



HAL
open science

Évaluation du niveau des connaissances des médecins généralistes concernant les recommandations de prescription des IPP chez le sujet âgé : analyse des pratiques professionnelles

David Dion

► **To cite this version:**

David Dion. Évaluation du niveau des connaissances des médecins généralistes concernant les recommandations de prescription des IPP chez le sujet âgé : analyse des pratiques professionnelles. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03351778

HAL Id: dumas-03351778

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03351778>

Submitted on 22 Sep 2021

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.

UNIVERSITÉ de CAEN - NORMANDIE

UFR de SANTÉ

Année 2021

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 16 Juin 2021

Par

M. David DION

Né le 09 Juin 1991 à Caen (14)

TITRE DE LA THÈSE :

**Evaluation du niveau des connaissances des médecins
généralistes concernant les recommandations de prescription
des IPP chez le sujet âgé : Analyse des pratiques
professionnelles**

Président : Madame le Professeur PIQUET Marie-Astrid

Membres : Madame le Docteur SCHONBRODT Laure

Monsieur le Docteur SAINMONT Nicolas

Madame le Docteur DUPUY-GOODRICH Laura (directrice de thèse)

Année Universitaire 2020/2021**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUI Thanh-huy Eric	Psychiatrie d'adultes
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale

Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUS Jean-Luc	Anesthésie et réa. Médecine péri-opératoire
M.	HITIER Martin	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M.	MAHE Marc-André	Cancérologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme	RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M.	REPESSE Yohann	Hématologie
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie

M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	BELLOT Anne	Pédiatrie
M.	DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
M.	GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M.	LE BAS François	Médecine Générale
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

PROFESSEURS ÉMÉRITES

M.	DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HURALT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LEPORRIER Michel	Hématologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie

Année Universitaire 2020/2021**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	BROSSIER David	Pédiatrie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme	KRIEGER Sophie	Pharmacie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	MOLIN Arnaud	Génétique
M.	SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie
M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie

M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M. HUBERT Xavier

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	BANSARD Mathieu	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme	NOEL DE JAEGER Sophie	Médecine générale
M.	PITHON Anni	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme	SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES

Mme	DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme	LEPORRIER Nathalie	Génétique

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Marie Astrid PIQUET pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury. Je vous remercie pour l'attention que vous avez portée à mon travail.

A Madame le Docteur Laura DUPUY GOODRICH pour avoir accepté de prendre la direction de cette thèse. Je te remercie de ta disponibilité et de ta bienveillance. Merci pour m'avoir appris tant de choses durant mon stage en hôpital de jour gériatrique. Je vais essayer d'appliquer tout cela dans ma future pratique de médecin généraliste.

A Madame le Docteur SCHONBRODT Laure pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Nicolas SAINMONT pour avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse.

A mes Maîtres de stage, à tous les médecins et aux équipes paramédicales rencontrés au cours de mes études et stages, pour avoir participé à ma formation et motivé mon engagement.

Merci aux médecins que j'ai croisés durant mon internat, vous m'avez énormément appris et accompagné. Merci de votre bienveillance et de votre compagnonnage.

Je tiens également à remercier :

Mes parents, d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir soutenu dans toutes les étapes importantes de ma vie et de m'avoir permis de m'épanouir pleinement tant sur le plan professionnel que sur le plan personnel. Merci aussi pour la relecture attentive de mon travail.

Mon frère et ma sœur, de m'avoir supporté durant toutes ces années. Merci également d'avoir été là dans les bons comme dans les mauvais moments. Je suis heureux d'avoir partagé tant de choses avec vous.

Mes grands-parents, pour tout l'amour que vous m'avez apporté, et pour m'avoir permis de partager tant de moments avec mes cousins.

Tous les internes et copains, qui ont fait que ces années de médecine resteront gravées à jamais dans ma mémoire. Merci pour tous ces mémorables souvenirs.

Ma conjointe, Marcia, merci de m'aimer. Dès que je t'ai rencontrée j'ai su qu'on allait réaliser de belles choses ensemble. Je sais que les années à tes côtés vont être formidables et vont passer à une vitesse folle. C'est grâce à toi que je passe cette thèse aujourd'hui, tu as su me motiver et me soutenir tout au long de la rédaction de celle-ci. Je suis un homme heureux, j'ai hâte de voir ce que l'avenir nous réserve. Je t'aime.

Ma fille, Raphaëlle, tu es la plus belle chose qui me soit arrivée dans ma vie. Sache que je serai toujours là pour toi. Je t'aime ma fille.

ABREVIATIONS

AAP : Antiagrégant Plaquettaire.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

AFFSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.

AOD : Anticoagulant Oral Direct.

AVK : Antivitamine K.

CHU : Centre Hospitalier Universitaire.

C.Difficile : Clostridium Difficile.

C.Jéjuni : Campylobacter Jejuni.

DPC : Développement Professionnel Continu.

DRESS : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Évaluation et des Statistiques.

FMC : Formation Médicale Continue.

FOGD : Fibroscopie Œso-Gastro-Duodénale.

HAS : Haute Autorité de la Santé.

HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer.

H.Pylori : Helicobacter Pylori.

INR : International Normalized Ratio.

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons.

IRC : Insuffisance Rénale Chronique.

MALT : Lymphome du Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses.

NIA : Néphrite Interstitielle Aiguë.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

OR : Odd Ratio.

ORL : Otorhinolaryngologie.

PET Scanner : Tomographie par Emission de Positrons.

PTH : Parathormone.

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien.

START : Screening Tool of Action to the Right Treatment.

STOPP : Screening Tool of Older Persons' Prescriptions.

TCA : Temps de Céphaline Activée.

TDM : Tomodensitométrie.

UGD : Ulcère Gastro-Duodéal.

UBRC : Unité de Biostatistique et Recherche Clinique.

URML : Union Régionale des Médecins Libéraux.

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Modèle de Bouchon.....	5
Figure 2 : Mécanisme d'action des antiacides.....	9
Figure 3 : Schéma représentatif de la barrière anti reflux.....	14
Figure 4 : Les différents types d'hernie hiatale.....	18
Figure 5 : Traitement de l'infection par Helicobacter Pylori et contrôle de son éradication.....	23
Figure 6 : Mécanismes physiopathologiques expliquant le risque osseux des IPP.....	39
Figure 7 : Répartition des envois postaux.....	50
Figure 8 : Répartition des effets indésirables connus par les médecins généralistes.....	58
Figure 9 : Liste des AMM de l'IPP citées par les médecins de notre échantillon.....	59
Figure 10 : Attitude thérapeutique face à un RGO typique fréquent et évoluant depuis 1 mois chez une patiente de 75 ans.....	60
Figure 11 : Attitude thérapeutique face à un patient de 87 ayant une œsophagite peptique non sévère.....	61
Figure 12 : Traitement(s) probabiliste(s) d'éradication d'Helicobacter Pylori.....	61
Figure 13 : Poursuite de l'IPP après l'éradication de l'Helicobacter Pylori dans le cadre d'un ulcère gastrique : quelle posologie ? quelle durée ?.....	62
Figure 14 : Conditions de réalisation d'un test respiratoire à l'urée.....	64
Figure 15 : Facteurs de risque justifiant la poursuite des IPP au-delà de l'éradication d'Helicobacter Pylori dans le cadre d'un ulcère duodéal.....	65
Figure 16 : Posologie et durée de prescription de l'IPP dans l'ulcère duodéal à H.Pylori associé à des facteurs de risque.....	66
Figure 17 : Résultat final des notes obtenues.....	66
Figure 18 : Répartition des notes obtenues.....	67

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques pharmacocinétiques des différents IPP.....	11
Tableau 2 : Récapitulatif des différents IPP et leurs prix.....	11
Tableau 3 : Classification de Savary-Miller.....	17
Tableau 4 : Score de Forrest.....	29
Tableau 5 : Tableau récapitulatif des posologies des IPP selon les AMM.....	30
Tableau 6 : Tableau des effets secondaires des IPP par fréquence d'apparition.....	33
Tableau 7 : Fiche récapitulative des effets secondaires des IPP.....	45
Tableau 8 : Répartition en fonction du sexe.....	53
Tableau 9 : Répartition en fonction de l'âge.....	53
Tableau 10 : Répartition en fonction du sexe et du secteur d'activité.....	54
Tableau 11 : Répartition en fonction du nombre moyen d'actes par jour.....	54
Tableau 12 : Répartition en fonction du mode d'exercice.....	54
Tableau 13 : Répartition en fonction de la qualité de maître de stage universitaire.....	55
Tableau 14 : Répartition en fonction de la fréquence des formations médicales continues.....	55
Tableau 15 : Connaissance des recommandations AFSAPS 2007 et HAS 2009.....	56
Tableau 16 : Fréquence de la primo-prescription d'IPP par les médecins généralistes.....	56
Tableau 17 : Fréquence des consignes des confrères spécialistes.....	56
Tableau 18 : Modalité d'administration des IPP.....	57
Tableau 19 : Modalité de prise des IPP.....	57
Tableau 20 : Est-il difficile de stopper un IPP chez un sujet âgé ?.....	57
Tableau 21 : Motif(s) empêchant l'arrêt des IPP chez les sujets âgés.....	58
Tableau 22 : Indication à une endoscopie de contrôle.....	62
Tableau 23 : Indication à réaliser un contrôle de l'éradication d'Helicobacter Pylori.....	63
Tableau 24 : Quel examen de contrôle de l'éradication prescrivez-vous ?.....	63
Tableau 25 : Nombre de facteurs de risque nécessitant la poursuite des IPP dans le cadre d'un ulcère duodéal cités par les généralistes.....	65

Tableau 26 : Indication à une endoscopie de contrôle dans le cadre d'un ulcère duodénal.....66

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : Rappels généraux sur les sujets âgés, l'iatrogénie et les IPP	2
I/ Epidémiologie, quelques chiffres, généralités	3
I-1/ La consommation d'IPP en France	3
I-2/ La France : une nation vieillissante	3
I-2-A/ Définition de la personne âgée	4
I-2-B/ Quelques chiffres concernant l'espérance de vie, l'espérance de vie en bonne santé et l'espérance de vie à 60 ans	4
I-2-C/ Vieillir oui mais bien vieillir : le modèle de Bouchon	5
3/ Iatrogénie médicamenteuse et polymédication	6
I-3-A/ Définition et situation en France	6
I-3-B/ Les différents types d'accidents iatrogéniques	7
I-3-C / Erreurs de prescription	7
I-3-C-I / Overuse	7
I-3-C-II/ Underuse	7
I-3-C-III/ Misuse	7
I-3-D/ Quelques outils pour éviter l'iatrogénie	7
I-3-D-I/ Critère STOPP et START	7
I-3-D-II/ Dose minimale efficace	8
I-3-D-III/ Liste de BEERS	8
I-3-D-IV/ Liste de LAROCHE	8
II/ Les inhibiteurs de la pompe à protons	9
II-1/ Le fonctionnement des pompes à protons	9
II-2/ Mode d'action des IPP	10
II-3/ Les différents IPP et leurs coûts	11
II-4/ Indications des IPP	13
II-4-A/ Reflux gastro-œsophagien	14
II-4-B/ Œsophagite peptique	17
II-4-C/ Hernie hiatale	18
II-4-D/ Endobrachyœsophage (EBO)	19
II-4-E/ Sténose peptique	20
II-4-F/ Eradication d'Helicobacter Pylori	21
II-4-G/ Ulcère gastrique	24

II-4-H/ Ulcère duodéal	26
II-4-I/ Prévention des lésions induites par les AINS et les AAP et traitement des lésions induites par les AINS	27
II-4-J/ Prévention de l'ulcère de stress (réanimation)	28
II-4-K/ Hémorragie digestive	28
II-4-L/ Syndrome de Zollinger Ellison	29
II-5/ Synthèse des indications et posologies des IPP	30
II-6/ Effets indésirables des Inhibiteurs de la pompe à protons	32
II-6-A/ Augmentation des risques d'entérites : C.difficile, C.Jejuni, Salmonelle	34
II-6-B/ Prédiposition aux pneumopathies	35
II-6-C/ Infections du liquide d'ascite chez les patients atteints d'une cirrhose	35
II-6-D/ Malabsorption : hypovitaminose B12, hypomagnésémie, carence martiale	36
II-6-D-I/ Hypovitaminose B12	36
II-6-D-II/ Hypomagnésémie	36
II-6-D-III/ Carence martiale	37
II-6-E/Hyponatrémie	38
II-6-F/ Augmentation du risque de fractures ostéoporotiques (par défaut d'absorption du calcium)	38
II-6-G/ Augmentation du risque de néphrite interstitielle	40
II-6-H/ Augmentation du risque d'insuffisance rénale chronique	40
II-6-I/ Augmentation du risque cardiovasculaire et de la morbi-mortalité	41
II-6-J/ Déclin cognitif	41
II-6-K/ Encéphalopathie hépatique	42
II-6-L/ Effet rebond à l'arrêt du traitement	42
II-6-M/ Colite microscopique	43
II-6-N/ Augmentation du risque de cancer gastrique	44
II-6-O/ Synthèse des effets indésirables et proposition de conduite à tenir	45
 DEUXIEME PARTIE : Matériel et méthode	 47
I/ Type d'étude	48
II/ Population d'étude	48
III/ Période de recueil	49
IV/ Questionnaire	49
V/ Analyse statistique	51

<u>TROISIEME PARTIE : Résultats</u>	52
I/ Caractéristiques de l'échantillon	53
I-1/ Recueil des données	53
I-2/ Caractéristiques socio-démographiques	53
II/ Prescription des IPP, effets secondaires et autorisations de mise sur le marché	55
III/ Résultats des cas cliniques	60
<u>QUATRIEME PARTIE : Discussion</u>	68
I/ Forces, faiblesses et biais de l'étude	69
II/Rappel des principaux résultats	69
III/ Discussion des résultats	70
IV/ Ouverture	74
<u>CINQUIEME PARTIE : CONCLUSION</u>	75
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	77
<u>ANNEXES</u>	87

INTRODUCTION

Depuis la mise sur le marché du premier IPP en 1989, cette classe médicamenteuse n'a cessé d'être de plus en plus prescrite, parfois en dehors des indications figurant dans leur Autorisation de Mise sur le Marché. Pourtant, ces médicaments ne sont pas exempts de contre-indications et d'effets indésirables parfois graves. Leurs prescriptions et leurs utilisations sont souvent banalisées tant par les patients que par les prescripteurs.

Nous savons aussi que les médecins généralistes sont les premiers impliqués dans l'initiation et le renouvellement des traitements. Ceux-ci se basent sur des recommandations anciennes et obsolètes (AFSSAPS 2007 et HAS 2009).

L'objectif principal de cette étude est de déterminer le niveau de connaissances des médecins généralistes concernant les recommandations de prescription des IPP chez le sujet âgé par l'intermédiaire d'un questionnaire.

L'objectif secondaire est d'évaluer les connaissances des généralistes sur le profil de sécurité des IPP.

Une première partie présentera un rappel général sur les sujets âgés, l'iatrogénie et les IPP. La suite de notre travail présentera l'étude avec, dans l'ordre, le matériel et la méthode utilisés, puis les résultats obtenus et, enfin, une dernière partie de discussion des résultats.

**PREMIERE PARTIE : Rappels généraux sur les
sujets âgés, l'iatrogénie et les IPP**

I/ Epidémiologie, quelques chiffres, généralités

I-1/ La consommation d'IPP en France

La consommation d'IPP en France est en augmentation croissante. En France, entre 2010 et 2015, les ventes d'IPP ont augmenté d'environ 27%, atteignant plus de 85 millions de boîtes vendues en 2015 (source Octave ANSM).

En 2015, 1 français sur 4 (environ 16 millions d'habitants) a utilisé au moins un IPP sur prescription médicale.

Sur ces 16 millions de français, 1 sur 8 (2 millions) étaient des utilisateurs incidents, c'est-à-dire n'ayant pas reçu d'IPP dans l'année précédant leur première date de délivrance. Dans ces utilisateurs incidents, 75% étaient âgés entre 18 et 65 ans, et 20% étaient âgés de plus de 65 ans.

L'arrêt du traitement a été définitif dans 90,8% des cas, ce qui veut dire que dans 10% des cas les IPP ont été poursuivis et ont été pris de façon chronique.

Le 1^{er} motif de prescription des IPP était la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS (4 millions de français). A noter que 80% des patients, ayant eu une prescription pour ce motif, ne présentaient aucun facteur de risque et n'avaient donc pas d'indication à être sous IPP.

Dans la majorité des cas, la prescription d'IPP est initiée soit dans le cadre d'une prévention des lésions induites par les AINS chez des patients sans facteurs de risque identifiables, soit dans les RGO chez les sujets âgés sans preuve endoscopique.

En extra hospitalier, les principaux prescripteurs d'IPP sont les médecins généralistes (87% des prescriptions), suivis des gastroentérologues puis des rhumatologues (1).

I-2/ La France : une nation vieillissante

Le 1^{er} janvier 2020, la France comptait 67,187 millions d'habitants et 20,5% de la population française avait plus de 65 ans. La population française est une population vieillissante avec une augmentation de 4,7% en 20 ans de la tranche d'âge des plus de 65 ans.

Selon les modèles et les estimations, en 2070, la population française atteindra 76,4 millions d'habitants. En 2040, 25% des français auront un âge supérieur à 65 ans et ils seront 28,7% à l'horizon 2070 (2).

I-2-A/Définition de la personne âgée

Selon l’OMS, la définition de la personne âgée repose uniquement sur l’âge de l’individu. Cela signifie que toute personne de plus de 65 ans est une personne âgée. Cependant, cette définition nous paraît un peu obsolète surtout dans les pays développés où l’espérance de vie en bonne santé est de plus en plus importante (3).

D’après la HAS, la définition de la personne âgée est légèrement différente puisqu’elle prend en compte non seulement l’âge (>75 ans) mais aussi des critères d’état de santé (perte d’autonomie, comorbidité...)

Dans ce document paru en 2015, la HAS introduit une notion importante qui est celle du grand âge. Le grand âge désigne les individus dont l’âge est supérieur à 85 ans (4).

I-2-B/ Quelques chiffres concernant l’espérance de vie, l’espérance de vie en bonne santé, et l’espérance de vie à 60 ans

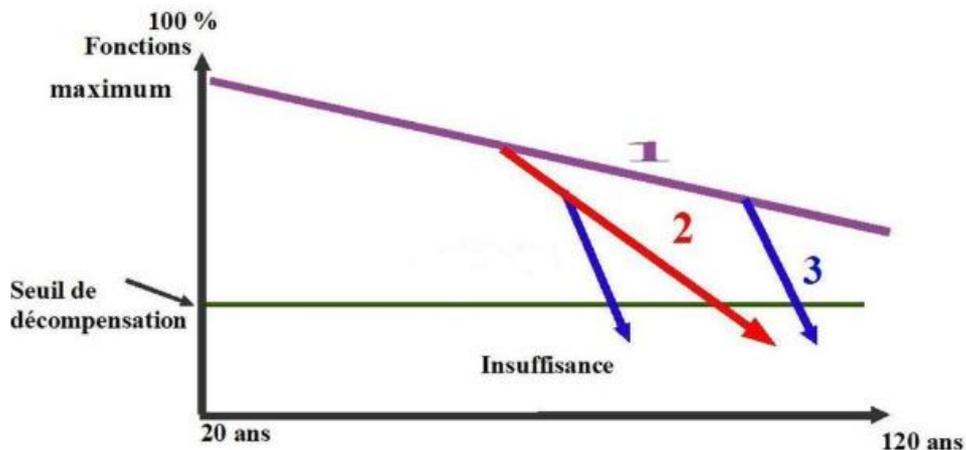
Dans les pays développés, on s’intéresse essentiellement à l’espérance de vie et à l’espérance de vie en bonne santé aussi connue sous le nom d’espérance de vie sans incapacité (5).

En France en 2019 : (6)

- L’espérance de vie à la naissance est de 85,6 ans pour les femmes et de 79,7 ans pour les hommes.
- Un individu né en 2019 aura une espérance de vie sans incapacité de 63,7 ans pour un homme et de 64,6 ans pour une femme.
- L’espérance de vie à 60 ans est de 23,4 ans pour les hommes et de 27,8 ans pour les femmes.

I-2-C/ Vieillir oui, mais bien vieillir : le modèle de Bouchon

Figure 1 : Modèle de Bouchon



Le modèle de Bouchon est un modèle intéressant et fréquemment utilisé en gériatrie. Il permet de repérer les syndromes de fragilité et de mettre en évidence leurs différentes interactions.

La courbe numéro 1 représente le vieillissement naturel et n'aboutira jamais à la décompensation fonctionnelle (par exemple le vieillissement rénal avec l'altération progressive de la filtration rénale).

La courbe numéro 2 représente la répercussion d'une ou plusieurs maladies chroniques sur le vieillissement naturel pouvant aboutir à une insuffisance d'organe. Par exemple, lors d'une chute chez une personne âgée, l'ostéoporose non prise en charge (fragilité osseuse) peut favoriser la survenue d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur.

La courbe numéro 3 correspond à une pathologie aiguë ou à un facteur aigu de décompensation pouvant entraîner une décompensation d'organe. C'est souvent sur cet élément que la médecine a le plus de pouvoir (7). Par exemple, une broncho-pneumopathie chez un patient souffrant d'insuffisance cardiaque chronique va favoriser la survenue d'un œdème aigu pulmonaire.

L'objectif du « bien vieillir » est de maintenir les fonctions d'organes au-dessus du seuil de décompensation, tout en prévenant les pathologies aiguës qui peuvent entraîner une décompensation. Cette décompensation peut être soit réversible soit irréversible.

I-3/ Iatrogénie médicamenteuse et polymédication

I-3-A/ Définition et situation en France

Selon la HAS, l'iatrogénie médicamenteuse est définie comme « les conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqué ou prescrit par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé »

Tandis que selon l'OMS (définition datant de 1969), l'iatrogénie médicamenteuse correspond à « toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement »

La polymédication est définie par l'OMS comme l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou d'un nombre excessif de médicaments (8).

Selon l'institut de recherche et de documentation en économie de la santé (IRDES), une polymédication est identifiée chez 14 à 49% des patients âgés de plus de 75 ans (9).

On a longtemps considéré que la prise quotidienne de 5 médicaments ou plus était une polymédication et exposait donc à un risque important d'iatrogénie. Cependant, au vu du développement et de la mise à disposition de traitements de plus en plus efficaces, ce seuil paraît obsolète et nécessite d'être révisé. Dans une étude récente, une consommation de plus de 10 médicaments est désormais désignée comme majeure tandis qu'une consommation de plus de 20 médicaments est qualifiée d'excessive. Parallèlement, la consommation de 5 médicaments ou moins est désormais qualifiée de « non polypharmacie » ou « d'oligopharmacie » (9).

L'iatrogénie médicamenteuse liée à un mésusage ou à une erreur médicamenteuse serait responsable d'au moins 10 000 décès par an (10). Elle est 2 fois plus fréquente après 65 ans et est responsable de 10% des hospitalisations chez le sujet âgé (20% d'hospitalisations chez les > 80 ans) (11).

A noter que 30 à 60% des effets indésirables sont prévisibles et évitables (erreur thérapeutique, mauvaise indication, erreur de posologie, non-respect des contres indications ou des précautions d'emploi).

L'inobservance thérapeutique chez les sujets âgés est responsable de 21% des accidents médicamenteux (12).

I-3-B/ Les différents types d'accidents iatrogéniques

Il existe 2 types d'accidents iatrogéniques.

