



HAL
open science

La déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons à l'officine

Vincent Umbricht

► **To cite this version:**

Vincent Umbricht. La déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons à l'officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03043129

HAL Id: dumas-03043129

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03043129>

Submitted on 7 Dec 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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

Thèse n°128

THESE POUR L'OBTENTION DU
DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par UMBRICHT, Vincent

Né le 20 janvier 1996 à Dax

Le 13 novembre 2020

**LA DÉPRESCRIPTION DES INHIBITEURS DE LA
POMPE À PROTONS À L'OFFICINE**

Sous la direction de Stéphane MOREAU

Membres du jury :

M. QUIGNARD Jean-François

Président

M. MOREAU Stéphane

Directeur

M. COUNILH Étienne

Examineur

Remerciements

À Monsieur Moreau,

Pour l'aide que vous m'avez apporté tout au long de l'écriture de cette thèse. Je vous remercie du temps que vous avez pris pour la relire ainsi que pour vos nombreux conseils.

À Monsieur Quignard,

De me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements.

À Etienne Counilh,

D'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, mais aussi de m'avoir formé pendant mes six mois de stage à l'officine. Merci pour ta patience, pour l'ensemble de tes conseils et pour ton investissement.

À Mme Aray et toute l'équipe de la pharmacie du Centre à Martignas-sur-Jalle,

Pour tout ce que vous m'avez appris et votre bienveillance au quotidien.

À mes parents,

Pour avoir été présent à chaque instant de mon parcours et pour tout le reste.

Merci pour tout.

À mes sœurs Alice et Camille,

Un grand merci pour votre soutien indéfectible sans lequel je n'en serai pas là aujourd'hui. Vous êtes formidables.

À mes grands-parents de Dax et d'Arcachon,

Pour m'avoir transmis l'envie d'être pharmacien mais aussi la passion des plantes et l'amour du rugby.

À mes amis d'enfance Toni, Vincent et Simon,

Pour tous ces souvenirs sur et en dehors du terrain, à Hossegor, au lycée, au golf, au trône de fer... Pour toutes ces histoires que vous me donnez à raconter.

À mes amis de lycée et de faculté,

Pour tous ces moments de joie et de franche rigolade que l'on a partagé au cours de nos années d'étude.

À Emma,

D'être là tous les jours à mes côtés.

Table des matières

I. Introduction.....	8
II. Les inhibiteurs de la pompe à proton	9
1. Qu'est-ce que c'est ? Quelques chiffres.....	9
2. Physiologie de l'appareil digestif (4).....	9
3. Mode d'action (6-8)	10
4. Médicaments (10)	13
4.1. Dosages.....	14
4.2. Chimie thérapeutique et mécanisme d'action (8 ; 9 ; 10).....	14
4.3. Effets indésirables	17
A. À court terme (12)	17
B. À moyen terme (7,12,13).....	17
C. À long terme.....	17
a. Risque osseux.....	18
b. Risques infectieux	19
i. Infections digestives.....	19
ii. Infections respiratoires.....	19
c. Troubles métaboliques	20
i. Malabsorption de la vitamine B12	20
ii. Hyponatrémie	20
iii. Déficit en magnésium.....	21
iv. Déficit en fer	22
d. Néphrite interstitielle	23
e. Autres effets indésirables	23
4.4. Interactions.....	24
A. Lors de la phase d'absorption	24
B. Lors de la phase de métabolisation	24
a. Inhibiteur enzymatique	25
b. Inducteur enzymatique.....	25
C. Lors de la phase d'élimination.....	26
4.5. Prix des différents IPP.....	26
5. Indications (49)	27
5.1. IPP et dosage en fonction de l'indication (51).....	28
5.2. L'ulcère gastroduodéal.....	29
A. Symptômes.....	29
B. Causes.....	30
a. Infection à <i>Helicobacter pylori</i> (49,53,57)	31
b. Rôle des AINS(4).....	31
C. Traitement (58).....	32
a. Ulcère gastrique	33
i. Présence d' <i>Helicobacter pylori</i>	34
ii. Absence d' <i>Helicobacter pylori</i>	35
b. Ulcère duodéal	36
i. Présence d' <i>Helicobacter pylori</i>	37

ii.	Absence d' <i>Helicobacter pylori</i>	38
5.3.	Le reflux gastro-œsophagien (53,61,62)	38
A.	Causes.....	38
B.	Symptômes.....	39
C.	Traitement.....	39
III.	Etude de la consommation des IPP	40
1.	Elaboration du questionnaire	40
2.	Présentation du questionnaire au patient.....	42
3.	Critique du questionnaire	42
4.	Résultats du questionnaire	43
4.1.	Données brutes	43
4.2.	Données croisées.....	46
5.	Analyse des réponses.....	52
5.1.	Consommation en fonction de l'âge	52
5.2.	Profil des patients	53
5.3.	Consommation en fonction de l'IPP	54
A.	Prédominance de l'Esoméprazole.....	54
B.	IPP chez les 20-39 ans	54
C.	IPP chez les plus de 80 ans.....	55
6.	La déprescription	55
6.1.	Principes	55
6.2.	Limites	56
6.3.	Un enjeu de santé publique	57
A.	Prévention des évènements iatrogènes.....	57
B.	Economie pour l'Assurance Maladie.....	59
IV.	Conclusion.....	60
V.	Annexes.....	61
VI.	Bibliographie :	64

Table des illustrations

FIGURE 1: STRUCTURE HISTOLOGIQUE DE LA PAROI DIGESTIVE (5) -----	10
FIGURE 2: SCHEMA DE LA REGULATION POSITIVE DE LA POMPE A PROTONS (9) -----	12
FIGURE 3: REACTIONS DE METABOLISATION PERMETTANT L'ACTIVATION DES IPP(11) -----	16
FIGURE 4: MECANISMES POTENTIELLEMENT IMPLIQUES DANS LE RISQUE OSSEUX DES IPP(16) ---	18
FIGURE 5: METABOLISME DU FER(34) -----	22
FIGURE 6: SCHEMA DES DIFFERENTES REGIONS ABDOMINALES(53) -----	29
FIGURE 7: ARBRE DECISIONNEL RELATIF A LA PRISE EN CHARGE DE L'ULCERE GASTRIQUE(58) ----	33
FIGURE 8: ARBRE DECISIONNEL RELATIF A LA PRISE EN CHARGE DE L'ULCERE DUODENAL(59) -----	36
FIGURE 9: HISTOGRAMME REPRESENTANT LA REPARTITION DU NOMBRE DE PATIENTS EN FONCTION DE LEUR AGE -----	43
FIGURE 10: DIAGRAMME REPRESENTANT LA REPARTITION DES IPP AU SEIN DE LA POPULATION DE 80 PATIENTS -----	44
FIGURE 11: HISTOGRAMME REPRESENTANT LE NOMBRE DE PATIENTS EN FONCTION DE LA DUREE DE PRISE DU TRAITEMENT PAR IPP -----	45
FIGURE 12: HISTOGRAMME MONTRANT LA DUREE DE CONSOMMATION DES IPP EN FONCTION DE L'AGE DES PATIENTS -----	46
FIGURE 13: GRAPHIQUE MONTRANT L'EVOLUTION DU POURCENTAGE DE PATIENTS PRENANT DES IPPS PENDANT MOINS DE 2 MOIS ET PLUS DE 2 MOIS PAR CATEGORIE D'AGE -----	48
FIGURE 14: HISTOGRAMME MONTRANT L'EVOLUTION DU NOMBRE DE MEDICAMENTS SUR L'ORDONNANCE EN FONCTION DE L'AGE DU PATIENT -----	49
FIGURE 15: HISTOGRAMME MONTRANT LA REPARTITION DE NOTRE POPULATION EN FONCTION DE LA DUREE DE TRAITEMENT ET DU NOMBRE DE MEDICAMENTS SUR L'ORDONNANCE. -----	50
FIGURE 16: HISTOGRAMME MONTRANT LA REPARTITION DES DIFFERENTS IPP AU SEIN DE NOTRE POPULATION EN FONCTION DE L'AGE -----	51

FIGURE 17: TABLEAU REPRESENTANT LA POPULATION FRANÇAISE PAR SEXE ET GROUPE D'AGES EN 2020(62)----- 52

Abréviations

IPP	Inhibiteur de la pompe à proton
ATP	Adénosine-TriPhosphate
H2	Histaminique 2
M2	Muscarinique 2
M3	Muscarinique 3
CCK2	Cholecystokinine 2
NR	Non remboursé
PTH	Parathormone
HAS	Haute Autorité de Santé
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
DPAI	Direction des Politiques d'Autorisation et d'Innovation
BPM	Bilan Partagé de Médication
AVK	Anti-vitamine K

I. Introduction

Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), apparus il y a une trentaine d'années, sont des médicaments efficaces pour réduire l'acidité au niveau gastrique et duodéal. Ils ont largement remplacé la famille des anti-histaminiques H2 dans l'arsenal thérapeutique des troubles digestifs hauts grâce notamment à une meilleure tolérance.

Cette famille thérapeutique comprend actuellement cinq molécules, de la plus ancienne à la plus récente : l'oméprazole, le lansoprazole, la pantoprazole, le rabéprazole et l'ésoméprazole.

Cette classe de médicaments est très largement prescrite au sein de la population française. Ainsi, en 2013, un rapport de l'ANSM indiquait que l'oméprazole était le 4^{ème} générique le plus vendu en officine avec 2,4% des parts du marché des génériques et l'ésoméprazole le 6^{ème} le plus vendu avec 2,3% des parts. (1)

Ces molécules sont omniprésentes sur les ordonnances des patients à l'officine et pour certains, depuis plusieurs années. Il existe un phénomène de banalisation autour des IPP. Or, le rôle du pharmacien, en complément de celui du médecin, est de toujours réévaluer le traitement du patient, de regarder si chaque médicament a un intérêt dans la prise en charge de ce dernier.

La déprescription ou la non-prescription en France est quelque chose de compliqué à faire comprendre aux malades. Lorsqu'un patient va chez le médecin, il s'attend toujours à ressortir avec une ordonnance de médicaments. De plus, ils sont très attachés à leurs habitudes, leurs acquis. Ainsi, il est très difficile de modifier le traitement d'un patient si celui-ci n'en émet pas le souhait.

La réalisation de cette thèse a donc pour but d'étudier la manière dont sont consommés les IPP en France et si une déprescription de ces derniers est envisageable.

Ainsi, dans une première partie, nous détaillerons les caractéristiques des IPP ainsi que leurs indications thérapeutiques. Dans un deuxième temps, nous analyserons les réponses à un questionnaire préalablement soumis aux patients en pharmacie quant à ce sujet. Pour finir, nous étudierons la déprescription de ces derniers.

II. Les inhibiteurs de la pompe à proton

1. Qu'est-ce que c'est ? Quelques chiffres

Les inhibiteurs de la pompe à proton font partie des anti-sécrétoires gastrique, ils ont pour but de diminuer les sécrétions acides au niveau de l'estomac. Ils sont caractérisés par leur puissance et leur longue durée d'action. (2)

Ceux sont des médicaments très consommés au sein de la population française : 15,8 millions de patients, soit 24% de la population française, auraient consommé au moins un IPP en 2015 sur prescription médicale. Près de la moitié (49%) de ces patients n'en avaient pas consommé l'année précédente. (3)

On constate aussi une évolution dans le temps, avec des ventes en augmentation de 27% entre 2010 et 2015.

2. Physiologie de l'appareil digestif (4)

L'appareil digestif comprend l'ensemble des organes participant à la digestion depuis la bouche jusqu'à l'anus. On retrouve : l'œsophage, l'estomac, le foie et les voies biliaires, le pancréas, l'intestin grêle et le côlon.

Au niveau histologique, on retrouve une structure commune de la paroi digestive avec 4 couches (cf. figure 1) :

- la **muqueuse** comprenant l'épithélium (c'est un épithélium de revêtement) constitué de cellules juxtaposées et jointives, le chorion qui est un tissu conjonctif lâche, et la musculaire-muqueuse constituée d'une mince couche de cellules musculaires lisses
- la **sous-muqueuse** qui est un tissu conjonctif comprenant des vaisseaux sanguins et lymphatiques
- la **musculeuse** formée de plusieurs couches de cellules musculaires lisses
- l'**adventice** qui est un tissu conjonctif souvent riche en adipocytes

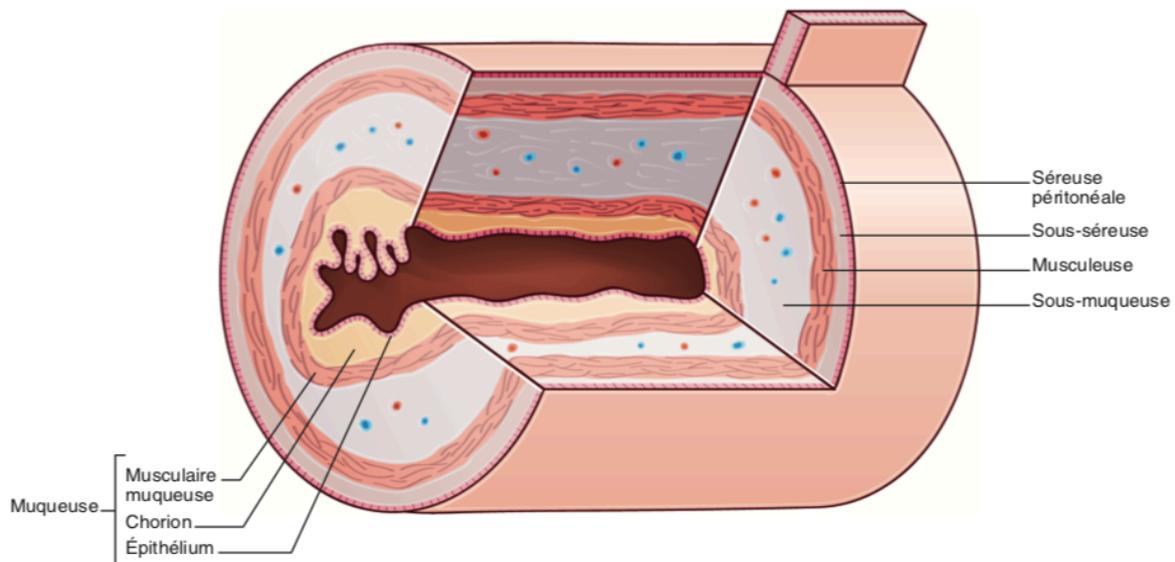


Figure 1: Structure histologique de la paroi digestive (5)

3. Mode d'action (6-8)

Les IPP inhibent de manière irréversible la pompe H^+/K^+ ATPase, aussi appelée pompe à protons. Ils vont donc être responsables d'une inhibition de la sécrétion gastrique quel que soit le mode de stimulation.

Comment fonctionne cette pompe ?

Cette pompe est une protéine transmembranaire présente au niveau du pôle apical de la cellule pariétale fundique de la muqueuse gastrique (cf figure 2). On la retrouve également au niveau des ostéoclastes, du rein, du cerveau et du colon.

Elle est responsable de la sécrétion d'ions H^+ depuis le milieu intracanalair vers la lumière gastrique en échange d'ions K^+ faisant le chemin inverse. Elle fonctionne contre le gradient de concentration, ainsi elle a besoin d'ATP.

Pour que l'échange ionique soit électriquement neutre, il est associé à un transport de Cl^- à travers un autre canal de la cellule pariétal. Ce système permet la production d'acide chlorhydrique (HCl) responsable de l'acidité du liquide gastrique.

Cette pompe peut être activée par trois substances différentes, on parle de régulation positive :

- l'**histamine** qui agit sur les récepteurs H2 présents au niveau des cellules pariétales de la muqueuse gastrique. La fixation à ses récepteurs entraîne l'activation de la pompe à protons. La libération d'histamine est également stimulée par l'acétylcholine et par la gastrine. La production de ce médiateur chimique au niveau gastrique est réalisée par les cellules entérochromaffines-like.
- l'**acétylcholine** qui agit directement sur les récepteurs M3 de la pompe et indirectement en stimulant la libération d'histamine en se fixant sur les récepteurs M2. Ce neuromédiateur est sécrété par les fibres post-ganglionnaires du système nerveux autonome parasympathique lors de la digestion et lors du repos.
- la **gastrine** qui est l'hormone de la digestion et qui par sa fixation aux récepteurs CCK2 active directement la pompe à protons. Elle possède également une action indirecte en stimulant la libération d'histamine. Cette hormone est sécrétée par les cellules G de la région antrale de l'estomac ainsi que par les cellules du pancréas et du duodénum. Plusieurs stimuli sont responsables de sa sécrétion : la distension de l'antré de l'estomac, le contact avec les protides du bol alimentaire ou l'activation du nerf vague.

Elle peut également être inhibée par trois substances, on parle de régulation négative :

- la **somatostatine** qui en se fixant à ses récepteurs entraîne, par un effet local paracrine, l'inhibition de la sécrétion de différentes hormones comme la gastrine ou la sécrétine. Cette hormone est sécrétée au niveau de l'hypothalamus mais aussi par les cellules D pancréatiques, intestinales et stomacales.
- les **prostaglandines** PGE2 et PGI2 également se fixent respectivement sur les récepteurs EP3 et IP présents sur la cellule épithéliale superficielle, ce qui est responsable de la sécrétion de mucus et de bicarbonates. Ces derniers ont un effet protecteur au niveau de la muqueuse gastrique.
- la **sécrétine** qui inhibe la vidange gastrique et stimule la sécrétion de bicarbonates. Cette hormone est produite par les cellules S de la muqueuse duodénale en réponse à l'augmentation de l'acidité au niveau gastroduodéal. C'est une hormone antagoniste de la gastrine.

