de répondre au questionnaire (décès rapide suivant l'entrée en hospitalisation, état de conscience altéré...).

Enfin, le dernier critère d'exclusion c'était lorsque le patient n'a pas souhaité participer à l'étude.

A noter que les patients présentant des troubles cognitifs, même sévères, mais communicants, n'ont pas été exclus de l'étude. Le consentement a dans ce cas été recueilli auprès du patient dans la mesure du possible, sinon auprès de la personne de confiance du patient.

2.3 Recueil des données

Sur une période de 51 jours (du 10 au 30 décembre 2018 et du 7 janvier au 7 février 2019), les traitements d'entrée de tous les patients hospitalisés à l'hôpital du Bouscat ont été analysés. Ils étaient issus des ordonnances récentes apportées par les patients, ceux-ci ont ensuite été renseignés dans les dossiers informatisés des patients.

Si un IPP a figuré sur l'ordonnance d'entrée du patient, alors l'investigateur l'a rencontré afin de lui proposer d'intégrer l'étude. Après recueil du consentement du patient, une fiche numérotée est créée pour chaque patient (annexe 2). Cette dernière sera complétée par des données issues de sources diverses :

Premièrement, la fiche a été complétée par les données issues du dossier médical du patient avec :

- Les caractéristiques sociodémographiques du patient (âge, sexe).
- Le motif principal d'hospitalisation.
- Les données en lien avec les prescriptions des IPP (nom de la molécule prescrite en DCI, posologie de prescription et durée de prise du traitement).
- Le résultat de l'éventuelle fibroscopie œsogastroduodénale si elle a été réalisée. S'il était non disponible dans le dossier, il a été obtenu auprès des secrétariats des services ayant réalisé l'endoscopie ou sinon auprès du médecin traitant.
- La survenue éventuelle d'effets secondaires potentiellement liés à la prise d'IPP, survenus sur le temps de prise du traitement et lorsque celui-ci est pris sur une période supérieure à 2 ans.

Deuxièmement, par les données obtenues par un questionnaire simple, rapide, réalisé par l'investigateur unique, directement au lit du malade et sur lequel plusieurs items ont été étudiés (annexe 3). Il a été testé sur des patients sous IPP, hospitalisés à l'hôpital du Bouscat avant la période d'inclusion, ces patients n'ont pas été inclus. Il regroupe selon nous les points les plus intéressants à étudier :

- La connaissance de l'utilité de l'IPP : « connaissez-vous l'utilité ou le mode de fonctionnement de votre traitement ? ».
- La durée depuis laquelle le patient a pris le traitement : « depuis quand prenez-vous ce traitement ? » (Si le patient n'avait pas eu de réponse précise à cette question, ou hésitation, on a recueilli l'information auprès du médecin traitant).
- Ensuite, on a questionné le patient sur le symptôme principal qu'il pensait traiter par le traitement : « pour quel symptôme prenez-vous ce traitement ? ». Sans lui faire de proposition préalable afin de ne pas influencer sa réponse.
- On a évalué l'attachement du patient au traitement et son accord éventuel pour son arrêt : « Comment qualifieriez-vous votre niveau d'attachement à ce traitement : aucun, partiel ou important ? Si je vous le propose, seriez-vous d'accord pour arrêter ce traitement ? ».

Troisièmement, sont recueillies les caractéristiques du médecin prescripteur :

- L'âge (avec l'aide de la base de donnée du SUDOC, sur lequel l'âge des médecins peut être obtenu).
- Le mode d'exercice du praticien : Seul ou en groupe et analyse de la pratique : rurale, semi rurale ou urbaine (déterminée en fonction de la localisation géographique du cabinet).

Quatrièmement, nous nous sommes basés sur les recommandations officielles (Afssaps et HAS), afin de classer les prescriptions selon l'Autorisation de Mise sur le Marché : « AMM » et « hors AMM ». Il s'agit ici du critère de jugement principal.

Si l'indication du traitement était « hors AMM » ou était douteuse alors le médecin prescripteur a été contacté par téléphone, afin de mener une enquête complémentaire, pour préciser l'indication et recueillir les justifications de prescriptions. On l'a également interrogé sur les éventuelles tentatives d'arrêt du traitement.

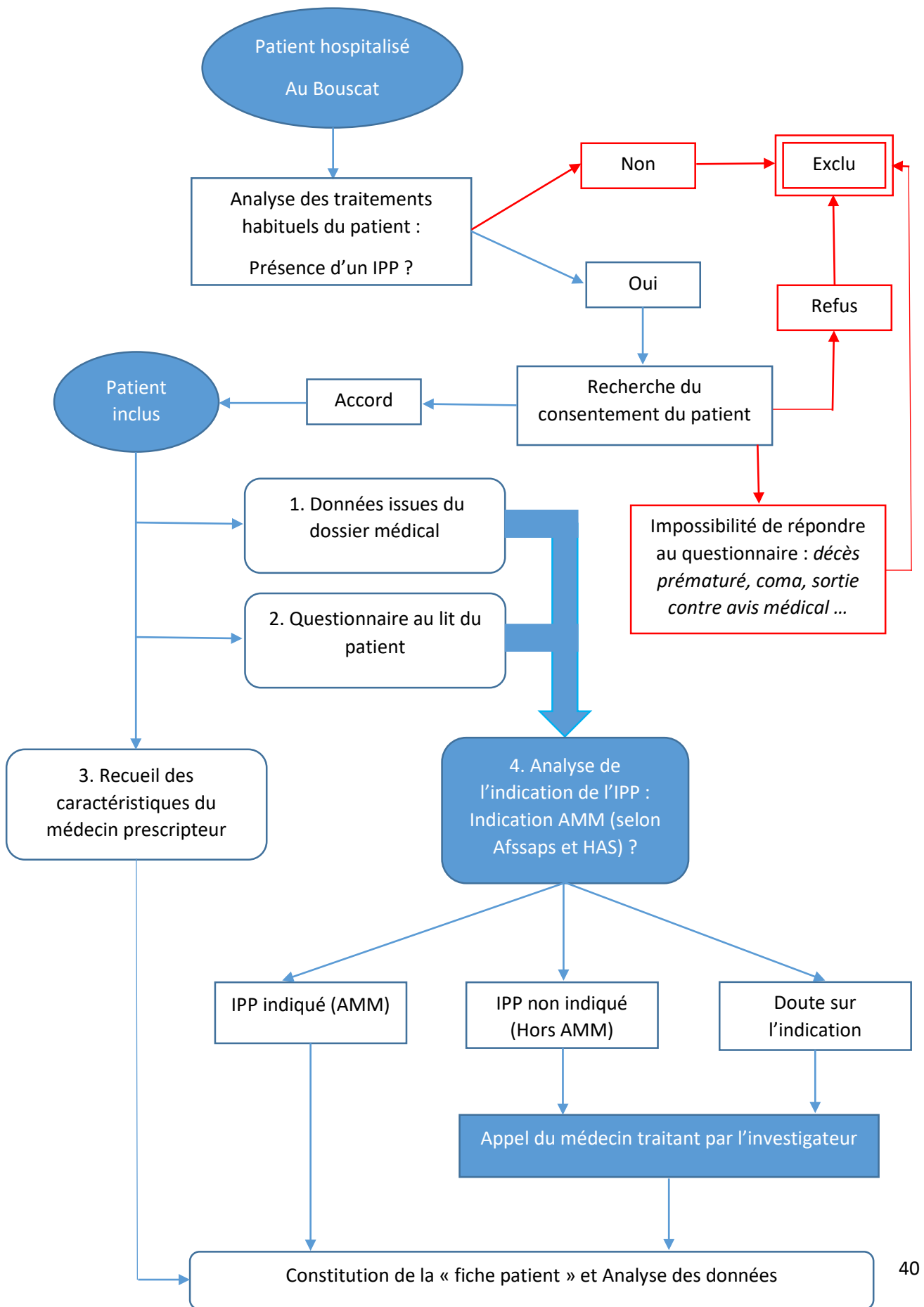


Figure 2. Schéma de l'étude

2.4 Analyse statistique des données

L'ensemble des fiches constituées ont été anonymisées, codées, puis retranscrites dans un tableur EXCEL® facilitant l'analyse et le croisement des données (annexe 4,5 et 6).

Il n'y a pas eu besoin de calculer le nombre de sujets nécessaires. Aucune recherche de significativité n'a été recherchée étant donné que notre étude est purement descriptive et observationnelle.

2.5 Mentions légales et éthiques

Sur le plan éthique, l'étude a reçu un avis favorable de la Commission Nationale de l'Information et des Libertés par la déclaration N° 2210285 v 0 (voir annexe 1).

Hors loi Jardé, l'étude n'a pas nécessité l'avis du Comité de Protection des Personnes (CCP).

2.6 Recherches bibliographiques

La bibliographie a été établie à l'aide des moteurs de recherche PubMed, de l'Environnement Numérique de Travail (ENT) du service commun de la documentation de l'Université de Bordeaux ainsi que via le moteur de recherche Babord+. Les mots clés recherchés, selon les termes MeSH, ont été : Proton Pump Inhibitors/inhibiteurs de la pompe à protons (et) adverse effects / effets secondaires (ou) Risk Assessment / évaluation des risques (ou) administration / Administration (ou) Prescription drug misuse / mésusage. Les recommandations HAS et AFSSAPS ont également été utiles à l'étude ainsi que les articles du site de l'Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie.

La liste des références bibliographiques a été réalisée à l'aide du logiciel Zotero® et classifiée selon la norme Vancouver.

3 Résultats :

3.1 Période et population d'étude

Sur une période de 51 jours (du 10 au 30 décembre 2018 et du 7 janvier au 7 février 2019), au sein des 3 services de l'hôpital, un total de 439 personnes ont été hospitalisées dont 192 « entrées sous IPP », ce qui représente 44% des hospitalisations. On en déduit qu'un peu plus de 3 patients hospitalisés chaque jour au sein de l'hôpital du Bouscat ont une prescription d'IPP en cours lors de leurs entrées en hospitalisation.

Parmi ces 192 patients, certains ont été hospitalisés à plusieurs reprises sur cette période et 5 patients ont été exclus de l'étude car le questionnaire n'a pas pu être rempli (2 n'ont pas souhaité participer à l'étude, 2 sont décédés dans les 24h suivant l'entrée et 1 est sorti prématurément contre avis médical). Ainsi, on arrive à un total de 172 patients pouvant être inclus dans cette étude.