Le Type A correspond à l'effet résultant de l'action pharmacologique du médicament. C'est un effet dose dépendant qui est donc potentiellement évitable. Ce sont par exemple les hémorragies sous AVK, l'hyponatrémie sous IPP, la constipation sous morphinique.

Le Type B correspond à une réaction inattendue, c'est un accident iatrogène beaucoup plus rare et ne reposant pas sur un effet dose-dépendant.

I-3-C/ Erreurs de prescription

I-3-C-I / Overuse

C'est l'utilisation de médicament prescrit en l'absence d'indication ou d'efficacité démontrée. Ceci correspond par exemple à la prescription d'IPP chez les sujets âgés souffrant de dyspepsie (12).

I-3-C-II/ Underuse

L'underuse est défini par l'absence d'instauration d'un traitement efficace chez des patients ayant une pathologie pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont démontré leur efficacité. Ceci correspond par exemple dans notre travail à l'absence d'instauration d'un traitement par IPP chez les patients de plus de 65 ans nécessitant un traitement par AINS.

C'est aussi le cas de l'anticoagulation chez les personnes âgées ayant une fibrillation atriale. En effet de nombreux médecins n'en prescrivent pas, de peur de favoriser des saignements intra crâniens en cas de chute accidentelle (12).

I-3-C-III/ Misuse

C'est l'utilisation de médicament dont les risques dépassent les bénéfices attendus (12).

I-3-D/ Quelques outils pour éviter l'iatrogénie

I-3-D-I/ Critère STOPP et START

C'est un outil de détection de prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées chez les sujets de plus de 65 ans.

Il est composé de 2 listes qui ont été développées en 2008 :

- STOPP : liste de critères de prescriptions potentiellement inappropriées
- START : liste de critères d'omission potentielle

L'utilisation de ces listes permet une diminution de la fréquence des effets indésirables et de la durée d'hospitalisation. Pour que son efficacité soit optimale, cette évaluation doit être réalisée dans les 72 heures.

Ces listes sont adaptées à l'évaluation de la prescription médicale inappropriée (underuse, misuse) (13).

I-3-D-II/ Dose minimale efficace

La dose minimale efficace correspond à la dose la plus faible possible entraînant une amélioration des symptômes.

Ainsi dans le cadre du RGO chronique (avec bilan endoscopique normal) chez la personne âgée, on favorisera la prise d'IPP à la dose minimale efficace en association avec les pansements gastriques.

I-3-D-III/ Liste de BEERS

La liste de BEERS regroupe la liste de médicaments dont la prescription est potentiellement inappropriée. L'utilisation de cette liste permet de diminuer le « misuse ». Cette liste est très utilisée pour réévaluer les prescriptions inappropriées, cependant elle présente des limites à l'échelle individuelle (14).

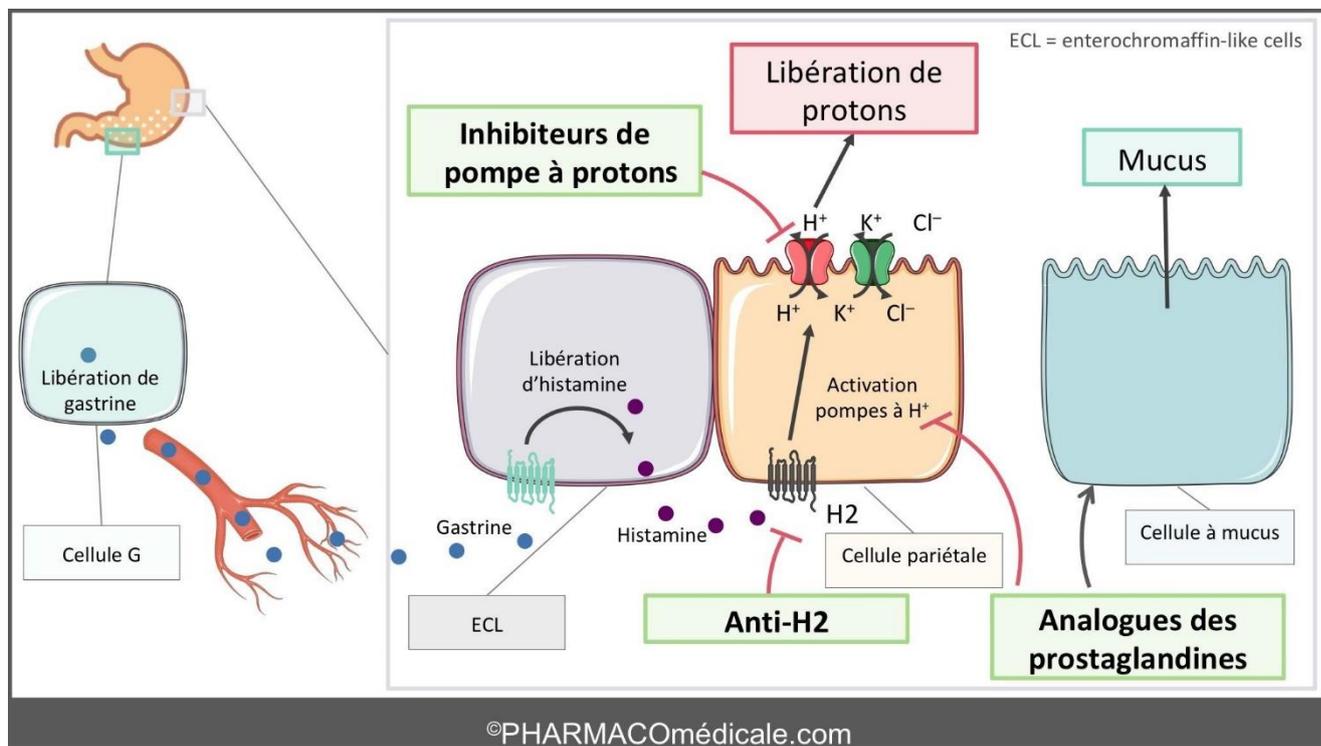
I-3-D-IV/ Liste de LAROCHE

La liste de LAROCHE regroupe une liste de médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées de 75 ans ou plus. Cette liste tient compte des pratiques médicales françaises. Les médicaments proposés dans cette liste sont dans la mesure du possible à éviter chez le sujet âgé, hormis dans certains contextes cliniques particuliers (15),(16).

II/ Les inhibiteurs de la pompe à protons

II-1/Le fonctionnement des pompes à protons

Figure 2 : Mécanisme d'action des antiacides [17].



La pompe à protons permet le transfert d'1 ou 2 ions H⁺ vers la lumière gastrique en échange d'1 ou 2 ions K⁺ (sens inverse), cet échange est couplé à un transfert d'ion Cl⁻ vers la lumière gastrique, entraînant donc finalement la création d'1 ou 2 ions HCl (acide chlorhydrique) au niveau de la poche gastrique (17).

La demi-vie de renouvellement des pompes à protons est de l'ordre de 18 à 24 heures.

Les pompes à protons ne sont pas spécifiques de la cellule parietale gastrique, on les retrouve également au niveau des ostéoclastes, reins, cerveau et colon.

II-2/ Mode d'action des IPP

Lors de la prise d'un IPP, le patient ingère une prodrogue qui est absorbée au niveau de l'intestin grêle. Cette prodrogue passe ensuite dans la circulation sanguine puis arrive au niveau des cellules pariétales gastriques où elle est transformée en drogue (molécule sulfénamide active). Cette activation se fait uniquement au contact du milieu acide (nécessite un pH aux alentours de 2) (18).

La molécule sulfénamide active établit une liaison covalente irréversible avec le groupe thiol SH de la cystéine de la sous-unité alpha. Cette liaison est à l'origine d'une inhibition irréversible de la pompe à protons entraînant une inhibition de la sécrétion d'acide chlorhydrique gastrique.

L'inhibition du transport membranaire de H⁺ entraîne une inhibition de la sécrétion d'eau et donc une diminution du volume du suc gastrique. Il en résulte une légère inhibition de la sécrétion de pepsinogène par défaut d'entraînement liquidien, la sécrétion de facteur intrinsèque étant par ailleurs peu affectée.

Les IPP sont métabolisés au niveau hépatique par le système du cytochrome P450. La plupart d'entre eux, excepté l'ésoméprazole et le pantoprazole, ont une métabolisation dépendante de l'iso-enzyme CYP2C19 (18).

La reprise d'activité ATPase (H⁺, K⁺) nécessite alors la synthèse de nouvelles pompes à protons. Du fait de la demi-vie de renouvellement des pompes à protons, une prise unique permet une inhibition de la sécrétion acide d'environ 24 heures (18).

Les IPP ont une action anti-sécrétoire puissante qui est dose dépendante. Leur demi-vie d'élimination est de 1 à 2 heures avec une phase de plateau après 3 à 5 jours de traitement (19).

L'effet des IPP est maximal si l'administration se fait avant le 1^{er} repas.

Il existe des différences minimales entre les différents IPP qui sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Caractéristiques pharmacocinétiques des différents IPP (17).

	<u>Oméprazole</u>	<u>Esoméprazole</u>	<u>Lansoprazole</u>	<u>Pantoprazole</u>	<u>Rabéprazole</u>
Concentration plasmatique maximale		1,77-3,19 (J1) 3,80-5,66 (J5)	0,75-1,15	1,1-3,1	
T max pour le pic de concentration	0,5h	1-3,5h	1,5-2,2h	1-4h	3,5h
Biodisponibilité	35-60%	50 (J1) 68 (J5)	70-80	70-77	532
Effet de l'alimentation	Néant		Diminution	Néant	Néant
Liaison protéine plasmatique	95%	97%	98%	98%	97%
Volume de distribution	0,34 L/kg		0,35-0,5 L/kg	0,15 L/kg	
Demi- vie d'élimination	0,7-0,87	0,73-0,99 (J1) 1,09-1,44 (J5)	1,3-1,7	0,9-1,9	0,7-1,5
Variations Insuffisance hépatique (IH) Insuffisance rénale (IR) Sujet âgé (SA)	Demi- vie IH : prolongée IR : inchangée SA : inchangée	Demi- vie IH : prolongée IR : inchangée SA : inchangée	Demi- vie IH : prolongée IR : inchangée SA : faiblement prolongée	Demi- vie IH : prolongée IR : inchangée SA : faiblement prolongée	Demi- vie IH : prolongée IR : inchangée SA : prolongée

II-3/ Les différents IPP et leurs coûts

Grâce au site du ministère des solidarités et de la santé, nous avons pu retrouver l'intégralité des différents IPP et leurs prix. Le coût moyen d'un traitement par IPP, selon le type de molécule, ne varie pas ou peu (20).

Tableau 2 : Récapitulatif des différents IPP et leurs prix

	Nbre de Gélules ou comprimés	Prix sans honoraire de dispensation	Honoraire de Dispensation	Prix avec honoraire de Dispensation	Taux de Remboursement	Coût traitement journalier hors Honoraire	Coût traitement journalier avec Honoraire	Coût moyen hors honoraire
ESOMEPRAZOLE								0,22 €
Inexium 20 mg cp	7	1,80 €	1,02 €	2,82 €	65%	0,26 €	0,40 €	
Inexium 20 mg cp	14	3,27 €	1,02 €	4,29 €	65%	0,23 €	0,31 €	
Inexium 20 mg cp	28	6,28 €	1,02 €	7,30 €	65%	0,22 €	0,26 €	
Inexium 40 mg cp	14	3,27 €	1,02 €	4,29 €	65%	0,23 €	0,31 €	
Inexium 40 mg cp	28	6,28 €	1,02 €	7,30 €	65%	0,22 €	0,26 €	
ESOMEPRAZOLE générique 20 mg	28	5,05 €	1,02 €	6,07 €	65%	0,18 €	0,22 €	
ESOMEPRAZOLE générique 40 mg	14	2,70 €	1,02 €	3,72 €	65%	0,19 €	0,27 €	

	Nbre de Gélules ou comprimé	Prix sans honoraire de dispensation	Honoraire de Dispensation	Prix avec honoraire de Dispensation	Taux de Remboursement	Coût traitement journalier hors Honoraire	Coût traitement journalier avec Honoraire	Coût moyen hors honoraire
LANSOPRAZOLE								0,22 €
Lanzor 15 mg gélule	30	6,72 €	1,02 €	7,74 €	65%	0,22 €	0,26 €	
Lanzor 30 mg gélule	30	6,28 €	1,02 €	7,30 €	65%	0,21 €	0,24 €	
Ogast 15 mg gélule	30	6,72 €	1,02 €	7,74 €	65%	0,22 €	0,26 €	
Ogast 30 mg gélule	30	6,28 €	1,02 €	7,30 €	65%	0,21 €	0,24 €	
Ogast 15 mg cp	14	3,27 €	1,02 €	4,29 €	65%	0,23 €	0,31 €	
Ogast 15 mg cp	28	6,28 €	1,02 €	7,30 €	65%	0,22 €	0,26 €	
Ogast 30 mg cp	14	3,27 €	1,02 €	4,29 €	65%	0,23 €	0,31 €	
Ogast 30 mg cp	28	6,28 €	1,02 €	7,30 €	65%	0,22 €	0,26 €	
Ogastoro 15 mg	28	5,96 €	1,02 €	6,98 €	65%	0,21 €	0,25 €	
Ogastoro 30 mg	14	3,27 €	1,02 €	4,29 €	65%	0,23 €	0,31 €	
Ogastoro 30 mg	28	6,28 €	1,02 €	7,30 €	65%	0,22 €	0,26 €	
Lansoprazole générique 15 mg	15	2,87 €	1,02 €	3,89 €	65%	0,19 €	0,26 €	
Lansoprazole générique 15 mg	30	5,41 €	1,02 €	6,43 €	65%	0,18 €	0,21 €	
Lansoprazole générique 30 mg	14	2,70 €	1,02 €	3,72 €	65%	0,19 €	0,27 €	
Lansoprazole générique 30 mg	28	5,05 €	1,02 €	6,07 €	65%	0,18 €	0,22 €	
OMEPRAZOLE								
Mopral 10 mg gélule	30	5,47 €	1,02 €	6,49 €	65%	0,18 €	0,22 €	
Mopral 10 mg gélule	14	2,72 €	1,02 €	3,74 €	65%	0,19 €	0,27 €	
Mopral 20 mg gélule	7	1,60 €	1,02 €	2,62 €	65%	0,23 €	0,37 €	
Mopral 20 mg gélule	14	2,86 €	1,02 €	3,88 €	65%	0,20 €	0,28 €	
Mopral 20 mg gélule	30	5,78 €	1,02 €	6,80 €	65%	0,19 €	0,23 €	
Mopral 20 mg cp	7	libre	1,02 €	libre	non	Libre	Libre	
Mopral 20 mg cp	14	libre	1,02 €	libre	non	Libre	Libre	
Zoltum 10 mg gélule	30	5,47 €	1,02 €	6,49 €	65%	0,18 €	0,22 €	
Zoltum 20 mg gélule	30	5,78 €	1,02 €	6,80 €	65%	0,19 €	0,23 €	
Oméprazole 10 mg générique	14	2,17 €	1,02 €	3,19 €	65%	0,16 €	0,23 €	
Oméprazole 10 mg générique	28	3,98 €	1,02 €	5,00 €	65%	0,14 €	0,18 €	
Oméprazole 20 mg générique	28	4,19 €	1,02 €	5,21 €	65%	0,15 €	0,19 €	
PANTOPRAZOLE								
Eupantol 20 mg cp	28	6,28 €	1,02 €	7,30 €	65%	0,22 €	0,26 €	
Eupantol 40 mg cp	28	5,96 €	1,02 €	6,98 €	65%	0,21 €	0,25 €	
Inipomp 20 mg cp	28	6,28 €	1,02 €	7,30 €	65%	0,22 €	0,26 €	
Inipomp 20 mg cp	14	3,27 €	1,02 €	4,29 €	65%	0,23 €	0,31 €	
Inipomp 40 mg cp	28	6,28 €	1,02 €	7,30 €	65%	0,22 €	0,26 €	
Inipomp 40 mg cp	14	3,27 €	1,02 €	4,29 €	65%	0,23 €	0,31 €	
Générique 20 mg	28	6,28 €	1,02 €	7,30 €	65%	0,22 €	0,26 €	
Générique 40 mg	28	6,28 €	1,02 €	7,30 €	65%	0,22 €	0,26 €	
RABEPRAZOLE								0,21 €
Pariet 10 mg cp	14	3,27 €	1,02 €	4,29 €	65%	0,23 €	0,31 €	
Pariet 10 mg cp	28	6,28 €	1,02 €	7,30 €	65%	0,22 €	0,26 €	
Pariet 20 mg cp	14	3,27 €	1,02 €	4,29 €	65%	0,23 €	0,31 €	
Pariet 20 mg cp	28	6,28 €	1,02 €	7,30 €	65%	0,22 €	0,26 €	
Générique 10 mg cp	28	5,05 €	1,02 €	6,07 €	65%	0,18 €	0,22 €	
Générique 10 mg cp	14	2,70 €	1,02 €	3,72 €	65%	0,19 €	0,27 €	
Générique 20 mg cp	28	5,05 €	1,02 €	6,07 €	65%	0,18 €	0,22 €	
Générique 20 mg cp	14	2,70 €	1,02 €	3,72 €	65%	0,19 €	0,27 €	

II-4/ Indications des IPP

Les indications **d'autorisation de mise sur le marché (AMM)** pour les IPP sont les suivantes (21) :

- Ulcère gastrique et duodéal (forme compliquée ou non),
- Eradication d'Helicobacter Pylori,
- Traitement du reflux gastro-œsophagien sans œsophagite,
- Œsophagite érosive par reflux gastro-œsophagien,
- Traitement des lésions gastro-duodénales liées aux AINS,
- Prévention des lésions induites par les AINS seulement chez les patients de plus de 65 ans ou ceux présentant des facteurs de risque,
- Syndrome de Zollinger Ellison : c'est une maladie peptique sévère (ulcère/maladie œsophagienne) due à une hypergastrinémie secondaire à un gastrinome (22).

Quelques indications hors AMM mais qui sont fortement recommandées :

- Prophylaxie chez les patients en réanimation ayant un ou plusieurs facteurs de risque d'ulcération gastro intestinale,
- Prévention des lésions induites par l'aspirine seulement chez les patients ayant un antécédent d'hémorragie digestive.

Les IPP n'ont pas d'indication dans les manifestations extra-digestives isolées ou dans le syndrome dyspeptique.

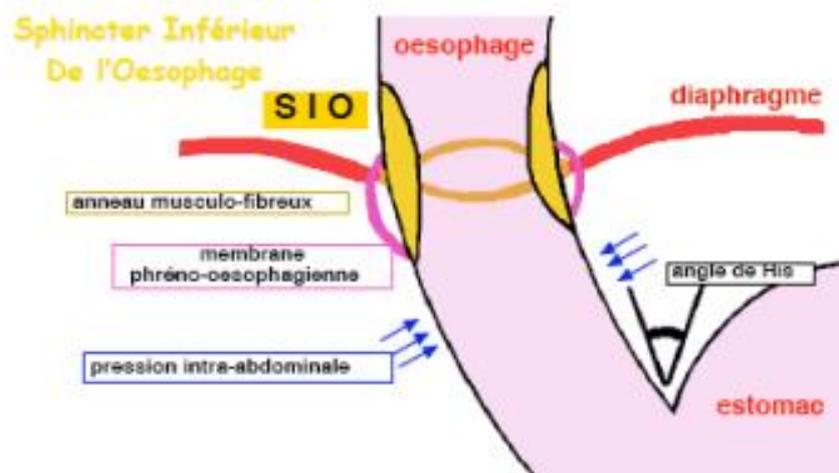
II-4-A/ Reflux gastro-œsophagien

Définition :

Le reflux gastro-œsophagien correspond au passage intermittent d'une partie du contenu gastrique dans l'œsophage à travers le cardia sans effort de vomissement.

Afin d'empêcher ce reflux, il existe une barrière à la jonction œsogastrique, celle-ci est composée du sphincter inférieur de l'œsophage, de l'angle de His (jonction entre le cardia et la grande courbure gastrique) et des piliers du diaphragme.

Figure 3 : Schéma représentatif de la barrière anti reflux (23)



Il existe un RGO physiologique et asymptomatique survenant en période post prandiale.

Celui-ci devient pathologique lorsqu'il entraîne des symptômes et/ou des lésions œsophagiennes.

A noter que 30 à 45% des adultes ont des symptômes occasionnels de RGO et 5 à 10% ont des symptômes quotidiens (24).

Les facteurs favorisant le RGO chez les adultes sont les suivants (25) :

- Présence d'une hernie hiatale par glissement ou par roulement,
- Trouble moteur œsophagien avec hypotonie du sphincter inférieur de l'œsophage,
- Ralentissement de la vidange gastrique (par exemple la gastroparésie chez le sujet diabétique),
- Augmentation de la pression intra abdominale : surpoids, obésité, grossesse, constipation, toux chronique.

Diagnostic du RGO :

Dans la majorité des cas, le diagnostic de RGO est clinique. Cependant, il faut garder en tête les signes d'alarme qui doivent conduire à la réalisation d'une fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD).

Complication du RGO (24) :

Le RGO en l'absence de traitement peut entraîner diverses complications telles que l'endobrachyœsophage (œsophagite de Barret), l'œsophagite peptique, l'hémorragie digestive (avec anémie par carence martiale), la sténose peptique ou encore la survenue d'un adénocarcinome œsophagien.

Prise en charge du RGO :

• **Indication à la réalisation d'une fibroscopie (26) :**

- Symptômes atypiques (douleur épigastrique, toux, éructation, nausée, syndrome dyspeptique),
- Signes d'alarme : Amaigrissement avec plus ou moins altération de l'état général, dysphagie, hémorragie digestive (hématémèse, méléna, rectorragie), syndrome anémique (dyspnée d'effort puis de repos, pâleur cutanéomuqueuse, tachycardie, souffle cardiaque anorganique, asthénie, vertige, céphalée), éthyliste chronique, tabagisme actif ou ancien,
- Age > 50 ans et facteurs de risque de cancer (tabac, alcool),
- Age > 60 ans,
- Signes extra digestifs :
 - ORL : laryngite, érythème de la margelle postérieure, otalgie, enrouement, laryngite à répétition,
 - Pulmonaire : toux chronique, asthme, pneumopathie récidivante,
 - Cardiaque : Douleur pseudo angineuse.
- Echec du traitement chez un patient ayant des symptômes typiques,
- Récidive rapide à l'arrêt du traitement,
- RGO évoluant depuis 5 ans et jamais exploré.

• **Règles hygiéno-diététiques (24) :**

- Eviter les aliments et les boissons acides/gazeuses (ex : agrumes, tomates, sodas, cafés, piments...),
- Surélévation de 45° de la tête du lit,

- Eviter les repas trop gras, trop sucrés et trop copieux,
 - Eviter l'alcool et le tabac,
 - Manger au calme, à heure fixe et régulièrement,
 - Favoriser les fibres (légumes verts, fruits...),
 - Perte pondérale si surpoids ou obésité,
 - Ne pas s'allonger dans les 30 minutes suivant le repas (attendre un délai de 3h si possible).
- **Médicamenteuse (24) :**
 - Symptômes typiques et espacés (<1 fois par semaine) : Antiacide, alginate,
 - Symptômes typiques (pyrosis, régurgitation, signe du lacet, caractère post prandial) et rapprochés (1 fois par semaine) : **IPP demi-dose** pendant 1 mois (ou pleine dose en cas de réponse insuffisante pour le lansoprazole et l'oméprazole) associé à des pansements gastriques à la demande,
 - Si rechute fréquente ou précoce : essai d'un traitement à la demande ou envisager un traitement à long terme avec la recherche de la dose minimale efficace.
- **Chirurgicale (Intervention de Nissen ou de Toupet) :**
 - Indications :
 - Patient ayant une récurrence précoce des symptômes de RGO à l'arrêt du traitement médical (correspond aux patients dépendants aux IPP),
 - Symptômes persistants malgré un traitement médical bien conduit : nécessité de confirmer le diagnostic par une pH-métrie qui permet d'évaluer la corrélation entre l'acidité et la symptomatologie.
 - Contre-indications :
 - Achalasie,
 - Sclérodémie,
 - Comorbidité cardiovasculaire,
 - Balance bénéfique risque défavorable.
 - Bilan pré-opératoire :
 - FOGD : recherche d'une œsophagite et élimination des diagnostics différentiels,
 - Manométrie œsophagienne : recherche de trouble moteur tel que l'achalasie,
 - PH métrie œsophagienne : seulement si la FOGD est normale.