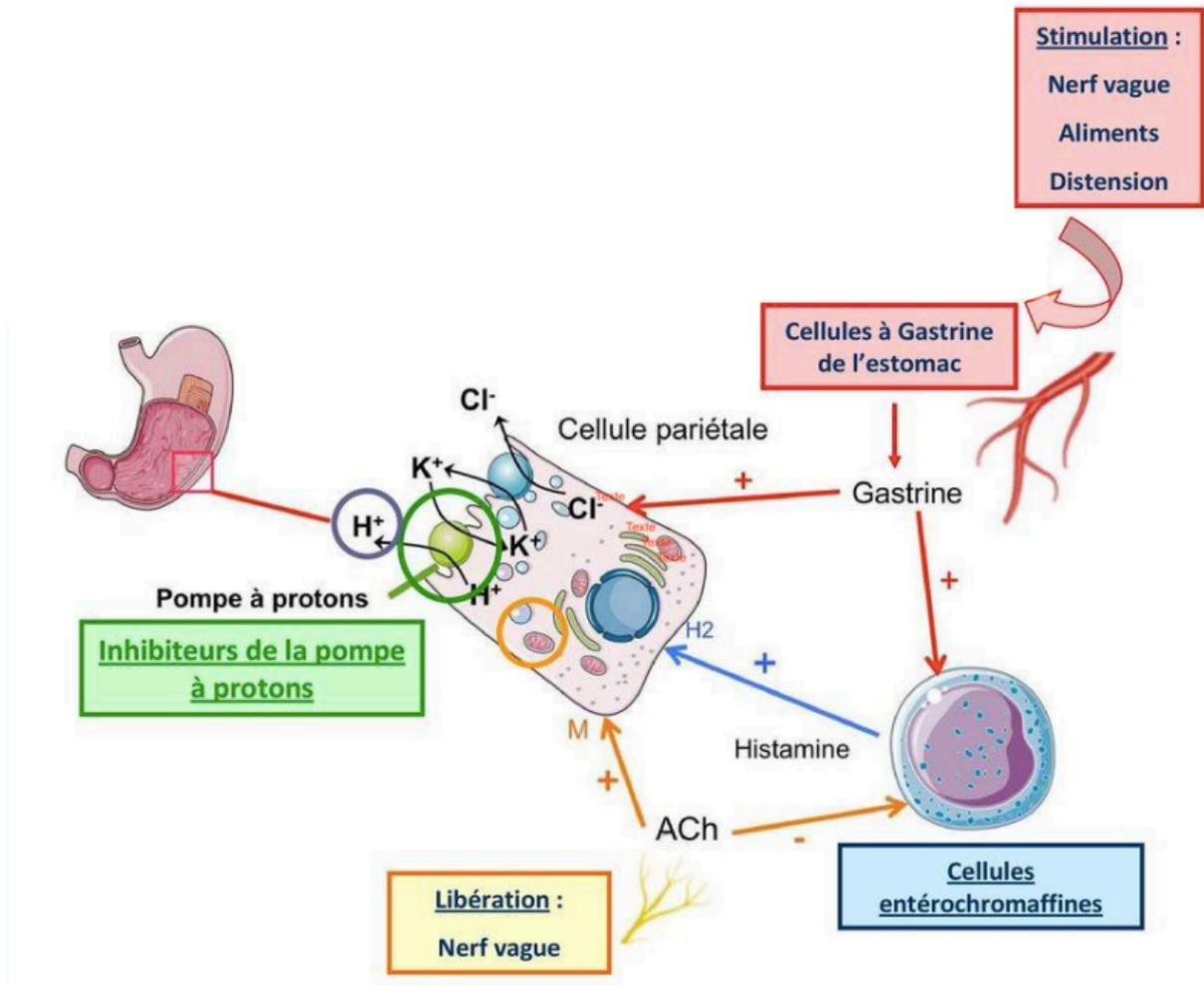


Figure 2: Schéma de la régulation positive de la pompe à protons (9)

4. Médicaments (10)

DCI	Noms commerciaux	Dosage	Forme
Oméprazole	MOPRAL® (liste II)	- 10 mg - 20 mg	Gélule gastrorésistante
	ZOLTUM® (liste II)		
	MOPRALPRO® (NR)		
Lansoprazole	LANZOR® (liste II)	- 15 mg - 30 mg	Gélule gastrorésistante
	OGAST® (liste II)		Comprimé orodispersible
	OGASTORO® (liste II)		
Pantoprazole	EUPANTOL® (liste II)	- 20 mg - 40 mg	Comprimé gastrorésistant
	INIPOMP® (liste II)		
	IPRAALOX® (NR)	- 20 mg	
Rabéprazole	PARIET® (liste II)	- 10 mg - 20 mg	Comprimé gastrorésistant
Esomeprazole	INEXIUM® (liste II)	- 10 mg	Granules gastrorésistants en sachet (forme pédiatrique)
		- 20 mg - 40 mg	Comprimé gastrorésistant
	NEXIUM CONTROL® (NR)	- 20 mg	

On distingue :

- les IPP sur liste II délivrables sur présentation d'une ordonnance
- les IPP en accès libre non remboursés

Les formes MOPRALPRO®, IPRAALOX®, NEXIUM CONTROL®, sont des formes en accès libre. Toutes les autres formes ne peuvent être données que sur prescription.

De plus pour chaque IPP listés, il existe une forme générique.

Les IPP listés sont pris en charge à 65% par l'assurance maladie actuellement.

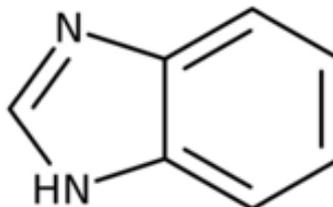
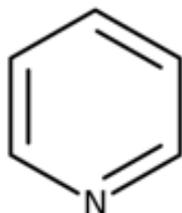
4.1. Dosages

Chaque IPP existe sous deux dosages, un dosage qui est appelé demi-dose et un dosage qui est appelé pleine dose. En fonction des indications, on privilégiera pour certains IPP la pleine dose alors que pour d'autres la demi-dose.

	Demi-dose	Pleine dose
Esoméprazole	20mg/jour	40mg/jour
Oméprazole	10mg/jour	20mg/jour
Pantoprazole	20mg/jour	40mg/jour
Rabéprazole	10mg/jour	20mg/jour
Lansoprazole	15mg/jour	30mg/jour

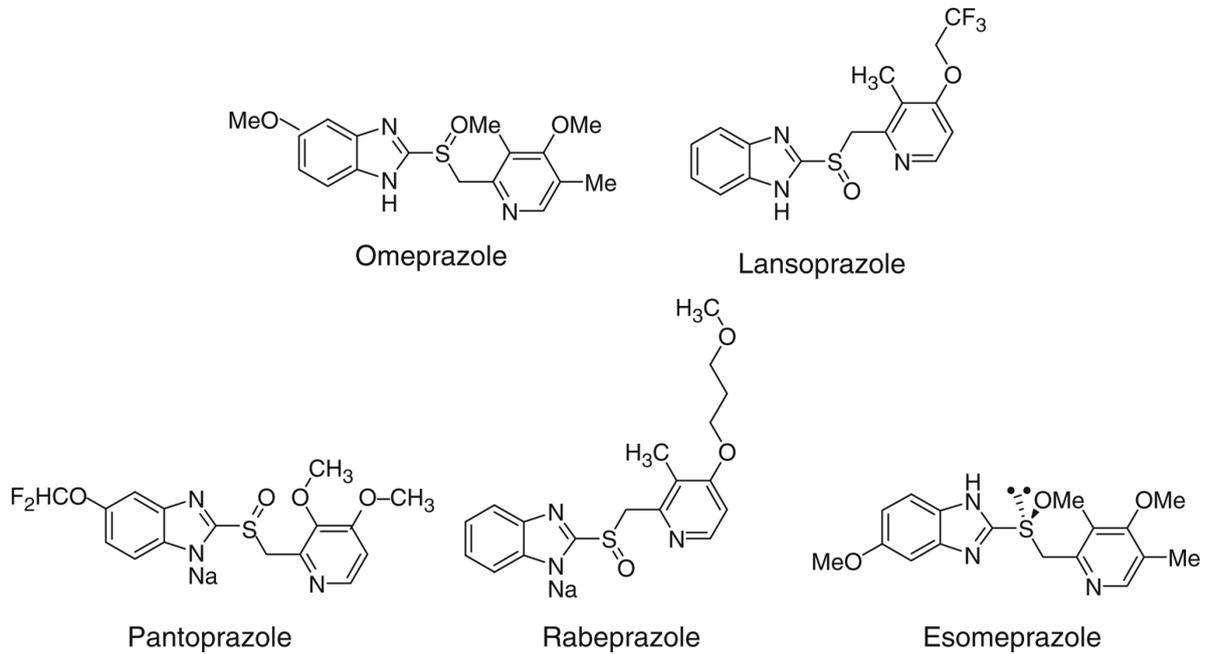
4.2. Chimie thérapeutique et mécanisme d'action (8 ; 9 ; 10)

La structure de base de l'ensemble des IPP est constituée de deux structures hétérocycliques : une pyridine et un noyau benzimidazole.



Ces deux structures hétérocycliques sont reliées par un pont sulfinyle S=O. Cette structure confère aux IPP un caractère de base faible.

On retrouve ces trois parties chez tous les IPP :



Lorsqu'on on prend un IPP, ce dernier est absorbé au niveau de l'intestin et va subir un premier passage hépatique. Il est ensuite transporté sous forme inactive via la circulation sanguine vers l'estomac.

Au niveau de l'estomac, les IPP, du fait de leur caractère base faible, vont se concentrer de façon sélective dans les zones de pH acide < 4 localisées dans les canaux sécrétoires des cellules pariétales. Au niveau de ces sites, les IPP, qui sont des pro-drogues, vont être transformés en sulfénamides.

Ainsi, on voit sur la figure 3, que le cycle pyridine va subir une première protonation puis que le cycle benzimidazole subira une deuxième protonation dans ce milieu acide. Ces différentes réactions vont permettre la formation de sulfénamide active libre. Ce dernier va alors pouvoir se fixer de manière spécifique et irréversible aux résidus cystéines situés en périphérie des pompes à protons gastriques en formant des ponts disulfures.

De plus, du fait de la durée de vie limitée de la forme sulfénamide active libre et de la limitation d'action à l'environnement immédiat de cette dernière, les IPP ont très peu d'effets sur les pompes à protons extra-digestives.

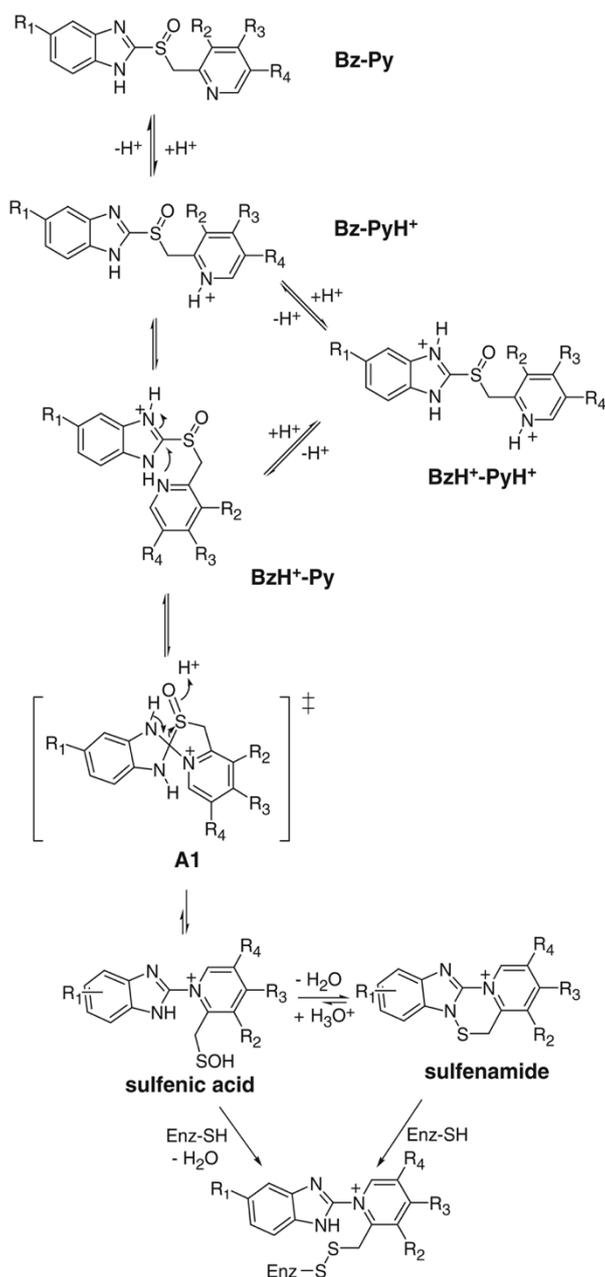


Figure 3: Réactions de métabolisation permettant l'activation des IPP(11)

Le retour des échanges H^+/K^+ nécessite alors la synthèse de nouvelles pompes à protons. Leur demi-vie de renouvellement étant de 18 à 24h, un comprimé d'IPP permet d'arrêter la sécrétion acide quasiment 24h au niveau gastro-duodéal.

4.3. Effets indésirables

A. À court terme (12)

Ce sont les effets indésirables les plus fréquents qui disparaissent rapidement à l'arrêt du traitement. On retrouve les diarrhées, les douleurs abdominales, les maux de tête, les nausées et les vomissements. Ils touchent moins de 5% des patients sous IPP.

B. À moyen terme (7,12,13)

On retrouve souvent, à moyen terme, deux types d'effets indésirables liés : l'effet rebond et la dépendance aux IPP. En effet, l'effet rebond acide est caractérisé par une hausse de la sécrétion acide lors de l'arrêt des IPP entraînant souvent un phénomène de dépendance. De plus l'hyperacidité à l'arrêt du traitement est souvent supérieure à celle antérieure au traitement.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cet effet rebond :

- L'hypergastrinémie secondaire à l'hypochlorhydrie chronique causée par l'IPP responsable d'une augmentation des taux d'histamine,
- L'augmentation de la densité des cellules entérochromaffines-like et des cellules pariétales à l'origine d'une surproduction d'histamine et d'acide chlorhydrique,
- L'up-régulation de l'activité des pompes à protons : la diminution de l'acidité entraîne une augmentation du nombre et de l'activation des pompes à protons.

Plusieurs études et essais ont montré ce phénomène d'hypersecretion à l'arrêt du traitement par IPP. Cependant certains articles remettent en cause ces essais, arguant que les populations ne sont pas homogènes ou que les résultats ne seraient pas statistiquement significatifs.

Dans tous les cas, ce potentiel effet rebond mais surtout ce phénomène de dépendance bien visible, interrogent sur l'intérêt de la mise en place d'un sevrage progressif des IPP pour tout patient ayant eu un traitement de plus de deux mois par IPP. Cela permettrait à l'organisme du patient de normaliser progressivement sa sécrétion acide.

C. À long terme

De plus en plus d'études mettent en avant la présence d'effets indésirables lors de la prise au long cours d'IPP. On retrouve notamment des risques infectieux, osseux, métaboliques, oncologiques, cardiovasculaires et rénaux.

a. Risque osseux

Les conclusions de la littérature scientifique relatives à un éventuel lien entre les IPP et le risque de fracture sont discordants. En effet, de nombreuses études contrôlées démontrent que la prise d'IPP serait corrélée à une augmentation du risque de fracture osseuse et que ce risque serait proportionnel à la dose. (14)

Notamment, une méta-analyse récente regroupant les résultats de 24 études englobant 2 103 800 patients a mis en évidence le lien entre la prise d'IPP et l'augmentation du risque de fracture. (15)

Plusieurs mécanismes pourraient être responsables (cf figure 4) :

- Une augmentation de la production de parathormone : l'hypochlorhydrie entraînerait une hypergastrinémie responsable d'une hyperplasie des parathyroïdes
- Une malabsorption du calcium : la diminution de l'acidité au niveau de l'estomac empêcherait l'ionisation du calcium à partir des sels de calcium insolubles ingérés inabsorbables.
- Une baisse de l'absorption de la vitamine B12 et du calcium causée par l'hypergastrinémie (7,13)

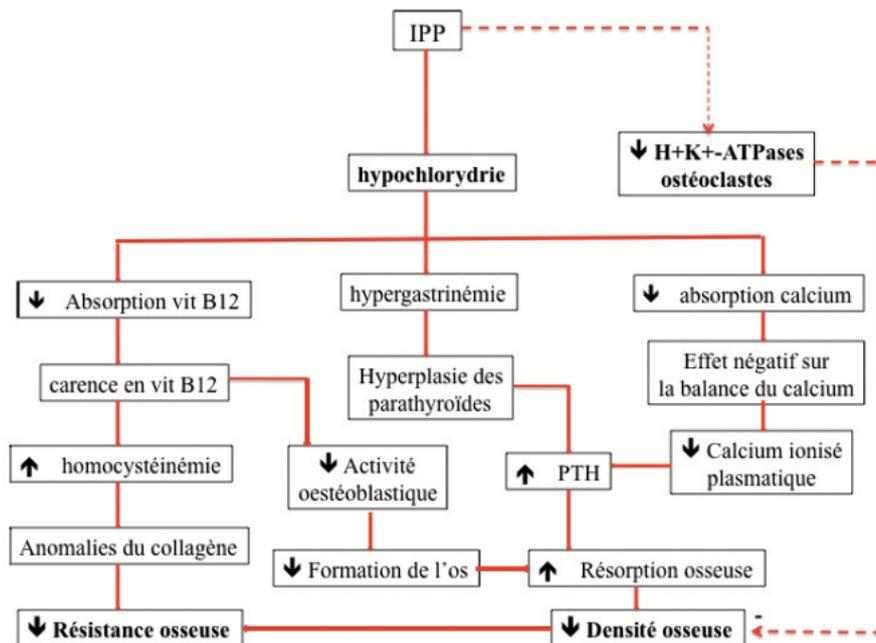


Figure 4: Mécanismes potentiellement impliqués dans le risque osseux des IPP(16)

Cependant d'autres études remettent en cause ce lien. Une étude datant de 2017 a notamment démontré que les marqueurs du métabolisme osseux sont similaires entre le groupe prenant un traitement par IPP et le groupe contrôle recevant un placebo. (17,18)

b. Risques infectieux

La prise au long cours d'IPP favorise le développement de deux grands types d'infections : des infections digestives et des infections respiratoires.

i. Infections digestives

L'acidité gastrique joue un rôle essentiel de barrière naturelle face aux bactéries au niveau intestinal. Or les IPP, entraînent une augmentation prolongée dans le temps du pH au niveau du tube digestif, favorisant ainsi la colonisation bactérienne et le développement des infections. (13)

Plusieurs études ont démontré que la prise d'IPP était associée à une augmentation du nombre de colites à *Clostridium difficile*. Une méta-analyse récente datant de 2017 regroupant les résultats de 16 études a notamment confirmé ce lien de cause à effet. (19) De plus, le risque de développer ce type d'infection semble dose-dépendant.(20)

D'autres études ont également montré que la prise prolongée d'IPP favoriserait le risque d'infections intestinales à d'autres souches comme *Campylobacter*, *Salmonella* et *Shigella*. (21)

ii. Infections respiratoires

Plusieurs études, dont notamment une méta-analyse de 2011, ont mis en évidence un lien entre la prise d'IPP et un risque plus important de développer des pneumonies. (22)

Le risque de développer une pneumopathie aigüe communautaire est multiplié par trois après la prise d'un traitement par IPP selon une étude publiée dans l'European Respiratory Journal. (23)

Plusieurs mécanismes seraient impliqués :

- Un reflux gastro-oesophagien suivi d'une micro-aspiration au niveau pulmonaire du liquide gastrique colonisé par un plus grand nombre de bactéries du fait de l'augmentation de son pH
- Une altération de l'efficacité des leucocytes au niveau de l'arbre respiratoire directement due aux IPP. La réponse immunitaire est alors moins efficace. (7,12,13)

Cependant, d'autres études tendent à montrer que la prise d'IPP n'entraînerait pas une augmentation du risque de pneumonie. Cela reste encore un sujet très discuté et controversé de nos jours. (24)

c. Troubles métaboliques

i. Malabsorption de la vitamine B12

La vitamine B12 est apportée par les produits animaliers que nous consommons : viandes, œufs et produits laitiers. Une fois ingérée, elle est absorbée soit par diffusion simple (1-5%) au niveau de la muqueuse buccale ou rectale, soit par un système dépendant du facteur intrinsèque sécrété par l'estomac. Au niveau de ce dernier système, il est nécessaire que dans un premier temps, la vitamine B12 soit séparée des protéines alimentaires qui jouent le rôle de transporteur. Or cette séparation se fait grâce à l'acidité gastrique et à la pepsine.

Ainsi, la prise d'IPP, entraînant une diminution de l'acidité gastrique, serait responsable d'une diminution de la dissociation vitamine B12-protéines alimentaires entraînant une baisse de son absorption. (25)

Une étude de 2017 montre notamment que la prise d'IPP au long cours (>1an) a entraîné une carence en vitamine B12 chez 22,6% des patients alors que seulement 9,5% des patients ne prenant pas d'IPP présentaient cette carence. (26)

Une autre étude comparative menée sur 12 mois publiée en mars 2018 met également en évidence ce phénomène. (27)

ii. Hyponatrémie

L'hyponatrémie est un effet indésirable dû aux IPP de plus en plus décrit dans la littérature. Cependant, le mécanisme responsable de ce déficit n'a pas été clairement démontré bien qu'une modification de la sécrétion de l'ADH semble être mise en cause dans la plupart des études. (7)

On retrouve notamment le cas d'un patient de 83 ans présentant une hyponatrémie qui s'est ensuite corrigée à l'arrêt de son traitement par rabéprazole. (28)

Une autre étude de 2014 a notamment montré que la prise chronique d'IPP chez le sujet âgé était associée à une augmentation du risque d'hyponatrémie modérée. En effet, dans leur étude, 31,3% des patients sous IPP présentaient une hyponatrémie contre 9,3% pour le groupe contrôle non exposés aux IPP. (29)

Cet effet indésirable reste cependant peu décrit car il survient souvent chez des patients âgés polymédiqués.

iii. Déficit en magnésium

Le magnésium est absorbé de deux manières dans notre organisme, soit par un transport passif entre les cellules épithéliales (90%) soit par une absorption transcellulaire active et saturable (10%) à travers les canaux TRPM6/7 situés sur le pôle apical des entérocytes.