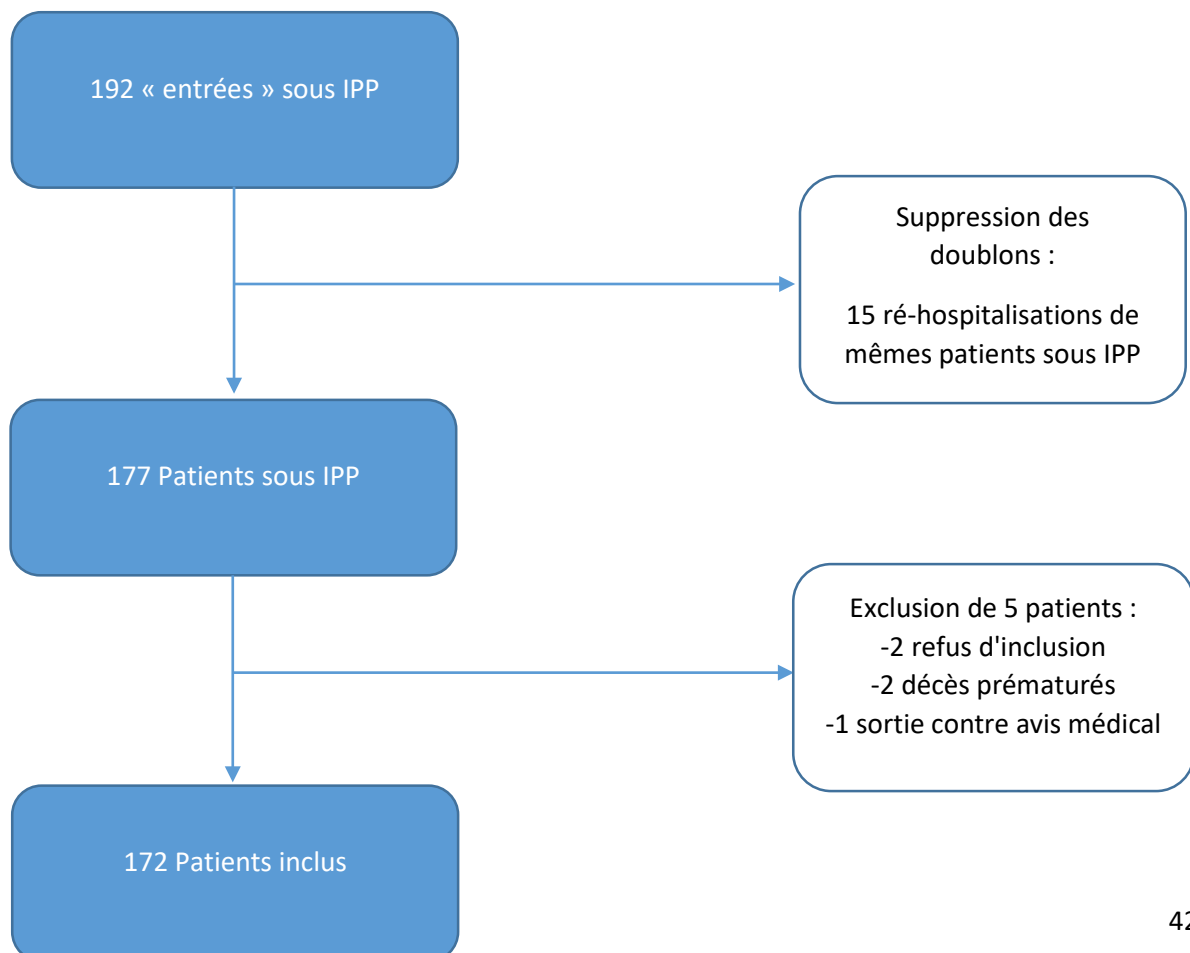


Figure 3. Diagramme de flux des patients inclus dans l'étude

3.2 Caractéristiques sociodémographiques de la population

Avec une moyenne d'âge de 72 ans, il s'agit d'une population plutôt âgée et majoritairement composée de femmes (62,2%) avec seulement 37,8% d'hommes (ratio de 1.65).

Table 7. Description sociodémographique des utilisateurs d'IPP inclus (n= 172)

Sexe	N	%
Hommes	65	37,8
Femmes	107	62,2
Âge	N	%
<i>Moyenne, écart-type</i>	<i>72,3 Ans</i>	<i>14,6 Ans</i>
0-30 ans	1	0,6
31-40 ans	3	1,7
41-50 ans	12	7,0
51-60 ans	18	10,5
61-70 ans	42	24,4
71-80 ans	36	20,9
81-90 ans	49	28,5
>90 ans	11	6,4

3.3 Motifs d'hospitalisation des patients inclus

Les motifs d'hospitalisation au sein de l'hôpital du Bouscat sont variés :

Une majorité de patients sont hospitalisés pour une pathologie rhumatologique ou pour une prise en charge de leur maladie diabétique (15,1% des inclus pour chacune). Suivis par les hospitalisations pour bilan endoscopique (12,8% des patients, pour exploration d'hématémèses, de rectorragies, d'anémies ferriprives...). Ensuite viennent les patients entrés pour sevrage d'une conduite addictive (11%) puis ceux pour bilan d'altération de l'état général (10,5%). Près de 10%, ont été hospitalisés pour une pathologie oncologique et/ou pour des soins palliatifs purs, 8,7% pour une pathologie infectieuse, 7% pour une cause hématologique. Enfin, un plus petit nombre pour une cause cardiaque, pour une pathologie hépatique ou neurologique

(respectivement 2,9%, 2,3% et 1,7% des patients). 5 patients inclus ont un motif autre* d'hospitalisation.

Table 8. Description des motifs d'hospitalisation de l'ensemble des patients inclus (n= 172)

Motifs d'hospitalisation	n	%
Diabétologie	26	15,1
Rhumatologie	26	15,1
Bilan endoscopique	22	12,8
Addictologie	19	11,0
Altération de l'état général	18	10,5
Oncologie et soins palliatifs	17	9,9
Infectiologie	15	8,7
Hématologie	12	7,0
Cardiologie	5	2,9
Hépatologie	4	2,3
Neurologie	3	1,7
Autres*	5	2,9

Dans *autres** on retrouve des patients hospitalisés pour : décompensation d'une pathologie psychiatrique, prise en charge de l'obésité, d'une myosite nécrosante auto-immune, d'une hypercalcémie maligne et pour exploration d'un épanchement pleural.

3.4 Caractéristiques des traitements par IPP chez les patients inclus

Les deux IPP les plus prescrits sont l'esoméprazole (40,7%) et le pantoprazole (32%). A eux deux ils représentent presque trois quart des prescriptions. Viennent ensuite l'oméprazole (14,5%), le lansoprazole (9,3%) et le rabéprazole (3,5%).

Les IPP dans l'étude sont prescrits à pleine dose pour 51,2% des patients, à demi-dose pour 37,8% d'entre eux. 8,7% ont une double dose et 2,3% sont entrés en hospitalisation avec un pousse seringue électrique d'IPP. La durée moyenne de prise des IPP est de 58 mois, la plupart des patients (79%) sont utilisateurs au long cours d'IPP, soit une prise supérieure à 6 mois. 13 patients prennent des IPP depuis plus de 10 ans.

Table 9. Description du traitement par IPP de l'ensemble des patients inclus (n= 172)

Molécules	N	%
Esoméprazole	70	40,7
Pantoprazole	55	32,0
Oméprazole	25	14,5
Lansoprazole	16	9,3
Rabéprazole	6	3,5
Posologie prescrite	N	%
Demie-dose	65	37,8
Pleine dose	88	51,2
Double dose	15	8,7
Pousse seringue Electrique	4	2,3
Durée de prescription	N	%
<i>Moyenne (mois), écart-type</i>	<i>58 Mois</i>	<i>54.6 Mois</i>
< 1 mois	21	12,2
1 à 2 mois	9	5,2
2 à 6 mois	6	3,5
6 mois à 2 ans	25	14,5
2 à 5 ans	53	30,8
5 à 10 ans	45	26,2
> 10 ans	13	7,6

3.5 Caractéristiques des endoscopies digestives hautes

Un peu plus de la moitié des patients ont réalisé une FOGD (53.5%).

Près d'un quart d'entre elles ne montrent aucune lésion macroscopiquement visible (27,2%). Pour le reste, la présence d'une œsophagite sans hernie hiatale est ici la pathologie la plus fréquemment observée (15,2%), suivie de la hernie hiatale sans œsophagite (10,9%) puis de l'ulcère gastroduodénal (10,9%), de la gastrite (6,5%), de l'endobrachyœsophage (5,4%), d'une pathologie néoplasique (5,4%) et de l'œsophagite avec hernie hiatale (4,3%). D'autres* pathologies sont observées, mais aucune d'elles en requièrent de traitement par IPP.

Table 10. Caractéristiques des endoscopies digestives hautes

FOGD	N (n= 172)	%
Réalisée	92	53,5
Non réalisée	80	46,5
Résultats des FOGD réalisées	N (n= 92)	%
Normale	25	27,2
Œsophagite sans hernie hiatale	14	15,2
Hernie hiatale sans Œsophagite	10	10,9
Ulcère gastroduodéal	10	10,9
Gastrite	6	6,5
Endobrachyœsophage	5	5,4
Néoplasie	5	5,4
Œsophagite avec hernie hiatale	4	4,3
Autres*	13	14,1

Dans *autres** on retrouve des gastrites en mosaïques, des varices œsophagiennes, des œsophagites candidosiques, un polype pédiculé bénin, une polypose glandulo-kystique et des angio-dysplasies duodénales.

3.6 Analyse des prescriptions

3.6.1 Répartition des prescriptions selon l'AMM

Les prescriptions sont qualifiées comme « AMM » dans 35% des cas et « hors AMM » pour 65% des prescriptions.

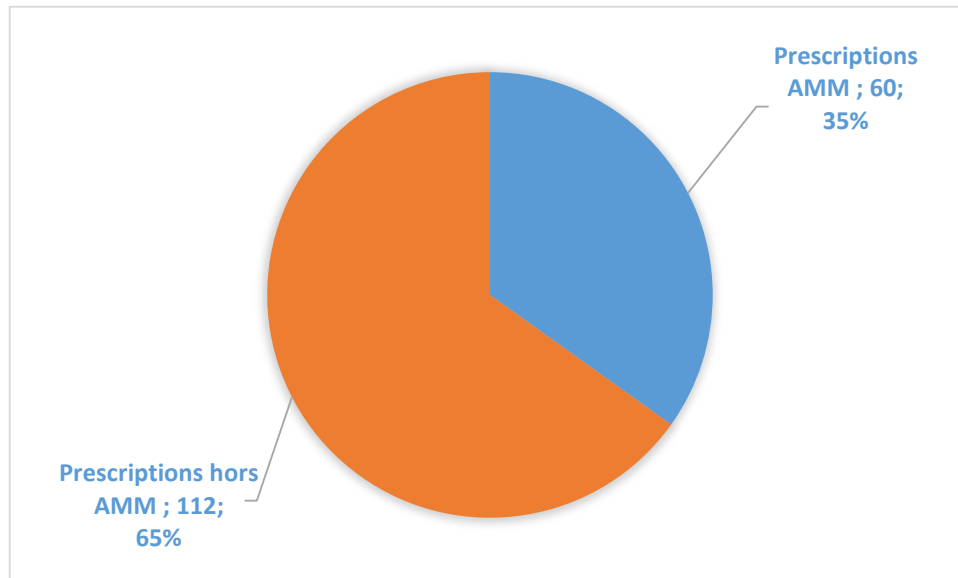


Figure 4. Diagramme de répartition des prescriptions selon l'AMM (n= 172)

3.6.2 Analyse des prescriptions AMM

- La majorité des prescriptions AMM (40%) sont indiquées en traitement du RGO récidivant (avec récurrence des symptômes de pyrosis dès l'arrêt du traitement), sans œsophagite (ou FOGD non encore faite).
- 21,7% des prescriptions AMM correspondent au traitement d'une œsophagite légère ou modérée (avec ou sans hernie hiatale, récidivante ou non) ou dans le cadre des œsophagites décrites comme sévères à l'endoscopie.
- Dans 10% des cas en traitement d'une pathologie ulcéreuse (gastrique ou duodénale).
- Pour 8,3%, en cas d'hémorragie digestive haute, lors de l'absence de possibilité de réaliser la FOGD dans les 24h premières heures. Chez un pourcentage identique de patients, la prescription se fait en association à la prise d'anti-agrégant plaquettaire ou d'anticoagulant avec antécédent d'hémorragie digestive et/ou d'ulcère gastroduodénal.