- Complications et devenir :
 - Mortalité quasi nulle,
 - Morbidité : Eventration, complication thrombo-embolique, infection de paroi, perforation œsophagienne, plaie splénique ou des vaisseaux courts ou de l'intestin grêle, dysphagie post opératoire d'amélioration spontanée, gas bloat syndrome.

II-4-B/ Œsophagite peptique

Tableau 3 : Classification de Savary-Miller

	Aspect endoscopique de l'œsophagite peptique
Grade 1	Erosion(s) ou ulcération(s) non confluentes
Grade 2	Erosions multiples confluentes non circonférentielles
Grade 3	Erosions confluentes circonférentielles non sténosantes
Grade 4	Œsophagite peptique compliquée : ulcère ou sténose ou EBO

Œsophagite peptique non sévère : Elle est définie par une perte de substance non circonférentielle.

Le traitement repose sur un **IPP à pleine dose pendant 4 semaines** (27).

Il n'y a pas d'indication à la réalisation d'une endoscopie de contrôle.

Œsophagite peptique sévère : Elle est définie par une perte de substance circonférentielle. Le traitement repose sur un **IPP à pleine dose pendant 8 semaines** (Pour l'oméprazole, il est possible d'introduire une double dose en cas d'œsophagite sévère résistante après 4 semaines de traitement pleine dose) (27).

Il est indispensable de réaliser une endoscopie de contrôle afin d'évaluer la cicatrisation. En effet, dans ce contexte d'œsophagite sévère il existe un risque de sténose peptique ou d'endobrachyœsophage (24).

En cas de récives espacées des symptômes et en l'absence d'œsophagite sévère, un traitement identique au traitement d'attaque peut être à nouveau proposé au patient. Un traitement d'entretien à une dose minimale efficace doit être envisagé si le patient fait des rechutes précoces ou fréquentes à l'arrêt du traitement, avec un retentissement sur la qualité de vie (28).

II-4-C/ Hernie Hiatale

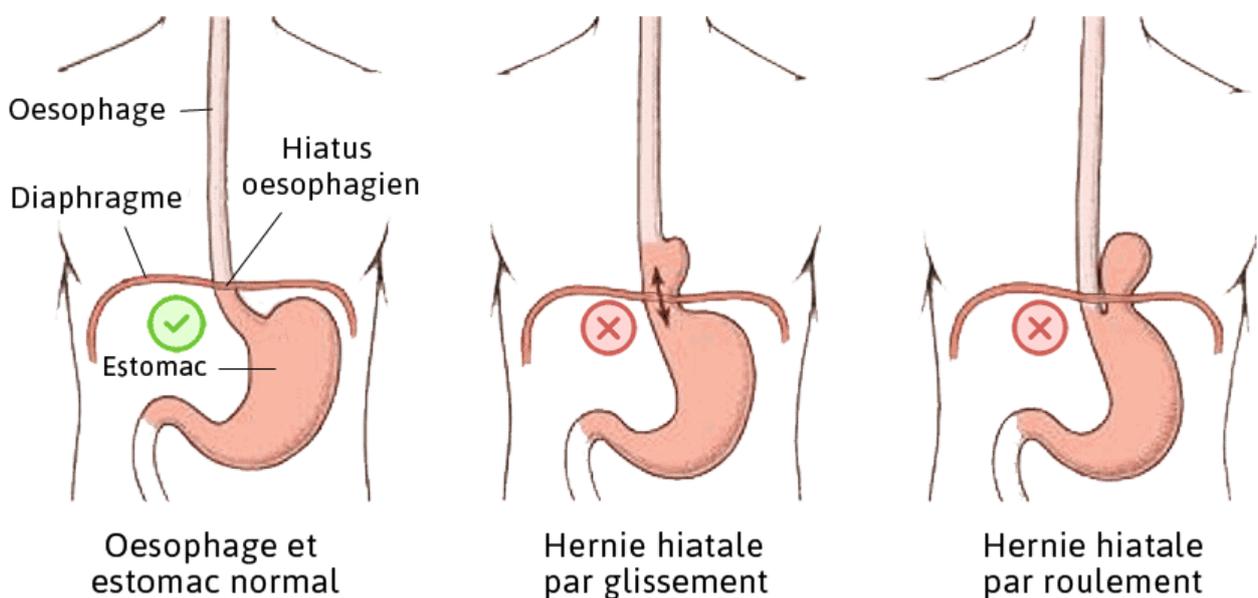
Définition :

La hernie hiatale correspond à une protrusion, permanente ou intermittente, à travers le hiatus œsophagien du diaphragme, d'une partie de l'estomac dans le thorax.

Figure 4 : Les différents types d'hernie hiatale (29)

Hernie hiatale par glissement et par roulement

Reflux-Gastro-Oesophagien.com



Il existe 2 types d'hernie hiatale :

- Par glissement : c'est la plus fréquente (85% des cas), le cardia se situe en intra thoracique,
- Par roulement : c'est la plus rare (15% des cas), le cardia se situe en intra abdominal et la grosse tubérosité gastrique forme une poche intra thoracique.

Prise en charge de la hernie hiatale (30,31) :

En cas de symptomatologie, le traitement repose sur un **IPP à demi-dose** au long cours ou bien dans certains cas sur la recherche de **la dose minimale efficace**.

La prise en charge chirurgicale est rare et repose sur des indications précises (inefficacité des traitements, hernie hiatale volumineuse...)

A noter que la hernie hiatale par roulement nécessite une prise en charge chirurgicale quasi systématiquement.

II-4-D/ Endobrachyœsophage (EBO)

Définition :

L'EBO correspond à un remplacement de l'épithélium malpighien du bas de l'œsophage par une muqueuse métaplasique de type glandulaire composée de 3 types d'épithélium (fundique, jonctionnel et intestinal).

Evolution naturelle de l'EBO :

La lésion initiale de l'EBO correspond à une métaplasie intestinale. L'évolution naturelle de l'EBO passe par le développement d'une dysplasie de bas grade, puis de haut grade puis vers un carcinome in situ et vers un adénocarcinome invasif.

Facteurs de risque de transformation maligne de l'EBO (32) :

- Taille de l'EBO supérieure à 5 cm,
- Sexe masculin,
- RGO,
- Alimentation pauvre en fibres,
- Obésité (indépendant du RGO),
- Exogénose chronique,
- Tabagisme,
- Sténose peptique, ulcère de Barret,
- EBO survenant sur une gastrectomie partielle.

Prise en charge de l'EBO selon le degré de dysplasie (33) :

- En cas d'absence de lésion dysplasique : traitement par IPP et surveillance endoscopique
 - *Aspect glandulaire < 1 cm* : pas de surveillance endoscopique,
 - *EBO court (1<X<3cm)* : surveillance endoscopique tous les 5 ans,
 - *EBO moyen (3<X<10cm)* : surveillance endoscopique tous les 3 ans,
 - *EBO long (X>10cm)* : adresser le patient en centre expert pour surveillance.

- En cas de lésion dysplasique : adresser en centre expert
 - *Si lésion dysplasique de bas grade* : Le traitement repose sur un **IPP pendant 6 mois** suivi d'une nouvelle série de biopsies :
 - Si l'endoscopie à 6 mois ne met pas en évidence de dysplasie, l'intervalle peut être élargi à un an. Après 2 endoscopies consécutives négatives pour le diagnostic de dysplasie, la surveillance standard pour les patients ayant un EBO non dysplasique peut être reprise,
 - Si l'endoscopie à 6 mois met en évidence une dysplasie de bas grade, une ablation endoscopique sera proposée devant le risque de cancérisation (bas grade à haut risque).
 - *Si lésion dysplasique de haut grade* : réalisation dans un centre expert d'une endoscopie haute définition qui permettra de déterminer la conduite à tenir.

II-4-E/ Sténose peptique

Définition :

La sténose peptique correspond à une diminution du calibre du bas œsophage secondaire au reflux acide. Elle est souvent mise en évidence devant un patient se plaignant de dysphagie.

La FOGD met en évidence une sténose du bas œsophage centrée et régulière. Il est nécessaire de faire des biopsies afin de ne pas méconnaître un cancer de l'œsophage.

Prise en charge de la sténose peptique (24) :

- **Médicamenteuse :**
 - Traitement par **IPP pleine dose au long cours**.
- **Chirurgicale :**
 - Traitement endoscopique : dilatation œsophagienne (bougies de Savary ou ballonnet hydrostatique).

II-4-F/ Eradication d'Helicobacter Pylori

Définition (34) :

L'Helicobacter Pylori est une bactérie spiralée à GRAM négatif qui colonise la muqueuse gastrique et entraîne une gastrite chronique évoluant vers l'atrophie.

Le risque évolutif d'une gastrite chronique atrophique à H.Pylori est l'adénocarcinome et le lymphome gastrique de MALT.

Il y a une forte prévalence en France de patients porteurs d'Helicobacter Pylori (30% des habitants).

La contamination se fait essentiellement durant l'enfance par transmission oro-fécale ou oro-orale.

L'éradication d'Helicobacter Pylori permet de diminuer le risque d'évolution vers un adénocarcinome gastrique.

Les indications amenant à rechercher l'Helicobacter Pylori sont (34) :

- Ulcère gastro-duodéal actif ou ancien,
- Gastrite chronique,
- Lymphome gastrique de MALT,
- Sujet à risque de cancer gastrique :
 - Antécédent de gastrectomie partielle ou de traitement endoscopique de lésion cancéreuse gastrique,
 - Antécédents familiaux au 1^{er} degré de cancer gastrique,
 - Patient ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (HNPCC / Lynch),
 - Patient avec lésions pré-néoplasiques gastriques (atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale, dysplasie).
- Sujet devant recevoir un traitement par AINS ou AAP à faible dose et ayant un antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal,
- Dyspepsie chronique avec FOGD normale : discutable (**peu d'efficacité sur la symptomatologie**),
- Anémie ferriprive sans cause retrouvée ou résistante à un traitement oral par fer,
- Carence en vitamine B12 sans cause retrouvée,
- Purpura thrombopénique immunologique de l'adulte,
- Patient en attente d'une chirurgie bariatrique.

Diagnostic d'Helicobacter Pylori (34) :

- **Méthode directe :**
 - FOGD avec biopsies et réalisation sur celles-ci d'un examen histologique, d'un test rapide à l'uréase, d'une culture des biopsies, ou d'une amplification génique de l'ADN d'H.pylori par PCR.
- **Méthode indirecte :**
 - Sérologie : c'est une méthode peu fiable car les anticorps peuvent être présents pendant une dizaine d'années alors que la bactérie n'est plus présente,
 - Test respiratoire à l'urée marquée au Carbone 13 : s'utilise plutôt dans le contrôle de la guérison,
 - Détection de l'antigène dans les selles : utilisation limitée.

Prise en charge de l'infection par H.Pylori :

Il y a 2 attitudes thérapeutiques différentes qui sont conditionnées par la réalisation ou non d'une étude de sensibilité de la souche aux antibiotiques (34).

- **En l'absence d'étude de sensibilité de la souche aux antibiotiques : Antibiothérapie probabiliste :**
 - **Quadrithérapie concomitante :**
 - IPP (pleine dose matin et soir) + Amoxicilline (1gr matin et soir) + Clarithromycine (500 mg matin et soir) + Métronidazole (500 mg matin et soir),
 - Durée : 14 jours.
 - **Quadrithérapie bismuthée :**
 - IPP (pleine dose matin et coucher) + sel de bismuth + Tétracycline + métronidazole,
 - Ex : Pylera (3 gélules matin midi soir coucher) + oméprazole (20mg matin et coucher),
 - Durée : 10 jours.
- **Si une étude de la sensibilité aux antibiotiques est réalisée, le traitement d'éradication de l'Helicobacter Pylori sera adapté à ce résultat.**

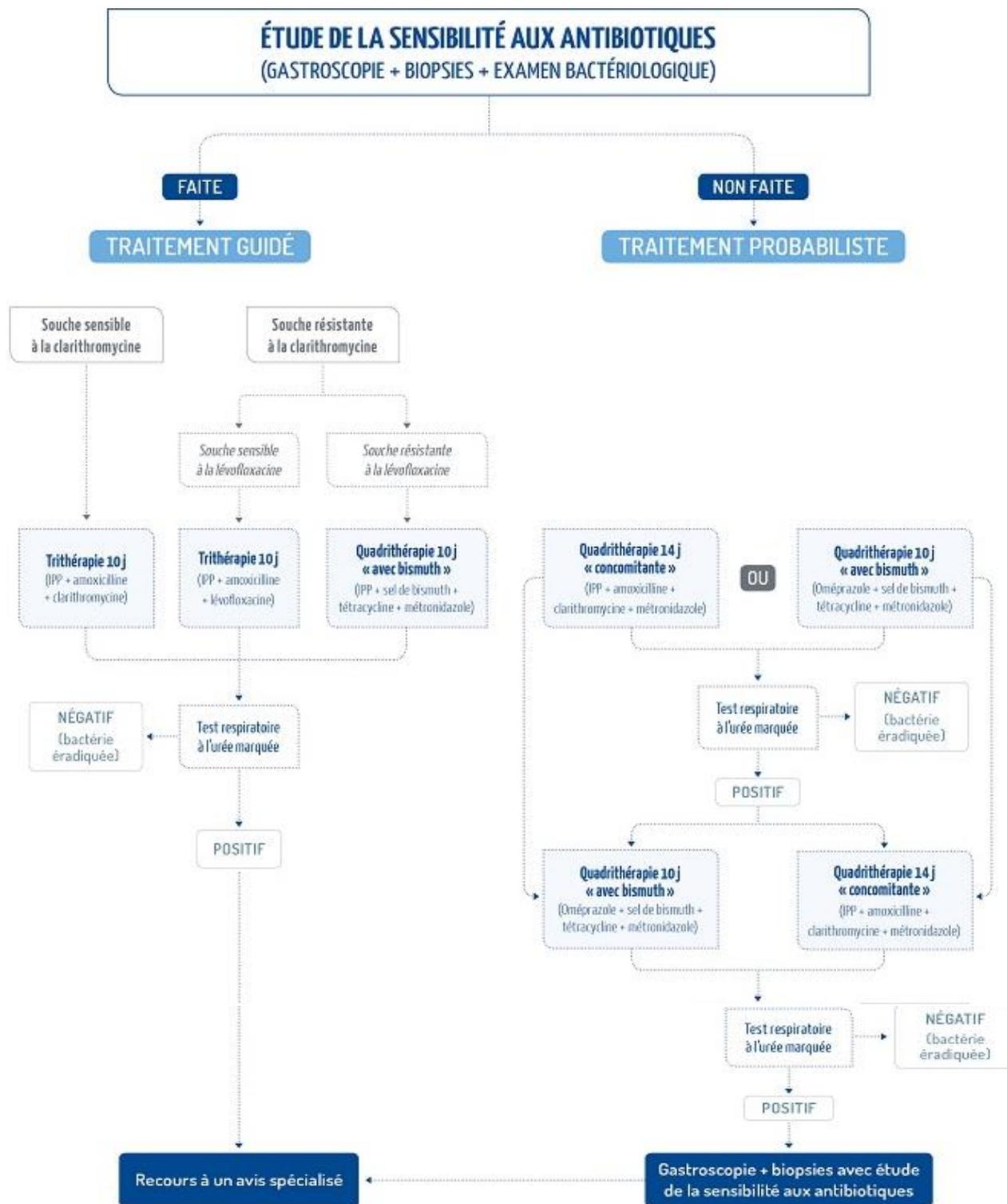
Contrôle de l'éradication d'H.Pylori :

Celle-ci est fréquemment contrôlée par la réalisation d'un test respiratoire à l'urée (Hélikit)

Les conditions de ce test sont les suivantes :

- 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques,
- 2 semaines après l'arrêt des IPP et 24h après l'arrêt des antiacides et pansements,
- Patient à jeun depuis au moins 6 heures.

Figure 5 : Traitement de l'infection par Helicobacter Pylori et contrôle de son éradication (34)



* Cet algorithme ne s'applique pas à la femme enceinte ou allaitante.

II-4-G/ Ulcère gastrique

Définition :

C'est une perte de substance de la paroi digestive atteignant la musculature. Il est souvent secondaire à un déséquilibre entre les facteurs favorisants et les facteurs protecteurs.

En France, la prévalence de l'ulcère gastro-duodéal est de 8%. L'ulcère gastrique est 3 à 4 fois moins fréquent que l'ulcère duodéal.

L'ulcère gastrique touche essentiellement les patients entre 55 et 65 ans et sa mortalité est de l'ordre de 2,5%.

Les facteurs favorisants (35) :

- Infection à H.Pylori (présent dans 90% des ulcères duodénaux et dans 80% des ulcères gastriques),
- Prise d'AINS et d'Aspirine (via l'inhibition de la cyclo-oxygénase, ils diminuent la sécrétion de prostaglandine et de thromboxane A2),
- Tabac (augmentation de la sécrétion acide et diminution de la cicatrisation),
- Ulcère de stress chez les patients en réanimation.

Les facteurs protecteurs (35) :

- La couche superficielle de mucus,
- Le renouvellement de l'épithélium de surface,
- La vascularisation de la muqueuse qui permet un apport de bicarbonate et d'oxygène aux cellules soumises aux agressions acides.

Clinique (35) :

- Douleur ulcéreuse typique :
 - Douleur à type de crampe ou de faim douloureuse, de siège épigastrique survenant surtout en post prandial tardif et rythmée par les repas,
 - Douleur soulagée par l'alimentation, les antiacides, le lait et les alcalins,
 - Périodicité classique (mais rare) : les crises durent pendant 2 à 4 semaines puis disparaissent et réapparaissent pendant plusieurs semaines ou mois.
- Douleur ulcéreuse atypique (la plus fréquente) :
 - Douleur à type de brûlure, crampe, sans réelle périodicité ni rythmicité,
 - Localisée en épigastrique le plus souvent.

- Complications possibles :
 - Perforation,
 - Hémorragie digestive,
 - Anémie par carence martiale,
 - Sténose pyloro-duodénale,
 - Cancérisation (adénocarcinome gastrique).

Diagnostic positif (35) :

La réalisation d'une FOGD est indiquée si la douleur ulcéreuse est typique, si le patient a plus de 45 ans ou s'il existe des signaux d'alarme (amaigrissement, anémie...).

La fibroscopie permet de :

- Confirmer le diagnostic : perte de substance ovalaire ou ronde, à fond blanc, à bords réguliers, entourée par un bourrelet muqueux œdémateux avec plis convergents,
- Localiser l'ulcère,
- Réaliser des biopsies à la recherche d'H.Pylori et d'un adénocarcinome gastrique.

Prise en charge de l'ulcère gastrique (27) :

- **Médicamenteuse :**
 - En cas d'ulcère gastrique à H.Pylori :
 - Eradication d'H.Pylori,
 - Arrêt des facteurs favorisant : AINS, tabagisme...
 - **Poursuite des IPP pleine dose pendant 4 à 6 semaines,**
 - Endoscopie de contrôle à la fin du traitement afin d'évaluer la cicatrisation.
 - En cas d'ulcère gastrique évolutif sans infection à H.Pylori :
 - **IPP pleine dose 4 à 6 semaines :** Oméprazole,
 - **IPP pleine dose 4 à 8 semaines :** Pantoprazole, Lansoprazole,
 - **IPP pleine dose 6 à 12 semaines :** Rabéprazole,
 - Absence d'AMM pour l'ésooméprazole,
 - A noter que pour l'oméprazole et le pantoprazole, une double dose est parfois indiquée,
 - Endoscopie de contrôle à la fin du traitement afin de vérifier la cicatrisation.

- Traitement préventif des récurrences d'ulcère gastrique sans infection à H.Pylori :
 - Oméprazole : Recherche de la dose minimale efficace,
 - Absence d'AMM pour les autres IPP.
- **Chirurgicale** (35) :
 - Indications :
 - Absence de cicatrisation après 12 semaines de traitement et après confirmation de l'éradication d'H.Pylori,
 - Rechutes fréquentes avec un traitement d'entretien,
 - Dysplasie sévère sur les berges de l'ulcère.
 - Technique :
 - Gastrectomie partielle avec anastomose gastro-duodénale ou gastro-jéjunale.

II-4-H/ Ulcère duodéal

L'ulcère duodéal est une maladie fréquente (3 à 4 fois plus que l'ulcère gastrique) qui touche environ 8 % de la population active.

On le rencontre plus souvent chez des sujets jeunes avec un pic de fréquence entre 40 et 50 ans et touchant essentiellement les hommes (3 hommes pour une femme).

L'incidence de l'ulcère duodéal est de 80 000 nouveaux cas en France par an et sa mortalité est de 1%.

Prise en charge de l'ulcère duodéal (27) :

- **Médicamenteuse :**
 - En cas d'ulcère duodéal à H.Pylori :
 - Eradication d'Helicobacter Pylori,
 - Arrêt des facteurs favorisants,
 - Poursuite des **IPP pleine dose pendant 3 semaines** si :
 - Ulcère duodéal révélé par une complication (sténose, hémorragie, perforation),
 - Patient à risque :
 - Aspirine, anticoagulant,
 - AINS,
 - Age > 65 ans,
 - Comorbidité,
 - Douleurs persistantes après l'éradication H.Pylori.

- Pas d'endoscopie de contrôle systématique (sauf en cas d'ulcère duodéal compliqué).
- En cas d'ulcère duodéal sans infection à H.Pylori :
 - **IPP pleine dose pendant 2 à 4 semaines :** Oméprazole, Lansoprazole,
 - **IPP pleine dose pendant 4 à 8 semaines :** Pantoprazole, Rabéprazole,
 - A noter que pour l'oméprazole et le pantoprazole, une double dose est parfois indiquée,
 - Absence d'AMM pour l'ésooméprazole,
 - Pas d'endoscopie de contrôle systématique (sauf en cas d'ulcère duodéal compliqué).
- Traitement préventif des récurrences d'ulcère duodéal sans infection à H.Pylori :
 - Oméprazole : Recherche de la dose minimale efficace,
 - Absence d'AMM pour les autres IPP.
- **Chirurgicale :**
 - Indication :
 - Peu fréquente
 - Récurrences fréquentes malgré un traitement médical optimal.
 - Technique
 - Antrectomie avec anastomose gastro-duodénale.

II-4-I/ Prévention des lésions induites par les AINS et les AAP et traitement des lésions induites par les AINS.

La prévention des lésions induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens est indiquée dans les cas suivants (27,36) :

- Âge > 65 ans,
- Ou antécédent d'ulcère gastro-duodéal / hémorragie digestive,
- Ou co-prescription d'antiagrégant plaquettaire, de corticoïdes, d'AVK ou d'anticoagulants oraux directs.