Les symptômes d'hypomagnésémie sont aspécifiques et difficilement identifiables. Le patient présentera une anorexie, une faiblesse, de l'apathie, une confusion voire des convulsions et des paresthésies.

Le lien entre hypomagnésémie et prise d'IPP serait dû à un dysfonctionnement de l'absorption active du magnésium. En effet, la diminution de concentration des protons lors de la prise d'IPP altérerait le fonctionnement des canaux TRPM6/7. Plusieurs autres hypothèses sont également étudiées mais cette dernière semble la plus avancée actuellement. (30)

Une étude datant de 2010 a notamment mis en évidence ce lien entre déficit en magnésium et prise au long cours d'IPP. Elle a démontré que l'arrêt de la prise d'IPP chez ces patients permettait un retour à des concentrations en magnésium normales. (31)

Une méta-analyse plus récente datant de 2014 et regroupant 9 études et 115 455 patients montre que 27,1% des patients sous IPP présentent une hypomagnésémie alors que chez les patients ne prenant pas d'IPP, 18,4% ont un déficit en magnésium. Cependant, du fait de l'hétérogénéité des études, le lien de cause à effet ne peut pas être affirmé de façon définitive. (32)

iv. Déficit en fer

Le fer contenu dans notre organisme est en partie issu de notre alimentation. La carence en fer entraîne une anémie. En effet, il est utilisé essentiellement pour la synthèse de l'hémoglobine, constituant principal des globules rouges qui permettent le transport de l'oxygène dans notre organisme.

Il existe également un mécanisme de recyclage du fer (cf. figure 5), ainsi le fer d'origine alimentaire permet seulement de compenser les pertes physiologiques voire éventuellement pathologiques de fer. Un tiers du fer alimentaire est du fer ferreux (Fe^{2+}) d'origine animale, et deux tiers du fer ferrique (Fe^{3+}) d'origine végétale. Le fer ferreux est facilement absorbé, alors que le fer ferrique doit être transformé en fer ferreux pour être absorbé. De plus l'absorption duodénale du fer ferreux est facilitée par la formation d'un complexe avec l'acide ascorbique. Or, le déroulement de cette réaction nécessite des conditions de pH acide. Ainsi la prise d'IPP favoriserait la malabsorption du fer. (33)

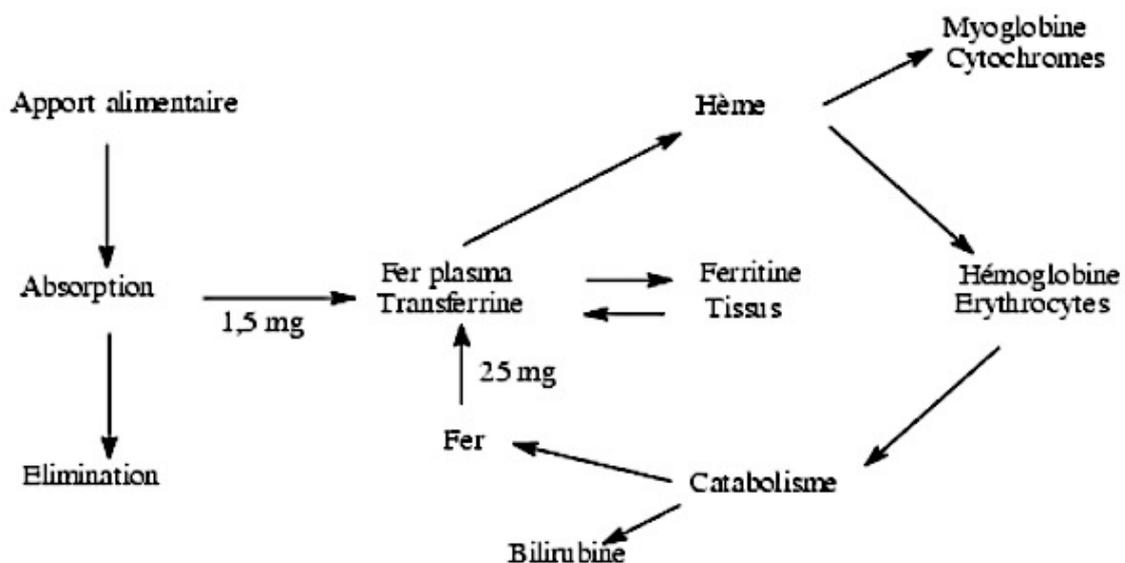


Figure 5: Métabolisme du fer(34)

Une étude publiée en 2017 rapporte notamment qu'un patient ayant consommé des IPP durant 25 ans a développé une anémie due à une carence en fer. L'étude met en cause le traitement par IPP car lors de l'interruption de ce dernier, le taux d'hémoglobine du patient a augmenté puis s'est remis à chuter lors de la reprise du traitement. (35)

Cependant, comme beaucoup de ces effets indésirables à long terme, l'explication de leur existence reste très discutée.

d. Néphrite interstitielle

Les néphrites interstitielles sont dues à une inflammation du tissu interstitiel et des tubules rénaux. Cette inflammation entraîne une altération de la fonction rénale à l'origine souvent d'une insuffisance rénale. Ces néphrites interstitielles sont souvent causées par des médicaments mais elles peuvent aussi être d'origine toxique, infectieuse ou auto-immune. (36)

Une étude récente publiée en 2016 portant sur plus de 260 000 patients suivis pendant 6 à 14 ans, a démontré que la prise d'IPP au long cours entrainerait une augmentation de 20 à 50% du risque de développer une insuffisance rénale chronique.(37)

Une autre étude de cohorte publiée en 2018 met aussi en évidence que la prise d'IPP serait associée à un risque plus élevé de développer une insuffisance rénale chronique. Elle montre qu'il existe un lien dose-effet. La durée d'exposition rentre également en compte. En effet, le risque est plus fort après trois mois de prise d'IPP. (38)

De nombreuses autres études ont également mis en évidence cet effet indésirable. (39)(40)

e. Autres effets indésirables

Les IPP pourraient être impliqués dans d'autres effets indésirables ou du moins favoriser la survenue d'autres pathologies comme les cancers gastriques, les pathologies cardiovasculaires, les cancers coliques, les encéphalopathies hépatiques chez les malades cirrhotiques... (12,13)

Le souci, c'est que la prise d'IPP chez ces patients est souvent associée à la prise de plusieurs autres médicaments. De plus, ceux sont souvent des patients âgés ou des patients ayant plusieurs pathologies. Donc pour toutes ces raisons, il est difficile de définir le rôle joué par les IPP dans ces processus pathologiques.

4.4. Interactions

Les interactions médicamenteuses avec les IPP peuvent se dérouler lors de trois étapes pharmacocinétiques : la phase d'absorption, la phase de métabolisation et la phase d'élimination.

A. Lors de la phase d'absorption

Les IPP diminuent l'acidité gastrique en inhibant les pompes à protons. Ainsi, ils augmentent le pH au niveau gastro-intestinal, ce qui diminue l'absorption et la solubilité de nombreuses familles médicamenteuses :

- Les anti-HIV : Rilpivirine, Nelfinavir, Atazanavir
- Les inhibiteurs de tyrosine kinase : Dasatinib, Erlotinib, Pazopanib, Gefitinib, Nilotinib, Bosutinib
- Les anti-HCV : Velpasvir (EPCLUSA®) et Ledipasvir (HARVONI®)
- Certains antifongiques azolés : Itraconazole et Posaconazole
- Mycophénolate mofétil (immunosupresseur)

Le risque est que, à terme, ces médicaments ne soient pas absorbés et donc efficaces pour traiter le patient. Il est donc recommandé d'éviter au maximum la prise concomitante de ces molécules avec les IPP. L'association des IPP avec certaines de ces molécules est même formellement contre-indiqué : Rilpivirine, Dasatinib, Erlotinib, Pazopanib, Velpasvir. (41)

B. Lors de la phase de métabolisation

Les IPP sont métabolisés au niveau du cytochrome P450 surtout par le CYP2C19 et le CYP3A4. Il existe des interactions avec les médicaments qui soit inhibent soient induisent CYP2C19 et/ou le CYP3A4 :

- la clarithromycine, en tant qu'inhibiteur du CYP3A4, et le voriconazole, inhibiteur des CYP2C19 et CYP3A4, entraînent une augmentation des concentrations d'IPP
- la rifampicine et le millepertuis, connus pour induire le CYP2C19 et/ou le CYP3A4 augmentent le métabolisme des IPP et peuvent conduire à une diminution des taux sériques de ces derniers.

Mais les IPP peuvent aussi agir eux même comme des inhibiteurs ou des inducteurs enzymatiques.

a. Inhibiteur enzymatique

Ils sont considérés comme des inhibiteurs faibles de certains cytochromes P450, surtout le CYP2C19. Ainsi, ils peuvent entraîner une diminution de l'activité de ces cytochromes, donc une diminution de la métabolisation et de la clairance des médicaments métabolisés par ces mêmes cytochromes, et par conséquent une augmentation de la concentration plasmatique de ces médicaments parmi lesquels on peut citer :

- Tacrolimus (immunosupresseur)
- Clopidogrel (antiagrégant plaquettaire)
- Diazepam (benzodiazépine)
- Carbamazépine (antiépileptique)
- Escitalopram (antidépresseur) ... (7,41)

L'interaction IPP-clopidogrel est notamment une des plus débattue actuellement. Les IPP diminuent la formation du métabolite actif du clopidogrel et donc l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire. De plus, le clopidogrel, en tant qu'anti-agrégant plaquettaire, augmente le risque hémorragique. Ainsi, les IPP ont pour rôle de réduire ce risque au niveau gastro-intestinal. Mais du fait de l'interaction entre ces molécules, l'activité antiagrégante du clopidogrel serait diminuée.

Les résultats d'une méta-analyse publiée en 2016 a mis en évidence une augmentation des effets indésirables cardiovasculaires lorsqu'il y avait une prise conjointe d'un IPP avec du clopidogrel. (42)

Ainsi, la prise concomitante de clopidogrel et d'IPP est déconseillée. D'autres études semblent confirmer ce phénomène. (43,44)

b. Inducteur enzymatique

L'oméprazole est un inducteur du CYP1A2. La métabolisation de la clozapine, antipsychotique atypique, se fait majoritairement par ce dernier. Ainsi, la prise concomitante de ces deux molécules risque d'entraîner une diminution de la concentration plasmatique de clozapine avec une augmentation de sa clairance et donc une diminution de son efficacité. (7)

Cependant cette interaction ne semble pas vraiment avoir d'effets majeurs sur la prise en charge des patients traités par clozapine. Le pôle évaluation centralisée de la DPAI de l'ANSM, qui a pour but d'évaluer des questions relatives à la pharmacocinétique, la pharmacodynamie ou encore les interactions médicamenteuses, a notamment émis un avis défavorable en 2018 à la question : « Faut-il retenir une interaction entre ces deux médicaments ? ». (45)

C. Lors de la phase d'élimination

Lors de cette phase, les IPP peuvent rentrer en compétition lors de leur élimination rénale avec d'autres médicaments. On retrouve cette interaction avec le méthotrexate. Les IPP diminuent la clairance du méthotrexate ce qui augmente le risque de survenue de manifestations toxiques. L'association est notamment déconseillée pour des doses supérieures ou égales à 20 mg/semaine de méthotrexate et à prendre en compte pour des doses inférieures. (46)

Plusieurs études ont notamment démontré que la co-administration méthotrexate-IPP entraînait une augmentation de la concentration plasmatique en méthotrexate. (47,48)

Il faudra faire d'autant plus attention chez l'insuffisant rénal.

4.5. Prix des différents IPP

	7 gélules		14 gélules		28 gélules	
	Demi-dose	Pleine dose	Demi-dose	Pleine dose	Demi-dose	Pleine dose
Esoméprazole	1,51€	X	2,70€	2,70€	5,03€	5,03€
Oméprazole	X	1,30€	2,17€	2,27€	3,98€	4,19€
Rabéprazole	X	X	2,70€	2,70€	5,03€	5,03€
Pantoprazole	X	1,51€	2,70€	2,70€	5,03€	5,03€
Lansoprazole	X	1,49€	2,87€ (15 gélules)	2,70€	5,37€ (30 gélules)	5,03€

Au final, on constate que l'oméprazole est le moins cher des IPP. De plus, l'HAS dans son rapport sur le bon usage des IPP écrit que « la réévaluation de la HAS n'a pas démontré de différence d'efficacité cliniquement pertinente entre les IPP ». Elle conclut que d'un point de vue scientifique, on ne peut pas favoriser un IPP au détriment d'un autre. Ainsi, dans une logique économique, l'oméprazole devrait être l'IPP le plus prescrit par les médecins. (49)

5. Indications (49)

Les IPP ont plusieurs indications selon les recommandations de la HAS :

- traitement du reflux gastro-œsophagien et de l'œsophagite par reflux
- 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
- traitement du syndrome de Zollinger-Ellison : cette maladie est due à un gastrinome responsable d'une hypergastrinémie entraînant une hypersécrétion gastrique. (50)

Les patients à risque pour le développement de lésions gastroduodénales sous AINS sont :

- les patients de plus de 65 ans
- les patients ayant des antécédents d'ulcère
- les patients sous antiagrégants plaquettaires, anticoagulants ou corticoïdes

Il faut insister sur cette notion de patients à risque car c'est souvent ce qui entraîne la sur-prescription des IPP. (49)

5.1. IPP et dosage en fonction de l'indication (51)

DCI	Tt symptomatique du RGO	Œsophagite par RGO	Tt d'entretien de l'œsophagite par RGO	Eradication d' <i>H. pylori</i>	Tt des lésions gastro-duodénales dues aux AINS	Prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS
ESO (20, 40 mg)	20 mg/j 4 semaines	40 mg/j 4 à 8 sem.	20 mg/j	Pendant 7 jours 2 x 20 mg/j associé au traitement ATB	20 mg/j 4 à 8 sem.	20 mg/j
OME (10, 20 mg)	10 à 20 mg/j 4 à 6 semaines	20 mg/j 4 à 8 sem. Si œsophagite sévère résistante, on passe à 40 mg/j	10 à 20 mg/j	Pendant 7 jours 2 x 20 mg/j associé au traitement ATB	20 mg/j 4 à 8 sem.	20 mg/j
LANSO (15, 30 mg)	15 à 30 mg/j 4 à 6 semaines	30 mg/j 4 à 8 sem.	15 à 30 mg/j	Pendant 7 jours 2 x 30 mg/j associé au traitement ATB	30 mg/j 4 à 8 sem.	15 mg/j
PANTO (20, 40 mg)	20 mg/j 2 à 4 semaines	20 mg/j 2 à 4 sem. si légère Sinon 40 mg/j 4 à 8 sem.	20 mg/j 40 mg/j si récurrence	Pendant 7 jours 2 x 40 mg/j associé au traitement ATB	Non indiqué	20 mg/j
RABE (10, 20 mg)	10 mg/j 4 semaines	20 mg/j 4 à 8 sem.	10 à 20 mg/j	Pendant 7 jours 2 x 20 mg/j associé au traitement ATB	Non indiqué	Non indiqué

Légende : ESO = Esoméprazole ; OME = Oméprazole ; LANSO = Lansoprazole ; PANTO = Pantoprazole ; RABE = Rabéprazole ; tt = traitement ; sem = semaines ; ATB = antibiotique.

Avec ce tableau, nous voyons que, en fonction des indications, le médecin devra à certains moments donner la demi-dose de l'IPP et à d'autres la pleine dose. Nous constatons également que les durées de traitement varient en fonction de la pathologie. De plus, certains IPPs ne sont pas indiqués dans certaines indications comme le rabéprazole dans la prévention et le traitement des lésions gastro-duodénales dues aux AINS ou le pantoprazole dans le traitement de ces dernières.

5.2. L'ulcère gastroduodéal

L'ulcère, qu'il soit gastrique ou duodéal, est une perte de substance plus ou moins étendue de la paroi digestive qui atteint la couche musculaire. Il doit être confirmé par une endoscopie digestive haute : on voit généralement un « trou profond marron » si la perte de substance atteint la couche musculuse ou rougeâtre si les vaisseaux sont touchés.

Il faut bien le différencier des érosions et des ulcérations qui n'atteignent pas la musculuse.

Si l'ulcère est **gastrique**, le médecin va devoir surveiller le risque d'évolution vers un cancer et va donc effectuer des biopsies de ses bords pour vérifier la présence de lésions cancéreuses ou non.

Si l'ulcère est **duodéal**, il n'y a pas de biopsie à faire car ce type d'ulcère n'évolue pas en cancer. L'ulcère duodéal est 4 fois plus fréquent que l'ulcère gastrique. (52,53)

A. Symptômes

Le patient ressent une sensation de faim douloureuse, de crampe au niveau de l'épigastre (cf figure 6), la zone comprise entre le haut et le milieu de l'abdomen, une à trois heures après le repas. Cette douleur peut également venir réveiller le patient en fin de nuit.

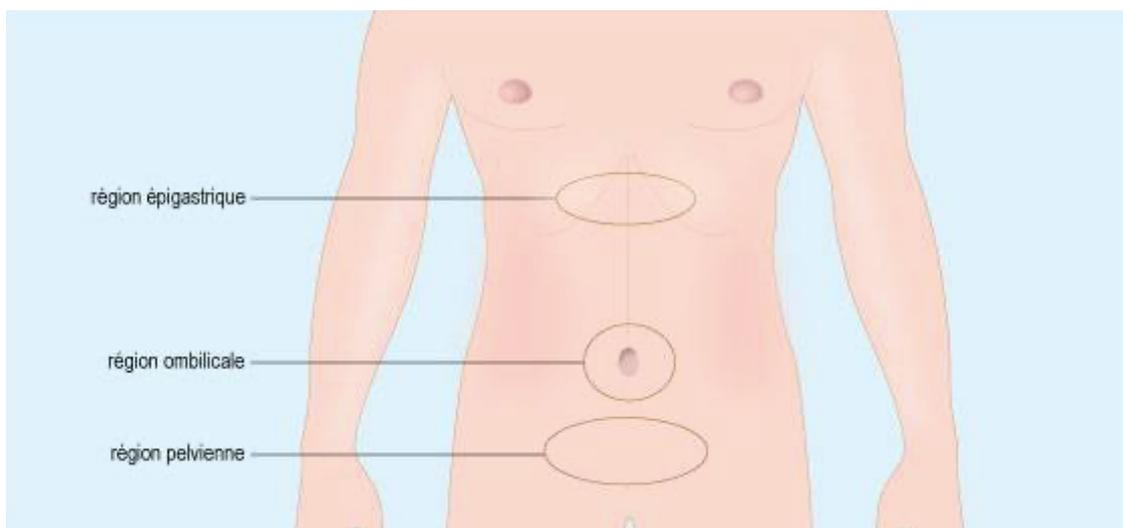


Figure 6: Schéma des différentes régions abdominales(54)

La prise d'aliments, notamment des aliments de type alcalin comme les laitages, ou d'antiacides va calmer cette douleur. On constate une alternance de phases de poussée où la symptomatologie est bien présente durant plusieurs semaines et de phases de repos asymptomatique de plusieurs mois ou années.