-La prévention des lésions gastroduodénales induites par les AINS chez les sujets à risque ainsi que les patients ayant un EBO symptomatique représentent chacun 5 % de la population AMM.
 -Enfin, une seule personne incluse est sous IPP dans le cadre d'une quadrithérapie bismuthée pour éradication d'*Helicobacter Pylori*.

Aucun patient n'était atteint d'un Syndrome de Zollinger-Ellison, la dernière indication AMM d'IPP. Une pathologie rare dont l'incidence annuelle ne dépasse pas 1 à 2 cas pour 1 000 000.

Table 11. Indications du traitement par IPP pour les prescriptions AMM (n=60)

Indications AMM	n	%
Traitement symptomatique du RGO récidivant	24	40,0
Traitement de l'œsophagite récidivante légère ou modérée ou de l'œsophagite sévère d'emblée	13	21,7
Traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal	6	10,0
Hémorragie digestive haute avec FOGD réalisée après les 24 premières heures	5	8,3
Antécédent d'hémorragie digestive et/ou d'ulcère et prise d'antiagrégant plaquettaire	5	8,3
Prévention des lésions gastroduodénales induites par les AINS chez les sujets à risque	3	5,0
EBO symptomatique	3	5,0
Eradication d' <i>Helicobacter Pylori</i>	1	1,7

3.6.3 Analyse des prescriptions hors AMM

Dans la population de patients ayant une prescription d'IPP hors AMM, le renouvellement systématique (RS) de l'IPP sur l'ordonnance est la principale cause retenue (37,5%).

C'est dans le détail, le cas de 18 patients ayant présenté un épisode de pyrosis, qui se voient alors prescrit sans tentative d'arrêt un IPP au long cours (FOGD non réalisée ou absence d'œsophagite).

Pour 14 patients, l'indication initiale n'est ni connue du médecin prescripteur, ni du patient lui-même. 6 patients reçoivent un IPP au long cours suite à la prise d'un traitement par AINS (pourtant suspendu). 2 prescriptions font suite à un antécédent d'ulcère sans facteur de risque de récurrence (ulcères gastriques à *HP* + éradiqué). Une personne ayant présenté une œsophagite légère, non symptomatique, s'est vu prescrire un IPP au long cours, une autre en traitement d'une gastrite à *HP* éradiqué.

Après les renouvellements systématiques, 15,2% des patients hors AMM sont sous IPP en prévention des lésions gastroduodénales en association à la prise d'un anti-agrégant plaquettaire ou d'un anticoagulant mais sans facteur de risque.

D'autres encore sont sous traitement pour des symptômes dyspeptiques (7,1%).

5,4% sont justifiées par une pression mise par le patient sur le médecin prescripteur qui se dit alors « forcé dans sa prescription ». Autant de patients sont sous IPP en prévention des lésions gastroduodénales dues à une corticothérapie systémique sans facteur de risque ou pour des épigastralgies sans réalisation de FOGD.

3,6 % des prescriptions sont en prévention du risque hémorragique en cas de néoplasie digestive haute ou en cas d'association triple d'anti-agrégant plaquettaire, anticoagulant et corticothérapie ou pour des symptômes extra-digestifs isolés (toux, asthme ...) sans RGO documenté par pHmétrie.

2,7% pour une hémorragie digestive sans possibilité de réalisation d'examens endoscopiques (du fait de lourdes comorbidités), ou pour des lésions d'hypertension portale (varices œsophagiennes, gastropathies d'hypertension portale ou ectasies vasculaires antrales) et en test thérapeutique sur les douleurs abdominales aspécifiques.

Pour 1,8% des patients, l'indication est celle d'une prévention des lésions gastroduodénales induites par les AINS chez les sujets non à risque.

Un patient pour prévention des lésions gastroduodénales dues à une corticothérapie systémique chez un sujet à risque.

Table 12. Indications du traitement par IPP pour les prescriptions hors AMM (n=112)

Indications hors AMM	N	%
Renouvellement systématique	42	37,5
- RS suite épisode de RGO, sans tentative d'arrêt	18	42,9
- Indication initiale inconnue	14	33,3
- RS suite prise ponctuelle d'AINS	6	14,3
- RS suite à un antécédent d'ulcère	2	4,8
- RS suite à un antécédent d'œsophagite	1	2,4
- RS suite à un antécédent de gastrite à HP éradiqué	1	2,4
Prévention des lésions gastroduodénales chez les patients sous AAP ou AC sans facteur de risque	17	15,2
Troubles fonctionnels intestinaux et dyspepsie	8	7,1
Pression mise par le patient	6	5,4
Prévention des lésions gastroduodénales dues à une corticothérapie systémique sans facteur de risque	6	5,4
Epigastralgie sans réalisation de FOGD	6	5,4
Association triple AAP + AC + corticothérapie	4	3,6
Néoplasie digestive haute hémorragique	4	3,6
Symptôme extra-digestif isolé	4	3,6
Hémorragie digestive sans possibilité d'examen endoscopique	3	2,7
Hypertension portale	3	2,7
Test thérapeutique sur douleur abdominale aspécifique	3	2,7
Prévention des lésions GD induites par les AINS chez les sujets non à risque	2	1,8
Prévention des lésions GD dues à une corticothérapie systémique chez des sujets à risque	1	0,9
Autres*	3	2,7

Les indications *autres** correspondent à : l'anémie ferriprive isolée, la présence d'angio-dysplasies et la douleur dans le cadre d'une pancréatite aiguë.

3.7 Effets secondaires observés

Chez les patients sous IPP depuis au moins 2 ans (n=120), une majorité d'entre eux (69,2%) ont présentés au moins un effet secondaire potentiellement rattachable à la prise d'IPP, ils sont 17,5% à en avoir présenté deux ou plus.

Table 13. Nombre d'effets secondaires chez les patients sous IPP depuis au moins 2 ans (n=120)

Nombre d'effets secondaires	n	%
aucun effet secondaire	37	30,8
au moins un effet secondaire	83	69,2
au moins deux effets secondaires	21	17,5

Parmi les effets secondaires les plus fréquents, on retrouve la survenue d'insuffisances rénales (n= 26), de pneumopathies infectieuses (n= 25), d'ostéoporoses fracturaires (n=21), de carences martiales (n= 18), de démences (n=13), celles de pathologies infectieuses digestives (n=10) et d'encéphalopathies hépatiques (n=7).

Table 14. Liste des effets secondaires survenus chez les patients sous IPP depuis au moins 2 ans

Effets secondaires potentiellement rattachables aux IPP	n
Insuffisance rénale	26
Pneumopathie infectieuse	25
Ostéoporose fracturaire	21
Carence martiale	18
Démence	13
Pathologie infectieuse digestive	10
Encéphalopathie Hépatique	7
Carence en magnésium	5
Carence en vitamine B12	4
Colite à <i>Clostridium Difficile</i>	3
Infection spontanée du liquide d'ascite	2
Hypocalcémie	1

3.8 Caractéristiques des prescripteurs d'IPP

Sur les 172 prescripteurs d'IPP, 150 d'entre eux sont des praticiens de médecine générale libéraux et 22 sont issus de prescripteurs hospitaliers.

L'âge moyen des prescripteurs libéraux est de 51 ans. Ils ont majoritairement une pratique urbaine (55,3%) et travaillent en groupe pour 63,3% d'entre eux.

Table 15. Caractéristiques sociodémographiques et modes d'exercice des médecins généralistes prescripteurs d'IPP (n=150)

Sexe	N	%
Hommes	100	66,7
Femmes	50	46,5
Age	N	%
<i>Moyenne, écart-type</i>	<i>51 Ans</i>	<i>9,5 Ans</i>
0-40 ans	28	18,7
40-50 ans	45	30,0
50-60 ans	52	34,7
> 60 ans	25	16,7
Lieu d'exercice	N	%
Urbain	83	55,3
Rural	36	24,0
Semi-rural	31	20,7
Mode d'exercice	N	%
Seul	55	36,7
En groupe	95	63,3

3.9 Résultats obtenus par l'interrogatoire du patient

3.9.1 Symptôme principal décrit par le patient

Lorsque l'on demande au patient, le symptôme principal qu'il traite par l'IPP, plus d'un sur deux (52,3%) déclare n'en traiter aucun. Sinon 29,7% prennent un IPP en traitement d'un pyrosis, 7,6% pour des épigastralgies, 4,1% pour des symptômes d'allure fonctionnelle, 3,5% pour une dyspepsie.

D'autres* symptômes sont plus rarement décrits.

Table 16. Liste des symptômes principaux traités par l'IPP (n=172)

Symptômes	N	%
Aucun	90	52,3
Pyrosis	51	29,7
Epigastralgie	13	7,6
TFI	7	4,1
Dyspepsie	6	3,5
Nausée/vomissement	2	1,2
Autres*	3	1,7

Dans *autres** on retrouve : toux, oppression thoracique, douleur des membres et céphalées.

3.9.2 Connaissance de l'utilité du traitement

Seuls 38% des patients ont été capables d'énoncer correctement, même de manière approximative, la bonne utilité du traitement. Une large majorité ne connaissent pas l'action de l'IPP pris quotidiennement et fournissent alors des explications incohérentes ou imprécises « pour digérer », « je le prends car je prends beaucoup de médicaments », « pour mes maux de tête », « pour le diabète » etc.