La prévention des lésions induites par les anti-agrégants plaquettaires est indiquée lorsqu'ils sont associés aux (36) :

- Corticoïdes,
- ou Antivitamine K,
- ou Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Prise en charge médicamenteuse (27) :

- **Pleine dose** pour l'oméprazole jusqu'à la fin du traitement,
- **Demi-dose** pour le lansoprazole, pantoprazole, Esoméprazole,
- Absence d'AMM pour le Rabéprazole.

Chez les patients ayant des lésions digestives hautes sous AINS et pour qui la poursuite du traitement est justifiée, un traitement par IPP à pleine dose (oméprazole et lansoprazole) est recommandé pendant 4 à 8 semaines (sauf ésoméprazole à demi-dose et absence d'AMM pour le rabéprazole et le pantoprazole) (27).

II-4-J / Prévention de l'ulcère de stress (réanimation)

La prévention de l'ulcère de stress est indiquée seulement en cas de présence de facteurs de risque.

II-4-K/ Hémorragie digestive

Dans le cas d'une hémorragie digestive et si la FOGD est réalisée dans un délai rapide (< 24h), le traitement par IPP avant celle-ci n'est pas recommandé.

La FOGD permet d'établir le diagnostic et de rechercher des signes de gravité (classification de Forrest).

Traitement (35) :

- Si présence de signes endoscopiques de gravité (FORREST 1 ou 2) : Oméprazole IV 80 mg en bolus puis 8mg/h pendant 72h suivi d'un relai per os à J4 (la posologie et la durée varient selon la pathologie sous-jacente),
- Si absence de signes endoscopiques de gravité : IPP pleine dose per os (posologie et durée selon la pathologie sous-jacente).

Tableau 4 : Score de Forrest

<u>Stade</u>	<u>Stigmates hémorragiques</u>	<u>Aspect endoscopique</u>
FORREST I Ia Ib	Hémorragie active Artérielle, pulsatile Veineuse, en nappe	Saignement actif en jet Saignement en nappe
FORREST II IIa IIb IIc	Hémorragie récente Vaisseau visible non hémorragique Caillot adhérent Couche d'hématine non saillante	Tache rouge surélevée Caillot Tache plane, noire rouge ou bleue
FORREST III	Pas de stigmate hémorragique	Plancher de l'ulcère plan et recouvert de fibrine

II-4-L/ Syndrome de Zollinger Ellison

Définition :

Le syndrome de Zollinger Ellison est une maladie peptique sévère (ulcères à répétition/œsophagite) due à la présence d'un gastrinome qui est une tumeur qui sécrète de la gastrine. Cette hypergastrinémie secondaire entraîne à son tour une hypersécrétion d'acide gastrique (22).

Le gastrinome est localisé dans 90% des cas dans le pancréas ou dans le duodénum.

C'est une maladie rare avec une incidence annuelle d'1 à 2 cas/1 000 000 d'habitants et une prévalence de 1 à 9 cas/100 000. Elle survient majoritairement chez les femmes de plus de 50 ans (37).

Examens complémentaires (37) :

Les examens complémentaires ont pour but de confirmer le diagnostic et de faire le bilan de la maladie. En effet, plus de la moitié des gastrinomes ont des métastases et plus de la moitié font partie d'une entité qu'on nomme la néoplasie endocrinienne multiple.

Sur le plan biologique : dosage de la gastrinémie et de la sécrétion acide gastrique, test de stimulation à la sécrétine (injection de sécrétine et mesures itératives du taux de gastrine sérique).

Sur le plan radiologique : réalisation d'une TDM abdominale, d'un Octréoscan (scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine) ou d'un PET scanner.

Prise en charge du Syndrome de Zollinger Ellison (37) :

- Résection chirurgicale de la tumeur en cas de maladie localisée.
- Suppression de l'acidité (38) :
 - La dose de l'IPP est ajustée à la clinique :
 - Pantoprazole et l'Esoméprazole : **80 à 160mg/jour en 2 prises,**
 - Lansoprazole : **60 à 180 mg/jour en 2 prises,**
 - Oméprazole : **20 à 120mg/jour en 2 prises,**
 - Rabéprazole : **60 à 120mg/jour en 2 prises.**
- Chimiothérapie en cas de maladie métastatique.

Evolution :

Le taux de survie à 10 ans est > 90% après résection chirurgicale complète de la tumeur isolée.
En cas de résection incomplète, ce taux passe à 43% à 5 ans et à 25% à 10 ans.

II-5/ Synthèse des indications et posologies des IPP

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des posologies des IPP selon les AMM (38).

Indication	Durée de traitement	Posologie journalière				
		<u>ESOME</u> <u>PRAZOLE</u>	<u>LANSO</u> <u>PRAZOLE</u>	<u>OME</u> <u>PRAZOLE</u>	<u>PANTO</u> <u>PRAZOLE</u>	<u>RABE</u> <u>PRAZOLE</u>
Reflux gastro-œsophagien (RGO) et œsophagite par RGO						
Traitement symptomatique du RGO sans œsophagite	4 semaines	20 mg	15 à 30 mg	10 à 20 mg	20 mg	10 mg
Œsophagite par RGO : traitement curatif	4 à 8 semaines	40 mg	30 mg	20 mg (voire 40 mg formes sévères après 4 semaines)	20 mg (voire 40 mg)	20 mg
Œsophagite par RGO : traitement d'entretien / prévention des récurrences	A adapter selon le rapport Bénéfice / risque et rechercher la dose minimale efficace	20 mg	15 mg (voire 30 mg)	10 mg (voire 20 mg)	20 mg (voire 40 mg)	10 à 20 mg

Ulcères gastroduodénaux et éradication d'Helicobacter Pylori						
Ulcère duodéal sans infection à H.Pylori : traitement curatif	2 à 4 sem : Omeprazole et Lansoprazole 4 à 8 sem : Pantoprazole et Rabéprazole		30 mg	20 mg (voire 40 mg)	40 mg (voire 80 mg)	20 mg
Ulcère duodéal sans infection à H.Pylori : traitement préventif des récurrences	A adapter selon le rapport Bénéfice / risque			10 à 40 mg		
Ulcère gastrique sans infection à H.Pylori : traitement curatif	4 à 8 sem : Lansoprazole et Pantoprazole 4 à 6 sem : Omeprazole 6 à 12 sem : Rabéprazole		30 mg	20 mg (voire 40 mg)	40 mg (voire 80 mf)	20 mg
Ulcère gastrique sans infection à H.Pylori : traitement préventif des récurrences	A adapter selon le rapport Bénéfice / risque			20 à 40 mg		
Ulcère gastroduodéal hémorragique en relai de la voie parentérale	4 semaines	40 mg				
Syndrome de Zollinger Ellison	Selon la durée des symptômes	80 à 160 mg (en 2 prises)	60 à 180 mg (en 2 prises)	20 à 120 mg (en 2 prises à partir de 80 mg)	80 à 160 mg (en 2 prises)	60 à 120 mg (en 2 prises)
Eradication de H.Pylori (quadrithérapie bismutée)	10 jours			40 mg (en 2 prises)		
Eradication de H.Pylori (quadrithérapie concomitante)	14 jours	40 mg (en 2 prises)	60 mg (en 2 prises)	40 mg (en 2 prises)	80 mg (en 2 prises)	40 mg (en 2 prises)

Lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque						
Traitement préventif	Jusqu'à la fin du traitement par AINS	20 mg	15 mg	20 mg	20 mg	
Traitement curatif	4 à 8 semaines	20 mg	30 mg	20 mg		

II-6/ Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons

Afin de recenser les différents effets indésirables connus des inhibiteurs de la pompe à protons, nous nous sommes servis de l'application 360 médic et de 2 articles de la littérature (39), (40).

Ils sont classés par ordre de fréquence selon le schéma ci-joint

1. Très fréquent : $> 1/10$,
2. Fréquent : $1/10 < X < 1/100$,
3. Peu fréquent : $1/100 < X < 1/1000$,
4. Rare : $1/1000 < X < 1/10\ 000$,
5. Très rare : $1/10\ 000 < X < 1/100\ 000$,
6. Indéterminée.

Tableau 6 : Tableau des effets secondaires des IPP par fréquence d'apparition

	Très fréquent : > 1/10	Fréquent 1/10 < X < 1/100	Peu fréquent 1/100 < X < 1/1000	Rare : 1/1000 < X < 1/10 000	Très rare : 1/10 000 < X < 1/100 000	Indéterminée
<u>Hématologique</u>				Leucopénie, thrombocytopenie	Agranulocytose, pancytopenie	
<u>Immunologique</u>				Réaction d'hypersensibilité : fièvre, angio-œdème , réaction/choc anaphylactique		Hypomagnésémie
<u>Trouble du métabolisme et de la nutrition</u>			Œdème périphérique			
<u>Psychiatrique</u>			Insomnie		Agressivité, hallucination	
<u>Affection du système nerveux</u>		Céphalées	Etourdissement, paresthésie, somnolence	Trouble du goût		
<u>Affection oculaire</u>				Troubles de la vision		
<u>Affection de l'oreille et du labyrinthe</u>			Vertiges			
<u>Affection respiratoire thoracique médiastinale</u>				Bronchospasme		
<u>Affection gastro intestinale</u>	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées / vomissements		Sécheresse buccale	Stomatite, candidose gastro intestinale		Colite microscopique
<u>Affection hépato biliaire</u>			Cholestase ou cytolyse hépatique	Hépatite avec ou sans ictère	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les sujets insuffisants hépatiques	
<u>Affection de la peau et du tissu sous cutané</u>			Dermatite, prurit, rash, urticaire	Alopécie, photosensibilisation	Erythème polymorphe, Syndrome de Stevens Johnson, Syndrome de Lyell	
<u>Affection musculo squelettique</u>			Fracture ostéoporotique (col du fémur, poignets, vertèbres)	Arthralgies, myalgies	Faiblesses musculaires	
<u>Affection du rein et des voies urinaires</u>					Néphrite interstitielle	
<u>Affection des fonctions reproductives et du sein</u>					Gynécomastie	
<u>Troubles généraux et anomalie au site d'administration</u>				Malaise, hypersudation		

II-6-A/ Augmentation des risques d'entérite : C.difficile, C.Jejuni, Salmonelle

Le Clostridium difficile est un bacille gram positif et touche plus fréquemment les patients de plus de 65 ans. Il est la cause la plus fréquente de diarrhée nosocomiale, avec une incidence chez les patients hospitalisés allant de 0,1 à 2,0% (39).

Les symptômes de l'entérite à C.Difficile sont nombreux et peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient, et ce d'autant plus qu'une souche hypervirulente de la bactérie est en train d'émerger (productrice d'exotoxine ou résistante aux fluoroquinolones).

Les facteurs de risque d'infection à C.Difficile sont les suivants (41),(42) :

- Age > 65 ans, utilisation d'antibiotique actuelle ou récente, anomalie du tractus gastro-intestinal, présence de comorbidité,
- Hospitalisation prolongée,
- Immunosuppression, chimiothérapie, tumeur maligne,
- Insuffisance rénale, hypoalbuminémie,
- Techniques invasives gastro-intestinales : sonde nasogastrique...,
- Maladie inflammatoire de l'intestin (MICI).

La prise d'IPP entraîne une hypochlorhydrie qui favorise le développement d'agents pathogènes et la colonisation du tractus digestif (42).

Les IPP nuisent aussi à la fonction leucocytaire en inhibant la phagocytose et l'acidification des phagolysosomes. Les IPP peuvent altérer le microbiome d'une manière similaire aux antibiotiques (43).

Certaines études ont démontré de façon significative une augmentation de 2 à 3 fois du risque de développer une entérite à C.Difficile lors de la prise d'IPP (41), (43), (42).

Une autre étude ne retrouve pas de lien entre la prise d'IPP et la récurrence d'une entérite à C.Difficile (HR=0,82 IC95%=0,58-1,16). Cependant, dans cette étude la population étudiée concerne uniquement les patients hospitalisés, la récurrence d'infection à C.Difficile et seulement l'ésoméprazole (44).

II-6-B/ Prédiposition aux pneumopathies

Le lien entre la prise d'IPP et la prédiposition aux pneumopathies pourrait être expliqué par plusieurs mécanismes.

Premièrement, la prise d'IPP entraîne une inhibition des pompes à protons situées dans le tractus respiratoire qui pourrait altérer la flore respiratoire en modifiant le pH (45).

Deuxièmement, la prise d'IPP entraîne une hypochlorhydrie secondaire qui favorise la pullulation microbienne, la colonisation du tractus digestif haut puis, via un phénomène de translocation, celle du tractus respiratoire (46).

Pour finir, les IPP peuvent aussi nuire aux fonctions des polynucléaires neutrophiles et à l'activité des lymphocytes natural Killer (natural killer cells) [31].

Certaines études ont démontré de façon significative que la prise d'IPP augmente de 15 à 50% le risque de pneumopathie (45),(47–53).

Ce risque est d'autant plus important que la posologie de l'IPP est importante (47,53).

Il existe une relation inverse entre le risque de pneumopathie et la durée du traitement. En effet, le risque est maximal pour les traitements initiés depuis moins de 7 jours. Cependant, ce résultat pourrait s'expliquer par un biais de type protopathique (45,48,49,53).

D'après les données de la littérature actuelle, il n'existe pas d'association significative entre la prise d'IPP au long cours et le risque de survenue d'une pneumopathie.

II-6-C/ Infections du liquide d'ascite chez les patients atteints d'une cirrhose

L'infection spontanée du liquide d'ascite est une complication fréquente, réversible mais souvent fatale des patients cirrhotiques. Son taux de mortalité varie de 10-42% (54), (55).

Le lien entre la prise d'IPP et le risque d'infection spontanée du liquide d'ascite pourrait être expliqué par l'hypochlorhydrie secondaire qui favorise la colonisation bactérienne, la pullulation microbienne et la translocation bactérienne. Cette translocation serait d'autant plus importante que les patients atteints d'une cirrhose ont une altération de la motilité, de la perméabilité intestinale, ainsi que de leur immunocompétence (56,57).

Les IPP sont associés de façon significative à un surrisque d'infection spontanée du liquide d'ascite chez les patients atteints de cirrhose. Selon les études, les odd ratio varient de 2,77 à 4,31 (58–61).

A noter qu'une étude retrouve un odd ratio de 6,41, cependant ce résultat est à pondérer devant le faible nombre de patients et les caractéristiques de l'échantillon (60).

II-6-D/ Malabsorption : hypovitaminose B12, hypomagnésémie, carence martiale

II-6-D-I/ Hypovitaminose B12

Aux USA, 3,2% des Américains de plus de 50 ans ont une hypovitaminose B12 (62),(63).

Cette carence peut être responsable de troubles neurologiques (troubles cognitifs, paresthésie, ataxie, sclérose combinée de la moelle, polynévrite) hématologiques (anémie, thrombopénie, pancytopénie) et cutanéomuqueux (glossite, ulcère, vaginite, ictère).

Le lien entre la prise d'IPP et le risque de carence en vitamine B12 pourrait être expliqué par l'hypochlorhydrie secondaire. Nous savons que l'acidité gastrique est indispensable pour cliver la vitamine B12 en une forme absorbable et que les IPP sont responsables d'une augmentation du pH gastrique. Cette modification du milieu gastrique va donc diminuer l'absorption de la vitamine B12 (par défaut de clivage) et la liaison de celle-ci à son facteur intrinsèque (63).

Les différents auteurs retrouvent une association significative entre l'utilisation au long cours d'IPP et le risque de survenue d'une hypovitaminose B12 (63–66). D'autres études, comme celle de Den Elzen et Al, ne retrouvent pas d'association significative (67).

Le risque de carence en vitamine B12 est d'autant plus important que la posologie est élevée et que la durée de prescription est longue. A noter qu'il existe une relation inverse entre le risque d'hypovitaminose B12 et la durée d'arrêt du traitement par IPP (63).

II-6-D-II/ Hypomagnésémie

Les symptômes de l'hypomagnésémie sont multiples et aspécifiques allant de l'asthénie aux troubles du rythme cardiaque (fibrillation ventriculaire, torsade de pointe) (68).

Le magnésium se trouve majoritairement dans les os (600 nmol/L) et les cellules des tissus mous (400 nmol/L).

L'absorption du magnésium se fait au niveau de l'intestin grêle via 2 types de voies :

-La voie active qui représente 30% de l'absorption et repose sur les canaux TRPM 6-7. Elle est soumise à un phénomène de saturation (69),

-La voie passive qui représente 70% de l'absorption et n'est pas soumise à un phénomène de saturation.

L'élimination du magnésium se fait essentiellement par voie urinaire (68).

L'hypomagnésémie sous IPP pourrait être expliquée par une diminution de l'absorption active au niveau de l'intestin grêle (68). Cette diminution serait la conséquence soit d'une mutation génétique du canal TRPM6-TRPM7, soit d'une modification du pH intestinal qui perturberait l'enzyme ou le canal (70).

Certaines études ont démontré de façon significative que la prise d'IPP augmente de 40 à 65% le risque d'hypomagnésémie (71,72). D'autres études telles que des cases report et des séries de cas, de faible niveau de preuve, observent aussi cette association (68,70). Il est important de rappeler que pour l'instant aucun lien de causalité n'a été mis en évidence et que les études concernant l'hypomagnésémie sont hétérogènes et de faible niveau de preuve.

II-6-D-III/Carence martiale

La carence martiale est responsable de symptômes tels que l'asthénie, les troubles du sommeil, la chute de cheveux, l'anémie, les anomalies des phanères et des téguments....

La survenue d'une carence martiale pourrait être liée à l'hypochlorhydrie secondaire à la prise d'IPP. Celle-ci diminuerait le relargage du fer de son ligand, sa transformation en forme ferrique et son absorption. Cependant, son rôle est controversé et nécessite des études plus approfondies afin de mieux comprendre le ou les mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

Certaines études ont démontré de façon significative que la prise chronique d'IPP (depuis au moins 1 an) augmente le risque de carence martiale de 150 à 250% (73), (74). Ce risque est d'autant plus important que la dose est élevée et que le potentiel antiacide est fort. Celui-ci décroît avec la durée d'arrêt du traitement par IPP (73).

L'étude de Tempel et Al, quant à elle ne retrouve pas d'association significative entre la prise récente d'oméprazole et l'absorption de fer oral chez les patients en bonne santé (75).

La diminution de l'absorption du fer induit par l'hypochlorhydrie de l'IPP n'aurait aucune répercussion chez les sujets avec apport alimentaire et réserve martiale normaux, l'organisme ayant la capacité de compenser l'absorption en modifiant les pertes. En revanche, cette malabsorption pourrait avoir des conséquences chez des sujets potentiellement carencés ou ayant des apports alimentaires en fer bas.

II-6-E/ Hyponatrémie

L'hyponatrémie est le plus fréquent des troubles ioniques chez les patients hospitalisés. Celle-ci est responsable d'une augmentation de la morbidité, du risque de chute, de fracture et d'ostéoporose. Elle est aussi un facteur prédictif de décès, d'infarctus du myocarde et d'allongement de la durée d'hospitalisation (76).

Certains médicaments tels que les diurétiques thiazidiques, les antidépresseurs et les anti épileptiques sont connus pour être potentiellement pourvoyeurs d'hyponatrémie (76), (77).

Hypothèses physiopathologiques pouvant expliquer l'hyponatrémie liée à la prise d'IPP :

- 1ère hypothèse : les IPP ont une action anti diurétique propre ou potentialisatrice d'une sécrétion réactionnelle d'ADH (hormone anti-diurétique) dans des circonstances favorisantes comme dans les déplétions sodées (77), (78),
- 2^e hypothèse : L'IPP entraîne un blocage de la pompe H⁺/K⁺/ATPase, ceci va entraîner un déséquilibre de l'équilibre K⁺/Na⁺/H⁺. Pour compenser ce blocage, il va y avoir une activation des transports passifs (Na⁺/H⁺) qui vont entraîner le passage de H⁺ vers le milieu extracellulaire accompagné d'une entrée de Na⁺ vers le milieu intracellulaire. Ceci va aboutir à une hyponatrémie extracellulaire (77).

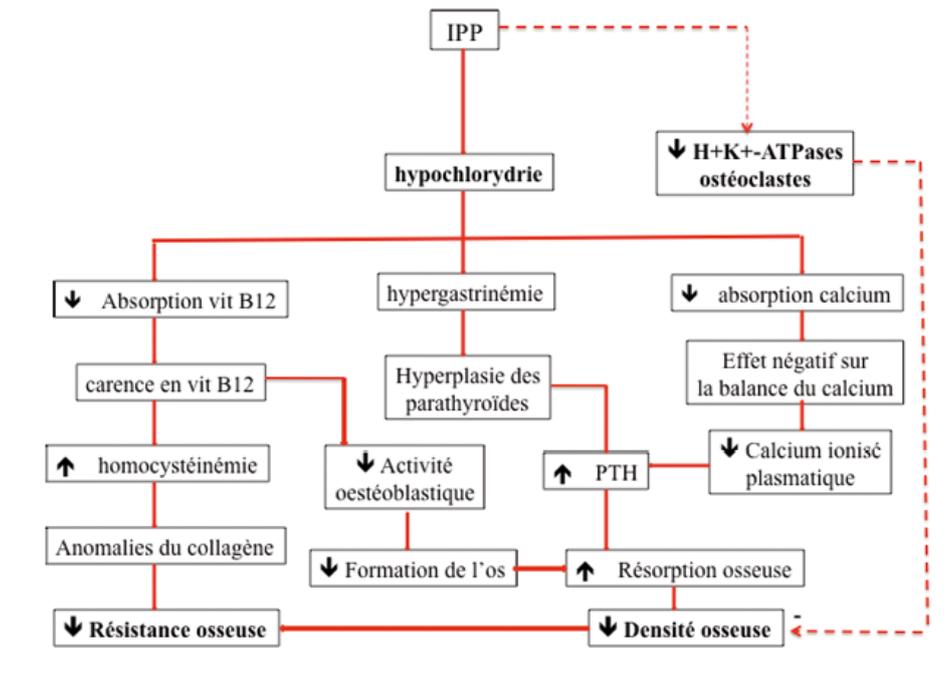
Certaines études ont démontré une association significative entre la prise d'IPP et le risque de survenue d'une hyponatrémie. Quasiment tous les IPP, hormis le lansoprazole, pourraient être incriminés (76,77).

Ce risque est d'autant plus important que le traitement par IPP a été introduit récemment (moins de 90 jours) (76). Pour l'instant, aucune relation dose dépendante n'a été mise en évidence. Certaines associations médicamenteuses sont significativement à risque d'hyponatrémie, c'est le cas de l'association IPP/ Tramadol avec un OR de 7,7 et celle de IPP / neuroleptique de 1ère génération avec un OR à 1,71 (77).

II-6-F/ Augmentation du risque de fractures ostéoporotiques (par défaut d'absorption du calcium)

Les fractures de l'extrémité supérieure du fémur sont la principale manifestation d'ostéoporose (79). C'est un réel problème de santé publique, avec un coût (1 patient sur 5 aura besoin de soins de nursing) et une mortalité importante (20% de décès durant la 1ère année d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur) (80).