Certains patients présentent également des nausées et des vomissements.

L'importance des symptômes n'est pas dépendante de l'étendue des lésions, certaines personnes ont des ulcères très étendus et sont asymptomatiques alors que d'autres ont un ulcère de taille faible et sont très douloureux. (52,55)

B. Causes

Il est dû à un déséquilibre entre les facteurs d'agression de la muqueuse et les facteurs protecteurs.

Au niveau des facteurs d'agression, on retrouve :

- l'**acide chlorhydrique** (HCl) qui fait baisser le pH
- la **pepsine** qui est une enzyme catabolisante
- les **acides biliaires** qui abiment nos membranes en émulsionnant les lipides
- la bactérie ***Helicobacter pylori***
- l'**ischémie**, l'**hypoxie**
- les **AINS**
- le **tabac**
- l'**alcool**

Au niveau des facteurs protecteurs, on distingue :

- les **bicarbonates** qui tamponnent le milieu
- le **mucus** qui forme une couche de protection
- les **prostaglandines** qui stimulent les mécanismes de protection
- le **flux sanguin pariétal** qui amène l'oxygène et qui permet de drainer les toxines
- le **renouvellement cellulaire** et les **facteurs de croissance** cellulaire

Nous nous intéresserons aux deux principales causes de l'ulcère qui sont l'infection à *Helicobacter pylori* et la prise d'AINS. (56)

a. Infection à *Helicobacter pylori* (49,53,57)

Helicobacter pylori est un bacille touchant 15 à 30% de la population française pouvant entraîner des gastrites, des ulcères gastro-intestinaux et des cancers gastriques.

La contamination par cette bactérie a surtout lieu pendant l'enfance durant les cinq premières années de la vie par voie oro-orale ou féco-orale. Elle est souvent liée à un niveau socio-économique faible et des conditions d'hygiènes défavorables.

Helicobacter pylori est présente dans 70% des cas lors d'un ulcère gastrique et dans 97% des cas lors d'un ulcère duodéal.

Une fois présente, cette bactérie va coloniser la muqueuse gastrique entraînant une gastrite aiguë devenant progressivement chronique. Cette dernière va entraîner une destruction épithéliale responsable d'un appauvrissement du mucus, ce dernier jouant un rôle essentiel dans la protection contre l'acidité gastrique.

Le diagnostic repose sur :

- une sérologie puis une gastroscopie avec biopsie si la sérologie est positive pour un patient n'ayant pas de symptômes digestifs
- une gastroscopie avec biopsie en première intention pour les patients ayant des symptômes, les patients ayant des facteurs de risque de développer un cancer gastrique, les patients ayant un lymphome gastrique du MALT ou les patients ayant une intervention bariatrique prévue (chirurgie visant à restreindre l'absorption des aliments)

Une fois la présence de cette bactérie avérée, elle va être éradiquée au moyen d'un traitement antibiotique. Les principaux antibiotiques utilisés sont la clarithromycine, la lévofloxacine, l'amoxicilline et le métronidazole.

b. Rôle des AINS(4)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des médicaments très utilisés au sein de la population française. Ils agissent en inhibant les cyclo-oxygénases pour lesquelles il existe 2 isoformes : COX-1 et COX-2. Ces enzymes interviennent dans la synthèse des prostaglandines qui vont jouer un rôle protecteur au niveau de la muqueuse gastrique.

Mais ces deux iso-enzymes n'exercent pas la même fonction exactement : COX-1 joue un rôle majeur dans la synthèse des prostaglandines gastro-protectrices au niveau gastroduodéal alors que COX-2 est importante dans l'inflammation et la douleur. Ainsi, l'inhibition de COX-1 est responsable des effets indésirables des AINS.

La plupart des AINS sont non sélectifs et inhibent à la fois COX-1 et COX-2 comme l'ibuprofène, le naproxène sodique... Cependant une classe d'AINS sélectifs sur COX-2 existe : les COXIBS. Plusieurs études ont montré qu'ils étaient aussi efficaces que les AINS non sélectifs sur la douleur et qu'ils diminuaient le risque d'ulcère gastroduodéal. En France, les médicaments ayant l'AMM actuellement sont le célécoxib et l'étoricoxib. Le parécoxib est réservé à l'usage hospitalier.

C. Traitement (58)

Dans un premier temps, on cherche à confirmer la présence de l'ulcère et à préciser la localisation de ce dernier au niveau gastrique ou duodéal.

Une fois que l'ulcère est confirmé par une endoscopie oesogastroduodénale, on cherche à savoir si la bactérie *Helicobacter pylori* en est la cause. On effectue alors une biopsie et un examen anatomopathologique de cette dernière avec en plus un examen bactériologique et une étude de la sensibilité aux antibiotiques si possible.

a. Ulcère gastrique

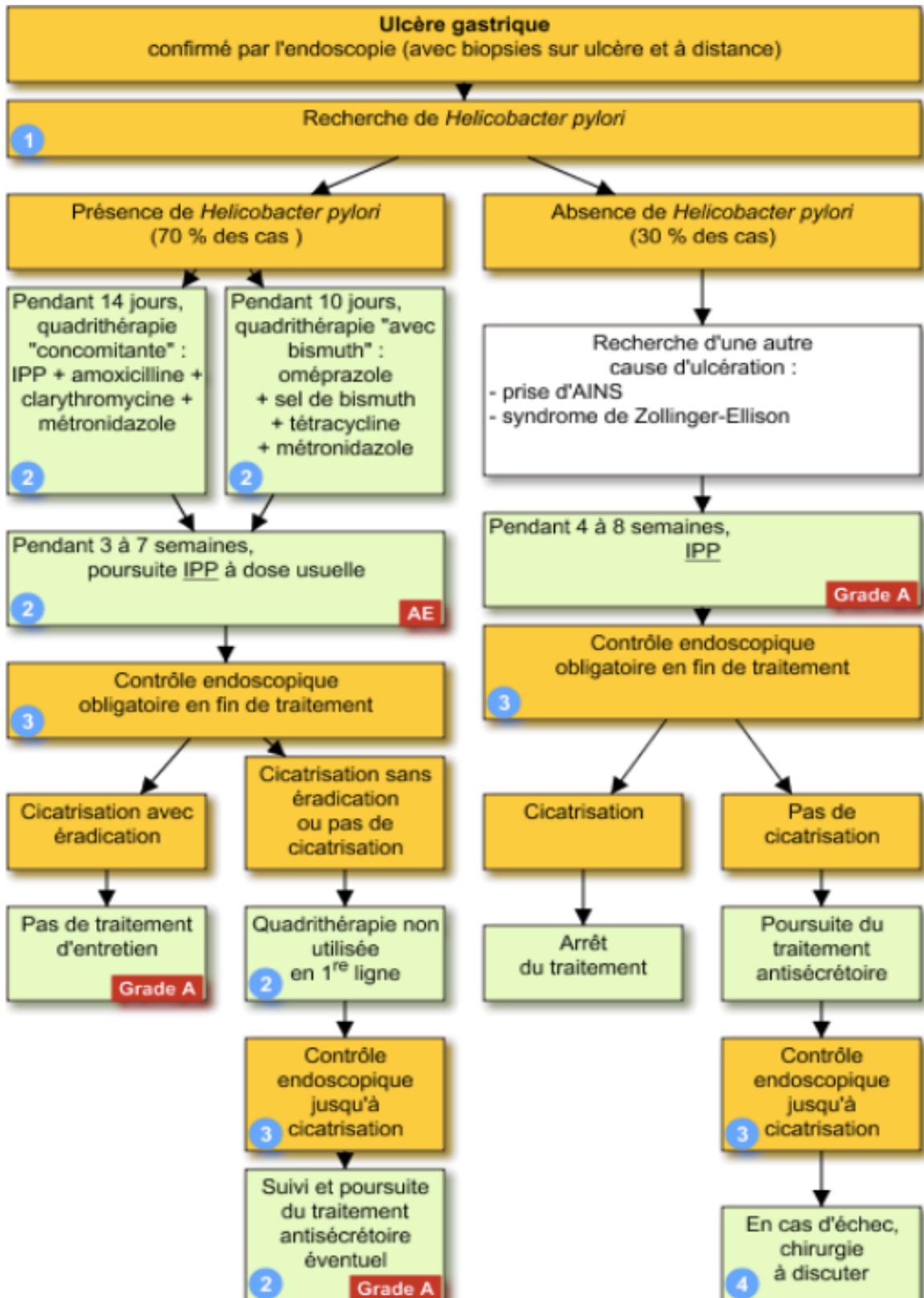


Figure 7: Arbre décisionnel relatif à la prise en charge de l'ulcère gastrique(59)

i. Présence d'*Helicobacter pylori*

Ici, l'examen de la biopsie a confirmé que la bactérie était en cause (70% des cas). Deux types de traitements sont alors possibles en fonction des informations que l'on a : le traitement probabiliste et le traitement guidé.

Le **traitement probabiliste** se fait lorsque l'antibiogramme n'a pas été réalisé. On ne connaît donc pas exactement la sensibilité de la bactérie à tel ou tel antibiotique. Ce traitement probabiliste est réalisé en première intention afin de combattre au plus vite l'infection et soulager le patient. Dans le cas de l'ulcère gastrique, le traitement probabiliste de première intention est une quadrithérapie « concomitante » que le patient doit suivre pendant 14 jours et qui comprend un IPP, l'amoxicilline, la clarithromycine et le métronidazole. Il existe également un autre traitement probabiliste possible que le patient prendra pendant 10 jours, c'est la quadrithérapie « avec bismuth » : l'oméprazole, le sel de bismuth, la tétracycline et le métronidazole.

En revanche, si on a les résultats de l'antibiogramme qui permet de connaître la sensibilité de notre bactérie aux différents antibiotiques, on réalise un **traitement guidé**. Ainsi, si la souche est sensible à la clarithromycine, le patient sera traité avec une trithérapie de 10 jours comprenant l'amoxicilline, un IPP et la clarithromycine. Si la souche est résistante à la clarithromycine et sensible aux quinolones, il sera traité avec une trithérapie de 10 jours comprenant l'amoxicilline, un IPP et la lévofloxacine. Si la souche est à la fois résistante à la clarithromycine et aux quinolones, le patient sera traité pendant 10 jours avec la quadrithérapie « avec bismuth ».

Au terme de ces deux types de traitement, que ce soit le traitement probabiliste ou le traitement guidé, la bactérie est sensée avoir été éradiquée. Un traitement d'entretien avec la prise d'un IPP pendant 3 à 7 semaines est ensuite mis en place en fonction de l'évolution des symptômes.

Il faut ensuite contrôler l'efficacité du traitement en vérifiant par endoscopie qu'il y a bien eu une cicatrisation totale de l'ulcère avec éradication d'*Helicobacter pylori*. Si ce n'est pas le cas, on réalise plusieurs biopsies afin de s'assurer de l'absence de dysplasie ou de cancer, le patient reçoit alors la quadrithérapie non utilisée en première ligne.

Au terme de ce second traitement, on vérifie par endoscopie s'il y a bien eu cicatrisation totale avec éradication. Si ce n'est pas le cas, on s'oriente vers le traitement chirurgical.

ii. Absence d'*Helicobacter pylori*

Ici, l'examen anatomopathologie et bactériologique de la biopsie n'a pas confirmé la présence de la bactérie *H. pylori* au niveau de la muqueuse gastrique. Ainsi l'utilisation d'antibiotiques n'est pas nécessaire pour traiter l'ulcère.

Le médecin cherche alors les causes responsables du développement de cet ulcère. Ainsi, il va interroger le patient sur sa prise d'AINS, ou encore rechercher un éventuel syndrome de Zollinger-Ellison.

Après avoir écarté ces deux étiologies, il mettra le patient sous IPP pendant 4 à 8 semaines en fonction des symptômes et de la taille de l'ulcère. Au terme du traitement anti-acide, il contrôle la cicatrisation par endoscopie. Si la cicatrisation n'est pas complète, le patient poursuit son traitement antisécrétoire. Si, au bout d'un certain temps, la cicatrisation de l'ulcère n'est toujours pas effective, le gastro-entérologue envisage une éventuelle chirurgie : gastrectomie partielle ou vagotomie ou anastomose gastroduodénale.

b. Ulcère duodéal

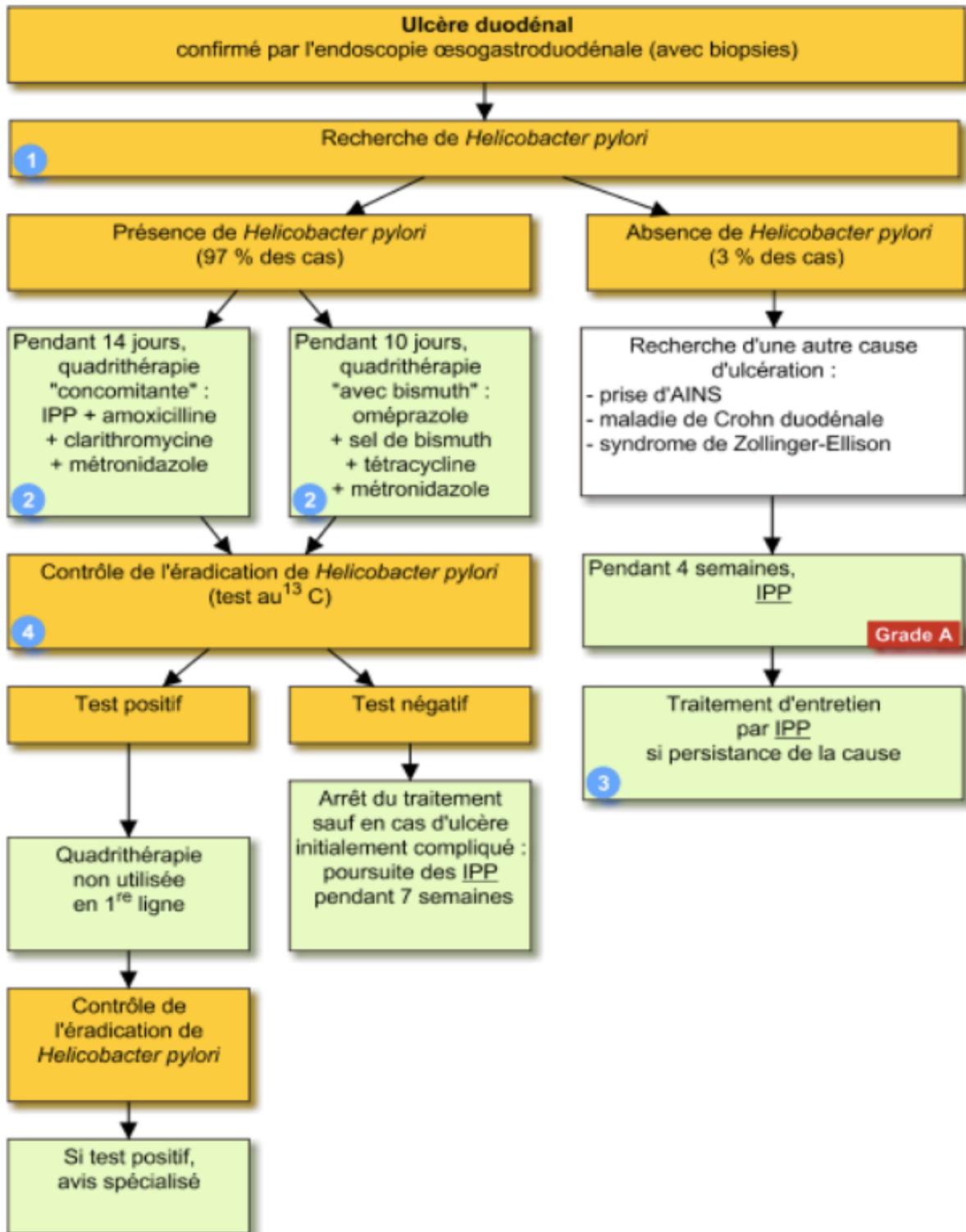


Figure 8: Arbre décisionnel relatif à la prise en charge de l'ulcère duodéal(60)

i. Présence d'*Helicobacter pylori*

La biopsie confirme que la bactérie est en cause (97% des cas). Ainsi, comme dans l'ulcère gastrique, deux types de traitements sont alors possibles en fonction des informations que l'on a : le traitement probabiliste et le traitement guidé.

Pour l'ulcère duodéal, comme pour l'ulcère gastrique, le **traitement probabiliste** de première intention est une quadrithérapie « concomitante » que le patient suit pendant 14 jours et qui comprend : un IPP, l'amoxicilline, la clarithromycine et le métronidazole. Il existe également un autre traitement probabiliste possible : la quadrithérapie « avec bismuth » qui est constituée d'oméprazole, de sel de bismuth, d'une tétracycline et de métronidazole sur une période de 10 jours.

En revanche, si les résultats de l'antibiogramme sont connus, on réalise un **traitement guidé**. Ainsi, si la souche est sensible à la clarithromycine, le patient est traité avec une trithérapie de 10 jours comprenant de l'amoxicilline, un IPP et de la clarithromycine. Si la souche est résistante à la clarithromycine et sensible aux quinolones, il est traité avec une trithérapie de 10 jours comprenant de l'amoxicilline, un IPP et de la lévofloxacine. Si la souche est à la fois résistante à la clarithromycine et aux quinolones, le patient est traité pendant 10 jours avec la quadrithérapie « avec bismuth ».

Au terme de ces deux types de traitement, que ce soit le traitement probabiliste ou le traitement guidé, la bactérie est sensée avoir été éradiquée. Contrairement à l'ulcère gastrique, il n'y a pas de traitement d'entretien pour l'ulcère duodéal.

Pour contrôler l'efficacité du traitement de l'ulcère duodéal, un test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 est programmé. En effet, la bactérie *H. pylori* possède une activité uréasique. La concentration en $^{13}\text{CO}_2$ est mesurée avant le test, ensuite le patient ingère l'urée marquée au carbone 13 et la concentration en $^{13}\text{CO}_2$ est de nouveau mesurée dans les 30 minutes qui suivent l'ingestion.

Si la concentration en $^{13}\text{CO}_2$ n'augmente pas, c'est à dire que le test est négatif, cela signifie que la bactérie a été totalement éradiquée. Le traitement peut alors être totalement arrêté. Cependant, en cas d'ulcère initialement compliqué, les IPP peuvent être poursuivis pendant 7 semaines.

En revanche, si le test est positif, c'est à dire que la concentration en $^{13}\text{CO}_2$ est plus importante après ingestion de l'urée marquée, cela signifie que la bactérie n'a pas été totalement éradiquée. Le patient se voit alors prescrire en deuxième intention la quadrithérapie non utilisée en première ligne. Le test sera de nouveau fait au terme du traitement. S'il est toujours positif, le patient devra alors consulter un avis spécialisé.

ii. Absence d'*Helicobacter pylori*

Dans ce cas, l'examen anatomopathologie et bactériologique de la biopsie n'a pas confirmé la présence de la bactérie *H. pylori* au niveau duodéal. Ainsi le recours aux antibiotiques n'est pas nécessaire.

Le médecin cherche alors une autre cause possible pouvant expliquer la présence de l'ulcération au niveau duodéal. De ce fait, comme pour l'ulcère gastrique, il recherche une éventuelle prise d'AINS ou encore la présence du syndrome de Zollinger-Ellison. De plus, ici, il doit aussi éliminer une éventuelle maladie de Crohn duodénale.