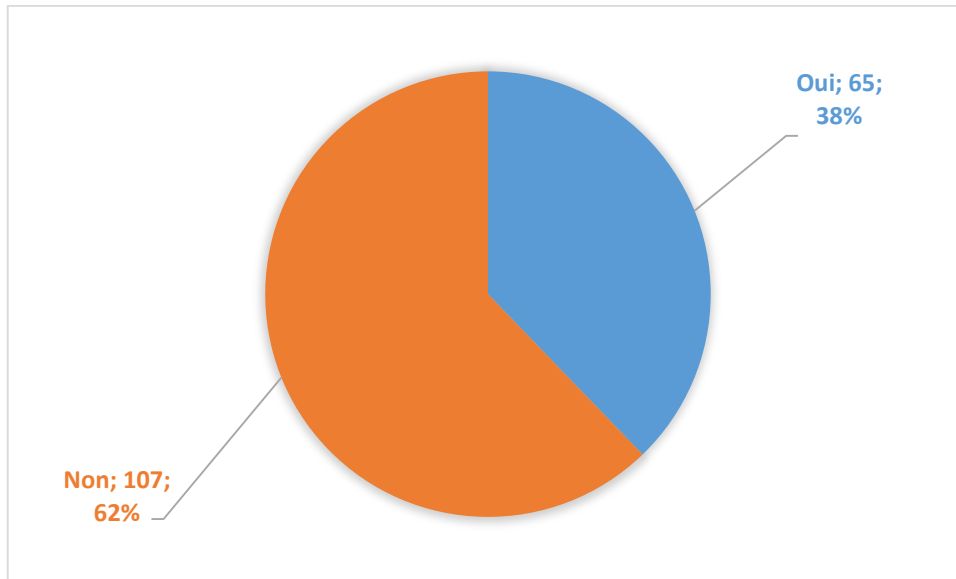


Figure 5. Diagramme de répartition du niveau de connaissance des patients vis-à-vis de l'utilité de leurs traitements (n=172)

3.9.3 Attachement du patient au traitement

65% des patients se déclarent comme n'ayant « aucun » attachement au traitement. 8% ont un attachement « partiel » et 27% considèrent ce traitement comme « important ».

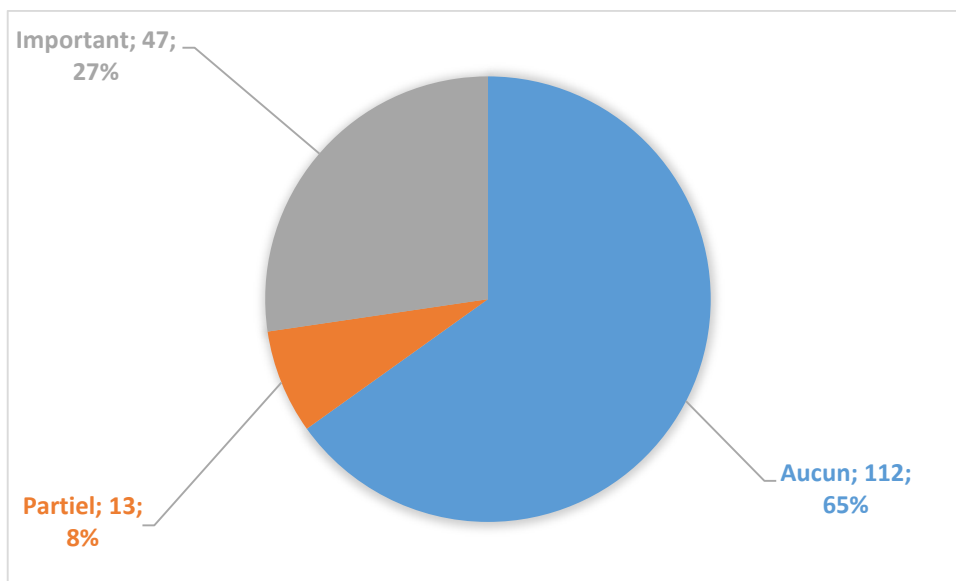


Figure 6. Diagramme de répartition du niveau d'attachement des patients à leurs traitements par IPP (n=172)

Dans le groupe hors AMM, ils sont 80 % à se dire d'accord pour un arrêt du traitement. Chez ceux qui sont d'accord, 82,1% d'entre eux le sont avant même d'avoir eu l'information que leur traitement est prescrit en dehors des recommandations.

Enfin, du côté des prescripteurs et pour 90 % des prescriptions hors AMM, les médecins contactés déclarent qu'ils n'ont à aucun moment essayé de suspendre le traitement.

4 Discussion

4.1 Forces et limites de l'étude

4.1.1 Forces de l'étude

En incluant l'ensemble des patients hospitalisés sous IPP, le biais de sélection reste limité. Les motifs d'hospitalisations sont variés. De plus l'âge moyen des médecins prescripteurs dans l'étude est de 51 ans, le même que l'on retrouve dans les données officielles françaises (selon l'Observatoire National de la Démographie des Professions de Santé l'âge moyen des médecins français est actuellement aussi de 51 ans). Les IPP sont prescrits dans notre étude par une majorité de généralistes, pour 150 des prescriptions contre 22 prescriptions hospitalières, ce qui représente 87% des prescriptions, un chiffre lui aussi étonnamment superposable et identique à l'étude de l'ANSM de 2015 [3]. Un ensemble de données qui vont dans le sens d'une bonne validité externe, à priori, de l'étude.

L'étude s'intéresse à un grand nombre de paramètres complémentaires sur une même population. Elle comporte un nombre important de patients âgés, lesquels sont les premiers à recevoir un traitement au long cours et donc potentiellement ceux pour qui le risque d'une prescription hors AMM est maximal (les indications d'une prescription au long cours d'IPP étant finalement assez limitées). Il s'agit donc d'une population adaptée lorsque l'on souhaite étudier les raisons de prescription hors recommandations.

Les médecins ont été joints un par un, par entretien téléphonique, pour recueillir les raisons de prescriptions, directement et sans intermédiaire. Sur les 150 prescriptions d'IPP par les médecins libéraux, 105 sont classés « hors AMM ». Pour 5 prescriptions, le médecin n'a pas pu être joint par téléphone, les raisons de prescriptions ont alors été données par le patient et/ou l'entourage.

172 inclus est un nombre intéressant, augmentant la force de l'étude. Ils ont tous été interrogés selon un questionnaire standardisé. L'impact des 5 personnes exclues est négligeable. Les interrogatoires ont été menés par un investigateur unique, limitant les biais de classement.

Les données ont été traitées par informatique, via le logiciel EXCEL®, évitant les erreurs de calcul.

4.1.2 Limites de l'étude

Cette étude de par son caractère monocentrique, n'est représentative que de la population hospitalisée au sein de l'hôpital du Bouscat, faite de patients avec de nombreux antécédents et âgée.

De par son caractère rétrospectif il existe forcément des biais de rappel : les données collectées auprès des patients et des médecins sont des événements passés. Il n'est souvent pas possible d'affirmer l'exactitude des données recueillies qui restent parfois approximatives.

Par exemple, sur la durée moyenne de prescription des IPP. Il s'agit de données recueillies pour certaines auprès de données informatiques fiables, parfois sur les déclarations approximatives des médecins prescripteurs et sinon auprès des patients (risque de biais de déclaration). Par ailleurs, cette étude ne prend pas en compte le mode de prise : continu ou à la demande. Bien que la majorité des patients semblent prendre le traitement en continu, ce biais majeure nécessairement la durée moyenne de prise du traitement.

Les données recueillies auprès du médecin prescripteur ont été collectées par téléphone. Tous n'avaient pas nécessairement les informations nécessaires sous les yeux (quelques cas d'appels durant les visites ...). Ceci majore les cas « d'indications initiales inconnues » et est à risque d'erreurs pour les autres raisons de prescription avancées.

Concernant les effets secondaires, tous ceux décrits dans les études sus-citées, n'ont pas tous été recherchés pour chaque inclusion. C'est le cas par exemple de la carence en magnésium, qui n'apparaît alors pas systématiquement dans les antécédents du patient (considérée comme un antécédent trop bénin pour l'être). Par ailleurs, le dosage de la magnésémie n'est pas fréquemment réalisé (les hypomagnésémies symptomatiques et les indications du dosage sont rares), il existe donc possiblement des cas d'hypomagnésémies non diagnostiqués. De plus, les effets secondaires n'ont été répertoriés que chez les patients sous IPP depuis au moins 2 ans, car dans les études, la plupart surviennent après ce délai. Mais il en existe sans doute d'autres survenus plus précocement. L'ensemble de ces éléments sous-estiment probablement la survenue des effets secondaires.

4.2 Interprétation des résultats obtenus

4.2.1 Des IPP fréquemment prescrits

La prescription fréquente des IPP dans la population, représentant 44% des prescriptions à l'hôpital du Bouscat, en fait l'une des classes pharmaceutiques les plus prescrites. Ces résultats vont dans le même sens que celui de l'étude de l'ANSM 2015, objectivant une nouvelle fois, que ce traitement est massivement prescrit dans la population générale et plus volontiers encore chez les patients âgés. L'ésoméprazole est ici l'IPP le plus prescrit (40.7% contre 44% dans l'étude menée par l'ANSM).

La durée moyenne de prescription des IPP est ici de 58 mois, ce qui semble important. C'est lié à l'âge globalement élevé de la population. Or la prescription d'IPP est croissante avec l'âge et ils sont consommés au long cours dans 80% des cas par des sujets de plus de 50 ans [4]. Mais aussi peut être, on l'a vu, à des biais de déclaration, qui génèrent une surestimation de la durée moyenne de prise du traitement.

A noter que dans l'étude les femmes sont majoritaires à 62,2%, ce qui ne signifie pas nécessairement une fréquence de prescription plus importante chez la femme. Elles sont juste plus nombreuses dans les tranches d'âge les plus élevées. Selon les données de l'INSEE [62] en 2019, on compte chez les plus de 75 ans en France 3 799 143 femmes pour 2 419 705, soit 63% de femmes pour 37% d'hommes, des données encore une fois comparables à celle de notre étude.

Bien que le coût journalier par patient reste faible, lors des dernières journées Francophones d'hépatologie-gastroentérologie et d'oncologie digestive (JFHOD) de mars 2019, d'après le Dr Philippe Tuppin, épidémiologiste à la Caisse nationale d'Assurance Maladie, le montant des remboursements des médicaments gastro-intestinaux est estimé autour de 800 millions d'euros par an, avec une part notable des prescriptions d'IPP.

A l'échelle de cette petite population du Bouscat, si l'on considère l'ensemble des prescriptions hors AMM d'IPP, le coût total sur toutes les durées de prescription s'élèverait à 45 000 euros.

4.2.2 Attachement et niveau de connaissance

Ce que montre aussi l'étude, c'est que si on se pose sur les ordonnances des patients on arrive à arrêter la plupart des IPP. Ce que nous avons réussi à faire la plupart du temps aisément à l'hôpital. Finalement la majorité des patients ne se montrent que peu réticents à l'arrêt du traitement, lorsque l'on prend le temps d'expliquer au patient l'absence d'indication. Ils sont 80% à se dire d'accord à l'arrêt du traitement. Pour 65 % d'entre eux, ils disent n'avoir « aucun » attachement au traitement, la réponse du patient étant souvent : « si mon médecin m'inscrit ce traitement sur l'ordonnance, c'est que je dois le prendre ».