Figure 6 : Mécanismes physiopathologiques expliquant le risque osseux des IPP (18)



• **Hypothèses physiopathologiques :**

- L'hypochlorhydrie entraînerait :
 - Une diminution de l'absorption du calcium, du fait du blocage de l'ionisation du calcium. Cette hypothèse est seulement une explication intuitive car le rôle du pH dans l'absorption du calcium est controversé (80),
 - Une hypergastrinémie qui va entraîner une hyperplasie des parathyroïdes avec une augmentation de la sécrétion de PTH. Cette hypersécrétion va entraîner une augmentation de la résorption osseuse, et donc une diminution de la densité osseuse,
 - Une diminution de l'absorption de la vit B12. Ceci engendre 2 phénomènes distincts : une augmentation de l'homocystéine (anomalies du collagène et diminution de la résistance osseuse) et une diminution de l'activité des ostéoblastes (diminution de l'ostéogénèse) (81).
- Les cellules pariétales gastriques auraient une activité endocrine en sécrétant des œstrogènes. L'atrophie de la muqueuse gastrique diminue donc la production locale d'œstrogène, or l'œstrogène est impliqué dans l'induction de l'expression de la ghréline qui favorise la formation osseuse par les ostéoblastes (79).

Certaines études ont démontré de façon significative que le risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur est augmenté de 25 à 62 % chez les patients prenant des IPP (80–82). Le risque

de fracture du fémur est d'autant plus important que la posologie est élevée et que la durée de prescription est longue (80–82).

D'autres études retrouvent une association significative entre la prise d'IPP et le risque de fracture vertébrale avec une augmentation de 50 à 56% du risque (81,82).

II-6-G/ Augmentation du risque de néphrite interstitielle

La néphrite interstitielle est à l'origine de 15% des hospitalisations pour insuffisance rénale aiguë. La néphrite interstitielle aiguë (NIA) liée aux IPP est un effet indésirable très rare (150 cas sur 3,7 Millions d'effets indésirables rapportés au Uppsala Monitoring centre) (83).

Elle touche principalement les femmes (sex ratio de 1,5), les personnes âgées, les patients ayant des comorbidités et ceux ayant une polymédication (AINS, diurétique, antibiotique...) (83).

Cette NIA survient durant les premières semaines de traitement. Son pronostic est bon avec une récupération dans la majorité des cas de la fonction rénale antérieure, d'autant plus que le traitement à l'origine est arrêté tôt (10% des cas évoluent vers une IRC avec dialyses) (84).

L'association entre la prise d'IPP et le risque de néphrite interstitielle reposerait sur un effet de classe et serait non reliée à un type d'IPP. C'est une réaction idiosyncrasique qui serait en lien avec une réaction immunologique (83,84).

Il existe probablement une association entre la prise d'IPP et l'augmentation du risque de néphrite interstitielle. Cependant, cette association est à prendre avec précaution du fait de la faible prévalence / incidence de la néphrite interstitielle aiguë et du faible niveau de preuve des études (série de cas, case report) (83–85).

II-6-H/ Augmentation du risque d'insuffisance rénale chronique

Plusieurs hypothèses physiopathologiques pourraient expliquer l'action des IPP sur l'augmentation du risque d'insuffisance rénale chronique. Les IPP pourraient diminuer la régénération des cellules du tubule rénal, augmenter le stress oxydatif, accélérer la sénescence des cellules endothéliales, augmenter la fuite transépithéliale.... (86).

L'étude de Lazarus et Al retrouve une association significative entre la prise d'IPP et la survenue d'une insuffisance rénale chronique avec une augmentation de 20 à 50% du risque. L'utilisation d'IPP est un facteur de risque indépendant de survenue d'une insuffisance rénale chronique (87).

L'étude de Xie et Al a comparé 2 populations d'anciens vétérans des Etats Unis (IPP versus antihistaminique H2). Comparativement aux patients sous antihistaminique H2, ceux sous IPP avaient une augmentation significative du risque d'insuffisance rénale chronique de **22 à 30%** (88).

II-6-I/ Augmentation du risque cardiovasculaire et de la morbi-mortalité

Les IPP pourraient diminuer la production du monoxyde d'azote qui est vasoprotecteur, réduire l'absorption de la vitamine B12, augmenter l'homocystéinémie et la création de radicaux libres (89),(90),(91).

Certaines études ont démontré de façon significative que le risque de mortalité était augmenté de 68% à 75% et que le risque d'évènement cardiovasculaire est augmenté de 54% chez les patients sous IPP (90), (92).

Les patients exposés à des fortes doses d'IPP présentaient un risque significativement plus élevé de décès (92).

D'autres études ont démontré significativement que le risque d'infarctus du myocarde était augmenté de 16 à 58% chez les patients sous IPP (93),(94),(95).

II-6-J/ Déclin cognitif

Les troubles cognitifs sont caractérisés par une altération progressive des fonctions cognitives et de l'indépendance fonctionnelle et instrumentale. La prévalence de ces troubles cognitifs est de 1% pour les 65 ans et atteint 33% pour les 90 ans.

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des maladies neurodégénératives. Elle s'explique en partie par l'accumulation sous forme de plaques de la molécule béta amyloïde au niveau du cerveau. Le nombre de plaques amyloïdes n'est pas corrélé à la sévérité de la maladie d'Alzheimer (96).

Certaines études ont observé chez la souris une augmentation de la concentration de béta amyloïde sous IPP (lansoprazole et oméprazole), probablement par diminution de leur dégradation intracérébrale. Par ailleurs, les IPP diminuent l'absorption de la vitamine B12 dont la carence participe au déclin cognitif (96).

D'autres études ont démontré de façon significative que le risque de développer des troubles cognitifs était augmenté de 38 à 44% chez les patients prenant des IPP régulièrement (97), (98).

II-6-K/ Encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique est une complication fréquente des patients atteints de cirrhose ou de shunt porto-cave. Elle est responsable d'une altération de la qualité de vie et d'une diminution de la survie des patients.

Les IPP, en diminuant la défense naturelle de l'organisme contre les micro-organismes et en provoquant la dysbiose combinée à une translocation pathologique accrue des bactéries dans la cirrhose décompensée, pourraient augmenter le risque de décompensation hépatique, d'infection et de mortalité. De plus l'hypochlorhydrie secondaire à la prise d'IPP, en diminuant l'absorption intestinale de micronutriments, pourrait favoriser le développement d'une encéphalopathie hépatique (99–101).

Certaines études ont démontré de façon significative une augmentation de 80% du risque d'encéphalopathie hépatique chez les patients sous IPP (101,102).

Ce risque est d'autant plus important que la posologie de l'IPP est élevée et que le traitement prescrit est le pantoprazole (101).

L'utilisation chronique d'IPP chez les patients cirrhotiques est associée significativement à un degré plus grave d'encéphalopathie hépatique et à un allongement de la durée d'hospitalisation (99).

Une autre étude, celle de De Roza et Al, démontre significativement que les patients atteints de cirrhose et sous IPP ont un surrisque de mortalité de 110% et un surrisque d'hospitalisation pour décompensation hépatique de 61% (100).

II-6-L/ Effet rebond à l'arrêt du traitement

L'effet rebond correspond à une augmentation de la sécrétion d'acide gastrique au-dessus des niveaux de pré traitement. Il pourrait contribuer à la récurrence des symptômes de RGO (103).

Le rebond acide pourrait être expliqué par l'hypergastrinémie secondaire à l'hypochlorhydrie chronique induite par les IPP, par l'augmentation de la densité des cellules pariétales et des cellules entérochromaffines et par une up régulation de l'activité des pompes à protons (103).

Chez des sujets volontaires sains, le rebond acide est une réalité et a des répercussions cliniques (103–105). Cependant ce résultat n'est pas retrouvé chez les patients souffrant de RGO (104).

La durée moyenne des symptômes était de 4 jours, le rebond acide étant plus fréquemment observé durant les 2 premières semaines (souvent vers le 5^e - 6^e jour) après l'arrêt du traitement. Il dépend de la posologie et de la durée de traitement par IPP (103–105).

II-6-M/ Colite microscopique

La colite microscopique est une cause fréquente de diarrhées liquidiennes non hémorragiques, chroniques ou récidivantes. Le diagnostic repose sur la biopsie et permet de déterminer si la colite est lymphocytaire ou à collagène.

En cas de diarrhée chronique, le diagnostic de colite microscopique est à suspecter devant les signes d'alarme suivants : (106,107)

- Diarrhées liquidiennes non expliquées chez un patient âgé de plus de 50 ans, surtout chez les femmes,
- Diarrhées liquidiennes suite à l'introduction d'un traitement depuis moins de 3 mois, en particulier pour les IPP et les antiparkinsoniens,
- Maladie auto-immune sous-jacente (maladie de Biermer, Maladie Coéliqua, Thyroïdite, Maladie de Basedow...),
- Perte de poids,
- Présence de selles nocturnes,
- Un syndrome de l'intestin irritable qui ne s'améliore pas malgré une prise en charge optimale.

Le traitement de la colite microscopique repose sur l'arrêt du traitement potentiellement en cause associé à un traitement symptomatique, voire à une corticothérapie à visée intestinale (budésone 9mg) ou systémique (106,108).

L'objectif thérapeutique est la rémission clinique c'est-à-dire la présence de moins de 3 selles quotidiennes molles à moulées (108).

Certaines études, principalement des cases reports et des séries de cas, retrouvent une association possible entre la prise d'IPP et la survenue d'une colite microscopique (109,110).

Ces études portent essentiellement sur le lansoprazole, quelques rares cas ont été décrits avec l'ésoméprazole et l'oméprazole (109).

Une autre étude multicentrique et prospective a démontré de façon significative que l'introduction récente d'un traitement par IPP augmentait le risque de survenue d'une colite microscopique (OR=7,29) (107).

Une étude cas témoins de 2010 retrouve aussi une association significative entre la prise d'IPP et le risque de colite microscopique avec un OR de **4,5** (111).

Ces résultats sont à pondérer devant les faibles échantillons de patients et le faible niveau de preuve des études.

II-6-N/ Augmentation du risque de cancer gastrique

Le cancer gastrique est le 5^e cancer le plus répandu et la 3^e cause de mortalité liée aux cancers. La carcinogénèse gastrique associée à H.Pylori débute par une gastrite chronique, évolue vers une gastrite atrophique, une métaplasie intestinale, une dysplasie puis aboutit à un cancer. Les lésions précancéreuses englobent la gastrite atrophique, la métaplasie intestinale, la dysplasie (112).

L'association entre la prise d'IPP et l'augmentation du risque de cancer gastrique n'est pas clairement établie. La littérature actuelle et les diverses études sont discordantes.

En effet Les cohortes SOPRAN et LOTUS ne montraient pas de lien significatif entre la prise d'IPP et le risque de cancer gastrique tandis que deux études récentes montrent un possible surrisque (112–114).

L'étude suédoise a démontré de façon significative que l'utilisation d'IPP est associée à une augmentation du risque de cancer gastrique de tout type (RR=3,38). Ce surrisque persiste quand l'IPP a été introduit pour un motif normalement non responsable de l'augmentation du risque de cancer gastrique. A noter que cette association est d'autant plus forte que le patient est jeune (âge < 40 ans) et reçoit des IPP depuis moins d'1 an. Ce surrisque persiste jusqu'à 3 ans d'utilisation puis devient un facteur protecteur (114).

L'étude asiatique quant à elle démontre significativement que la prise chronique d'IPP (au moins 1 fois par semaine) est associée à une augmentation de 2,5 fois du risque de cancer gastrique. Le risque est d'autant plus important que la posologie et la durée de traitement augmentent. Dans cette étude, les auteurs émettent l'hypothèse que les cancers gastriques sont plus susceptibles de se produire chez les sujets présentant des lésions gastriques sous-jacentes à H.Pylori (112).

II-6-O/ Synthèse des effets indésirables et proposition de conduite à tenir

Tableau 7 : Fiche récapitulative des effets secondaires des IPP

<u>Complications des IPP</u>	<u>Recommandations pratiques</u>
Colite à Clostridium Difficile.	Si diarrhée chez un patient sous IPP, indication à réaliser une coproculture avec recherche de toxines A et B.
Pneumopathie.	Limiter les IPP chez les personnes à risque élevé de pneumopathie. Surveillance rapprochée sur les premiers jours de traitement.
Infection du liquide d'ascite.	Arrêt des IPP chez les patients cirrhotiques si l'indication n'est pas avérée.
Hypovitaminose B12.	Doser la vitamine B12 chez les patients sous IPP en cas de moindre doute de carence ou devant des signes cliniques.
Hypomagnésémie.	Chez les patients à risque, doser le magnésium avant et régulièrement pendant le traitement. Supplémentation Mg ²⁺ en cas d'indication à la poursuite d'un IPP (favoriser le pantoprazole).
Carence martiale.	Pas de dépistage systématique chez les patients sous IPP au long cours sauf chez les patients présentant des facteurs de risque de carence martiale (végétarien, chirurgie digestive, sujet âgé, apport alimentaire insuffisant...).
Hyponatrémie.	Réalisation d'une surveillance biologique lors de l'instauration d'un IPP et régulièrement au cours du traitement chez les sujets >65 ans, surtout s'ils ont d'autres traitements potentiellement hyponatrémiants. Attention à l'association IPP/Tramadol et IPP/anti épileptique de 1ère génération. Favoriser le lansoprazole qui est le moins pourvoyeur d'hyponatrémie
Fractures ostéoporotiques.	Réévaluer régulièrement la prescription d'IPP et peser la balance bénéfique / risque avant toute initiation de traitement par IPP surtout chez les patients ayant des facteurs de risque de fracture ostéoporotique. Favoriser les sels de calcium sous forme soluble.
Néphrite interstitielle aiguë	Absence de recommandation concernant le suivi de la fonction rénale chez un patient sous IPP, mais il paraît légitime de proposer un bilan biologique de contrôle suite à l'introduction d'un traitement par IPP surtout chez les patients avec facteurs de risque (comorbidités, sujet âgé, polymédication...). En cas de néphrite interstitielle aiguë induite par un IPP, tous les IPP sont contre indiqués.
Insuffisance rénale chronique.	Absence de recommandation concernant la surveillance du risque d'insuffisance rénale chronique chez les patients traités par IPP. Possibilité de réaliser une surveillance au moins annuelle de la fonction rénale surtout chez les patients avec facteurs de risque (âge > 65 ans, comorbidités, polymédication...).

<u>Complications des IPP</u>	<u>Recommandations pratiques</u>
Risque cardiovasculaire.	<ul style="list-style-type: none"> -Peser la balance bénéfique/ risque, -Avant d'introduire un IPP, il faudra se poser la question de l'indication réelle, de la durée de prescription, du type d'IPP et de la posologie, -Réviser l'ordonnance à chaque renouvellement.
Déclin cognitif.	Eviter la prise chronique d'IPP chez les personnes ayant des facteurs de risque de troubles cognitifs, sauf en cas d'indication avérée.
Encéphalopathie hépatique.	Chez les patients cirrhotiques dont la prescription d'IPP est indiquée et indispensable, il faut favoriser l'ésoméprazole car c'est celui qui augmente le moins le risque d'encéphalopathie hépatique.
Effet rebond.	<ul style="list-style-type: none"> -En pratique dès que le traitement par IPP a été prolongé (>8 semaines) il paraît licite de réaliser un sevrage progressif afin de diminuer cet effet rebond et maximiser les chances d'arrêt définitif, -A noter que les patients HP positif seraient moins sujets à l'effet rebond que les patients HP négatif, -Utilisation des antiacides et des pansements gastriques possible durant la période de sevrage.
Colite microscopique.	<ul style="list-style-type: none"> -Tout IPP (lansoprazole +++) instauré depuis moins de 6 mois doit être incriminé, -L'arrêt du traitement permet dans la majorité des cas un retour à la normale.
Risque de cancer gastrique.	Les recommandations actuelles sont donc de dépister l'H.Pylori chez les patients nécessitant des IPP au long cours et de l'éradiquer, afin de ne pas aboutir à une gastrite atrophique
Risque d'interaction médicamenteuse	Risque d'interactions médicamenteuses avec les traitements suivants : antifongiques azolés (itraconazole, kétoconazole, posaconazole), antirétroviraux (atazanavir, rilpivirine), contraceptifs (ulipristal), digoxine, immunosuppresseurs (méthotrexate, tacrolimus), inhibiteurs de thyrosine kinase (sauf imatinib et vandetanib), antiviraux pour VHC (lédipasvir, velpatavir), millepertuis et cyanocobalamine (38).

DEUXIEME PARTIE : Matériel et méthode

I/ Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle de type transversale.

Nous avons souhaité réaliser auprès des médecins généralistes une analyse de leurs pratiques et de leurs connaissances des recommandations actuelles concernant la prescription des IPP.

II/ Population d'étude

Dans le cadre de cette étude, nous nous sommes intéressés aux médecins généralistes libéraux du Calvados. L'URML (Union Régionale des Médecins Libéraux) nous a fourni une liste des médecins généralistes titulaires d'une thèse et installés dans le département du Calvados. La dernière mise à jour de cette liste n'était pas connue.

Nous avons vérifié l'intégralité des données (nom, prénom, adresse postale, numéro de téléphone et spécialité) à l'aide de l'annuaire des Pages Jaunes (édition 2020) et du site de la Sécurité Sociale (Annuaire des praticiens AMELI).

L'objectif était d'identifier et de supprimer de cette liste les médecins suivants :

- Les médecins n'exerçant plus à l'adresse indiquée (déménagement, départ en retraite),
- Les médecins n'exerçant plus ou quasiment plus la médecine générale (médecin vasculaire, médecin du sport, algologue),
- Les médecins urgentistes,
- Les médecins de SOS médecins (n'assurent pas le suivi des patients sous IPP),
- Les médecins pratiquant l'acupuncture, l'homéopathie.

Au final, nous avons identifié 547 médecins généralistes libéraux installés dans le Calvados (à la date du 05/09/2020).

Un échantillon aléatoire de 200 médecins généralistes libéraux a été établi par tirage au sort.

III/ Période de recueil

L'enquête a débuté le 9 décembre 2020 (Envoi des questionnaires par voie postale) et s'est terminée le 31 janvier 2021.

Aucune relance n'a été effectuée.

A la fin du questionnaire, les généralistes pouvaient envoyer un mail pour nous demander les réponses ainsi que les conclusions de notre étude.

IV/ Questionnaire

Ce questionnaire a été approuvé par un médecin de l'unité biostatistique et recherche clinique (URBC) du centre hospitalier universitaire (CHU) de CAEN au cours d'une consultation méthodologique afin de valider la pertinence des questions.

Notre questionnaire est divisé en 3 parties (ANNEXE 1) :

La première partie nous permettait de connaître les critères démographiques de la population médicale interrogée.

Dans la seconde partie, nous avons interrogé le praticien sur des généralités concernant les IPP.

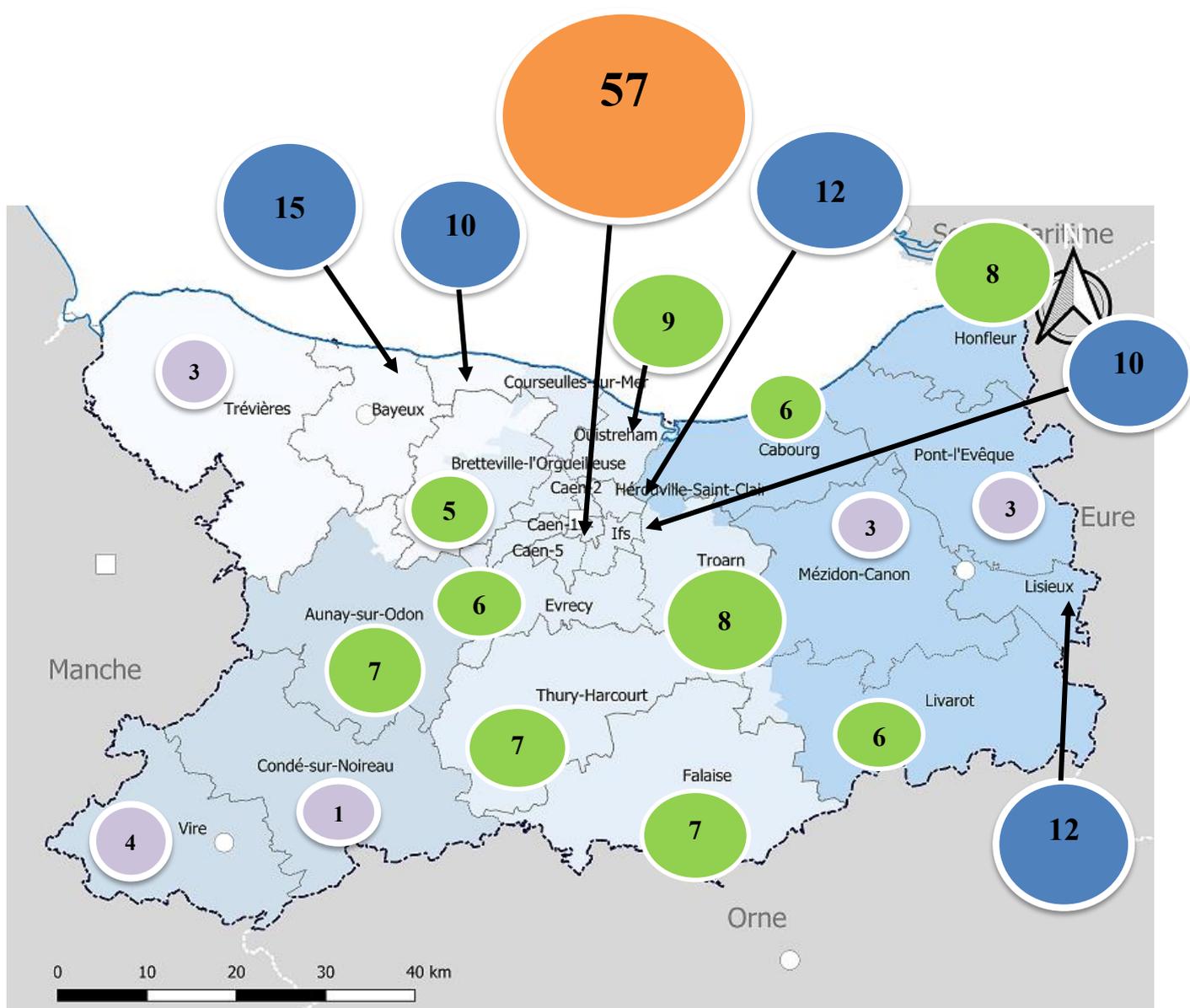
La troisième partie se composait de cas cliniques permettant de confronter le médecin généraliste libéral à des situations régulièrement rencontrées dans sa pratique quotidienne.

Un courrier a été envoyé à chaque médecin généraliste libéral tiré au sort dans la liste définie plus haut. Chaque courrier comportait un rappel du but de l'étude, un questionnaire et une enveloppe de retour préaffranchie.

Il n'a pas été indiqué de délai de renvoi du questionnaire. Nous avons décidé de laisser aux généralistes le temps de répondre aux questionnaires. Nous avons clôturé le recueil de données à partir du 31 janvier 2021.

Chaque questionnaire retourné était anonyme.

Figure 7 : Répartition des envois postaux.



V/ Analyse statistique

Pour évaluer les réponses des médecins généralistes libéraux du calvados nous avons décidé de créer un score composite, celui-ci a été déterminé de façon arbitraire.

Nous avons pondéré et minoré certaines questions, en fonction de la fréquence d'exposition de ces cas dans la pratique courante des généralistes.

Le questionnaire évaluant les connaissances des généralistes sur les IPP est noté sur 15 points. Celui-ci est composé de questions et de sous questions.

Les points sont répartis selon le barème suivant (voir questionnaire **ANNEXE 1**) :

- Question 15 : 1 point,
- Question 16 : 1 point,
- Question 17 : 2 points,
- Question 18 : 2 points,
- Question 19 : 9 points se divisant en :
 - 19 A : 2 points,
 - 19 B : 0,5 point,
 - 19 C : 0,5 point,
 - 19 D : 1 point,
 - 19 E : 1 point,
 - 19 F : 1 point,
 - 19 G : 2 points,
 - 19 H : 0,5 point,
 - 19 I : 0,5 point.