Le médecin met ensuite le patient sous IPP pendant 4 semaines. Au terme de ces 4 semaines, si les symptômes du patient ont disparu, le traitement peut être arrêté. Si les symptômes sont encore présents, le médecin peut décider de poursuivre le traitement jusqu'à disparition des symptômes et cicatrisation complète de l'ulcère.

5.3. Le reflux gastro-œsophagien (53,61,62)

Le reflux gastro-œsophagien correspond au reflux du contenu gastrique dans l'œsophage. C'est une pathologie fréquente, on estime que 30% de la population est touchée.

A. Causes

Il faut bien distinguer deux types de RGO :

- le **RGO physiologique** qui survient après le repas et de temps en temps
- le **RGO pathologique** qui survient souvent et de manière durable et qui est responsable des symptômes et/ou des lésions d'œsophagite

Ce reflux est le plus souvent de nature acide. Il est la conséquence d'une défaillance de la barrière anti-reflux œsogastrique composée de deux parties principales : le segment abdominal de l'œsophage et le sphincter inférieur de l'œsophage. Il peut également être aggravé par d'autres facteurs comme :

- l'hyperpression intra-abdominale due à une surcharge pondérale, une grossesse, une constipation, une toux chronique
- la stase gastrique

B. Symptômes

Le diagnostic du RGO est clinique. Au niveau des symptômes on retrouve une **triade typique** :

- un **pyrosis** : douleur rétrosternale à irradiation ascendante
- des **réurgitations** de liquide acide brûlant la gorge
- un **syndrome postural** avec des symptômes majorés en position décubitus (corps allongé à l'horizontal) et ante-flexion (corps penché en avant)

On peut également retrouver des symptômes extra-digestifs : toux, dyspnée asthmatiforme, enrouement, pharyngites chroniques, otalgies, laryngite postérieure...

C. Traitement

Au niveau du traitement, on conseille systématiquement au patient de suivre certaines **règles hygiéno-diététiques** :

- perdre du poids
- arrêter la consommation d'alcool et de tabac ou la diminuer au maximum
- diminuer les facteurs favorisants : traiter la toux chronique, réguler son transit...
- surélever la tête du lit de 20 cm à peu près
- éviter les repas trop riches

Si les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas à soulager le RGO, on peut donner un traitement médicamenteux. Plusieurs classes thérapeutiques sont efficaces :

- les **antiacides** : ils tamponnent l'acidité gastrique
- les **alginates** : ce sont des pansements gastriques
- les **antagonistes H2 ou antihistaminiques H2**: ils limitent les sécrétions acides au niveau gastrique
- les **inhibiteurs de la pompe à protons**

L'objectif dans le traitement du RGO est de le soigner afin d'éviter des complications comme l'œsophagite peptique, la sténose peptique ou encore l'hémorragie digestive.

III. Etude de la consommation des IPP

L'objectif de cette thèse est d'étudier s'il y a une sur-prescription des IPP chez nos patients et de ce fait, si une déprescription est nécessaire. En effet plusieurs études ont mis en évidence cette surconsommation et à travers l'exercice de mon métier à l'officine, j'ai pu constater que cette classe médicamenteuse était très souvent retrouvée sur les ordonnances.

Cependant, si on parle de sur-prescription ou sur consommation, cela signifie qu'on estime que la prise de ce médicament ne répond pas à un besoin réel physiologique chez le patient.

De là, plusieurs questions me sont venues :

Les médecins ne sont-ils pas plus ou moins contraints de donner ces médicaments sous la pression de leurs patients ?

Les patients traités avec un nombre important de médicaments, savent-ils qu'ils prennent un médicament contre l'acidité ? Savent-ils identifier ce médicament ?

Les médecins ne donnent-ils pas ce médicament de manière réflexe quand ils renouvellent l'ensemble de l'ordonnance de leurs patients ?

Existe-t-il une catégorie d'âge où ce médicament est pris de manière plus importante ?

1. Elaboration du questionnaire

Le but était d'avoir le ressenti du patient. Dans cette optique, j'ai élaboré un questionnaire comportant 8 questions assez exhaustives afin de déterminer plusieurs paramètres relatifs à la prise de ces médicaments (cf annexe 1). En effet, il fallait que le questionnaire soit à la fois rapide à remplir et pertinent pour que nous puissions ensuite exploiter ces données.

Dans la première partie du questionnaire, nous cherchons à savoir l'âge et le sexe du patient afin de voir si une catégorie d'âge ainsi que le fait d'être un homme ou une femme prédispose à la prise de ce type de traitement (question 1).

Nous avons ensuite cherché à savoir combien de médicaments contenait l'ordonnance du patient (question 2). En effet de nombreux patients sont polymédiqués avec des ordonnances contenant plus de 10 médicaments. Ils peuvent se perdre dans leur traitement et de ce fait dire au médecin qu'ils ont absolument besoin de tel médicament alors que ce n'est pas le cas. Nous comptions notamment regarder s'il y avait un lien de cause à effet entre ce nombre de médicaments et la capacité du patient à identifier l'IPP de son ordonnance comme un médicament soignant l'excès d'acidité gastrique (question 4).

Nous leur avons également demandé à la question 3 de préciser quel IPP ils prenaient parmi les 5 molécules actuellement présentes sur le marché (ésoméprazole, oméprazole, pantoprazole, lansoprazole et rabéprazole) afin d'identifier la molécule la plus prescrite. De plus cette question 3 peut également être reliée à la question 1 afin de déterminer si l'IPP le plus prescrit varie en fonction des catégories d'âge.

Au final à travers ces 4 premières questions, nous avons cherché à déterminer le profil du patient et ses connaissances quant à son traitement. Dans la deuxième partie, nous avons davantage sondé son mode de consommation et son ressenti par rapport à cela.

Pour la question 5, il a fallu déterminer ce que l'on entendait par « prise occasionnelle » afin de différencier de « quotidien » car en fonction des patients, ces notions peuvent varier. Nous avons donc décidé qu'une personne prenant un IPP tous les jours pendant plus d'un mois le prend de manière quotidienne. A partir de cette question 5, les questions 6 et 7 ne concernaient plus les personnes ayant une consommation occasionnelle.

Par la question 6, nous cherchons à savoir depuis quand ces personnes ont une consommation quotidienne. Cette question est centrale, car elle est à l'origine du choix de ce sujet. Afin de pouvoir dégager des statistiques de cette question, nous avons déterminé de manière arbitraire 5 réponses possibles : moins de 2 mois, moins de 6 mois, moins de 1 an, plus de 1 an, plusieurs années. Selon les recommandations de la HAS, la réponse attendue devrait être « moins de 2 mois ». Toutefois un traitement quotidien d'une durée supérieure à 2 mois et inférieure à 6 mois peut se justifier dans le traitement d'un ulcère compliqué.

Ainsi, les trois autres réponses ne devraient pas être retrouvées si les recommandations étaient respectées.

La question 7 cherche davantage à estimer le ressenti du patient vis-à-vis de ce traitement : juge-t-il que celui-ci lui est utile ? bénéfique ? J'ai souhaité inclure cette question car lors de mes différents stages hospitaliers de cinquième année, de nombreux patients s'étonnaient lorsque je leur expliquai le but de ce traitement.

La première version du questionnaire ne comportait que 7 questions. Cependant après en avoir discuté avec mes collègues pharmaciens et préparateurs à l'officine, nous avons constaté qu'il manquait une question en rapport avec les effets indésirables éventuels ressentis par le patient. Par conséquent, une huitième question relative à ceux-ci a été ajoutée.

2. Présentation du questionnaire au patient

Une fois le questionnaire élaboré, mes collègues et moi l'avons présenté aux patients lorsque leur ordonnance contenait un IPP. Nous avons souvent eu des réponses positives mais le contexte sanitaire a compliqué cette analyse, en effet la plupart des patients évitait de rester trop longtemps dans la pharmacie. Ainsi, nous avons obtenu 80 réponses au total sur une période s'étalant du 15 mai 2020 au 31 juillet 2020.

Les questions furent globalement bien comprises par les patients. Elles avaient été élaborées afin d'obtenir les réponses les plus objectives. En effet, les patients avaient souvent le choix entre plusieurs réponses et avaient peu à écrire dans l'ensemble. Seule la question 4 leur demandait de rédiger une réponse. Mais le but de cette question étant de savoir si le malade savait pourquoi il prenait un IPP, il était nécessaire de vérifier ses connaissances sans l'aide de propositions de réponse.

Au final, on retrouve de nombreuses questions à choix multiples qui rendent plus facile l'analyse du questionnaire. Pour la question 4 (question rédactionnelle), les réponses des patients ont été classées en deux catégories : «il sait pourquoi il prend ce médicament » ou « il ne sait pas pourquoi il le prend ».

3. Critique du questionnaire

Le souci que l'on a eu dans l'analyse des données recueillies est qu'il existe de nombreux biais. Le tout premier réside dans la sélection des patients. Nous n'avons pas pu soumettre ce questionnaire à l'ensemble des patients de l'officine par manque de temps, par oubli, par refus du patient... Ainsi la population sondée n'est pas forcément la plus représentative. Ceci a probablement impacté l'analyse faite au niveau de l'âge moyen et du sexe des personnes consommant des IPP par exemple.

Ensuite, l'équipe officinale peut ne pas avoir pensé à présenter le questionnaire au patient de façon identique en fonction de l'IPP présent sur l'ordonnance. Ainsi, lors de la comparaison de la distribution de chaque IPP au sein de la population, le résultat a pu être faussé par ce biais de départ.

Une autre imprécision réside dans l'analyse de la question rédactionnelle (question 4). En effet, le classement des réponses des patients en deux catégories est basé sur mon jugement, mes connaissances. Peut-être qu'un autre pharmacien aurait classé différemment les réponses. Ainsi, j'ai considéré que la personne connaissait l'effet de l'IPP lorsqu'elle mentionnait des notions comme « agit sur l'estomac » ou « prévention car prise d'anti-inflammatoire ». J'ai estimé que le patient ne savait pas pourquoi il prenait un IPP lorsque sa réponse ne correspondait absolument pas au champ d'action de la molécule.

4. Résultats du questionnaire

4.1. Données brutes

Au terme de ces deux mois et demi de présentation du questionnaire aux patients, nous avons donc obtenu 80 réponses. Nous avons classé l'ensemble des données recueillies dans un tableau (cf. annexe 2).

Dans un premier temps, nous avons analysé les réponses pour chacune des questions séparément puis nous avons essayé de croiser les réponses sur plusieurs questions afin de voir si l'âge ou le nombre de médicaments influait sur la consommation des IPP.

La question 1 porte sur l'âge et le sexe du patient. Nous avons donc une moyenne d'âge comprise entre 61 et 62 ans (61,925 ans) au sein de la population avec 51,25% d'hommes (41/80 patients) et 48,75% de femmes (39/80 patients). Les deux patientes les plus jeunes avaient 20 ans et la patiente la plus âgée avait 90 ans. On constate une augmentation du nombre de patients prenant des IPP avec l'âge (cf. figure 9).

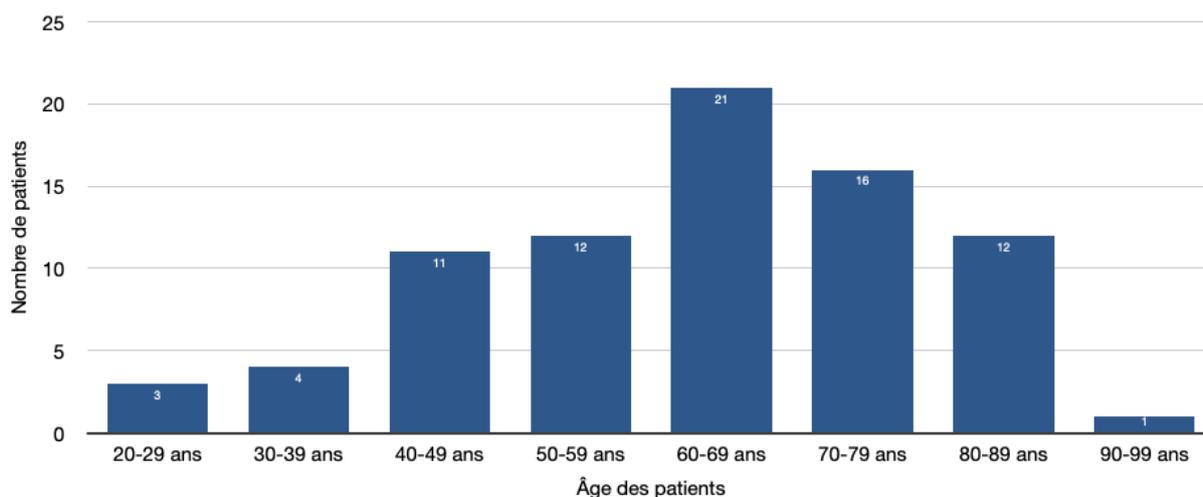


Figure 9: Histogramme représentant la répartition du nombre de patients en fonction de leur âge

La question suivante portait sur le nombre de médicaments de l'ordonnance. En moyenne les ordonnances comprenaient entre 4 et 5 médicaments (4,61 médicaments). Le maximum était de 15 médicaments et le minimum de 1 médicament.

La question 3 s'intéressait à la nature de l'IPP pris par le patient (cf. figure 10). Ainsi on a pu constater que l'IPP le plus prescrit était l'ésoméprazole (42/80 patients), ensuite l'oméprazole (19/80 patients), puis le pantoprazole (11/80 patients), puis le rabéprazole (7/80 patients) et le moins prescrit était le lansoprazole (1/80 patient).

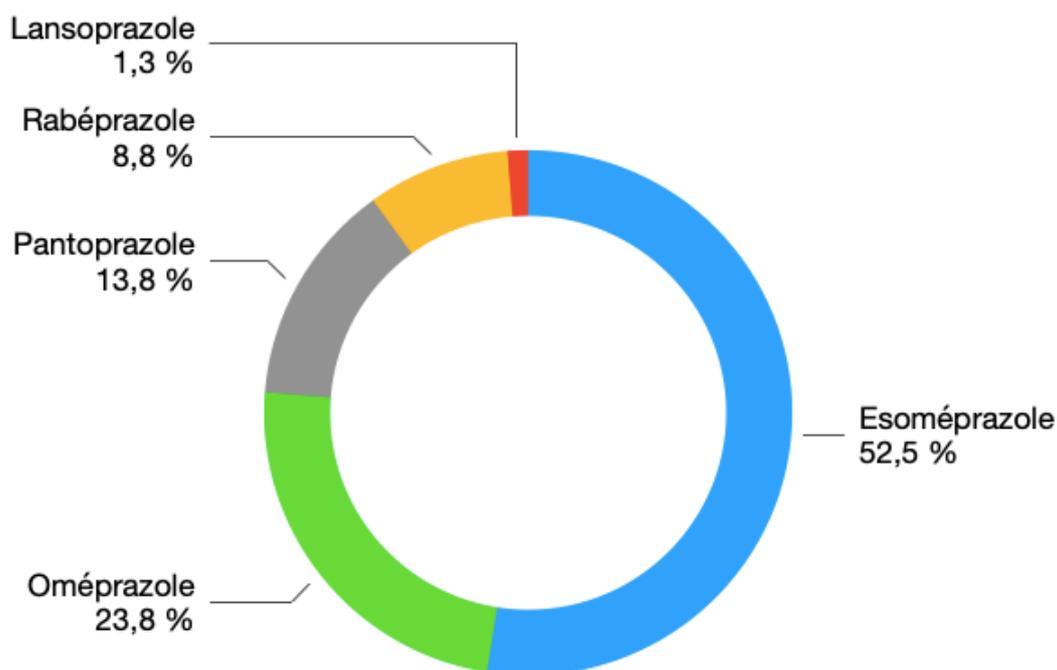


Figure 10: Diagramme représentant la répartition des IPP au sein de la population de 80 patients

La question 4 porte sur la connaissance du patient relative à son traitement. Elle révèle que 8 patients sur 80, soit 10%, ne connaissent pas le rôle de leur IPP dans leur prise en charge médicale. On a donc 90% des personnes interrogées qui savent pourquoi ils le prennent.

Parmi les patients qui ne connaissent pas leur traitement, on n'y trouve deux types de malades: soit le patient est âgé et polymédiqué et il se perd dans ses traitements, soit le patient prend ce traitement pour la première fois et donc n'a pas l'habitude de cette molécule.

Ensuite, la question 5 nous apprend que plus des deux tiers des patients interrogés sont sous IPP de manière quotidienne (54 patients sur 80 soit 67,5%). Ainsi, 32,5% des patients de la population prennent des IPP de manière occasionnelle.

À partir de la question 6, seuls les patients ayant une consommation quotidienne supérieure à un mois ont poursuivi le questionnaire. Ainsi, la population sondée sur les questions 6, 7 et 8 comprend 54 patients.

La question 6 cherche à déterminer depuis quand le patient prend un IPP de manière quotidienne (cf figure 11). Ainsi nous avons obtenu :

- 4 patients étant sous traitement depuis moins de 2 mois
- 2 patients depuis moins de 6 mois
- 4 patients depuis moins d'un an
- 7 patients depuis plus d'un an
- 37 patients depuis plusieurs années

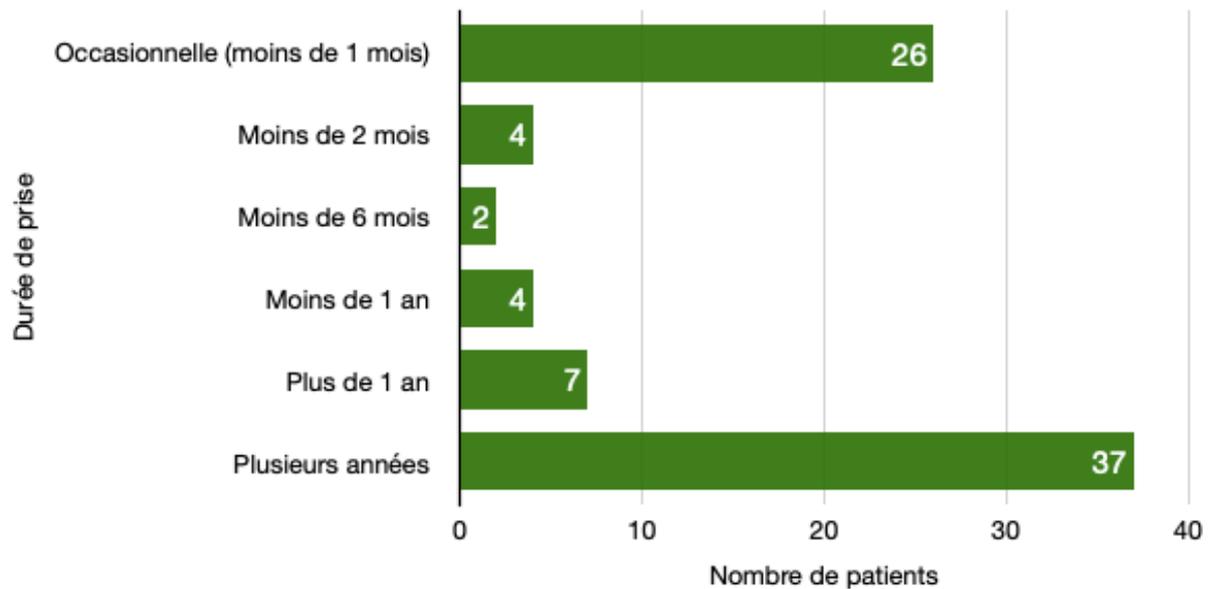


Figure 11: Histogramme représentant le nombre de patients en fonction de la durée de prise du traitement par IPP

Les résultats de la question 7 nous apprennent que 8 patients sur 54 pensent pouvoir se passer de ce traitement alors que 46 ne le pensent pas.