Les entretiens mettent en évidence un niveau de connaissance de leur traitement assez moyen (62% n'ont pas connaissance dans l'utilité de leur traitement). Ceci peut s'expliquer de plusieurs façons : par le fait que dans de nombreux cas le patient est sous traitement depuis plusieurs années et n'a plus le souvenir des explications dont il avait pu bénéficier. Cela peut s'expliquer aussi par le fait que certains n'ont pas reçu une information suffisante de la part du prescripteur. Enfin, il faut noter que le questionnaire est également proposé aux patients déments, ce qui dégrade aussi le niveau de connaissance global des patients vis-à-vis de leur traitement ainsi que le nombre de réponses « aucun » au symptôme principal traité. Mais il nous semblait intéressant d'intégrer ces patients afin d'étudier leurs prescriptions, d'autant plus que la prise d'IPP au long cours serait associée à la survenue de démence.

4.2.3 Interprétations des prescriptions hors AMM

L'objectif principal était de mettre en évidence, chez cette population de patients hospitalisés, des écarts de prescriptions des IPP aux recommandations actuelles.

On l'a vu dans l'étude, une large majorité des prescriptions sont faites hors AMM (65%). Ces résultats vont dans le même sens que ceux des études suscitées [5,6,7 et 8]. Ces écarts de prescriptions, hors AMM, peuvent être classés selon nous de trois manières : « Non justifiés », « discutables » et « pertinents ».

4.2.3.1 *Ecart de prescriptions dits « non justifiés »*

-Lors de renouvellements systématiques avec indication initiale inconnue du patient et du prescripteur, ce qui est le cas pour 14 patients. Ici, le prescripteur joint par téléphone était dans l'incapacité de nous expliquer les raisons de prescription. Le patient nous déclarant ne pas se souvenir non plus de l'information reçue quant à la prescription initiale.

-Les cas de prolongations systématiques après une prise pourtant interrompue d'AINS (n=6).

-Lors de prescriptions au long cours pour une pathologie dont la durée du traitement est pourtant bien définie (n=4). Les médecins nous expliquant alors que c'est la crainte de la récurrence qui motive la prescription.

-Nombreux cas de patients sous IPP au long cours après un premier épisode banal de RGO sans jamais de tentative d'arrêt (n=18).

-Lorsque le prescripteur justifie le traitement par une pression mise par le patient (n= 6), il se dit alors conscient de l'absence d'utilité du traitement mais explique la trop forte adhésion des patients au traitement rendant son interruption complexe (indications initiales variées).

-Lors de l'association AINS et IPP chez des patients non à risque de lésions gastroduodénales (n=2)

Ici il existe des origines multifactorielles à ce type de mésusage : quelques cas de négligences, méconnaissances des recommandations, renouvellements automatiques des prescriptions d'un traitement considéré par beaucoup comme très efficace et dotés d'une faible toxicité. Et parfois manque de réévaluation du traitement.

Dans ce groupe, nombreux sont les patients à avoir répondu « aucun » à la question du symptôme traité. On peut également se poser la question de l'intérêt de la poursuite du traitement pour les patients non soulagés.

4.2.3.2 *Ecarts de prescriptions dits « discutables »*

-lors de la prévention des lésions gastroduodénales chez des patients sous anti-agrégant plaquettaire, anticoagulant, corticothérapie ou association de plusieurs de ces thérapeutiques (n=27). Les prescripteurs expliquent alors leurs craintes de survenue de phénomènes hémorragiques sur des ulcères ou des œsophagites méconnus, notamment chez cette patientèle âgée non ou peu symptomatique.

-En cas d'hypertension portale, ils pensent alors pouvoir limiter le risque « d'érosions » par d'éventuels reflux gastriques sur les varices œsophagiennes de leurs patients (n=3). Ce qui pourrait favoriser, selon eux, la très redoutée rupture de varices.

-Lors de tests thérapeutiques, dans le cadre de troubles d'allure fonctionnelle, de douleurs abdominales aiguës, d'épigastalgies ou de symptômes extra-digestifs isolés (n=21). Les prescripteurs nous expliquent alors tenter une prise d'IPP sur une courte durée, ce qui permet d'incriminer empiriquement une pathologie gastro-duodénale comme responsable de la symptomatologie. Et c'est dans un second temps qu'ils adressent le patient au spécialiste adapté notamment en cas d'efficacité du traitement.

Ces types de prescriptions sont expliqués en partie par l'isolement de certains prescripteurs, avec un accès aux soins parfois difficile. Ils s'avouent alors un peu démunis vis-à-vis de patients symptomatiques en demande d'une solution rapide.

Par ailleurs, certains nous partagent des expériences et observations personnelles malheureuses concernant la prise en charge de ces pathologies, entraînant à ces occasions une modification des pratiques, quitte à dévier des recommandations officielles.

4.2.3.3 *Ecarts de prescriptions dits « pertinents »*

-En cas de lésions néoplasiques digestives hautes œsophagiennes, gastriques ou duodénales (n=4) pour lesquelles l'acidité gastrique pourrait favoriser la survenue de phénomènes hémorragiques.

-En cas d'hémorragies digestives et lorsque que l'on est dans l'impossibilité de réaliser un examen endoscopique, du fait d'un état trop précaire du patient (n=3).

Dans ces cas très spécifiques, le rapport bénéfice risque de ces prescriptions d'IPP nous semblent favorable. De par l'espérance de vie souvent courte de ces patients (la plupart des effets secondaires n'apparaissant qu'après plusieurs années), pour lequel la prise d'un IPP peut potentiellement limiter le risque hémorragique.

4.2.4 Quels sont les facteurs propres aux prescripteurs « à risque » de prescriptions hors AMM ?

C'est chez les médecins de plus de 50 ans que l'on retrouve le plus de prescriptions hors AMM (72% des prescriptions). Un peu moins fréquentes chez les médecins de moins de 50 ans (65%). On pourrait l'expliquer par le fait que les médecins plus jeunes prescrivent davantage en suivant des recommandations plus fraîchement acquises lors de leurs études.

Dans notre étude, les prescripteurs ruraux ou semi ruraux prescrivent proportionnellement plus hors AMM (70%) que les prescripteurs hospitaliers ou urbains (62% de prescriptions hors AMM). Une donnée supplémentaire pour renforcer l'hypothèse que l'isolement de certains médecins favorise la prescription hors AMM.

Ici, les hommes prescrivent proportionnellement plus AMM que les femmes (35% de prescriptions AMM pour les hommes contre 28% de prescriptions AMM des médecins femmes). Cette donnée peut s'expliquer par le fait que 54% des femmes de l'étude ont une pratique rurale ou semi-rurale alors qu'ils ne sont que 40% chez les hommes à pratiquer la médecine dans ces milieux plus isolés.

A noter que ces réflexions obtenues vis à vis des pratiques de prescriptions sont fragiles (nombreux biais, peu de puissance ...) et sont certainement non significatives. Elles auraient nécessité une analyse multivariée donc l'intérêt serait de toute façon discutable de par la fragilité de ces données.

4.2.5 Manquements vis-à-vis des endoscopies digestives hautes

L'étude montre également un nombre important de non réalisations de FOGD pourtant indiquées.

On dénombre 38 sujets de plus de 60 ans présentant un pyrosis, or 16 d'entre eux n'ont pas réalisé de FOGD. On sait que plus l'âge est avancé, plus le risque d'œsophagite est sévère, le diagnostic est plus souvent tardif [51] avec moins de pyrosis typiques et moins de douleurs en cas d'œsophagites. Chez les moins de 60 ans, 4 patients souffrants de RGO récidivants dès l'arrêt des IPP et 2 patients souffrants d'épigastralgies n'ont pas eu de fibroscopies pourtant recommandées.

Même si la plupart reviennent ici normales (27.2% des cas) le risque de méconnaissance d'une pathologie organique (œsophagite, endobrachyœsophage, sténose peptique, pathologie ulcéreuse ou même néoplasique...) n'est pas non plus négligeable. Pour la plupart de ces pathologies, le traitement diffère d'une prise isolée d'IPP.

En dehors des quelques cas de négligences, ou de méconnaissances des recommandations, nombreux sont les prescripteurs à nous expliquer leurs difficultés à amener le patient à consulter un spécialiste en gastro-entérologie pour réaliser ces explorations : difficulté pour faire accepter l'examen au patient (manque de disponibilité, crainte de cet examen vécu par beaucoup comme invasif...) et par des difficultés d'accès aux examens (délais de consultation...).

4.3 Réflexions vis-à-vis des effets secondaires décrits dans l'étude

La balance bénéfice-risque de tout traitement par IPP doit être considérée à l'introduction et être évaluée régulièrement au cours du suivi. Pour rappel, pour 90% des prescriptions hors AMM, les prescripteurs n'ont pas tenté l'arrêt du traitement. Il faut dire que pour une majorité d'entre eux, la prescription était alors justifiée.

Lorsque l'IPP est indiqué et correctement prescrit, le bénéfice du traitement est de loin supérieur aux risques potentiels et il n'est pas légitime d'envisager son arrêt dans le but d'éviter d'éventuels effets indésirables. En cas d'indication avérée du traitement par IPP, il n'y a actuellement aucune preuve scientifique suffisante pour imposer des stratégies spécifiques afin de limiter la survenue et l'intensité de leurs effets indésirables potentiels. Absence de consensus vis-à-vis des mesures préventives en cas de prescription au long cours.

Dans l'étude, 69,2% des patients ont présenté un ou plusieurs effets secondaires potentiellement rattachables à la prise d'IPP. Bien que la liste des effets secondaires soit longue, le niveau de preuve d'association aux effets secondaires est faible. En partie à cause de biais méthodologiques observés dans les études observationnelles, notamment dans le cas des études rétrospectives. Le risque individuel de survenue d'effet secondaire reste faible, de plus il faut garder à l'esprit qu'une corrélation ne prouve pas une causalité, seule une étude contrôlée randomisée peut permettre de prouver un lien de causalité. Mais ce lien statistique n'est pas à négliger pour autant.

Par exemple, l'effet secondaire le plus décrit dans cette étude est l'insuffisance rénale. Or dans cette population, les patients ont des comorbidités parfois lourdes (hypertension, diabète ...) dont on peut penser que l'impact sur la fonction rénale est certainement bien plus significatif que celui de la prise quotidienne des IPP.

Pour une prescription inappropriée, la survenue du moindre effet secondaire devient problématique en raison de l'absence de bénéfice attendu par le traitement. Cette utilisation massive est potentiellement à risque en raison de la survenue possible d'effets indésirables. En particulier chez les patients âgés, souvent fragilisés dans un contexte de polypathologie et de polymédication, ou dans le cas de traitements au long cours.

4.4 Des pistes pour limiter la prescription d'IPP ?

On l'a vu dans l'étude, qu'ils soient dans le cadre de l'AMM ou non, la majorité des IPP sont prescrits en traitement du RGO symptomatique ou de l'œsophagite par reflux (pour un total de 59 patients).

Or il existe des conseils hygiéno-diététiques efficaces [52], visant à soulager les symptômes du reflux, ils peuvent permettre de diminuer ou même de se passer de certaines prescriptions d'IPP. L'obésité et la prise de poids (sans surpoids) sont des facteurs majeurs connus pour favoriser ce type de pathologies. L'augmentation de la pression abdominale contribue aux remontées acides. Le tabac et l'alcool sont également souvent cités comme des facteurs aggravants.