Nous avons ainsi déterminé 3 groupes de répondants :

-Connaissances correctes : note supérieure ou égale à 11,25/15, ce qui correspond à 15/20,

-Connaissances à réactualiser : note comprise entre 7,5/15 et 11,25/15 (soit entre 10/20 et 15/20),

-Connaissances insuffisantes : note inférieure à 7,25/15 (soit 10/20).

TROISIEME PARTIE : Résultats

I/ Caractéristiques de l'échantillon

I-1/ Recueil des données

Les données ont été recueillies entre le 9 décembre 2020 et le 31 Janvier 2021, soit sur une période d'environ 2 mois. Sur les 200 questionnaires envoyés, 50 ont été retournés.

Au final, nous avons obtenu un taux de participation de 25%. Aucune relance n'a été effectuée. Notre échantillon est donc composé de 50 praticiens.

I-2/ Caractéristiques socio-démographiques

Sur les 50 questionnaires retournés, 40% ont été répondus par des médecins de sexe féminin.

Concernant l'âge, 2/3 des médecins ont entre 46 et 65 ans et 1 /4 ont entre 36 et 45 ans. Les 2 tranches d'âge extrêmes sont sous représentées.

Notre échantillon est principalement composé de médecins exerçant en milieu urbain (50%) et semi-rural (42%). Seulement 8% des généralistes de notre étude exercent en milieu rural.

Deux tiers des médecins de notre échantillon réalisent entre 21 et 30 consultations par jour. Ils sont 22% à réaliser entre 31 et 40 consultations par jour, 8% à réaliser plus de 40 consultations par jour et 4% à en faire moins de 20 par jour.

Tableau 8 : Répartition en fonction du sexe.

<u>Sexe</u>	
Homme	30 (60%)
Femme	20 (40%)
Total	50 (100%)

Tableau 9 : Répartition en fonction de l'âge

<u>Age</u>	
X <35 ans	4 (8%)
36 à 45 ans	13 (26%)
46 à 55 ans	15 (30%)
56 à 65 ans	18 (36%)
X >65 ans	0 (0%)
Total	50 (100%)

Tableau 10 : Répartition en fonction du sexe et du secteur d'activité.

	Rural	Semi-rural	Urbain	Total
FEMMES	1	8	11	20
% femmes	5,00%	40,00%	55,00%	
HOMMES	3	13	14	30
% Hommes	10,00%	43,33%	46,67%	
TOTAL F + H	4	21	25	50
% échantillon	8,00%	42,00%	50,00%	

Tableau 11 : Répartition en fonction du nombre moyen d'actes par jour.

<u>Nombre moyen d'actes par jour</u>	
X < 20	2 (4%)
21 < X < 30	33 (66%)
31 < X < 40	11 (22%)
X > 40	4 (8%)
Total	50 (100%)

Quasiment 1/4 des médecins exercent seuls, le reste des médecins ayant répondu exercent soit en pôle de santé soit en maison médicale.

Un tiers des généralistes sont maîtres de stage universitaire.

Concernant la formation médicale continue, quasiment 2/3 des médecins actualisent leurs connaissances au moins une fois tous les 3 mois.

Tableau 12 : Répartition en fonction du mode d'exercice.

<u>Modalité d'exercice</u>	
Seul	12 (24%)
Cabinet	29 (58%)
Pôle de santé	9 (18%)
Total	50 (100%)

Tableau 13 : Répartition en fonction de la qualité de maître de stage universitaire.

<u>Maitre de stage universitaire</u>	
Oui	17 (34%)
Non	33 (66%)
Total	50 (100%)

Tableau 14 : Répartition en fonction de la fréquence des formations médicales continues.

<u>Formations médicales continues</u>	
Une fois par mois	10 (20%)
Une fois par trimestre	20 (40%)
Une fois par semestre	11 (22%)
Moins d'une fois par an	9 (18%)
Total	50 (100%)

II/ Prescription des IPP, effets secondaires et autorisations de mise sur le marché

Dans cette partie, la plupart des graphiques ont un code couleur. Les réponses en vert sont les réponses correctes tandis que celles en rouge sont les mauvaises.

Environ la moitié des médecins disent avoir connaissance des recommandations AFSSAPS 2007 et HAS 2009.

Les médecins généralistes libéraux sont fréquemment les primo-prescripteurs d'IPP, ils sont plus de 9 médecins sur 10 à être « toujours ou souvent » les prescripteurs initiaux.

Plus de 3/4 des généralistes déclarent avoir rarement ou jamais des consignes de suivi de leurs confrères spécialistes.

Tableau 15 : Connaissance des recommandations AFFSAPS 2007 et HAS 2009.

<u>Connaissance des recommandations AFFSAPS 2007 et HAS 2009</u>	
Oui	24 (48%)
Non	26 (52%)
Total	50 (100%)

Tableau 16 : Fréquence de la primo-prescription d'IPP par les médecins généralistes.

<u>Fréquence de primo-prescription d'IPP par le médecin généraliste</u>	
Toujours	1 (2%)
Souvent	46 (92%)
Rarement	3 (6%)
Jamais	0
Je ne sais pas	0
Total	50 (100%)

Tableau 17 : Fréquence des consignes des confrères spécialistes

<u>Fréquence des consignes des confrères spécialistes</u>	
Toujours	0
Souvent	9 (18%)
Rarement	26 (52%)
Jamais	15 (30%)
Je ne sais pas	0
Total	50 (100%)

Pour les modalités de la prise des IPP, environ 42% des médecins généralistes les prescrivent le matin tandis que 38% préconisent une prise le soir.

Pour 20% des généralistes, le moment de la prise de l'IPP n'a aucune importance.

Ils sont environ 1/3 à dire aux patients de prendre les IPP à jeun et moins d'1/5 à leur dire de les prendre à distance des repas. Donc à peu près la moitié des généralistes considèrent que l'IPP peut être pris à n'importe quel moment.

Tableau 18 : Modalité d'administration des IPP.

<u>Modalité d'administration des IPP</u>	
Matin	21 (42%)
Midi	0
Soir	19 (38%)
Sans importance	10 (20%)
Total	50 (100%)

Tableau 19 : Modalité de prise des IPP.

<u>Modalité de prise des IPP</u>	
A jeun	16 (32%)
Au milieu du repas	0
Juste après le repas	2 (4%)
A distance des repas	9 (18%)
Sans importance	23 (46%)
Total	50 (100%)

Plus de la moitié des médecins (56 %) déclarent qu'il est effectivement difficile d'arrêter le traitement chez les personnes âgées.

Les principales raisons citées sont la peur de la récurrence (citée 22 fois), la difficulté à modifier les habitudes (citée 5 fois) et le refus du patient (citée 8 fois). Un médecin a cité la peur de survenue d'effets indésirables liés à un autre traitement (ex : Anti-agrégant plaquettaire et hémorragie digestive).

Tableau 20 : Est-il difficile de stopper un IPP chez un sujet âgé ?

<u>Trouvez-vous difficile de faire stopper un IPP chez un sujet âgé ?</u>	
Oui	28 (56%)
Non	22 (44%)
Total	50 (100%)

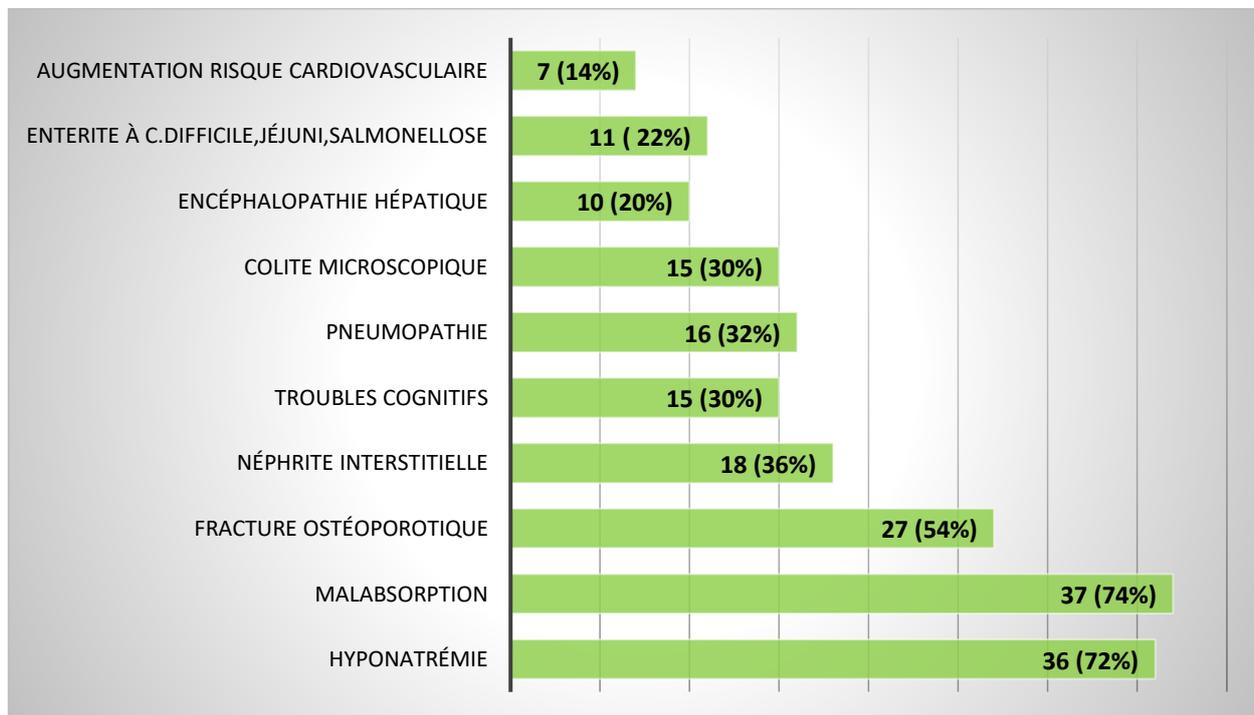
Tableau 21 : Motif(s) empêchant l'arrêt des IPP chez les sujets âgés.

Motif(s) empêchant l'arrêt des IPP chez les sujets âgés	
Peur de la récurrence des symptômes	22 (78,57%)
Habitude d'avoir le traitement	5 (17,86%)
Refus du patient de modifier ses traitements	8 (28,57%)
Autres :	1 (3,57%)
Total	28 (100%)

Les trois effets indésirables les plus fréquemment cités par les médecins généralistes de notre échantillon sont la malabsorption (74%), l'hyponatémie (72%) et le risque de fracture ostéoporotique (54%).

L'augmentation du risque cardiovasculaire en cas de prescription au long cours d'IPP est celui qui est le moins connu des médecins généralistes (14%).

Figure 8 : Répartition des effets indésirables connus par les médecins généralistes.



■ : Réponses incorrectes

■ : Réponses correctes

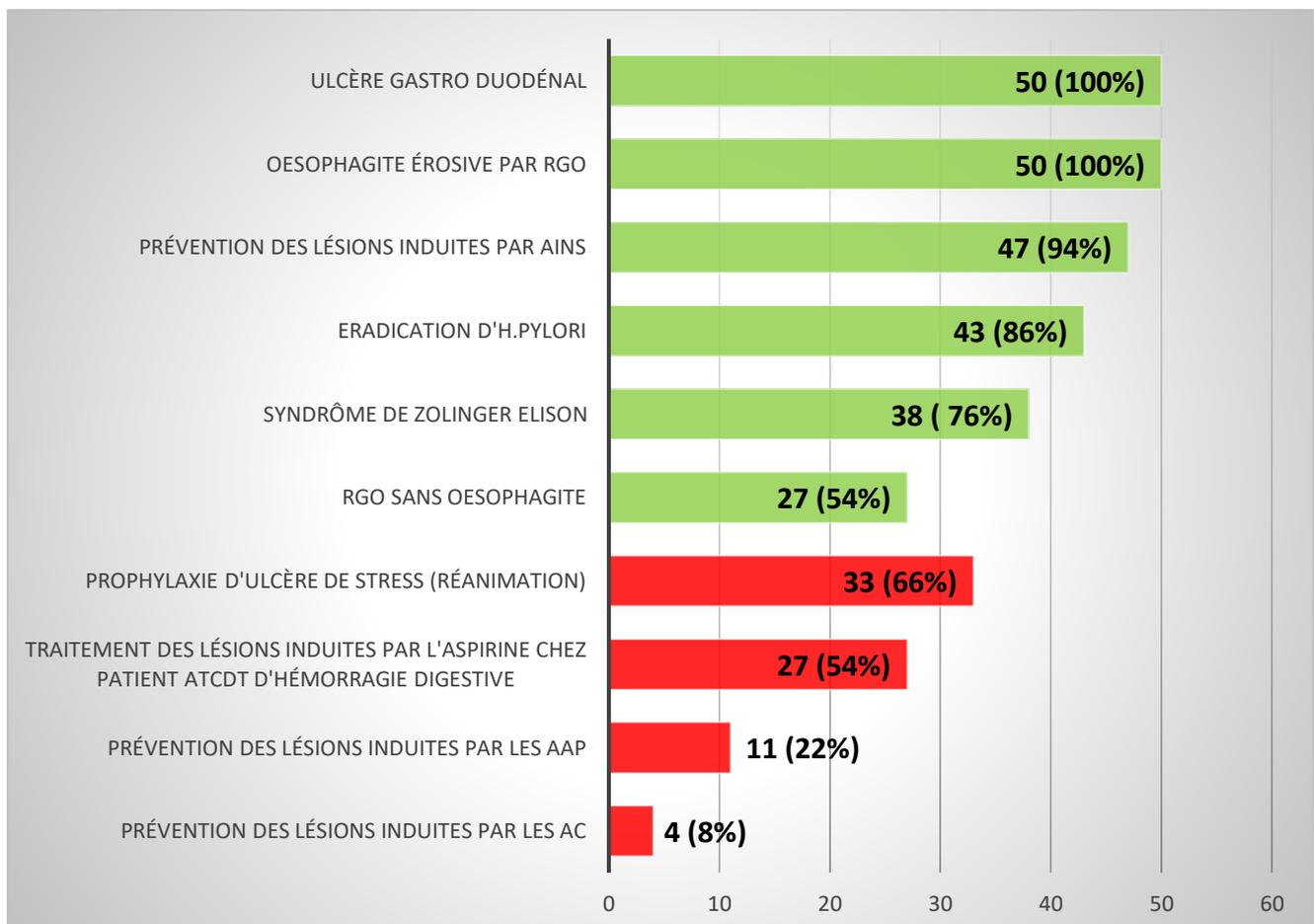
Remarque : ce code couleur est utilisé pour l'ensemble des tableaux

Concernant les autorisations de mise sur le marché des IPP, 100% des généralistes indiquent que les IPP ont l'AMM dans la prise en charge de l'ulcère gastro-duodéal, et l'œsophagite érosive par RGO. Ils sont environ 90% à indiquer que la prévention des lésions induites par les AINS chez les sujets avec facteurs de risque (94%) et que l'éradication de l'Helicobacter Pylori (86%) font partie de l'AMM des IPP. Environ 3/4 des généralistes citent aussi le syndrome de Zollinger Ellison.

Un peu moins de la moitié des généralistes interrogés ne savent pas que les IPP ont l'AMM dans la prise en charge du RGO sans œsophagite.

Un peu plus de la moitié pensent que les IPP sont également indiqués dans le traitement des lésions induites par l'aspirine chez le patient avec des antécédents d'hémorragie digestive (54%) ainsi que dans la prophylaxie des ulcères de stress (66%).

Figure 9 : Liste des AMM de l'IPP citées par les médecins de notre échantillon.



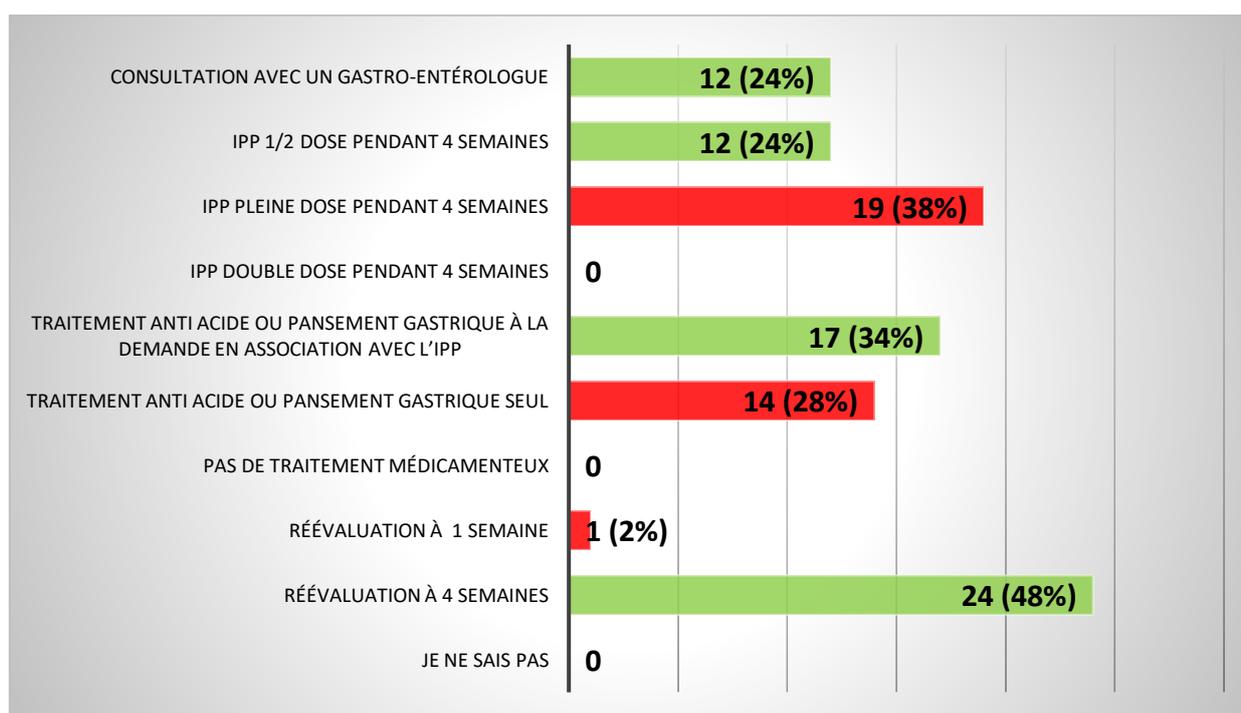
III/ Résultats des cas cliniques

Face à une femme de 75 ans avec un RGO typique, fréquent et évoluant depuis 1 mois, les 2/3 des médecins ont une attitude thérapeutique inadaptée et fondée sur des connaissances insuffisantes.

Pour ce qui est du traitement, 12 médecins (soit 24%) prescrivent la dose fixée par les recommandations. Ils sont 19 (soit 38%) à donner le double de la dose et presque autant à ne pas prescrire d'IPP à cette patiente. Ils sont seulement 17 (34%) à associer aux IPP les pansements gastriques à la demande.

A noter que les trois quarts des répondants n'adressent pas la patiente vers un gastro-entérologue alors que celui-ci est justifié dans cette situation (indication à la réalisation d'une FOGD).

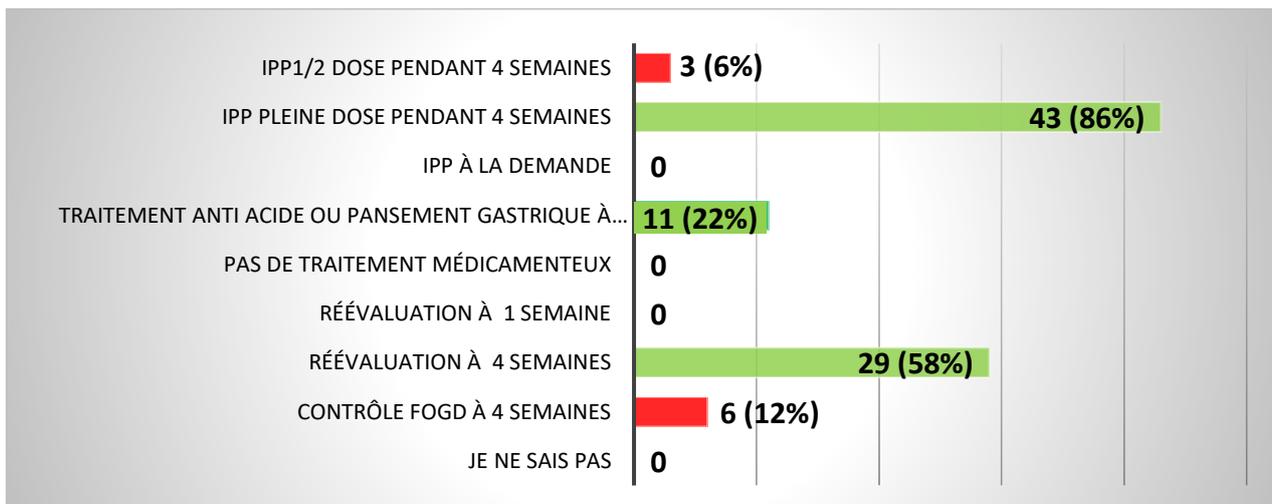
Figure 10 : Attitude thérapeutique face à un RGO typique fréquent et évoluant depuis 1 mois chez une patiente de 75 ans.



Face à un homme de 87 ans ayant des lésions d'œsophagite peptique non sévère, la majorité des médecins (86%) prescrivent les IPP de façon correcte tant sur le plan de la dose que de la durée, par contre ils sont plus de 3/4 à ne pas associer la prescription d'IPP à celle d'un traitement antiacide ou d'un pansement gastrique en complément et 42% à ne pas proposer de suivi.

12% des généralistes réalisent une fibroscopie de contrôle de cette œsophagite non sévère.

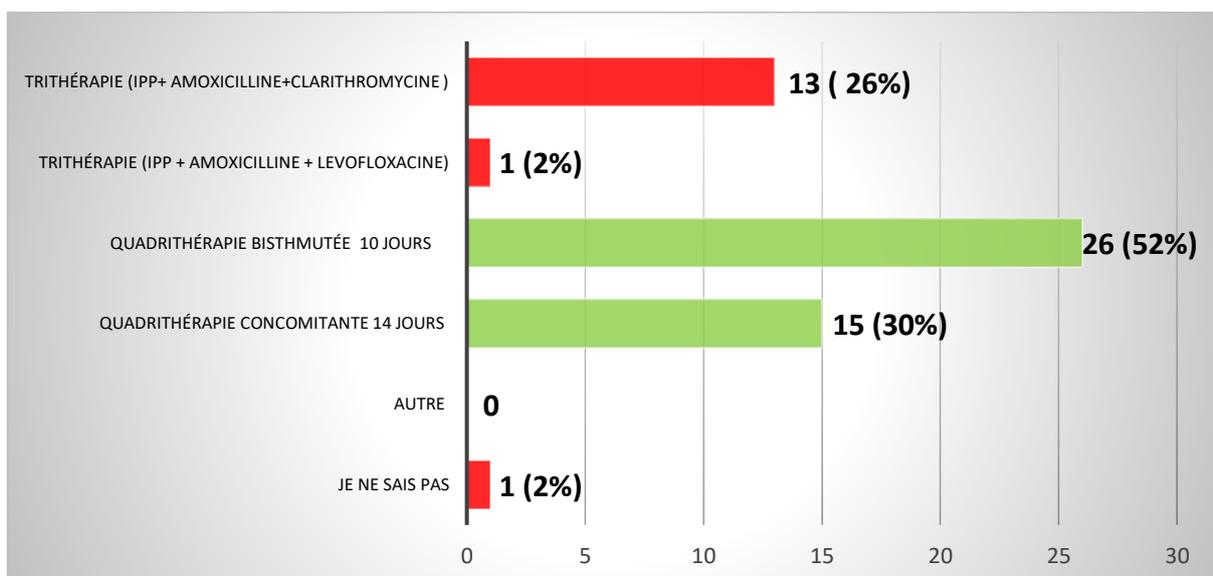
Figure 11 : Attitude thérapeutique face à un patient de 87 ayant une œsophagite peptique non sévère.