De plus, on découvre à la question 8 que seuls 2 patients ont ressenti des effets indésirables sur 54. Ces effets indésirables étaient dus au passage du princeps au générique. Ainsi, le médecin a changé d'IPP et les effets indésirables ont disparu.

4.2. Données croisées

Dans un premier temps, nous avons croisé les données des questions 1, 5 et 6. Nous avons analysé le lien éventuel entre l'âge des patients et leur manière de consommer les IPP (cf. figure 12) :

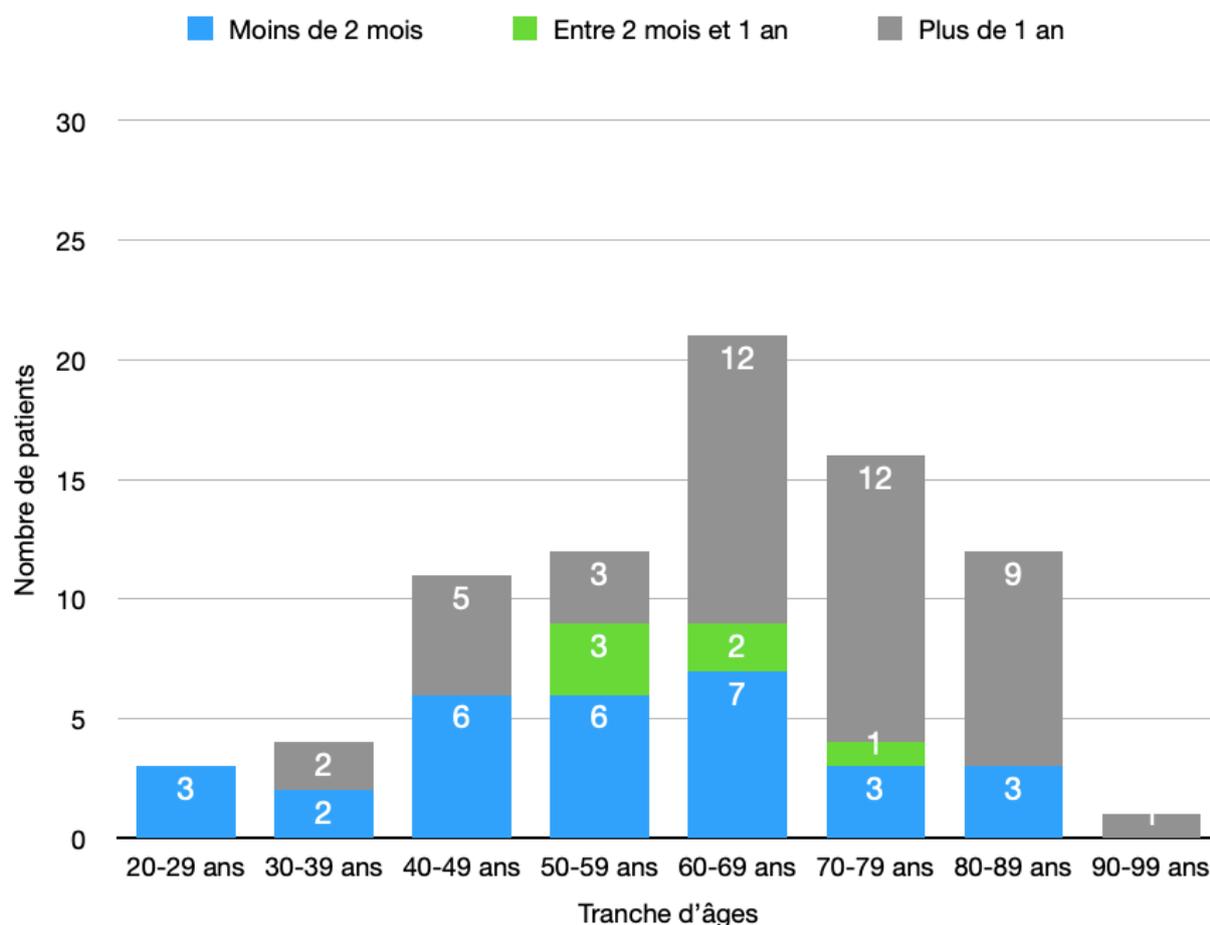


Figure 12: Histogramme montrant la durée de consommation des IPP en fonction de l'âge des patients

Nous constatons que plus l'âge des patients avance, plus la proportion de patients par tranche d'âge consommant des IPP de manière occasionnelle se réduit. Ainsi, dans la tranche d'âge 20-29 ans, 100% des patients prennent des IPP de manière occasionnelle. Ce besoin en IPP était souvent dû à une prise d'anti-inflammatoire puissant type Kétoprofène ou à la présence de symptômes passagers de reflux ou de brûlures d'estomac.

On remarque ensuite que globalement de 30 à 59 ans, 50% des patients prennent des IPP de manière occasionnelle.

A partir de 60 ans, la proportion de patients prenant des anti-acides de manière occasionnelle se réduit de manière conséquente au profit d'une consommation plus longue sur 1 an ou plus. Ainsi entre 60 et 69 ans, 57% des patients ont une consommation de plus d'un an. Cette dernière passe même à 75% pour les patients entre 70 et 89 ans.

On constate également l'apparition d'une catégorie de patients prenant des IPP entre 2 mois et 1 an à partir de 50 ans, puis que cette catégorie diminue progressivement jusqu'à 80 ans. On pourrait analyser ces patients comme des patients en « transition ». En effet, dans un second temps, ces derniers basculent certainement sur un traitement au long cours de plus d'1 an. Ceci expliquerait le nombre de patients plus important avec cette durée de prise dans la tranche d'âge 50-59 ans et la diminution progressive dans les tranches d'âge suivantes de cette catégorie corrélée à une augmentation des traitements de plus d'1 an.

Dans un deuxième temps, nous avons classé les patients par tranche d'âge en deux catégories:

- Ceux prenant des IPP depuis moins de 2 mois, ce qui est conforme aux recommandations de l'HAS.
- Ceux prenant des IPP depuis plus de 2 mois.

Nous obtenons le graphique suivant (cf. figure 13) :

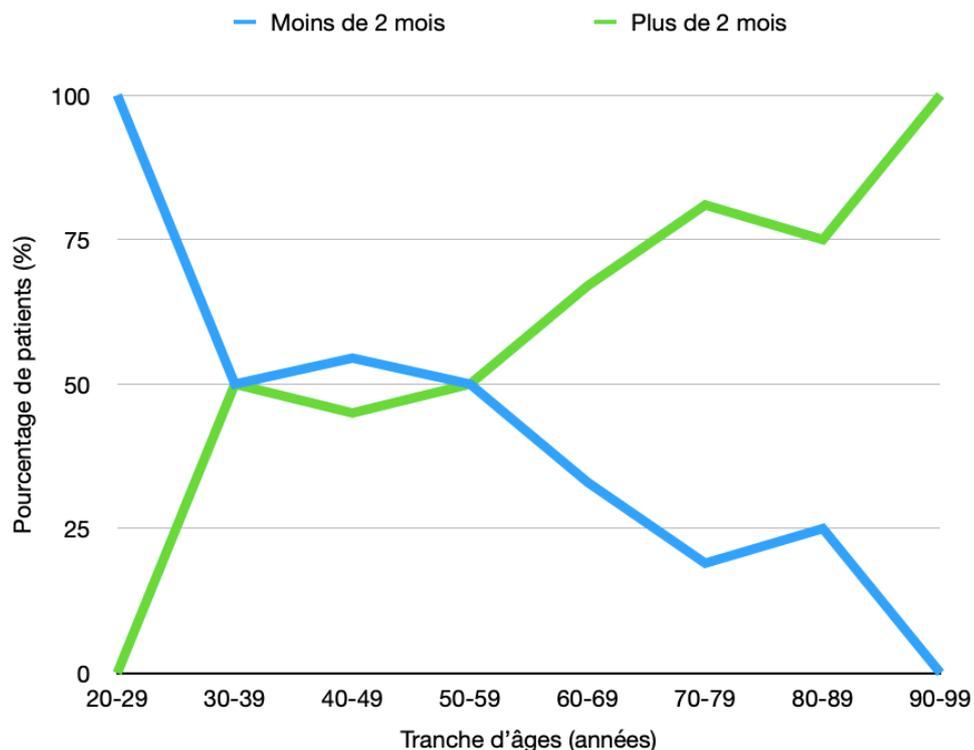


Figure 13: Graphique montrant l'évolution du pourcentage de patients prenant des IPP pendant moins de 2 mois et plus de 2 mois par catégorie d'âge

On voit donc de manière assez nette que plus le patient vieillit, plus il va avoir tendance à prendre un IPP au long cours.

Après avoir essayé de relier le mode de consommation des IPP avec l'âge des patients, nous déterminons si notre population de patients est conforme au standard qui voudrait que plus l'on vieillit, plus la nombre de médicaments sur l'ordonnance est important. Ainsi, nous obtenons l'histogramme suivant (cf. figure 14) :

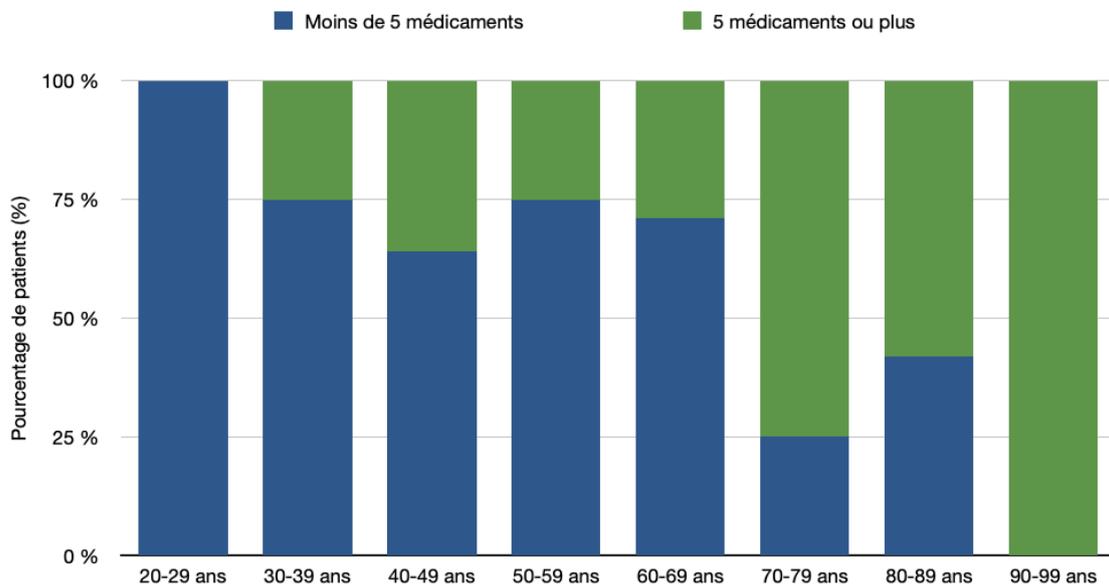


Figure 14: Histogramme montrant l'évolution du nombre de médicaments sur l'ordonnance en fonction de l'âge du patient

Nous constatons qu'il y a trois grandes catégories :

- la tranche d'âge 20-29 ans où la totalité des patients a moins de 5 médicaments sur leur ordonnance
- les patients de 30 à 69 ans chez qui approximativement 75% ont moins de 5 médicaments sur l'ordonnance et 25% ont 5 médicaments ou plus
- les patients de 70 à 99 ans pour lesquels ce sont plutôt 75 % qui ont 5 médicaments ou plus sur l'ordonnance et 25% qui ont moins de 5 médicaments

Nous retrouvons donc bien ce lien entre vieillissement et augmentation du nombre de médicaments. Cependant nous constatons de façon surprenante que cette augmentation n'est pas linéaire ; elle est réellement observée à partir de 70 ans.

Il faut cependant prendre en compte le fait que, lorsque nous avons demandé aux patients de nous indiquer le nombre de médicaments que comportait leur ordonnance, nous leur avons bien précisé de ne prendre en compte que ceux de l'ordonnance comprenant l'IPP. Or, certains patients ont 3-4 ordonnances : une de l'ophtalmologiste, une du cardiologue, une du médecin généraliste, une du pneumologue... Ainsi le nombre de médicaments par patient peut être sous-évalué dans certains cas.

Ensuite, nous avons croisé deux autres données, le nombre de médicaments figurant sur l'ordonnance et le mode de consommation des IPP. Nous avons déterminé 4 niveaux de nombres de médicaments sur l'ordonnance :

- De 1 à 3 médicaments
- De 4 à 6 médicaments
- De 7 à 9 médicaments
- Plus de 10 médicaments

Pour le mode de consommation, nous avons maintenu les deux catégories, prise de moins de 2 mois et celle de plus de 2 mois.

Nous obtenons le graphique suivant (cf. figure 15) :

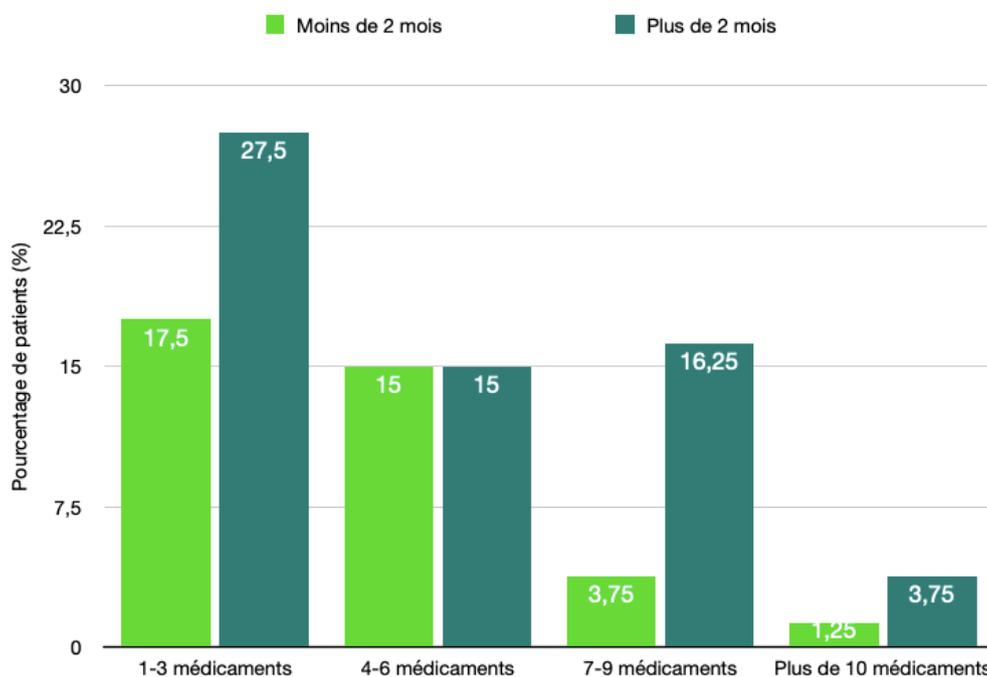


Figure 15: Histogramme montrant la répartition de notre population en fonction de la durée de traitement et du nombre de médicaments sur l'ordonnance.

Nous voyons que pour les patients ayant un traitement inférieur à deux mois, on a une majorité d'ordonnances plutôt courtes. Nous constatons également que plus le nombre de médicaments augmente, plus le nombre de patients ayant un traitement de courte durée diminue. Nous remarquons notamment une cassure assez nette à partir de 7 médicaments pour ces traitements de moins de 2 mois.

En revanche, les patients étant traités par IPP depuis plus de deux mois sont approximativement aussi nombreux à avoir des ordonnances entre 4 et 6 médicaments que des ordonnances entre 7 et 9 médicaments.

Pour finir, nous étudions si certaines catégories d'âge privilégient certains IPP par rapport à d'autres. Ainsi, nous déterminons quatre catégories d'âge :

- 20-39 ans
- 40-59 ans
- 60-79 ans
- 80-99 ans

Nous obtenons le graphique suivant (cf. figure 16) :

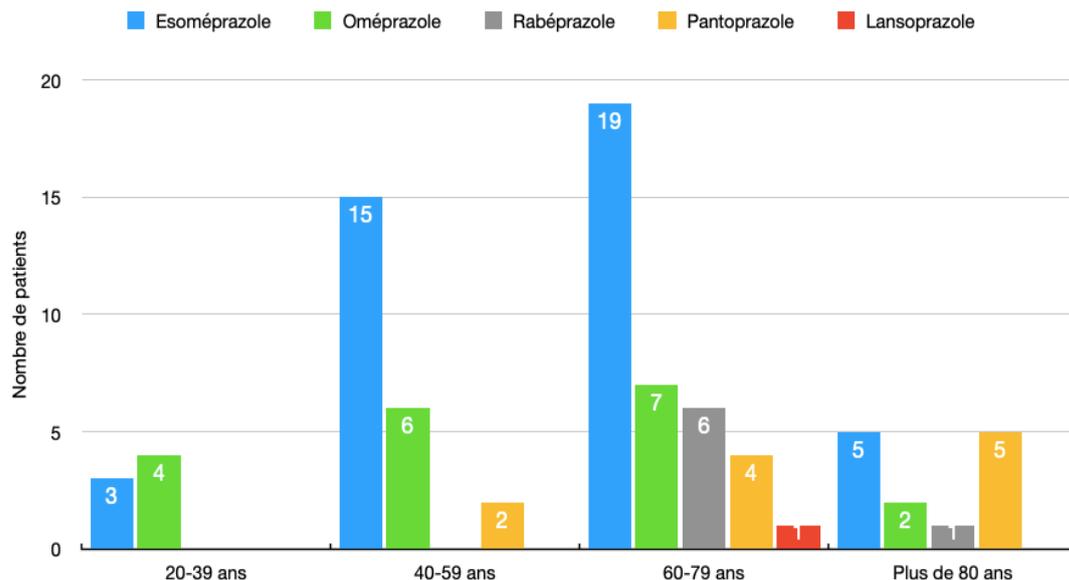


Figure 16: Histogramme montrant la répartition des différents IPP au sein de notre population en fonction de l'âge

Nous constatons des disparités en fonction de l'âge des patients. Nous avons noté que plus de 52,5 % des patients de notre population était sous ésoméprazole. Ce médicament arrive presque toujours en tête dans toutes les catégories d'âge.

Cependant chez celle 20-39 ans, qui comprend majoritairement des patients ayant des traitements sous IPP de moins de 2 mois, l'oméprazole est sensiblement davantage prescrit que l'ésoméprazole. De plus, pour la catégorie d'âge la plus avancée, le pantoprazole est autant prescrit l'ésoméprazole.

Le rabéprazole est exclusivement prescrit après 60 ans, il est majoritairement retrouvé dans la catégorie d'âge 60-79 ans.

Ces disparités interrogent sur le profil de tolérance de ces différentes spécialités en fonction de l'âge des patients mais aussi sur les modalités de prescription de ces médicaments. En effet l'oméprazole est-il privilégié par le médecin chez une personne jeune par rapport à l'ésoméprazole ou aux autres IPP ?

5. Analyse des réponses

5.1. Consommation en fonction de l'âge

Ce travail avait entre autres pour objectif d'apporter des éléments de réponse à la question de savoir si les IPP étaient pris de manière plus importante par une catégorie de la population. En effet, nous constatons que les deux catégories d'âge qui prennent le plus d'IPP au sein de notre population sont d'abord celle de 60-69 ans puis celle de 70-79 ans.

Il faut souligner que la diminution observée du nombre de patients consommant des IPP à partir de 70 ans doit tenir compte de l'augmentation du taux de mortalité à cet âge là. En effet, lorsqu'on regarde les chiffres de l'Insee (cf. figure 17) pour l'année 2020, on constate qu'à partir de 45 ans, on a une diminution progressive par tranche d'âge du nombre de personnes. Ainsi, cela pourrait expliquer la diminution progressive du nombre de patients sous IPP observée au-delà de 70 ans au sein de notre population.