Partant de ces constats, des règles hygiéno-diététiques pour limiter le RGO doivent être expliquées aux patients. Il convient d'éviter les repas trop gras et trop abondants, lutter contre la prise de poids, d'éviter les aliments identifiés comme pouvant générer les épisodes de pyrosis (vin blanc, etc.), éviter de se coucher trop précocement après la fin du repas et y associer des mesures posturales avec une surélévation de la tête de 45°.

Et c'est dans un second temps que la réponse médicamenteuse doit être proposée, toujours en association aux consignes sus-citées. Si l'IPP est indiqué, sa réévaluation se doit d'être régulière avec tentative de sevrage. L'indication chirurgicale reste rare, uniquement chez des patients jeunes sans lourde comorbidité, présentant un RGO compliqué d'œsophagite et de sténose peptique ou d'une volumineuse hernie hiatale.

Concernant la sur prescription des IPP post pathologie ulcéreuse, elle est probablement due à une surévaluation du risque de récurrence par le médecin prescripteur. Une formation des médecins généralistes concernant le risque de récurrence pourrait permettre de réduire ces prescriptions.

Dans le cas des co-prescription IPP/AINS, *Murthy et al* [33] ont montré dans une étude que la connaissance par les médecins généralistes du niveau de risque de complications en cas de prise d'AINS influençait la prescription des IPP. Parmi les médecins généralistes qui surévaluaient le risque de complications, 73,6% prescrivait un traitement préventif. Alors que seulement 47,2% des médecins qui évaluaient correctement le risque de complications prescrivait un traitement préventif, ($p < 0.001$). Surestimer le risque de complications majorerait donc les prescriptions de traitements gastroprotecteurs chez les patients sous AINS.

De manière plus générale, il convient pour chaque prescription d'IPP, comme tout autre médicament, d'évaluer la balance bénéfice/risque à son administration et elle se doit d'être réévaluée régulièrement. Il faut rappeler que le médecin reste le seul responsable de ses prescriptions (et se doit de ne pas céder aux pressions de quiconque) et a le droit de prescrire même hors recommandations s'il estime que la prescription se justifie.

Les recommandations HAS/AFSSAPS sont à connaître par tout prescripteur pour bien prescrire. Il faudrait par l'intermédiaire de formations spécifiques, réactualiser les connaissances des prescripteurs (information vis-à-vis des effets secondaires potentiels, préciser les règles hygiéno-diététiques, rediffuser par des communiqués dédiés les recommandations HAS et AFSSAPS). Développer les conciliations médicamenteuses, une réorganisation des formations médicales continues, des mesures incitant à adhérer à des groupes de pairs, la mise en place d'évaluations des pratiques professionnelles en ambulatoire et réalisation de campagnes de sensibilisation de proximité.

Il est également important de souligner le peu d'études ayant évalué l'importance des taux de non prescription d'IPP en cas d'indications reconnues. Effectivement, une sous prescription existe également, notamment en co-prescription avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'aspirine chez les sujets considérés comme étant à risque de lésions muqueuses gastroduodénales. Une étude de cohorte de *Targownik et Al* [55] ont démontré que parmi les patients sous aspirine, 71% avaient un autre facteur de risque de complication ulcéreuse. Parmi eux seulement 23% avaient un traitement préventif par IPP. Et chez les patients ayant un antécédent d'ulcère, seulement 56% avaient un traitement préventif par IPP. Ici le traitement gastro-protecteur était largement sous prescrit.

5 Conclusion

Les IPP sont largement prescrits dans la population générale et le sont encore d'avantage chez les patients âgés. Au Bouscat, on dénombre près d'un patient sur deux sous IPP à l'entrée en hospitalisation. Bien que les indications soient clairement définies par les autorités sanitaires, l'étude montre un nombre important de prescriptions hors AMM. Elles se révèlent être plus ou moins justifiées par les prescripteurs.

Les recommandations HAS/AFSSAPS sont des lignes directrices qu'il convient de suivre mais aussi d'adapter au cas par cas. Les prescripteurs nous expliquent avant tout que la médecine générale reste une médecine centrée sur le patient, bien que les recommandations soient importantes à connaître, les prescriptions sont guidées aussi par les expériences personnelles et de la situation particulière rencontrée avec chaque patient. La prescription personnalisée, en fonction du contexte, quitte à sortir du cadre étroit des recommandations, peut parfois se justifier.

Néanmoins, il existe une surprescription évidente d'IPP. Nombreuses sont les pistes pour tenter d'améliorer la situation. L'optimisation du réseau de soins, pourrait permettre un meilleur accès aux endoscopies et ainsi de mieux indiquer le cas échéant la prise d'IPP. La réévaluation systématique du traitement peut permettre aux prescripteurs d'en interrompre certains et on l'a vu, dans la grande majorité des cas les patients ne se montrent que peu réticents à cela.

L'étude montre aussi la survenue fréquente d'effets secondaires, bien que le niveau d'association demeure faible. Le fait d'apporter aux prescripteurs la connaissance des effets secondaires, peut permettre de mieux les prévenir, mieux les détecter et les prendre en charge ainsi de façon plus précoce. La prescription raisonnée, reste le meilleur rempart à la iatrogénie.

D'une manière plus globale, la prescription massive des IPP pousse la réflexion vis-à-vis de notre mode de vie actuel : par la sédentarisation de la population, on observe une augmentation des cas d'obésité et par la modification de nos habitudes alimentaires, on note l'émergence des pathologies dites « fonctionnelles ». Comme le « syndrome de l'intestin irritable » et la « dyspepsie fonctionnelle » touchant 16 à 26% de la population [53].

Bien que la physiopathologie ne soit pas clairement établie, ces pathologies seraient en rapport avec des troubles de la motricité digestive, une hypersensibilité viscérale à la distension, une modification du microbiote intestinal, volontiers aggravées par la constipation, l'intoxication tabagique et par l'exposition régulière à des événements stressants. Dans ces pathologies, on retrouve fréquemment un retentissement sur le haut appareil digestif, se manifestant par la survenue de reflux, de nausées, d'un inconfort digestif haut... ce qui explique en partie la popularité des traitements par IPP.

La lutte contre la sédentarité, la malnutrition et l'obésité représente donc un enjeu majeur de santé publique. En effet leur prise en charge apporterait sur les pathologies fonctionnelles digestives une efficacité plus durable qu'une simple prescription « palliative » d'IPP. Sans compter le bénéfice en terme de prévention des maladies cardio-vasculaires, du diabète et de cette longue liste de pathologies attribuables à notre vie moderne et à la « quête du confort ». L'imputabilité de ce mode de vie moderne fait désormais l'objet de nombreuses études, mais elle mérite d'être mieux connue des professionnels de santé et surtout d'être mieux expliquée aux patients.

L'évolution rapide de notre mode de vie génère une incompatibilité avec notre physiologie digestive, dont l'évolution se fait bien plus lente.

Références bibliographiques

1. Caisse nationale de l'Assurance Maladie. Consommation et dépenses de médicaments : Comparaison des pratiques françaises et européennes. Oct 2007;4-6.
2. LIR, ESSEC Santé, Pouvourville G. Synthèse de l'étude européenne sur la consommation de médicaments. [en ligne], Juil 2012, [consulté le 03/02/2019]. Disponible sur Internet: http://www.puppem.com/Documents/LIR_ESSEC_Synthese_etude_consommation_medicaments_07-2012.pdf
3. ANSM, Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) Étude observationnelle à partir des données du SNDS. Déc 2018;9-51.
4. Duc S, Salles N. Trop d'IPP au long cours chez le sujet âgé ? La revue du praticien Médecine générale. Sept 2012;26(886):23-25.
5. Saint-Laurent C, Cuvelier C, Harnois F, Loison B, Macaigne G. Évaluation des pratiques professionnelles sur la pertinence des prescriptions des IPP dans un centre hospitalier général. Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive, Dec 2013;(265).
6. Villiet M, Giraudon L, Combescure C, Hansel-Esteller S. Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons : étude observationnelle des prescriptions en milieu hospitalier. Journal de Pharmacie Clinique. Jan 2009;28:135-140.
7. Parente F, Cucino C, Gallus S, Bargiggia S, Greco S, Pastore L, et al. Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. Aliment Pharmacol Ther. Jun 2003;17(12):1503-1506.
8. Naunton M, Peterson GM, Bleasel MD. Overuse of proton pump inhibitors. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. Jan 2000;25(8):333-340.
9. Ministère des solidarités et de la santé. Base de données publique des médicaments [en ligne], [consulté le 13/03/2019]. Disponible sur internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
10. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Recommandations de bonne pratique, les anti-sécrétoires gastriques chez l'adulte. Nov 2007.
11. Haute Autorité de Santé. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation. Commission de la transparence. Jan 2009.

12. Gordon V, Jankowski J. Chemoprevention in Barrett's oesophagus. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. Aug 2011;25(4-5):569-579.
13. Haute Autorité de Santé. Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte. *Pertinence des soins*. Mai 2017.
14. Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies: Adverse events with proton pump inhibitors. *British Journal of Clinical Pharmacology*. Dec 2001;50(4):366-372.
15. Giannella RA, Broitman SA, Zamcheck N. Gastric acid barrier to ingested microorganisms in man: studies in vivo and in vitro. *Gut*. 1 Avr 1972;13(4):251-256.
16. Theisen J. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. Feb 2000;4(1):50-54.
17. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased Incidence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth During Proton Pump Inhibitor Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Jun 2010;8(6):504-508.
18. Dial S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *Canadian Medical Association Journal*. Sep 2006;175(7):745-748.
19. Chang T-H, Hsu W-Y, Yang T-I, Lu C-Y, Hsueh P-R, Chen J-M, et al. Increased age and proton pump inhibitors are associated with severe *Clostridium difficile* infections in children. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. Sep 2018;(18):1-7
20. Hafiz RA, Wong C, Paynter S, David M, Peeters G. The Risk of Community-Acquired Enteric Infection in Proton Pump Inhibitor Therapy: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother*. Jul 2018;52(7):613-622.
21. 1. Filion KB, Chateau D, Targownik LE, Gershon A, Durand M, Tamim H, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut*. Apr 2014;63(4):552-558.
22. Zirk-Sadowski J, Masoli JA, Delgado J, Hamilton W, Strain WD, Henley W, et al. Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults: PPIs and pneumonia. *J Am Geriatr Soc*. Jul 2018;66(7):1332-1338.