Face à une femme de 81 ans ayant un ulcère gastrique à *Helicobacter Pylori* sans étude de la sensibilité aux antibiotiques, 3/4 des médecins proposent un schéma thérapeutique adapté. La quadrithérapie bismuthée étant la réponse la plus fréquemment citée (52%). Quatre médecins ont coché les 2 quadrithérapies (bismuthée et concomitante).

Il est à noter qu'un peu plus d'1 médecin sur 4 choisit une trithérapie séquentielle.

Figure 12 : Traitement(s) probabiliste(s) d'éradication d'*Helicobacter Pylori*.



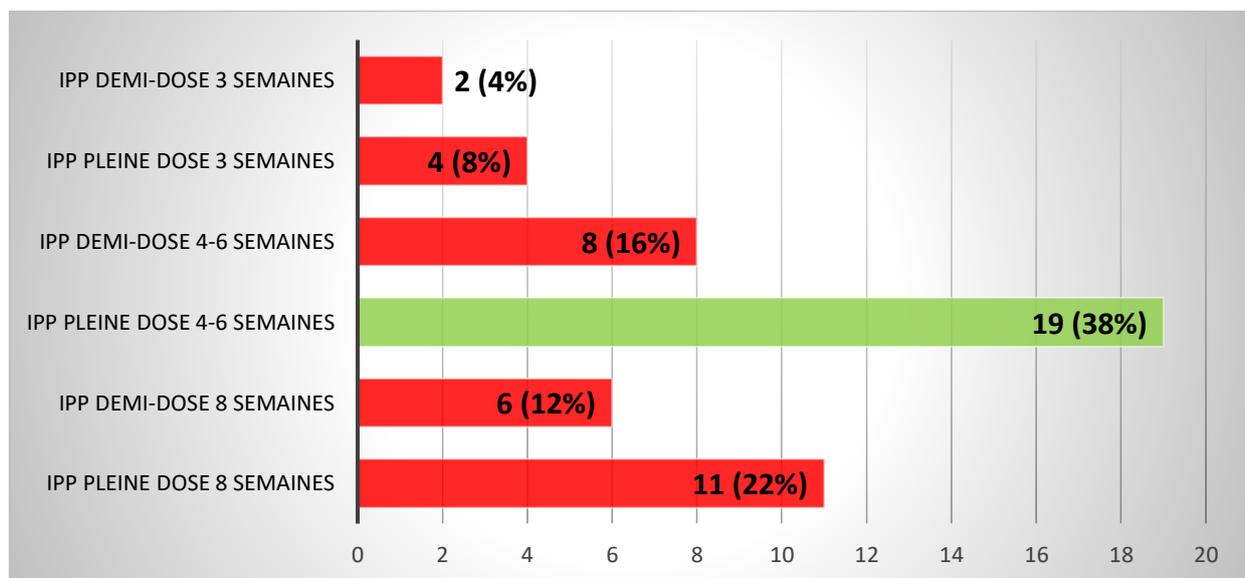
Au décours de l'éradication de l'Helicobacter Pylori et dans le cadre d'un ulcère gastrique, le traitement par IPP doit être poursuivi.

Dix neuf médecins de notre échantillon prescrivent la bonne posologie/durée de traitement. Les prescriptions sous- dosées représentent 40 % des réponses, et celles sur- dosées représentent 22 %.

Les prescriptions sous- dosées englobent :

- IPP demi-dose pendant 3 semaines,
- IPP demi-dose pendant 4-6 semaines,
- IPP demi-dose pendant 8 semaines,
- IPP pleine dose pendant 3 semaines.

Figure 13 : Poursuite de l'IPP après l'éradication de l'Helicobacter Pylori dans le cadre d'un ulcère gastrique : quelle posologie ? quelle durée ?



Au décours de la prise en charge de cet ulcère gastrique, environ 3/4 des médecins réalisent une endoscopie de contrôle.

Tableau 22 : Indication à une endoscopie de contrôle.

Prescription d'une endoscopie de contrôle de l'ulcère gastrique	
Oui	37 (74%)
Non	13 (26%)
Total	50 (100%)

Après le traitement de l'infection à Helicobacter Pylori, quasiment l'intégralité (96%) des médecins généralistes de notre échantillon prescrivent un examen complémentaire afin de contrôler son éradication.

Quatre-vingt-huit pour cent des médecins généralistes de notre échantillon préconisent la réalisation d'un test respiratoire à l'urée tandis que 10% des généralistes réalisent une FOGD. Un seul généraliste ne sait pas quel test réaliser.

Tableau 23 : Indication à réaliser un contrôle de l'éradication d'Helicobacter Pylori.

<u>Indication à contrôler l'éradication d'Helicobacter Pylori</u>	
Oui	48 (96%)
Non	1 (2%)
Ne sait pas	1 (2%)
Total	50 (100%)

Tableau 24 : Quel examen de contrôle de l'éradication prescrivez-vous ?

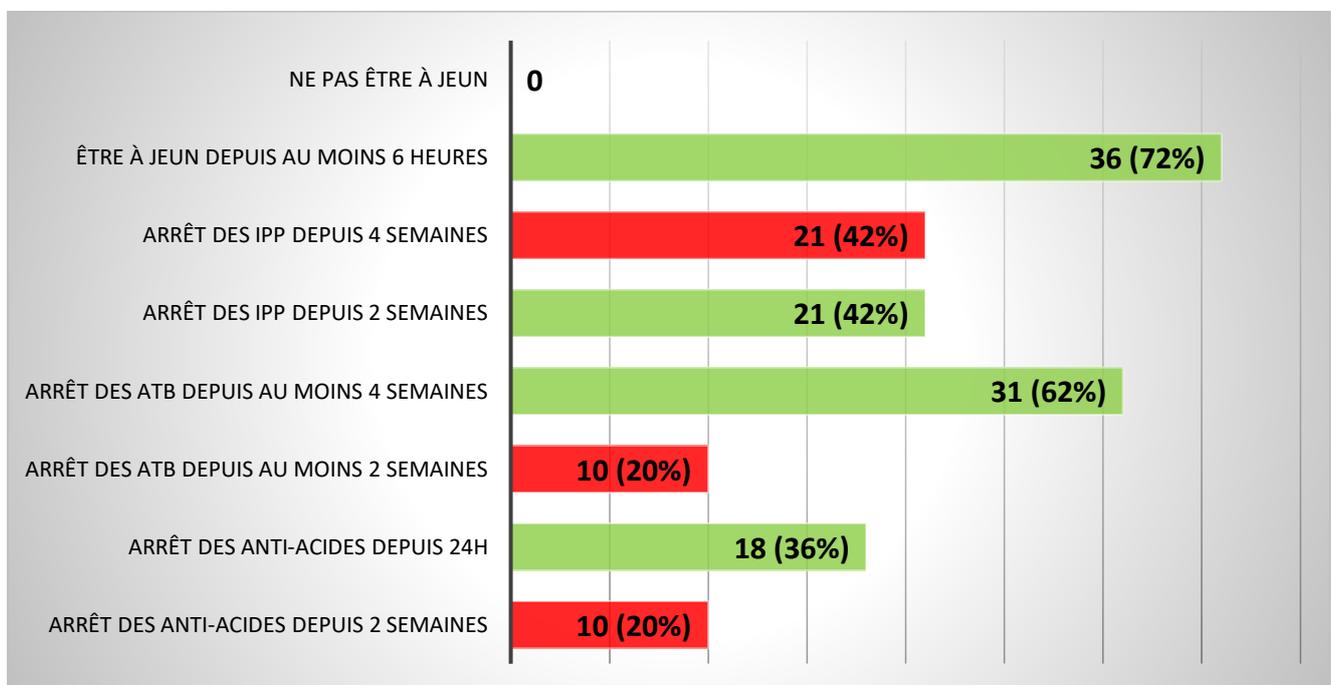
<u>Type d'examen de contrôle</u>	
Test respiratoire à l'urée	44 (88%)
FOGD	5 (10%)
Autre	0
Ne sait pas	1 (5%)
Total	50 (100%)

Concernant les modalités de réalisation du test respiratoire à l'urée, 2/3 des médecins de l'échantillon connaissent 2 des 4 conditions indispensables. En effet, ils sont 72% à dire au patient d'être à jeun depuis au moins 6 heures au moment de l'examen et un peu plus de 60% à arrêter les antibiotiques 4 semaines avant le test.

Pour ce qui est de l'arrêt des IPP, ils sont 84% à procéder à l'arrêt, par contre la moitié d'entre eux les arrêtent 2 semaines trop tôt.

A noter que suite à l'arrêt des antibiotiques et des IPP, ils sont 20% à interrompre trop tôt les antiacides et 36% à les arrêter à la bonne date, ce qui implique que 44% des médecins généralistes ne les arrêtent pas du tout.

Figure 14 : Conditions de réalisation d'un test respiratoire à l'urée.



Nous avons interrogé les généralistes sur les facteurs de risque justifiant la poursuite des IPP dans le cadre d'un ulcère duodéal à Helicobacter Pylori.

Environ 1/3 des médecins connaissent un nombre satisfaisant de facteurs de risque (au moins 4 facteurs de risque) justifiant la poursuite de l'IPP au-delà de l'éradication d'Helicobacter Pylori dans le cadre d'un ulcère duodéal.

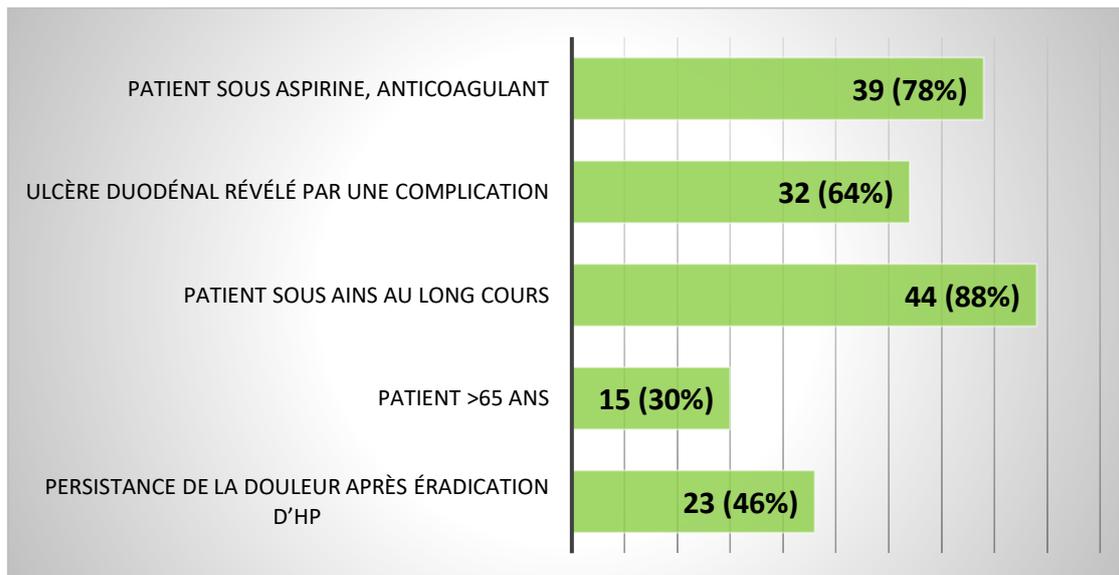
Les facteurs de risque les plus fréquemment cités sont la présence d'un traitement par AINS (88%) ou par AAP/AC (78%) et l'ulcère duodéal compliqué (64%).

A noter qu'un peu moins de la moitié des médecins indiquent que la persistance de la douleur nécessite la poursuite du traitement, et seulement 30% savent que l'âge en lui-même est un facteur de risque.

Tableau 25 : Nombre de facteurs de risque nécessitant la poursuite des IPP dans le cadre d'un ulcère duodéal cités par les généralistes.

Facteurs de risque cités par les généralistes	
1	4 (8%)
2	14 (28%)
3	15 (30%)
4	10 (20%)
5	7 (14%)
Total	50 (100%)

Figure 15 : Facteurs de risque justifiant la poursuite des IPP au-delà de l'éradication d'Helicobacter Pylori dans le cadre d'un ulcère duodéal.



Dans le cadre d'un ulcère duodéal à H.Pylori associé à un ou des facteurs de risque, seulement 12% des médecins prescrivent la bonne posologie et la bonne durée de traitement.

Plus de 88% des généralistes se trompent soit sur la dose (42%) soit sur la durée (46%).

Seulement 1/3 savent que l'endoscopie de contrôle dans le cadre d'un ulcère duodéal n'est pas systématique.

Figure 16 : Posologie et durée de prescription de l'IPP dans l'ulcère duodéal à H.Pylori associé à des facteurs de risque.

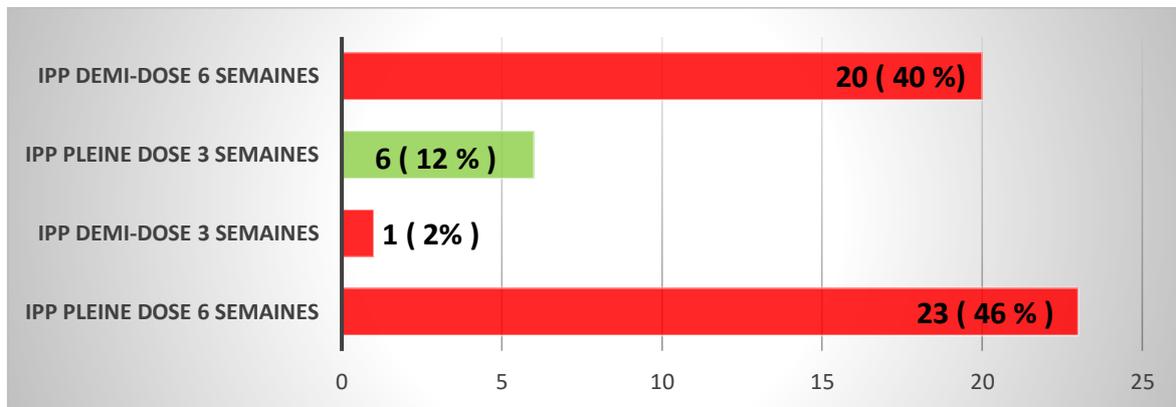


Tableau 26 : Indication à une endoscopie de contrôle dans le cadre d'un ulcère duodéal.

Prescription d'une endoscopie de contrôle de l'ulcère duodéal	
Oui	33 (66%)
Non	17 (34%)
Total	50 (100%)

Les résultats concernant les 50 questionnaires retournés montrent qu'un peu plus d'1/4 des généralistes ont des connaissances insuffisantes (note inférieure ou égale à 10 sur 20).

Soixante pour cent des généralistes ont des connaissances à réactualiser (note comprise entre 10 et 15 sur 20) et seulement 12% ont des connaissances correctes (note supérieure ou égale à 15 sur 20).

Figure 17 : Résultat final des notes obtenues.

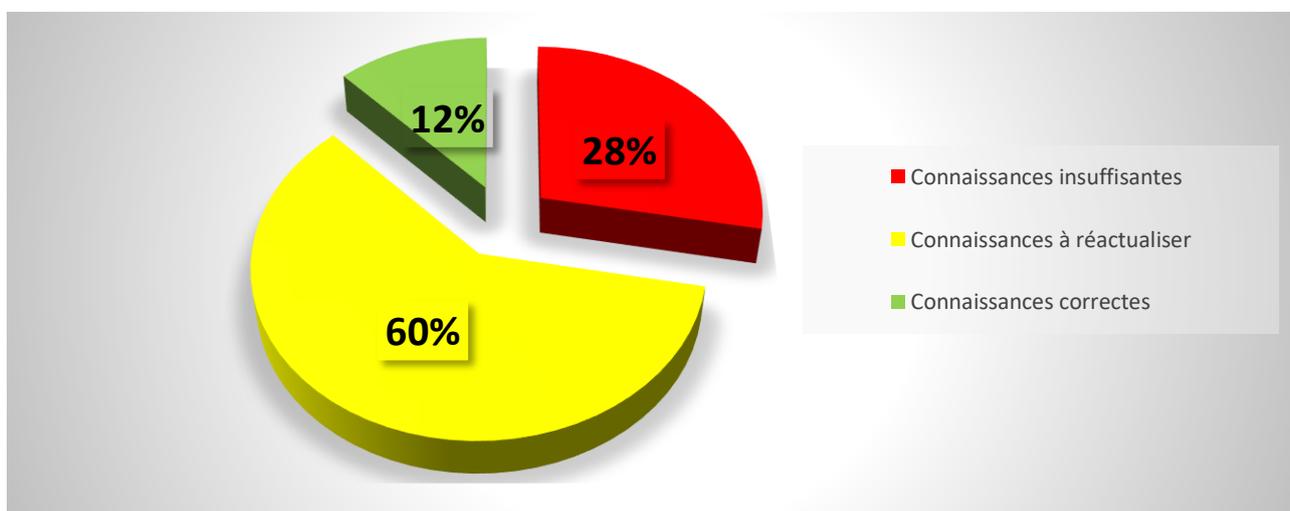
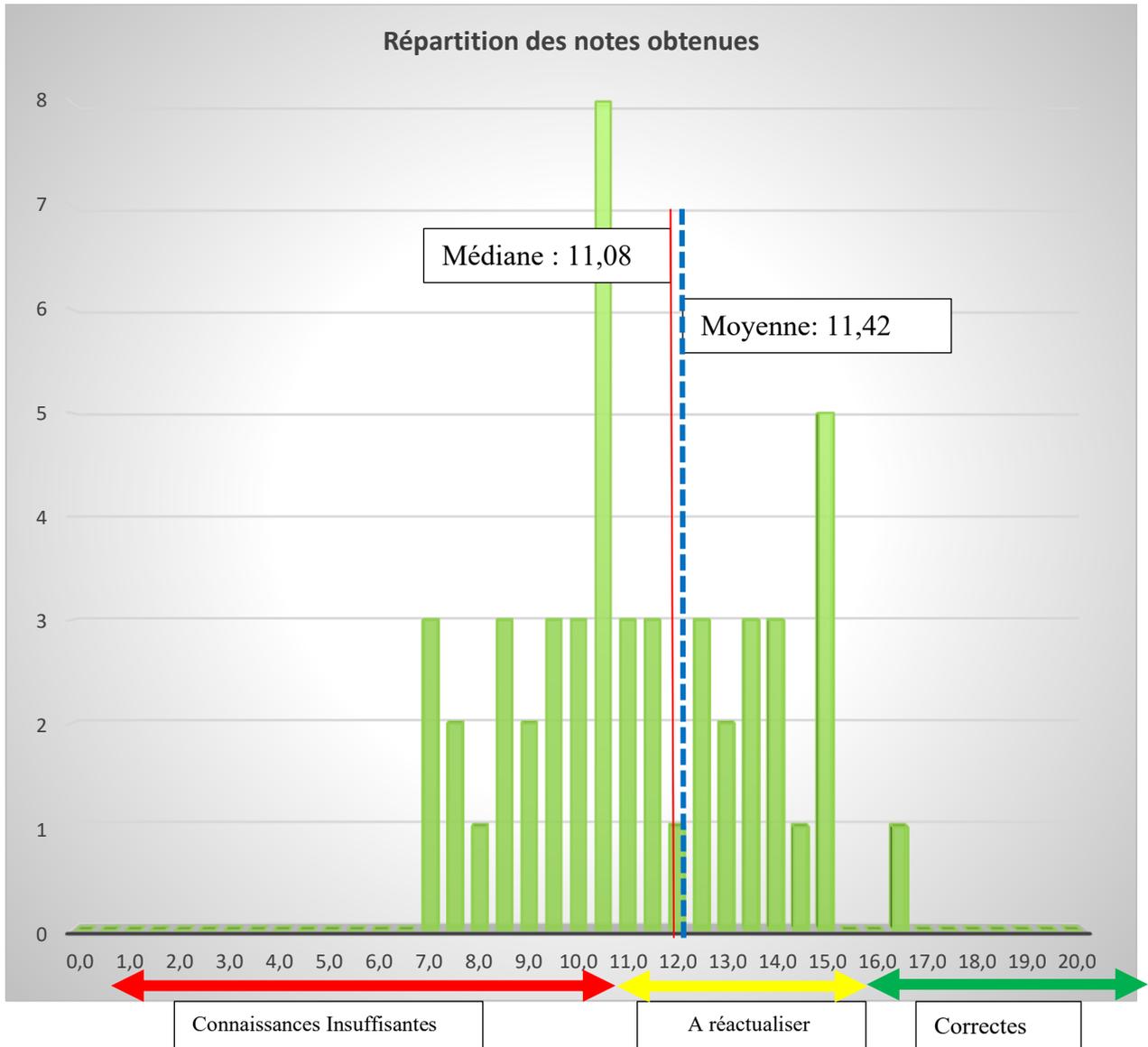


Figure 18 : Répartition des notes obtenues.



QUATRIEME PARTIE : Discussion

I/ Forces, faiblesses et biais de l'étude

Sauf erreur de notre part, cette étude est une première en matière d'état des lieux des connaissances des médecins généralistes du calvados concernant la prescription d'IPP. Notre taux de réponse est de 25 % témoignant d'une bonne puissance de nos résultats.

Cependant il existe quelques biais et limites. Nous pouvons noter un probable biais de non-réponse en rapport avec la longueur du questionnaire mais également un biais d'interprétation et une perte de données et d'informations du fait de l'absence de questions ouvertes alors que nous les interrogeons sur leurs connaissances. Comme de nombreuses études, nos résultats sont probablement affectés à un biais de volontariat. Le contexte sanitaire lié à la COVID 19 a pu diminuer le nombre de répondants.

II/ Rappel des principaux résultats

Notre échantillon est représentatif de la population du calvados tant sur le plan de la répartition par sexe que par l'âge.

Notre étude montre que plus de 90 % des médecins généralistes interrogés sont primo-prescripteurs d'IPP témoignant de leur forte implication dans l'utilisation de cette classe thérapeutique que ce soit dans sa prescription ou dans sa réévaluation. Concernant les modalités de prise des IPP, seulement 42% des généralistes les prescrivent le matin, et un peu moins d'1/3 recommandent une prise à jeun.

La moitié des généralistes déclarent connaître les recommandations concernant leur prescription, ce qui s'explique sûrement par le fait qu'environ 60 % des médecins généralistes participent à plus d'une formation médicale continue par trimestre. Néanmoins, on constate dans les résultats des éléments en faveur d'iatrogénie médicamenteuse dans leur utilisation des IPP. L'overuse semble être lié dans plus de 50 % des cas à la difficulté pour les médecins généralistes de stopper l'IPP chez le sujet âgé. Cette population semble être craintive d'une récurrence des symptômes (environ 80%), réticente à la modification de leur ordonnance (28,57%) ou simplement habituée à leur IPP (17,86%). De nombreux effets indésirables des IPP chez le sujet âgé sont finalement assez peu connus des médecins généralistes interrogés notamment la majoration du risque cardio-vasculaire, les troubles cognitifs ou encore la néphrite interstitielle aiguë. À noter que près de 3/4 des médecins savent que l'IPP peut être responsable d'hyponatrémie et de malabsorption. Ils sont près d'un sur deux à connaître le risque de fractures ostéoporotiques sous IPP.