Groupe d'âges	Femmes	Hommes	Total
Moins de 15 ans	5 844 766	6 098 981	11 943 747
15-19 ans	2 016 553	2 124 443	4 140 996
20-24 ans	1 855 071	1 902 411	3 757 482
25-29 ans	1 878 646	1 834 780	3 713 426
30-34 ans	2 089 885	1 966 584	4 056 469
35-39 ans	2 172 569	2 059 219	4 231 788
40-44 ans	2 070 453	2 001 773	4 072 226
45-49 ans	2 280 214	2 232 009	4 512 223
50-54 ans	2 250 011	2 175 719	4 425 730
55-59 ans	2 240 531	2 118 845	4 359 376
60-64 ans	2 144 974	1 954 688	4 099 662
65-69 ans	2 062 450	1 837 494	3 899 944
70-74 ans	1 866 576	1 610 522	3 477 098
75 ans ou plus	3 893 825	2 479 711	6 373 536
Total	34 666 524	32 397 179	67 063 703

Figure 17: Tableau représentant la population française par sexe et groupe d'âges en 2020(63)

Cependant, cela n'explique pas pourquoi la tranche d'âge 60-69 ans présente plus de personnes sous IPP que celle de 50-59 ans. Cela vient d'un second facteur qui veut que plus on vieillit, plus notre santé se dégrade et plus on prend de médicaments (cf figure 14).

Au final, le fait que notre pic de patients sous IPP au sein de notre population soit obtenu autour de 60-69 ans vient de la concordance de deux données : à cette tranche d'âge, on est suffisamment jeune pour avoir un réservoir populationnel important, et suffisamment âgé pour développer des pathologies nécessitant d'avoir recours à des traitements médicamenteux.

5.2. Profil des patients

Lorsque nous regardons les figures 12, 13, 14 et 15, nous pouvons voir que plusieurs profils de patients se dégagent. Nous retrouvons tout d'abord, le patient jeune, qui va avoir tendance à prendre peu de médicaments et à être sous IPP de manière occasionnelle. Nous constatons ensuite que plus on monte en catégorie d'âge, plus on retrouve des patients polymédiqués avec des traitements par IPP de longue durée au-delà des recommandations de la HAS.

Cela voudrait dire que plus on vieillit, plus on a tendance à avoir des ulcères et des reflux gastro-oesophagiens. Il y a plusieurs raisons à cela :

- Une prise de poids avec l'âge favorisant le reflux
- Une augmentation de la défaillance de la barrière anti-reflux
- Une consommation d'alcool quotidienne plus fréquente chez les anciennes générations (vin de table)
- Une alimentation plus riche

De plus, une étude publiée en 2018 a également démontré qu'une comorbidité comme le diabète, l'hypertension artérielle ou des lésions hépatiques augmente le risque de développer un ulcère gastro-duodéal. Ceux sont des facteurs favorisant la maladie. (64)

Or, plus on prend de l'âge, plus on a de risque de faire de l'hypertension ou de développer un diabète par exemple. Ainsi, le nombre de médicaments figurant sur les ordonnances des patients augmente (cf. figure 14). Toutes ces raisons peuvent expliquer le fait qu'en vieillissant l'incidence de l'ulcère ou des reflux augmente.

5.3. Consommation en fonction de l'IPP

A. Prédominance de l'Ésoméprazole

L'histogramme représentant la répartition des différents IPP en fonction de l'âge des patients (cf. figure 16) nous montre les différences en fonction des catégories d'âge.

Tout d'abord, nous constatons que l'ésoméprazole reste l'IPP le plus prescrit par les médecins (cf. figure 10). Une étude publiée en 2016 mettait notamment en avant le fait que l'ésoméprazole est l'IPP le plus rapide en terme de vitesse d'action dans le traitement du reflux gastro-œsophagien (cette étude ne prenait en compte que 4 des 5 IPP : l'ésoméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, le rabéprazole). Le lansoprazole est le second IPP le plus puissant suivi du rabéprazole puis du pantoprazole. (65)

Une autre étude de 2003 mettait également en évidence le fait que l'ésoméprazole est l'IPP qui permet le contrôle le plus efficace de l'acidité gastrique dans le traitement du reflux (ici les 5 IPP étaient testés). (66) Cependant, la fiche de bon usage des IPP de la HAS précise bien qu'elle « n'a pas démontré de différence d'efficacité cliniquement pertinente entre les IPP ». (49) Il y a donc un vrai débat autour de cette question.

Une autre donnée pourrait expliquer la prédominance de l'ésoméprazole au niveau des prescriptions : c'est l'IPP le plus récent. Or, dans l'imaginaire collectif, on a tendance à considérer que les nouveautés sont plus efficaces que les anciens traitements.

B. IPP chez les 20-39 ans

Ainsi, on constate que les 20-39 ans prennent exclusivement de l'ésoméprazole et de l'oméprazole comme IPP et que ce dernier est le plus représenté des deux. La prédominance de ces deux molécules peut s'expliquer par un paramètre : leurs formats de 7 gélules sont assez connus auprès des médecins et des pharmaciens contrairement à ceux du pantoprazole et du lansoprazole.

Or ces formats sont très intéressants pour cette catégorie d'âge car on retrouve une consommation très ponctuelle, occasionnelle des IPP (cf. figure 12). En effet, ils sont souvent utilisés en association avec la prise d'AINS sur 7 jours généralement.

Cependant, la prédominance de l'oméprazole sur l'ésoméprazole pour cette catégorie d'âge s'explique difficilement. Cette différence pourrait être due au fait que l'oméprazole existe en boîte de 7 gélules avec un dosage « pleine dose » alors que l'ésoméprazole existe au même format mais seulement à « demi-dose ». Mais encore cet argument tient plus du psychologique qu'autre chose car, au niveau des recommandations de la HAS, en prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS, l'oméprazole est recommandé à pleine dose et l'ésoméprazole à demi-dose.

C. IPP chez les plus de 80 ans

Dans cette catégorie d'âge, nous constatons que le pantoprazole est autant prescrit que l'ésoméprazole. Ainsi, nous ne retrouvons pas cette prédominance de l'ésoméprazole qui est très visible chez les 40-79 ans. Ici, le fait que l'ésoméprazole ait été commercialisé un peu après les autres IPP peut expliquer le fait qu'il ne soit pas majoritaire pour cette classe d'âge. En effet, si ces patients prenaient déjà un autre IPP type pantoprazole, et que ce dernier soulageait leurs symptômes, ils n'avaient pas d'intérêt à changer d'IPP lorsque l'ésoméprazole est arrivé sur le marché.

Chez cette catégorie de patients, du fait de leur âge, la pertinence des prescriptions d'IPP doit être réévalué régulièrement. En effet, les nombreux risques d'interactions, et les effets indésirables d'une prise au long cours de ce type de traitement doivent alerter le prescripteur.

Une étude prospective publiée en décembre 2017 et menée au Centre Gériatrique de Champmaillot à Dijon sur 818 patients âgés de 75 ans et plus a notamment montré que 270 soit 33% avaient un IPP à l'admission. Parmi ces prescriptions, les chercheurs ont estimé que 60% n'étaient pas conformes aux recommandations de la HAS. (67) Cette étude montre l'intérêt de réévaluer régulièrement la pertinence des traitements chroniques chez les patients et en particulier chez les personnes âgées.

6. La déprescription

6.1. Principes

La déprescription arrive progressivement en France. D'autres pays, comme le Canada qui a mis en place le Réseau Canadien pour la déprescription dès 2015, sont plus en avance que nous. Chez nous, le mot « déprescription » n'existe pas encore sur le dictionnaire. Ainsi il est nécessaire de reprendre une définition canadienne pour expliquer ce dernier :

« La déprescription est la réduction de dose ou la cessation d'un médicament qui n'a plus d'effet bénéfique ou qui risque de nuire au patient. La déprescription est un processus planifié et supervisé. Le but de la déprescription est de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie. » (68)

Il peut sembler surprenant de dire que l'arrêt d'un traitement est plus bénéfique au patient que son maintien. Cela s'explique par le changement de contexte et l'évolution du malade. Un patient qui prend de l'âge n'a plus les mêmes caractéristiques physiologiques qu'avant : ses capacités de métabolisation sont modifiées, ses reins et son foie sont plus « fatigués », la sensibilité du cerveau aux effets des médicaments augmente, etc...

De plus, le rapport bénéfice/risque de certains médicaments diffèrent en fonction de l'âge du patient. Par exemple, on donnera assez facilement des benzodiazépines à un patient de 50 ans alors que chez le patient de 75 ans la prescription mérite davantage réflexion. En effet, les effets indésirables du médicament comme les vertiges, la désorientation risquent d'entraîner chez lui des risques de chute qui peuvent être potentiellement graves.

Un autre paramètre qui permet de justifier cette déprescription est l'augmentation du nombre de traitements chroniques lorsque le patient prend de l'âge. Or plus il y a de médicaments sur l'ordonnance, plus le risque d'interactions médicamenteuses augmente. Il y a aussi plus de risque que le patient multiplie les erreurs de prise, les oublie, etc...

Le discours tenu au patient est aussi très important. Il faut bien insister sur le fait que la déprescription est un processus **planifié et supervisé**. Le patient ne prend pas la décision seul ; il est essentiel qu'il en discute avec son médecin et son pharmacien. Il faut ensuite mettre en place une diminution progressive planifiée dans le temps.

6.2. Limites

La principale limite de la déprescription est l'acceptation par le patient. En effet, en France, lorsqu'une personne va chez le médecin, elle s'attend toujours à repartir avec une ordonnance comportant des médicaments. Or il est très difficile pour un médecin de faire comprendre à ses patients pourquoi parfois il va davantage leur conseiller d'améliorer leur hygiène de vie en pratiquant une activité physique et en mangeant de manière plus équilibrée plutôt que de leur prescrire des médicaments.

Une étude menée en France auprès de 4 médecins généralistes de la région des Midi-Pyrénées pendant 10 jours a montré que 23,7 % des patients soit 142 sur 599 ont exercé une « pression de prescription » auprès de leur médecin. Les chercheurs relèvent notamment que les médicaments de la sphère gastroentérologique arrivent en troisième position (16,2%) des médicaments faisant l'objet d'une pression de prescription derrière les antalgiques (27,6%) et les anti-inflammatoires (17,1%). (69)

Une thèse de doctorat de médecine réalisée en 2012 s'intéressait notamment au vécu et au ressenti du patient quant à la déprescription. Elle identifie deux grandes étapes dans la déprescription avec pour chacune leurs obstacles : l'acceptation et la mise en œuvre.

Les principales difficultés rencontrées lors de l'acceptation du principe de déprescription sont :

- Une mauvaise compréhension du concept que les patients croient irréversible
- Une peur liée à l'effet rebond et au syndrome de sevrage
- Une crainte de perdre leur statut de malade qui entraînerait une rupture du lien de confiance établi avec le médecin traitant

Cependant, certains patients sont tout à fait d'accord pour qu'on leur supprime certains médicaments. Ils en comprennent très bien l'intérêt mais la mise en œuvre du processus s'avère très compliquée pour plusieurs raisons :

- La peur de la réapparition des symptômes, de la perte de repères en lien avec la suppression des médicaments et du syndrome de sevrage
- L'impression que l'on fait passer le critère économique en premier en reléguant la santé du patient au second plan
- Les limites en terme de connaissances sur les médicaments et les pathologies

Au final, nous pouvons constater que les obstacles sont nombreux et que le rôle pédagogique des médecins est essentiel pour rassurer le patient et lui faire comprendre l'intérêt d'une telle démarche.(70)

6.3. Un enjeu de santé publique

La déprescription constitue un enjeu public essentiel pour deux grandes raisons :

- La prévention des événements iatrogènes
- Une économie pour l'Assurance Maladie

A. Prévention des événements iatrogènes

La iatrogénie est la « science qui s'intéresse aux maladies ou troubles physiques d'origine médicale, c'est à dire liée à un traitement ou un médicament » (71). La multiplication des traitements chez les patients poly-pathologiques favorise la survenue de ces événements iatrogènes.

Ce phénomène est lié de manière importante au vieillissement des patients. En effet, le patient prend de l'âge, développe des pathologies chroniques, et le nombre de médicaments sur son ordonnance augmente. Or plus le patient prend de médicaments, plus il a de chance de faire des erreurs lors de la prise de ses traitements.

Le patient qui prend de l'âge présente également des modifications physiologiques. Ainsi, son organisme va réagir différemment à l'association de certaines molécules, ou à la prise de certains traitements (cf. partie 6.1).

On constate notamment que 10% des hospitalisations chez les sujets âgés et près de 20% chez les octogénaires sont liées aux effets indésirables d'un ou plusieurs médicaments. (72) De plus on constate que le taux d'événement iatrogènes augmente de manière significative avec l'âge. En effet, on en retrouve deux fois plus après 65 ans qu'avant 45 ans. (73)

Une certaine proportion de ces événements iatrogènes est évitable. Un article publié en 2002 définit quatre moments clés qui sont à l'origine de l'exposition médicamenteuse responsable de l'événement iatrogène à l'hôpital : la prescription, la délivrance, l'administration et l'observance. À chacune de ces actions, on retrouve une personne bien définie : le médecin, le pharmacien, l'infirmier et le patient. Or si nous arrivons à sensibiliser l'ensemble de ces personnes sur ce risque iatrogène et à les faire travailler de manière collective, nous pourrions réduire de manière significative le risque de survenue d'événements iatrogènes. (74)

Ainsi, le pharmacien d'officine a été autorisé par l'arrêté du 9 mars 2018 à réaliser des Bilans Partagés de Médication (BPM). Ces derniers se composent de plusieurs entretiens entre le pharmacien et le patient. Au cours de ces entretiens, le pharmacien recueille un maximum d'informations auprès du patient et discute avec lui de son traitement. Ensuite le pharmacien réalise une analyse pharmaceutique et envoie ses conclusions au médecin traitant. Celui-ci peut alors réévaluer le traitement du patient en fonction des recommandations du pharmacien s'il estime cela pertinent.

Au final, les BPM ont pour but de diminuer la survenue d'événements iatrogènes et d'améliorer l'observance des patients. Bien qu'ils aient un réel intérêt du point de vue de la santé publique, leur mise en œuvre est assez compliquée. En effet, la mise en place des entretiens et l'analyse prend du temps pour une rémunération assez modeste en contrepartie. De plus, il est nécessaire que les médecins et les pharmaciens arrivent à travailler ensemble ce qui n'est pas toujours facile.

B. Economie pour l'Assurance Maladie

La déprescription des médicaments inutiles permettraient une économie d'argent pour l'Assurance Maladie pour plusieurs raisons. Tout d'abord, elle ferait une économie directe sur le remboursement du médicament en question puisque le patient ne le prendrait plus.

De plus, la diminution du nombre de médicaments sur les ordonnances permettrait une baisse du nombre d'évènements iatrogènes observés et donc une baisse du nombre d'hospitalisations consécutives à ces phénomènes. De manière indirecte, cela permettrait à l'Assurance Maladie de faire une économie financière.

Il y a notamment eu l'étude EMIR de 2008 menée par le Dr. Anne Castot qui a permis de mettre en évidence qu'en France, à cette période, on considérait que 143 915 hospitalisations étaient dues aux effets indésirables des médicaments. Cela correspond à 3,6% des hospitalisations. Ils ont donc calculé que le nombre moyen de journées d'hospitalisation dues à un effet indésirable médicamenteux sur un an correspondait à 1 480 885. (75)

Cela représente 1 million et demi d'hospitalisations qui pourraient être évités si en amont les efforts étaient faits afin d'éviter la survenue de ces évènements iatrogènes. On constatait d'ailleurs à l'époque que les AVK représentaient la principale cause d'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux. De nos jours, cela a du diminué car leur prescription a fortement chuté au profit des anticoagulants oraux directs qui nécessitent moins de surveillance.

IV. Conclusion

Aujourd'hui, les inhibiteurs de la pompe à protons sont retrouvés de manière très importante sur les ordonnances des patients. Cela représente à la fois un risque pour le patient et un coût financier pour l'assurance maladie.

Ceux sont des médicaments essentiels dans le traitement du reflux gastro-œsophagien, de l'ulcère gastro-duodéal, du syndrome de Zollinger-Ellison ainsi que dans la prévention et le traitement des lésions gastro-duodénales associées à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Bien que ces médicaments n'aient pas d'effets indésirables majeurs immédiats, il a été mis en évidence qu'à plus long terme ils pouvaient entraîner des dysfonctionnements physiologiques : fractures osseuses, infections pulmonaires, infections digestives, hyponatrémie, hypomagnésémie, déficit en vitamine B12, néphrite interstitielle, cancer gastrique... Ainsi ils n'ont pas vocation à être pris sur de longues durées comme c'est souvent le cas actuellement.

Ce phénomène est apparu de manière très nette au cours de l'analyse des réponses au questionnaire. En effet, de nombreux patients prennent leur IPP quotidiennement depuis plusieurs années alors même que les symptômes des pathologies précédemment citées ont disparu.

Les raisons de cette surprescription sont multiples :

- La mise en place du traitement pour une indication inadéquate
- L'absence de réévaluation de l'intérêt de la poursuite de celui-ci
- L'effet rebond à l'arrêt du traitement

Les pharmaciens d'officine ont un rôle central auprès du patient à la fois en l'informant lors de la mise en place d'un tel traitement mais aussi en évaluant avec lui la pertinence de le poursuivre. Il est alors nécessaire d'avoir une relation médecin-patient-pharmacien solide et efficace afin que l'ensemble des acteurs du parcours de soin du malade aillent dans le même sens, dans l'intérêt de ce dernier.

La déprescription de l'IPP doit devenir une option lorsque le patient ne présente plus de symptômes. Cela permettrait de réduire le nombre de médicaments présents sur l'ordonnance et donc les risques de confusion lors de la prise de ces derniers. In fine, cela permettrait d'éviter l'apparition d'effets indésirables à long terme et la survenue d'évènements iatrogènes.

V. Annexes

Annexe 1 : Questionnaire aux patients sous IPP

Actuellement étudiant en sixième année de pharmacie, je rédige une thèse en rapport avec la prescription des Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en France. Afin de mieux déterminer et quantifier l'utilisation de cette famille thérapeutique, j'aurais besoin que vous répondiez aux questions suivantes :

1. Quel est votre âge et votre sexe ?

Age : _____

Sexe : Femme Homme

2. Combien de médicaments comprend votre ordonnance ? _____

3. Votre ordonnance comprend un de ces cinq médicaments : esoméprazole, oméprazole, pantoprazole, lansoprazole ou rabéprazole. Cochez lequel.