23. Wang C-H, Li C-H, Hsieh R, Fan C-Y, Hsu T-C, Chang W-C, et al. Proton pump inhibitors therapy and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Expert Opinion on Drug Safety*. Mar 2019;18(3):163-172.
24. Bajaj JS, Zadornova Y, Heuman DM, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Sanyal AJ, et al. Association of Proton Pump Inhibitor Therapy With Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients With Ascites. *Am J Gastroenterol*. May 2009;104(5):1130-1134.
25. Garcia-Saenz-de-Sicilia M. PPIs are not associated with a lower incidence of portal-hypertension-related bleeding in cirrhosis. *WJG*. Dec 2010;16(46):5869- 5873.
26. 1. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Mapara S, Hassan S, et al. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis: Acid-suppressive therapy and SBP. *J Gastroenterol Hepatol*. Feb 2013;28(2):235-242.
27. Zhu J, Qi X, Yu H, Yoshida EM, Mendez-Sanchez N, Zhang X, et al. Association of proton pump inhibitors with the risk of hepatic encephalopathy during hospitalization for liver cirrhosis. *United European Gastroenterology Journal*. Oct 2018;6(8):1179-1187.
28. Targownik LE, Goertzen AL, Luo Y, Leslie WD. Long-Term Proton Pump Inhibitor Use Is Not Associated With Changes in Bone Strength and Structure: *American Journal of Gastroenterology*. Jan 2017;112(1):95-101.
29. Eom C-S, Park SM, Myung S-K, Yun JM, Ahn J-S. Use of Acid-Suppressive Drugs and Risk of Fracture: A Meta-analysis of Observational Studies. *The Annals of Family Medicine*. May 2011;9(3):257-267.
30. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B 12 Deficiency. *JAMA*. Dec 2013;310(22):2435-2442.
31. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology*. Mar 2017;152(4):821-829.

32. Bahtiri E, Islami H, Hoxha R, Gashi A, Thaci K, Karakulak C, et al. Proton pump inhibitor use for 12 months is not associated with changes in serum magnesium levels: a prospective open label comparative study. *Turk J Gastroenterol*. Mar 2017;28(2):104-109.
33. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Renal Failure*. Aug 2015;37(7):1237-1241.
34. Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia: Current Opinion in Gastroenterology. Mar 2011;27(2):180-185.
35. Morschel CF, Mafra D, Eduardo JCC. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. *J Bras Nefrol*. Jul 2018;40(3):301-306.
36. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney International*. Jun 2017;91(6):1482-1494.
37. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Renal Failure*. Aug 2015;37(7):1237-1241.
38. Bonderup OK, Nielsen GL, Dall M, Pottegård A, Hallas J. Significant association between the use of different proton pump inhibitors and microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. Sep 2018;48(6):618-625.
39. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter L-M, Multhaup G, Lleó A, et al. The Proton-Pump Inhibitor Lansoprazole Enhances Amyloid Beta Production. Ginsberg SD, éditeur. *Plos one*. Mar 2013;8(3):e58837.
40. 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*. 1 Apr 2016;73(4):410-416.
41. Li M, Luo Z, Yu S, Tang Z. Proton pump inhibitor use and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis. *Medicine*. Feb 2019;98(7):e14422.

42. Rodriguez LAG, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut*. Nov 2006;55(11):1538-1544.
43. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*. Jan 2018;67(1):28-35.
44. Jianu CS, Fossmark R, Viset T, Qvigstad G, Sjørdal Ø, Mårvik R, et al. Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther*. Oct 2012;36(7):644-649.
45. Kearns MD, Boursi B, Yang Y-X. Proton pump inhibitors on pancreatic cancer risk and survival. *Cancer Epidemiology*. Feb 2017;(46):80-84.
46. Gilard M, Arnaud B, Cornily J-C, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of Omeprazole on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated With Aspirin. *Journal of the American College of Cardiology*. Jan 2008;51(3):256-260.
47. Disney BR, Watson RDS, Blann AD, Lip GYH, Anderson MR. Review article: proton pump inhibitors with clopidogrel - evidence for and against a clinically-important interaction: Review: proton pump inhibitors and clopidogrel. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. Apr 2011;33(7):758-767.
48. Demcsák A, Lantos T, Bálint ER, Hartmann P, Vincze Á, Bajor J, et al. PPIs Are Not Responsible for Elevating Cardiovascular Risk in Patients on Clopidogrel—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. Nov 2018;9:1550.
49. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. May 2013;48(5):515-522.
50. 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*. May 2019;11580.
51. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Scarcelli C, D'Ambrosio LP, Seripa D, et al. Clinical Features of Reflux Esophagitis in Older People: A Study of 840 Consecutive Patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. Oct 2006;54(10):1537-1542.

52. Létard JC, Bruley des Varannes S, Costil V. Reflux gastro-œsophagien (RGO). Société Nationale Française de Gastro-Entérologie [En ligne]. 2017, [consulté le 23/03/2019]. Disponible sur Internet : https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGGE/Bibliotheque_scientifique/reflux_gastro-oesophagien_snfge-cregg_2017.pdf
53. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*. May 2016;150(6):1262-1279.
54. Targownik LE, Metge CJ, Laung S. Underutilization of gastroprotective strategies in aspirin users at increased risk of upper gastrointestinal complications, *Aliment Pharmacol and Ther*. Jul 2008;(28):88-96.
55. Murthy SK, Kauldher S, Targownik E. Physicians' approaches to the use of gastroprotective strategies in low-risk non steroidal anti-inflammatory drugs users, *Aliment Pharmacol and Ther*. Jan 2006;(23):1365-1372.

Annexes

Annexe 1. Déclaration à la CNIL

CNIL
3 Place de Fontenoy - 75334 PARIS Cedex 07
T. 01 53 73 22 22 - F. 01 53 73 22 00
www.cnil.fr

RÉCÉPISSÉ

**DÉCLARATION DE CONFORMITÉ À
UNE MÉTHODOLOGIE DE
RÉFÉRENCE**

Numéro de déclaration
2210285 v 0
du 05 décembre 2018

Monsieur VIANA ERIC
HOPITAL SUBURBAIN DU BOUSCAT
97 AVENUE GEORGES CLEMENCEAU
BP 29
33491 LE BOUSCAT

A LIRE IMPÉRATIVEMENT
La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en oeuvre votre traitement de données à caractère personnel.
La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données.

5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.
Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : www.cnil.fr.

Organisme déclarant

Nom : HOPITAL SUBURBAIN DU BOUSCAT	N° SIREN ou SIRET : 337857916 00015
Service :	Code NAF ou APE : 8610Z
Adresse : 97 AVENUE GEORGES CLEMENCEAU BP 29	Tél. : 0556424949
Code postal : 33491	Fax. : 0556424940
Ville : LE BOUSCAT	

Traitement déclaré

Finalité : MR3 - Recherches dans le domaine de la santé sans recueil du consentement
Transferts d'informations hors de l'Union européenne : Non

Fait à Paris, le 05 décembre 2018
Par délégation de la commission


Isabelle FALQUE PIERROTIN
Présidente

Annexe 2. Fiche de recueil de données (remplie par l'investigateur)

Fiche patient - N°		Date entrée:	
		Chambre N° :	
CARACTÉRISTIQUES DU PATIENT :		Motif d'hospitalisation	
Nom :		Prenom :	
Âge :		Sexe :	
Indication :		[ANM]	[Hors ANM]
FOGD (si OUI date) :		→ Si OUI, résultats :	
CARACTÉRISTIQUES DE LA MOLÉCULE :			
Début de prescription initiale :		Molécule :	
Posologie :			
RESULTATS (AUPRÈS DU PATIENT) :			
Symptôme "traité" par l'IPP :	Aucun / ne sait pas	epigastralgie / pyrosis	nausée / vomissement / Toux
		satiété précoce / plénitude gastrique	Ballonnement / trouble du transit
Autres :			
Connait il l'utilité du traitement ?	OUI	NON	
Attachement du patient :	Aucun	Partiel	Important
Accord pour arrêt ? (si non justifié) :	Non	Oui après avoir été informé de la non indication	oui après info sur le ES possible
CARACTÉRISTIQUES DU MÉDECIN TRAITANT :			
Caractéristiques du prescripteur :	Nom :		Lieu d'exercice : Rural / Semi / urbain
	Âge :		Mode d'exercice : Seul / Groupe
ENTRETIEN AVEC LE MÉDECIN TRAITANT :			
Raisons de prescription :	IPP indiqué :		
	IPP non indiqué mais :	Raison(s) "justifiée(s)" de prescription=>	
		Raison(s) "non justifiée(s)" de prescription=>	
Tentative d'arrêt :	[OUI] [NON]	→ si OUI raison reprise :	
EFFETS SECONDAIRES POTENTIELLEMENT LIÉS (IPP > 2 ANS)			
		Cocher si oui :	Date de survenue :
Infectieux :	Colite à CD (OR 2,9)		
	Autres infections gastro-intestinales (OR 2,55)		
	Pollution microbienne du grêle (OR 16)		
	Pneumopathie bactérienne (OR 1,27)		
Si cirrhose :	tion de liquide d'ascite (OR 2,97)		
	Encephalopathie hépatique (OR 1,41)		
Osseux	Ostéoporose (1,31)		
	Ostéoporose fracturaire		
Carences :	En B12		
	Martiale (OR 2,49)		
	Hypomagnésémie (OR 1,43)		
	Hypocalcémie		
Néphrologiques	néphrite interstitielle aigue		
	Insuffisance rénale chronique (OR 1,26)		
Autres	olite microscopique (OR 1,29)		
	Démence (OR =1,38)		
	Rebond acide à l'arrêt du ttt		

Annexe 3. Questionnaire patient / prescripteur

Questionnaire Patient

-Evaluation de la connaissance de l'utilité de l'IPP :

« *Connaissez-vous l'utilité ou le mode de fonctionnement de votre traitement ?* ».

-Durée depuis laquelle le patient prend le traitement :

« *Depuis quand prenez-vous ce traitement ?* »

-Symptôme principal traité

« *Pour quel symptôme prenez-vous ce traitement ?* »

-Evaluation de l'attachement du patient au traitement

« *Comment qualifieriez-vous votre niveau d'attachement à ce traitement : aucun, partiel ou important ?* »

- Recherche de son accord éventuel pour l'arrêt du traitement :

« *Si je vous le propose, seriez-vous d'accord pour arrêter ce traitement ?* »

Questionnaire médecin (le cas échéant)
--

-Vérification de l'indication du traitement :

« *Pourriez-vous me donner l'indication de l'IPP pris par Mme/Mr**** ?* »

-Evaluation des éventuelles tentatives d'arrêt : (en cas de prescription hors AMM)

« *Avez-vous déjà essayé d'arrêter ce traitement ?* »

Annexe 4. Aperçu de la table des données Excel®, remplie des fiches patients (partie 1)

N°	Indication	Sexe	Age	FOGD	début IPP	Molécule	Posologie	Symptôme 1	MH	Utilité	Attachement	Accord	Age MT	Sexe MT	Lieu	Mode	Raison 1	Tentative	ES 1	ES 2	ES 3	ES 4	ES 5	ES 6
1	3	1	69	2	18	1	2	2	1	1	2	1			4		10	2	0					
2	3	2	77	1	36	3	1	6	3	1	2	2	49	2	3	2	8	1	0					
3	3	1	70	1	40	2	2	8	2	2	1	2	57	1	3	2	12	2	2	6	10	14		
4	1	2	86	9	0,5	2	2	2	9	1	1	4	54	2	1	1	10		0					
5	1	1	81	3	240	2	1	2	13	1	3	1	36	1	3	2	11		4	9				
6	3	1	95	9	60	2	2	8	6	2	1	4			4		7	2	7	8	14			
7	3	2	85	9	48	2	2	8	2	2	1	4	64	1	3	2	10	2	1	14				
8	3	2	70	4	12	2	2	9	1	1	3	2	46	2	3	1	23	2	0					
9	3	2	80	1	24	3	1	6	7	2	1	3	57	1	1	1	13	2	0					
10	3	2	73	9	36	3	1	8	8	2	1	2	65	1	3	1	10	2	7					
11	3	2	87	7	120	2	3	9	7	1	1	4	48	2	3	1	1	2	14					
12	1	2	89	3	240	1	3	2	9	1	3	1	45	1	3	2	11		10	14				
13	3	1	81	9	72	3	2	2	2	2	1	4	60	1	1	2	10	1	2					
14	3	2	90	9	36	3	1	8	2	2	1	4	64	1	2	1	1	2	4	8	14	16	7	
15	1	2	84	2	36	2	1	2	1	1	3	1	54	1	3	1	10		0					
16	3	1	63	9	108	2	1	8	12	1	1	4	57	1	2	1	16	2	0					
17	3	2	58	9	1,5	1	2	9	7	1	3	1	41	1	3	2	2	2						
18	1	1	56	1	168	2	2	2	7	1	3	1	62	1	3	1	10		7	3				
19	3	2	83	9	46	5	2	8	7	2	1	4	50	1	1	2	1	2	7	8				
20	3	2	51	1	108	2	3	9	9	1	1	4	48	2	3	2	8	1	11					
21	3	2	74	2	100	2	3	2	7	1	1	4	45	2	2	2	10	2	4	7				
22	3	2	61	1	24	2	2	1	5	1	2	1	34	2	1	1	1	2	0					
23	3	2	66	1	3	3	3	8	1	2	1	4			4		1	2	6					
24	1	2	58	6	0,2	4	3	8	1	2	1	4			4		17			16				
25	3	2	89	4	120	1	1	8	7	2	1	4	43	1	2	2	10	2	7	8				
26	1	1	30	9	3	2	2	2	5	1	3	1	54	1	2	1	10							
27	3	2	90	9	36	3	2	8	6	2	1	4	62	1	3	2	4	2	4	14	16			
28	3	2	77	8	60	2	1	8	9	2	1	2	40	2	3	2	18	2	7	8	10	14		
29	1	1	67	4	72	2	2	2	5	2	2	1	60	1	2	1	10		0					
30	1	2	83	1	120	5	1	8	8	2	1	4	65	1	3	1	10			16				
31	3	2	75	9	0,2	3	2	3	11	2	1	4			4		19	2						
32	1	2	90	3	1	2	3	8	1	2	1	4			4		20			16				
33																								
34	3	2	47	6	84	3	2	1	5	2	1	4	45	2	3	2	21	2	0					
35	1	1	58	9	17	3	2	2	5	1	3	1	41	2	3	2	10		0					
36	1	1	16	6	0,1	3	4	1	1	2	3	1			4		17							
37	3	2	87	9	20	2	2	8	6	2	1	4	62	1	3	2	13	2	2	8	4			
38	1	2	72	6	0,8	3	2	8	1	2	1	4			4		17		0					
39	3	1	86	9	120	2	2	2	2	2	1	4	47	1	1	2	4	2	2	10	14			
40																								
41	3	1	36	7	46	1	1	9	5	1	3	1	38	2	3	2	13	2	2					
42	1	1	87	9	12	2	2	2	2	1	3	1	56	1	3	1	10		2	4				
43	3	1	53	10	12	3	1	8	5	2	1	4	51	1	3	2	1	2						
44	1	2	84	9	0,5	3	1	8	7	2	1	4	63	1	2	1	3							
45	3	2	69	9	96	2	1	8	3	2	1	4	45	2	3	2	1	2	0					
46	3	1	91	1	121	2	2	6	9	2	1	4	60	2	3	2	4	2	4					
47	1	2	70	9	24	2	1	2	9	1	2	4	55	1	3	1	10		7					
48	1	1	62	9	60	1	1	2	1	1	3	1	36	1	3	2	10		0					
49	3	1	74	9	12	2	2	8	11	2	1	4	63	1	3	2	1	2	14					
50	3	1	62	9	0,1	3	1	8	3	2	1	4	49	1	1	2	7	2						
51	3	1	63	1	60	1	2	1	12	2	1	4	55	1	3	2	21	2	10					
52	3	2	90	9	60	2	2	2	6	1	3	1	60	1	3	1	13	2	7	8				
53	3	1	81	9	60	2	1	8	6	2	1	4	35	2	3	2	1	2	8	4				
54	3	2	73	1	38	4	1	8	1	2	1	4	32	1	1	1	26	2	10					
55	3	1	66	1	0,5	4	1	8	9	2	1	4	63	1	3	2	5	2						
56	3	2	90	8	36	3	3	1	3	1	3	1	34	2	2	2	18	2	4	10				
57	3	2	82	9	120	4	2	8	3	2	1	4	55	1	2	1	16	2	4	14				
58	3	1	73	3	36	2	2	2	2	1	3	1	62	1	2	2	18	2	1	14				
59	3	1	67	9	60	2	1	8	11	2	1	4	63	1	3	2	1	2	4	6				
60	3	2	80	10	120	3	2	8	12	2	1	4	38	2	3	2	12	2	8	14				
61	3	1	64	9	48	1	2	8	5	2	1	4	50	1	3	2	4	2	0					
62	3	1	62	1	192	4	1	8	5	1	1	4	60	1	3	2	4	2	0					
63	1	2	84	9	0,1	1	3	8	7	2	1	4			4		22		11					
64	3	2	77	10	60	3	2	8	6	2	1	4	58	1	3	1	10	2	3	6	10	7		
65	1	1	68	2	2	3	2	2	3	2	1	4			4		10							
66	1	2	78	9	60	2	1	8	7	2	2	2	55	1	3	1	10		8					
67	1	1	89	6	42	3	2	8	9	2	1	4	62	1	3	2	15		8	10				
68	3	1	65	4	48	1	3	1	12	1	2	1	52	1	1	1	21	1	0					
69	1	1	69	3	36	2	2	2	12	1	3	4	39	1	2	1	11		0					
70	1	2	69	9	72	4	2	2	14	1	3	1	60	2	3	2	10							
71	1	2	78	2	2	1	1	2	12	1	2	1	60	1	1	2	10							
72	3	1	46	8	0,1	3	2	1	3	2	1	4			4		18	2						
73	3	1	58	1	36	2	1	2	12	1	1	4	49	1	1	2	10	2	4					
74	3	1	60	10	72	4	2	8	10	2	1	4	59	2	1	2	1	2	6					
75	3	1	77	1	0,1	3	4	8	3	2	1	4			4		20	2						
76	3	2	85	1	36	3	1	1	1	1	3	1	62	1	3	1	21	1	8					
77	3	1	59	10	48	2	2	8	10	2	1	4	51	1	3	1	4	2	6					
78	3	1	50	9	0,1	3	2	8	7	2	1	4			4		27	2						
79	1	2	83	4	18	4	2	8	2	2	1	4	60	1	1	1	10		16					
80	1	2	73	9	96	4	2	2	7	1	3	1	33	2	3	2	10		0					
81	3	2	81	9	180	1	2	8	7	2	1	4	47	1	1	1	1	2	8	14	7			
82	3	2	87	4	120	2																		



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

1. Reflux gastro-œsophagien et œsophagite par reflux

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

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

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

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

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

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

Des résultats discordants ont été rapportés :

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

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

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

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

Dans la **trithérapie de l'ulcère gastroduodénal 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 duodénal 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	Ulcère gastrique (dose quotidienne)
Lansoprazole	Pleine dose pendant 4 à 8 semaines
Oméprazole	▶ 4 à 6 semaines pour l'oméprazole
Pantoprazole	▶ 6 à 12 semaines pour le rabéprazole
Rabéprazole	
	▶ L'ésoméprazole n'a pas cette indication

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

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

4. Doses et coûts de traitement

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

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

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

HAS

Comme l'ensemble des publications de la HAS,
ce document est disponible sur www.has-sante.fr

Juin 2009 - Mise à jour décembre 2009

Le serment d'Hippocrate

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TITRE DE LA THESE :

Analyse de la pertinence des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons chez une population de patients hospitalisés à l'hôpital du Bouscat.

RESUME

INTRODUCTION :

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des médicaments largement prescrits dans la population générale française. Des études récentes, observationnelles, montrent des associations significatives entre la prise d'IPP et la survenue d'effets secondaires parfois sévères. Ce type de traitement semble être fréquemment prescrit en dehors des recommandations fixées par la HAS et l'AFSSAPS. L'objectif de l'étude est d'évaluer au sein de l'hôpital du Bouscat la pertinence de chaque prescriptions d'IPP reçues par les patients hospitalisés.

MATERIEL ET METHODE :

Il s'agit d'une étude observationnelle, transversale, unicentrique couplée à une enquête d'opinion sur les pratiques. Sur une population hospitalisée à l'hôpital du Bouscat, tout patient sous IPP a été inclus dans l'étude afin d'analyser sa prescription. Plusieurs paramètres sont recueillis : Les prescriptions sont classées selon qu'elles sont fidèles ou non aux recommandations. En cas de prescription hors recommandations, on recueille auprès des médecins prescripteurs les justifications de prescriptions. On étudie également les rapports qu'ont les patients vis-à-vis de leur traitement, les résultats des FOGD réalisées et la survenue éventuelle d'effets secondaires.

RESULTATS :

Sur une période de 51 jours, 172 patients sont inclus dans l'étude. Les motifs d'hospitalisation sont variés. Une large majorité de patients (65%) reçoivent un traitement prescrit en dehors des recommandations officielles. La durée moyenne de prise du traitement est longue : de 58 mois. La survenue d'effets secondaires potentiellement rattachables à la prise d'IPP touche la plupart des patients (69.2%). Un peu plus de la moitié des patients inclus (53.5%) ont réalisé une FOGD. Nombreux sont les patients à ne pas connaître l'utilité de leur traitement par IPP (62%). Une large majorité de patients recevant un traitement en dehors des recommandations se disent d'accord pour arrêter leur traitement (80%).

CONCLUSION :

Les raisons de prescriptions hors recommandations sont multiples, alors que certaines ne nous semblent « pas justifiées », d'autres semblent « discutables » enfin, certains prescripteurs nous avancent des arguments « pertinents » pour justifier leurs prescriptions. Cette étude pointe aussi du doigt la difficulté d'accès aux soins pour les patients et l'isolement de certains prescripteurs. Elle montre l'importance de la réévaluation régulière et systématique du traitement par IPP. Elle propose différentes mesures qui pourraient permettre de limiter la plupart des traitements injustifiés.

MOTS CLES :

Inhibiteurs de la pompe à protons, effets secondaires, recommandations de bonnes pratiques, revue des pratiques de prescription, prescriptions hors indication.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Université de Bordeaux – UFR des sciences médicales

Auteur : DEMEESTERE Thibaud, Thèse n° 37 soutenue le 23 Avril 2020.