Esoméprazole Oméprazole Pantoprazole Lansoprazole Rabéprazole

4. Savez-vous pourquoi le médecin vous l'a prescrit ?

5. Prenez-vous ce médicament de manière occasionnelle ou quotidienne (tous les jours depuis plus d'un mois) ?

Occasionnelle Quotidienne

*La suite du questionnaire concerne les personnes prenant ce médicament de manière **quotidienne**.*

6. Pouvez-vous préciser depuis combien de temps (approximativement) vous êtes traité avec ce médicament ?

Moins de 2 mois Moins de 6 mois Moins de 1 an Plus de 1 an
 Plusieurs années

7. Pensez-vous pouvoir vous passer de ce médicament ? Pourquoi ?

Oui Non

8. Avez-vous eu des effets indésirables lors de la prise de ce traitement ? Si oui, lesquels ?

Oui Non

Annexe 2 : Résultats du questionnaire

Patient	Âge	Sexe	Nombre de médicaments	IPP	Connaissance	Type de prise	Durée	Possibilité d'un arrêt	Effets indésirables
1	76	F	6	Oméprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
2	72	H	3	Esoméprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
3	20	F	3	Oméprazole	Oui	Occa.	/	/	/
4	63	H	4	Esoméprazole	Oui	Quot.	P1	Oui	Non
5	70	F	5	Esoméprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
6	80	H	4	Esoméprazole	Oui	Occa.	/	/	/
7	69	F	6	Esoméprazole	Oui	Quot.	P1	Non	Non
8	52	F	1	Esoméprazole	Oui	Quot.	M1	Non	Non
9	82	H	7	Pantoprazole	Oui	Quot.	P1	Oui	Non
10	73	H	7	Esoméprazole	Oui	Quot.	M2	Non	Non
11	71	H	8	Pantoprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
12	84	F	6	Pantoprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
13	20	F	2	Oméprazole	Non	Occa.	/	/	/
14	70	H	15	Oméprazole	Non	Quot.	PA	Non	Non
15	71	H	10	Esoméprazole	Oui	Quot.	PA	Oui	Non
16	62	H	2	Esoméprazole	Oui	Quot.	M2	Non	Non
17	41	H	2	Esoméprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
18	70	F	5	Esoméprazole	Oui	Occa.	/	/	/
19	68	H	7	Esoméprazole	Oui	Quot.	M1	Oui	Non
20	53	F	2	Oméprazole	Oui	Quot.	M2	Non	Non
21	43	F	12	Esoméprazole	Oui	Occa.	/	/	/
22	37	H	3	Esoméprazole	Oui	Occa.	/	/	/
23	58	H	2	Esoméprazole	Non	Quot.	P1	Non	Non
24	68	H	3	Pantoprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
25	43	H	2	Esoméprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
26	83	F	4	Pantoprazole	Oui	Quot.	PA	Oui	Non
27	41	H	9	Esoméprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
28	66	F	9	Esoméprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
29	30	H	2	Esoméprazole	Oui	Occa.	/	/	/
30	83	H	8	Pantoprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
31	89	F	7	Rabéprazole	Oui	Occa.	/	/	/
32	26	F	4	Esoméprazole	Oui	Occa.	/	/	/
33	74	H	8	Rabéprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Oui
34	46	F	6	Oméprazole	Oui	Occa.	/	/	/
35	83	F	2	Esoméprazole	Oui	Quot.	PA	Oui	Non
36	64	F	4	Rabéprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
37	41	F	2	Oméprazole	Oui	Occa.	/	/	/
38	59	F	5	Esoméprazole	Oui	Quot.	M6	Non	Non
39	61	H	4	Esoméprazole	Oui	Quot.	P1	Non	Non
40	78	H	9	Esoméprazole	Non	Quot.	PA	Non	Non
41	47	F	6	Oméprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
42	71	F	3	Esoméprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non

43	79	F	12	Rabéprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
44	66	H	4	Rabéprazole	Oui	Occa.	/	/	/
45	64	H	3	Esoméprazole	Oui	Quot.	P1	Non	Non
46	85	H	8	Oméprazole	Non	Quot.	PA	Non	Non
47	61	F	1	Esoméprazole	Oui	Occa.	/	/	/
48	52	F	5	Esoméprazole	Oui	Occa.	/	/	/
49	52	H	1	Esoméprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
50	65	H	5	Oméprazole	Oui	Occa.	/	/	/
51	65	H	1	Oméprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
52	63	F	1	Esoméprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
53	61	F	4	Esoméprazole	Oui	Occa.	/	/	/
54	49	H	2	Esoméprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
55	54	F	4	Oméprazole	Non	Occa.	/	/	/
56	54	F	6	Oméprazole	Oui	Occa.	/	/	/
57	69	H	3	Rabéprazole	Oui	Quot.	M6	Non	Non
58	57	H	2	Pantoprazole	Oui	Quot.	M1	Non	Non
59	53	F	3	Esoméprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Oui
60	80	H	2	Oméprazole	Oui	Occa.	/	/	/
61	47	F	2	Esoméprazole	Oui	Occa.	/	/	/
62	58	F	2	Esoméprazole	Oui	Occa.	/	/	/
63	60	H	4	Esoméprazole	Oui	Occa.	/	/	/
64	50	F	2	Pantoprazole	Oui	Quot.	M2	Non	Non
65	48	H	4	Esoméprazole	Oui	Occa.	/	/	/
66	41	H	3	Esoméprazole	Non	Occa.	/	/	/
67	72	H	3	Pantoprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
68	69	F	4	Rabéprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
69	68	H	3	Lansoprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
70	80	F	8	Pantoprazole	Oui	Quot.	PA	Oui	Non
71	81	F	3	Esoméprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
72	74	H	7	Esoméprazole	Oui	Quot.	M1	Oui	Non
73	38	F	8	Oméprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
74	37	F	1	Oméprazole	Non	Quot.	P1	Non	Non
75	90	F	9	Esoméprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
76	61	H	3	Oméprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
77	80	F	5	Esoméprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
78	73	H	2	Pantoprazole	Oui	Quot.	PA	Non	Non
79	76	H	8	Oméprazole	Oui	Occa.	/	/	/
80	64	H	2	Oméprazole	Oui	Occa.	/	/	/

Légende : F = Femme ; H = Homme ; Quot. = Prise quotidienne ; Occa. = Prise occasionnelle ; PA = Plusieurs années ; P1 = Plus de 1 an ; M1 = Moins de 1 an ; M6 = Moins de 6 mois ; M2 = Moins de 2 mois.

VI. Bibliographie :

1. Cavalié P, Djeraba A. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. 2014.
2. Vaubourdolle M. Médicament. 4ème édition. Les Editions Le Moniteur des pharmacies; (Moniteur Internat).
3. Lassalle M, Dray-Spira R, Dumarcet N. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). ANSM; 2018 déc p. 12.
4. CDU-HGE. Histologie digestive. In: Les fondamentaux de la pathologie digestive. Elsevier-Masson. 2014.
5. Brulport N. Le système digestif. <https://le-ghost-de-nicolas.fr/le-systeme-digestif/>. 2019.
6. INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTON [Internet]. pharmacomedicale.org. 2018. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org>
7. Cattiaux A. Les Inhibiteurs de Pompe à Protons : Avancées médicales et chirurgicales [Thèse d'exercice]. Université de Lille 2; 2015.
8. Muller B. UE Système digestif ; Médicaments de l'ulcère gastroduodéal. Université de Bordeaux; 2018.
9. Chauzit E. Cibles thérapeutiques [Internet]. docplayer.fr. Disponible sur: http://docplayer.fr/docs-images/44/23201869/images/page_15.jpg
10. Cubilie A. Caractéristiques de la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons chez les sujets > 65 ans : enquête à l'officine [Thèse d'exercice]. Toulouse III Paul Sabatier; 2016.
11. Moo Shin J, Kim N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil.* janv 2013;19(1).
12. Reinberg O. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : peut-être pas si inoffensifs que cela. *Rev Médicale Suisse.* 2015;11(485):1665-71.
13. Macaigne G. Effets secondaires des IPP au long cours. *POST'U.* 2018;177-88.
14. Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump Inhibitors and Risk of Fractures: An Update Meta-Analysis. *Osteoporos Int.* janv 2016;27(1):339-47.
15. Poly TN, Islam MM, Yang H-C, Wu CC, J Li Y-C. Proton Pump Inhibitors and Risk of Hip Fracture: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Osteoporos Int.* janv 2019;30(1):103-14.
16. Yang Y-X, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology.* août 2010;139(4):1115-27.
17. Hoff M, Skovlund E, Skurtveit S, Meyer HE, Langhammer A. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk. The HUNT Study, Norway. *Osteoporos Int.* janv 2020;31(1):109-18.
18. Targownik LE, Goertzen AL, Luo Y, Leslie WD. Long-Term Proton Pump Inhibitor Use Is Not Associated With Changes in Bone Strength and Structure. *Am J Gastroenterol.* janv 2017;112(1):95-101.
19. Raseen T, Siddharth S, Arjun G, Darrell SP, Sahil K. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent Clostridium Difficile Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* juin 2017;177(6):784-91.
20. Park Y, Seong J, Cho S, Han H, Kim J, An S, et al. Effects of proton pump inhibitor

use on risk of Clostridium difficile infection: a hospital cohort study. *J Gastroenterol.* déc 2019;54(12):1052-60.

21. Hassing R-J, Verbon A, De Visser H, Hofman A, Stricker BH. Proton pump inhibitors and gastroenteritis. *Eur J Epidemiol.* mars 2016;31(10):1057-63.
22. Eom C, Jeon C, Lim J, Cho E, Park S, Lee K. Use of Acid-Suppressive Drugs and Risk of Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can Med Assoc J.* févr 2011;183(3):310-9.
23. Meijivis SCA, Cornips MCA, Voom GP, Souverein PC, Endeman H. Microbial evaluation of proton-pump inhibitors and the risk of pneumonia. *Eur Respir J.* mars 2011;38:1165-72.
24. Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. *Br Med J.* nov 2016;355.
25. Braillard O, Junod Perron N, Casini A, Samii K, Rufenacht P. Hypovitaminose B12 : quoi de neuf? *Rev Médicale Suisse.* 2012;8(355):1805-10.
26. Urbanski G, Villoteau A, Lozac'h P, N'guyen M, Schlumberger E. Carence en vitamine B12, metformine et inhibiteurs de pompe à protons. *Rev Médecine Interne.* nov 2017;38(S2).
27. Qorraj-Bytyqi H, Hoxha R, Sadiku S, Bajraktari IH, Sopjani M. Proton Pump Inhibitors Intake and Iron and Vitamin B12 Status: A Prospective Comparative Study with a Follow up of 12 Months. *Open Access Maced J Med Sci.* mars 2018;6(3):442-6.
28. Ferreira F, Mateus S, Santos AR, Moreira H, Ribeiro Ferreira N. Pantoprazole-related Symptomatic Hyponatremia. *Eur J Case Rep Intern Med.* 3(2).
29. Peyro Saint Paul L, Martin J, Buon M, Gaillard C, Fedrizzi S. Nouvel effet indésirable fréquent des inhibiteurs de la pompe à protons chez le sujet âgé : l'hyponatrémie modérée. *Thérapie.* avr 2014;69(2):157-62.
30. Fumeaux C, Meier P, Schmidtko J. Hypomagnésémie et inhibiteurs de la pompe à protons. *Rev Médicale Suisse.* 2012;8(336):806-10.
31. Ito T, Jensen RT. Association of Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and effects on Absorption of Calcium, Vitamin B12, Iron, and Magnesium. *Curr Gastroenterol Rep.* déc 2010;12(6):448-57.
32. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The Association between the Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Hypomagnesemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS One.* nov 2014;9(11).
33. Samaras D, Genton-Graf L, Pichard C, Samaras N, Lang P-O. Statut en vitamines et en oligo-éléments : impact des médicaments. *Rev Médicale Suisse.* 2012;8:1229-36.
34. Allain P. Fer - Métabolisme [Internet]. *pharmacorama.com.* Disponible sur: <http://www.pharmacorama.com>
35. Imai R, Higuchi T, Morimoto M, Koyamada R, Okada S. Iron Deficiency Anemia Due to the Long-term Use of a Proton Pump Inhibitor. *Intern Med.* mars 2018;57(6):899-901.
36. Gauthier T, Wauters J-P. Les néphrites interstitielles aiguës. *Rev Médicale Suisse.* 2000;4(2289).
37. Lazarus B, Chen Y, Wilson F, Sang Y, Chang A. Proton Pump Inhibitor Use and the

Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* févr 2016;176(2):238-46.

38. Rodríguez-Poncelas A, Barceló MA, Saez M, Coll-de-Tuero G. Duration and Dosing of Proton Pump Inhibitors Associated With High Incidence of Chronic Kidney Disease in Population-Based Cohort. *PLOS One.* oct 2018;13(10).
39. Marques Guedes JV, Azevedo Aquino J, Bernardino Castro TL, Augusto de Morais F, Oliveira Baldoni A. Omeprazole Use and Risk of Chronic Kidney Disease Evolution. *PLOS One.* mars 2020;15(3).
40. Yang H, Juang S-Y, Liao K-F. Proton Pump Inhibitors Use and Risk of Chronic Kidney Disease in Diabetic Patients. *Diabetes Res Clin Pract.* janv 2019;147:67-75.
41. Spaggiari S. Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Pharmacie des hôpitaux de l'Est Lémanique; 2017.
42. Serbin MA, Guzauskas GF, Veenstra DL. Clopidogrel-Proton Pump Inhibitor Drug-Drug Interaction and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among PCI-Treated ACS Patients: A Meta-analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* août 2016;22(8):939-47.
43. Hu W, Tong J, Kuang X, Chen W, Liu Z. Influence of Proton Pump Inhibitors on Clinical Outcomes in Coronary Heart Disease Patients Receiving Aspirin and Clopidogrel: A Meta-Analysis. *Med Baltim.* janv 2018;97(3).
44. Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, Huang W-Q. Is the Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Still Associated With Increased Adverse Cardiovascular Outcomes Following Coronary Angioplasty?: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recently Published Studies (2012 - 2016). *BMC Cardiovasc Disord.* janv 2017;17(1).
45. ANSM. GT 04 - IAM - N° 2018-002 Séance du lundi 24 septembre 2018. 2018.
46. Evrard J, Farnier E, Carcel C, Lachenal F, Vial T. Inhibiteurs de pompe à proton et méthotrexate haute dose : à propos de deux cas. *Thérapie.* déc 2015;70(6):527-35.
47. Suzuki K, Doki K, Homma M, Tamaki H, Hori S. Co-administration of Proton Pump Inhibitors Delays Elimination of Plasma Methotrexate in High-Dose Methotrexate Therapy. *Br J Clin Pharmacol.* janv 2009;67(1):44-9.
48. Narumi K, Sato Y, Kobayashi M, Furugen A, Kasashi K. Effects of Proton Pump Inhibitors and Famotidine on Elimination of Plasma Methotrexate: Evaluation of Drug-Drug Interactions Mediated by Organic Anion Transporter 3. *Biopharm Drug Dispos.* déc 2017;38(9):501-8.
49. HAS. Bon usage du médicament : Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. 2009.
50. Jensen R. Syndrome de Zollinger-Ellison [Internet]. orpha.net. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=913
51. HAS. Réévaluation des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. 2009.
52. Les symptômes et le diagnostic de l'ulcère gastroduodéal [Internet]. ameli.fr. 2019. Disponible sur: <https://www.ameli.fr>
53. Quignard J-F. UE Système digestif; Physiopathologie de l'appareil digestif. Université de Bordeaux; 2018.
54. Définition, symptômes et causes de la dyspepsie [Internet]. ameli.fr. 2020. Disponible sur: <http://www.ameli.fr>

55. Davion J. Prise en charge à l'officine de l'ulcère gastroduodéal à *Helicobacter pylori* : Quelles stratégies thérapeutiques ? [Thèse d'exercice]. Université de Lille 2; 2017.
56. Grellet J. UE Système digestif ; Prise en charge de l'ulcère gastroduodéal et du reflux gastroœsophagien. Université de Bordeaux; 2018.
57. CDU-HGE. Ulcère gastrique et duodéal. Gastrite. In: Hépatogastro-entérologie ; Chirurgie digestive. 4ème édition. p. 96-110. (Elsevier Masson).
58. Ulcère gastroduodéal [Internet]. eVIDAL Reco. 2020. Disponible sur: <https://evidal.vidal.fr/recos>
59. Prise en charge de l'ulcère gastrique [Internet]. evidal.vidal.fr. 2020. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/recos/details/1498/ulcere_gastroduodenal/prise_en_charge
60. Prise en charge de l'ulcère duodéal [Internet]. evidal.vidal.fr. 2020. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/recos/details/1498/ulcere_gastroduodenal/prise_en_charge
61. CDU-HGE. Reflux gastro-oesophagien chez le nourrisson, chez l'enfant et chez l'adulte. Hernie hiatale. In: Hépatogastro-entérologie ; Chirurgie digestive. 4ème édition. p. 87-95. (Elsevier Masson).
62. Dauny V, Lorenzo D. Hépatogastro-entérologie. VG éditions.
63. Population par sexe et groupe d'âges - Données annuelles 2020 [Internet]. insee.fr. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>
64. Komae OM, Kizlova NM, Trylevych OD, Kravchenko VV. Risk factors for adverse course of gastric and duodenal peptic ulcer. *Wiad Lek.* 2018;71(1):160-4.
65. Çelebi A, Aydin D, Tolga Konduk B, Şentürk Ö, Hülügü S. Comparison of the effects of esomeprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, and pantoprazole 40 mg on intragastric pH in extensive metabolizer patients with gastroesophageal reflux disease. *Turk J Gastroenterol.* sept 2016;27(5):408-14.
66. Milner Jr P, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol.* déc 2003;98(12):2616-20.
67. Dipanda M, Pioro L, Buttard M, d'Athis P, Asgassou S. Évaluation de la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons chez la personne âgée de 75 ans et plus dans un service de gériatrie aiguë. *Thérapie.* déc 2017;72(6):669-75.
68. Qu'est-ce que la déprescription ? [Internet]. reseaudeprescription.ca. Disponible sur: <https://www.reseaudeprescription.ca/deprescription>
69. Delga C, Megnin Y, Oustric S, Laurent C, Vergez J-P. Pression de prescription : étude pilote en médecine générale. *Thérapie.* déc 2003;58(6):513-7.
70. Guilluy Crest M. La déprescription : les patients sont-ils prêts ? Analyse du vécu et du ressenti des patients à qui le médecin généraliste propose une déprescription [Thèse d'exercice]. Université Paris Descartes; 2012.
71. Définition iatrogénie [Internet]. linternaute.fr/dictionnaire. Disponible sur: <https://www.linternaute.fr/dictionnaire/fr/definition/iatrogenie/>
72. Legrain S. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. HAS; 2005.
73. Ankr J. Risque iatrogène et population âgée. *Actual Doss En Santé Publique.* juin 1999;(27):41.
74. Lesourd F, Mathieu A-M, Ankr J, Pibarot M-L, Henry O. Iatrogénie médicamenteuse

hospitalière évitable et personnes âgées. *Ann Médecine Interne*. févr 2002;153(1):13-20.

75. Castot A, Haramburu F, Kreft-Jaïs C. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K. *Matinées Avec Presse - AFSSAPS*. sept 2008;

Titre :

La déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons à l'officine

Résumé : Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments retrouvés de manière excessive sur les ordonnances des patients à l'officine aujourd'hui. La prise de ces molécules est banalisée du fait de l'absence d'effets indésirables majeurs immédiats. Cependant, les éventuels effets indésirables à long terme, suite à une prise au long cours, font de plus en plus l'objet de recherches.

Le but de cette thèse est d'étudier le mode de consommation de cette famille thérapeutique au sein de la pharmacie d'officine et l'intérêt d'une possible déprescription.

Pour cela, dans une première partie, nous présentons les IPP en détaillant leurs caractéristiques physico-chimiques, leur mode d'action et leurs indications. Dans un deuxième temps, nous analysons les réponses à un questionnaire préalablement soumis à l'officine à 80 patients bénéficiant d'un traitement par IPP. Puis, nous traitons de la déprescription de ces derniers.

Les habitudes de prescription et de délivrance doivent évoluer afin d'améliorer la prise en charge des patients. Cela passera par une meilleure communication médecin – patient – pharmacien. Le but à terme est d'améliorer l'observance du patient, de réduire la survenue d'évènements iatrogènes mais aussi de permettre une économie à l'Assurance Maladie.

Mots clés : IPP – déprescription – officine – pharmacie – consommation