Concernant les AMM, on note un underuse sur une problématique assez fréquemment rencontrée en ville à savoir le RGO sans œsophagite. Dans notre étude, seulement 1/3 des médecins interrogés ont la bonne attitude thérapeutique. On constate également un overuse possible sur l'indication des IPP en cas d'association avec un antiagrégant plaquettaire ou un anticoagulant.

Au final, la notation au questionnaire permet de mettre en évidence que 88 % des médecins généralistes interrogés ont besoin de réactualiser leurs connaissances sur les IPP.

III/ Discussion des résultats

La population de médecins interrogés semble avoir accès de façon régulière à des formations médicales continues. Ceci laisse penser que le manque de connaissances sur ce sujet est possiblement lié à un manque de formation sur les IPP. Nous savons que 50% des connaissances des professionnels deviennent obsolètes au bout de 7 ans, il est donc primordial de renforcer le développement professionnel continu qui englobe à la fois les formations médicales continues et les évaluations des pratiques professionnelles (115). Initialement basé sur une obligation déontologique et encouragé via les URML et les autres organismes à se former, le DPC est devenu obligatoire sur le plan légal et est dorénavant soumis à une évaluation triennale (116–118). Les praticiens ne se soumettant pas à cette évaluation seront potentiellement sanctionnés.

La plupart des médecins ont accès aux formations plus facilement qu'auparavant. Les généralistes travaillant en milieu urbain ou semi-rural et en groupe sont possiblement plus stimulés par l'effet de groupe et les dispositifs locaux de proximité pour les formations. Il est possible que les praticiens plus âgés, exerçant en milieu rural et/ou seuls, ne trouvent pas le temps de se former plus régulièrement ou soient géographiquement plus éloignés des centres de formations disponibles. A l'heure actuelle, les médecins peuvent également compter sur les formations en E-learning qui se multiplient. La situation sanitaire actuelle participe elle aussi au développement du « non présentiel » pour des raisons de sécurité ce qui ouvre à un large choix de formations.

Les recommandations sur lesquelles nous avons basé notre travail sont anciennes et datent déjà de plus de 10 ans. Elles n'ont pas été réactualisées ni fait l'objet d'un nouveau travail ou d'une publication

dans une revue médicale. La prescription d'IPP est donc assez automatique et ritualisée maintenant chez le médecin généraliste.

Cette classe médicamenteuse est néanmoins pourvoyeuse de nombreux effets indésirables méconnus entraînant de l'iatrogénie soit par overuse ou par underuse. L'iatrogénie de façon générale est associée à un risque de mortalité supérieure chez le sujet âgé mais aussi à un risque d'hospitalisation notamment chez le sujet de plus de 80 ans (10,11). Les hospitalisations chez le sujet âgé sont très souvent mal tolérées surtout lorsqu'elles sont longues et sont associées à un fort risque de perte d'autonomie, de surmortalité ou d'institutionnalisation (119–123). En effet, les études montrent que le risque de développer des incapacités permanentes en sortie d'hospitalisation est 60 fois plus élevé chez les sujets âgés (123). L'incidence de la dépendance liée à l'hospitalisation augmente avec l'âge et atteint 50% chez les sujets âgés de plus de 85 ans (119,121). A la sortie d'hospitalisation, seulement 50% des sujets âgés récupèrent leur état fonctionnel de base (124). En diminuant les prescriptions inappropriées d'IPP, on pourra diminuer l'exposition des sujets âgés à l'iatrogénie médicamenteuse et donc diminuer les hospitalisations et les répercussions sur leur indépendance fonctionnelle et instrumentale.

L'iatrogénie liée aux IPP est très nettement méconnue et cette classe médicamenteuse est probablement considérée à tort comme une thérapeutique relativement inoffensive par les patients comme par les praticiens. Elle est très souvent prescrite au long cours, sans réévaluation, ce qui ne peut pas susciter l'inquiétude des consommateurs. Notamment, on retrouve de façon très fréquente l'association des IPP avec un AAP ou un AC ou un AINS alors que la commission de transparence de la HAS dans son rapport d'évaluation des IPP rappelle que l'association d'un AAP/Anticoagulant/AOD à un IPP n'est pas systématique, hormis chez les patients à haut risque hémorragique (antécédent d'UGD, de perforation ou d'hémorragie digestive) où il semblerait y avoir un bénéfice. On imagine que si la prescription s'accompagnait de l'annonce des effets indésirables, les sujets âgés seraient possiblement plus réticents à la prise d'IPP au long cours ou seraient dans l'autosurveillance des effets indésirables. Par exemple, lorsqu'on prescrit des anticoagulants associés à une surveillance de l'INR, les patients accordent souvent de l'importance à cet INR. Ce qui laisse penser qu'ils sont accessibles à une forme d'éducation thérapeutique. L'éducation thérapeutique du patient participe à l'amélioration de la santé du patient (biologique et clinique) et à l'amélioration de sa qualité de vie et de celle de ses proches (125). L'ETP se développe de plus en plus en France avec des programmes visant souvent la

gestion des médicaments par les patients pour les investir dans leur prise médicamenteuse et leur permettre de mieux connaître leur pathologie. Les aidants sont très souvent impliqués également dans ces programmes.

Par ailleurs, les patients semblent aussi participer malgré eux à cette surconsommation d'IPP. C'est une problématique qu'on retrouve très fréquemment chez le sujet âgé en général pour d'autres thérapeutiques (ex : les hypnotiques). Néanmoins, on imagine qu'une communication du médecin traitant avec son patient sur l'indication, la durée de traitement recommandée, les effets indésirables, l'intérêt de la réévaluation pour un arrêt ou de sa disponibilité pour réévaluer à distance en cas de crainte de réapparition de symptômes, permettrait en partie de limiter cette iatrogénie. La patientèle est souvent sensible aux explications données (notamment l'existence d'effets indésirables) et est globalement en confiance avec le médecin traitant lorsqu'il révisé l'ordonnance, plus qu'avec un médecin hospitalier vu ponctuellement sur une hospitalisation ou en consultation. De plus, l'apparition de risque cardio-vasculaire, de déclin cognitif ou encore de fractures d'origine ostéoporotique sont des sujets sur lesquels les personnes âgées sont sensibles dans l'objectif du maintien de leur autonomie fonctionnelle et intellectuelle au long cours.

De plus, certaines études démontrent que la primo-prescription d'IPP se fait souvent dans le cadre de la prévention des lésions induites par les AINS tous âges confondus ou dans le RGO sans preuve endoscopique chez le sujet âgé (1). Concernant l'utilisation des AINS chez le sujet âgé, elle n'est pas recommandée pour des raisons de néphrotoxicité notamment. On peut donc imaginer que l'information auprès des médecins généralistes et autres spécialistes sur les recommandations de prescription d'AINS chez le sujet âgé pourrait, en la limitant, réduire les effets indésirables que sont les lésions induites sur le tube digestif par les AINS et donc participer à la diminution de la primo-prescription des IPP.

D'autre part, se développe aussi en milieu hospitalier et depuis plusieurs années la conciliation médicamenteuse à l'entrée et à la sortie d'une hospitalisation. Elle est définie par la HAS comme un processus formalisé pluri professionnel qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle implique un recueil d'informations très exhaustif auprès du patient, de son aidant et des soignants sur les différentes ordonnances, la prise sécurisée ou non, les galéniques, les troubles de déglutition éventuels, l'automédication etc.... Elle se fait en milieu hospitalier mais associe le patient, la famille, le médecin traitant et le pharmacien d'officine. Son but est d'optimiser la prise en charge médicamenteuse du sujet âgé en prévenant et corrigeant

les potentielles erreurs médicamenteuses dans les moments stratégiques dits « de transition » (l'admission, la sortie et les transferts) (126). Cette conciliation a montré son efficacité sur la diminution du nombre d'effets indésirables liés aux médicaments. Au-delà du patient, elle est un axe d'amélioration de la communication ville/hôpital et est aussi une source d'information sur la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé pour le médecin généraliste. Chaque modification thérapeutique doit en effet être justifiée et la lecture de cette conciliation par le médecin traitant (et le pharmacien d'officine) permet aussi la diffusion des bonnes pratiques notamment gériatriques. En ce qui concerne les IPP, elle peut permettre de remettre en évidence les indications pour la prise au long cours d'IPP, les principaux effets indésirables, les facteurs de risque justifiant la poursuite des IPP après le traitement de l'*Helicobacter Pylori* par exemple.

Au-delà de la formation médicale continue ou de la conciliation médicamenteuse, d'autres « pays » ont envisagé une approche toute différente. Par exemple, pour lutter contre l'iatrogénie en rapport avec les IPP, le Québec a décidé de limiter la durée de remboursement de prescription. C'est-à-dire imposer une durée de remboursement à un maximum de 90 jours par année pour un patient âgé d'au moins 18 ans, sauf dans certaines situations particulières [dyspepsie secondaire à la prise d'AINS, prophylaxie cytoprotectrice, grossesse, port d'une sonde nasogastrique ou gastro-jéjunale, œsophagite de Barret, syndrome de Zollinger Ellison, sténose peptique de l'œsophage, œsophagite à Eosinophile, RGO chronique (>3 jours/semaine)] (127)

En France, cette stratégie n'a pas été retenue : la HAS préfère maintenir les remboursements sans conditions restrictives et orienter sa stratégie vers des actions de sensibilisation. Elle envisage d'actualiser la fiche de bon usage des IPP à destination des médecins prescripteurs et d'élaborer un document d'information à destination des patients. Ceci permettrait de corriger le paramètre temps qui nous sépare des dernières recommandations (AFFSAPS 2007 et HAS 2009) et mise à jour des AMM. La fiche à destination des patients quant à elle permettra d'impliquer le patient dans l'utilisation et le suivi de son traitement. Ceci peut s'apparenter à de l'éducation thérapeutique.

En attendant les actions de la HAS et afin d'aider les médecins du Calvados dans leurs pratiques quotidiennes et l'utilisation des IPP, nous avons, à l'issue de ce travail de thèse, créé des fiches synthèses qui pourront être diffusées via la participation de l'université de médecine de Caen et l'URML (accord non encore obtenu).

IV/ Ouverture

Au moyen d'une nouvelle étude nous pourrions à nouveau évaluer les connaissances des généralistes concernant les recommandations de prescription des IPP, une fois les différentes fiches de synthèse diffusées et les actions de la HAS mises en place.

A l'occasion de ce travail, nous pourrions optimiser la méthodologie en faisant une étude avec une durée de recueil plus longue. Il faudrait aussi réaliser cette étude à distance de la crise sanitaire et effectuer une relance afin d'augmenter le nombre de participants. Il pourrait être intéressant d'inclure dans cette étude les médecins hospitaliers d'établissements publics ou privés, toutes spécialités confondues, qui sont finalement amenés à faire des ordonnances de sortie également et qui participent à cette prescription répétée.

L'intérêt de ce type de travail plus ambitieux est d'amener un plus grand nombre de praticiens à réfléchir à leur niveau de connaissance sur des sujets très importants comme celui de la prescription médicamenteuse, mais aussi d'améliorer leur niveau de participation à des FMC ou encore de réfléchir au sein de leurs services hospitaliers ou de leurs cabinets libéraux aux axes d'amélioration possibles concernant la lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé (conciliation médicamenteuse, ETP ..).

CINQUIEME PARTIE : Conclusion

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des médicaments fréquemment prescrits et souvent sujets à l'iatrogénie avec un mésusage dans 40-80% des cas.

De par leur profil de sécurité, ils sont souvent considérés comme inoffensifs, cependant les données récentes de la littérature médicale mettent en évidence que les IPP pourraient être associés à certains effets indésirables potentiellement graves. Certes l'augmentation du risque est faible mais du fait de leur usage courant et fréquent notamment dans la population âgée, ces effets indésirables peuvent devenir significatifs et représenter un problème majeur en matière de santé publique. Cette réflexion est importante car ces risques sont finalement souvent évitables.

Les généralistes sont les premiers prescripteurs d'IPP en France (87%). Ils sont souvent ceux qui initient, réévaluent et renouvellent les traitements. Afin de diminuer l'iatrogénie liée aux IPP, il nous paraît primordial d'agir sur les pratiques des médecins généralistes.

Nous avons constaté dans notre étude que les connaissances des praticiens sur les recommandations de bon usage des IPP ne sont pas à jour. Ce constat a d'ailleurs été objectivé par la HAS en s'appuyant sur l'enquête de l'ANSM en 2015.

Afin de lutter contre le mésusage des IPP, la HAS prévoit de réaliser une fiche de bon usage des médicaments qui sera diffusée auprès des professionnels de santé et un document pour le patient pour promouvoir et accompagner les changements de pratiques. L'observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques (OMEDIT Centre) a réalisé un travail en proposant aux médecins prescripteurs un outil du bon usage des IPP chez les personnes âgées. Cet outil est composé de 3 liens téléchargeables (la fiche de bonne pratique et de bon usage, les flyers destinés aux patients et le diaporama des effets indésirables).

Il nous paraît indispensable de réaliser une évaluation globale des pratiques des généralistes et de diffuser à large échelle un document sensibilisant les praticiens et les patients sur les IPP.

BIBLIOGRAPHIE

1. Près de 16 millions de personnes ont eu une prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en 2015 en France - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Pres-de-16-millions-de-personnes-ont-eu-une-prescription-d-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-IPP-en-2015-en-France-Point-d-Information>
2. Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291#consulter>
3. OMS | Rapport mondial sur le vieillissement et la santé [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/fr/>
4. note_methodologique_polypathologie_de_la_personne_agee.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/note_methodologique_polypathologie_de_la_personne_agee.pdf
5. Espérance de vie - Mortalité – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3676610?sommaire=3696937>
6. Espérance de vie – Mortalité – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277640?sommaire=4318291>
7. Legrain - 2008 - Pourquoi développer des aides à la prescription ch.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-07/justificatif_pmsa_et_cheminements_cliniques_080708.pdf
8. Andrews - A GLOSSARY OF TERMS.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68896/WHO_WKC_Tech.Ser._04.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y
9. Prévalence de la polymédication chez les personnes âgées en France : enquête de l'IRDES [Internet]. VIDAL. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
10. Collectif bon usage du médicament : premiers résultats, 10 nouvelles pistes d'amélioration [Internet]. VIDAL. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
11. La iatrogénie médicamenteuse.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.aphnep.org/pdf/Journee/2012/8iatrogenie.pdf>
12. Legrain - 2005 - Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: http://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf
13. Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J, et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie. 1 déc 2015;15(90):323-36.

14. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019;67(4):674-94.
15. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. Eur J Clin Pharmacol. août 2007;63(8):725-31.
16. Laroche et al. - 2009 - Médicaments potentiellement inappropriés aux perso.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/20222/liste-de-laroche-2009.pdf>
17. Inhibiteurs de la pompe à proton [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-pompe-a-proton>
18. Effets secondaires des IPP au long cours [Internet]. FMC-HGE. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/effets-secondaires-des-ipp-au-long-cours/>
19. diaporama-nathalie-salles.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://sfgg.org/media/2009/11/diaporama-nathalie-salles.pdf>
20. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
21. argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf
22. Orphanet: Syndrome de Zollinger Ellison [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=913
23. Le reflux gastro-œsophagien.pdf [Internet]. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: <https://old.sante-dz.com/docsmal/20070428145950.pdf>
24. Recommandations RGO de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
25. Reflux gastro-œsophagien (RGO) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/reflux-gastro-oesophagien-rgo>
26. Diagnostic actuel du RGO : Consensus de Lyon (GUT 2018) [Internet]. FMC-HGE. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2020-paris/diagnostic-actuel-du-rgo-consensus-de-lyon-gut-2018/>
27. ipp_adulte_juin_2009.pdf [Internet]. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf
28. Sabaté et al. - 2006 - 1re partie — Chez l'adulte.pdf [Internet]. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur:

http://ecn.bordeaux.free.fr/ECN_Bordeaux/Maladies_et_Grands_syndromes_files/RDP_2006%20RGO%20adulte%20280.pdf

29. Hernie hiatale : description, symptômes, complications, causes, traitement [Internet]. Reflux gastro-oesophagien & Reflux gastrique. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: <https://reflux-gastro-oesophagien.com/hernie-hiatale-description-symptome-cause-traitement/>
30. Hernie hiatale | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/hernie-hiatale-0>
31. Netgen. Hernie hiatale : prise en charge diagnostique et thérapeutique en 2017 [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-567/Hernie-hiatale-prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique-en-2017>
32. Prise-en-charge-de-l'EBO.pdf [Internet]. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: <http://ammppu.org/wordpress/wp-content/uploads/2015/02/Prise-en-charge-de-l%E2%80%99EBO.pdf>
33. L'oesophage de Barrett : de la surveillance au traitement endoscopique [Internet]. FMC-HGE. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/loesophage-de-barrett-de-la-surveillance-au-traitement-endoscopique/>
34. Helicobacter pylori – Traiter pour prévenir ulcère & cancer chez l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974257/fr/helicobacter-pylori-traiter-pour-prevenir-ulcere-cancer-chez-l-adulte
35. Portal - Ulcères gastriques et duodénaux hémorragiques.pdf [Internet]. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: http://hepatoweb.com/DES/exposes/DES11_2011_HAGEGE/PORTAL.pdf
36. IPP en France : une utilisation très importante, pas toujours en adéquation avec les recommandations (étude de l'ANSM) [Internet]. VIDAL. [cité 7 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
37. Gastrinome - Troubles gastro-intestinaux [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/tumeurs-du-tractus-gastro-intestinal/gastrinome>
38. IPP_VD_sans TDC.pdf [Internet]. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2019-10/IPP_VD_sans%20TDC.pdf
39. Maes ML, Fixen DR, Linnebur SA. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf.* sept 2017;8(9):273-97.
40. Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* juin 2000;14(6):651-68.

41. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 21 sept 2017;23(35):6500-15.
42. Dial S, Delaney J a. C, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. *JAMA*. 21 déc 2005;294(23):2989-95.
43. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. sept 2007;102(9):2047-56; quiz 2057.
44. Freedberg DE, Salmasian H, Friedman C, Abrams JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent Clostridium difficile infection among inpatients. *Am J Gastroenterol*. nov 2013;108(11):1794-801.
45. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128004.
46. Hsu W-T, Lai C-C, Wang Y-H, Tseng P-H, Wang K, Wang C-Y, et al. Risk of pneumonia in patients with gastroesophageal reflux disease: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183808.
47. Laheij RJF, Sturkenboom MCJM, Hassing R-J, Dieleman J, Stricker BHC, Jansen JBMJ. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 27 oct 2004;292(16):1955-60.
48. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 14 mai 2007;167(9):950-5.
49. Sarkar M, Hennessy S, Yang Y-X. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*. 16 sept 2008;149(6):391-8.
50. Myles PR, Hubbard RB, McKeever TM, Pogson Z, Smith CJP, Gibson JE. Risk of community-acquired pneumonia and the use of statins, ace inhibitors and gastric acid suppressants: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. avr 2009;18(4):269-75.
51. Roughead EE, Ramsay EN, Pratt NL, Ryan P, Gilbert AL. Proton-pump inhibitors and the risk of antibiotic use and hospitalisation for pneumonia. *Med J Aust*. 2 févr 2009;190(3):114-6.
52. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA*. 27 mai 2009;301(20):2120-8.
53. Eom C-S, Jeon CY, Lim J-W, Cho E-G, Park SM, Lee K-S. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 22 févr 2011;183(3):310-9.
54. Angeloni S, Leboffe C, Parente A, Venditti M, Giordano A, Merli M, et al. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. *World J Gastroenterol*. 7 mai 2008;14(17):2757-62.

55. Thuluvath PJ, Morss S, Thompson R. Spontaneous bacterial peritonitis--in-hospital mortality, predictors of survival, and health care costs from 1988 to 1998. *Am J Gastroenterol.* avr 2001;96(4):1232-6.
56. Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Schwacha H, Aponte JJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol.* oct 2001;96(10):2962-7.
57. Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* juin 1988;8(3):632-5.
58. Bajaj JS, Zadornova Y, Heuman DM, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Sanyal AJ, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol.* mai 2009;104(5):1130-4.
59. Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, O'Sullivan DM. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients - a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* juin 2011;65(6):674-8.
60. Miura K, Tanaka A, Yamamoto T, Adachi M, Takikawa H. Proton pump inhibitor use is associated with spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Intern Med.* 2014;53(10):1037-42.
61. Goel GA, Deshpande A, Lopez R, Hall GS, van Duin D, Carey WD. S1915 Proton Pump Inhibitor (PPI) use is Associated With Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP) in Cirrhosis (Cir). *Gastroenterology.* mai 2010;138(5):S-816-S-816.
62. Yumpu.com. why-vitamin-b12-deficiency-should-be-on-your-radar-screen [Internet]. yumpu.com. [cité 7 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.yumpu.com/en/document/view/19449251/why-vitamin-b12-deficiency-should-be-on-your-radar-screen>
63. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA.* 11 déc 2013;310(22):2435-42.
64. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Bloemena EC, Sandell M, Nelis GF, et al. Atrophic gastritis during long-term omeprazole therapy affects serum vitamin B12 levels. *Aliment Pharmacol Ther.* oct 1999;13(10):1343-6.
65. Qorraj-Bytyqi H, Hoxha R, Sadiku S, Bajraktari IH, Sopjani M, Thaçi K, et al. 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.* 15 mars 2018;6(3):442-6.
66. Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol.* avr 2004;57(4):422-8.
67. den Elzen WPJ, Groeneveld Y, de Ruijter W, Souverijn JHM, le Cessie S, Assendelft WJJ, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 mars 2008;27(6):491-7.

68. Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. *Curr Opin Gastroenterol.* mars 2011;27(2):180-5.
69. Quamme GA. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr Opin Gastroenterol.* mars 2008;24(2):230-5.
70. Regolisti G, Cabassi A, Parenti E, Maggiore U, Fiaccadori E. Severe hypomagnesemia during long-term treatment with a proton pump inhibitor. *Am J Kidney Dis.* juill 2010;56(1):168-74.
71. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail.* août 2015;37(7):1237-41.
72. 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.* 2014;9(11):e112558.
73. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology.* 2017;152(4):821-829.e1.
74. Tran-Duy A, Connell NJ, Vanmolkot FH, Souverein PC, de Wit NJ, Stehouwer CDA, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study. *J Intern Med.* févr 2019;285(2):205-14.
75. Tempel M, Chawla A, Messina C, Celiker MY. Effects of omeprazole on iron absorption: preliminary study. *Turk J Haematol.* 2013;30(3):307-10.
76. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Nathanson D, Mannheimer B. Associations of proton pump inhibitors and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *Eur J Intern Med.* 2019;59:65-9.
77. Paul LPS, Martin J, Buon M, Gaillard C, Fedrizzi S, Mosquet B, et al. Nouvel effet indésirable fréquent des inhibiteurs de la pompe à protons chez le sujet âgé : l'hyponatrémie modérée. *Therapies.* 1 mars 2014;69(2):157-62.
78. Ry D, R P, Y L. Hyponatremia caused by omeprazole treatment. *Am J Med.* 1 oct 1994;97(4):400-1.
79. Eom C-S, Park SM, Myung S-K, Yun JM, Ahn J-S. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med.* juin 2011;9(3):257-67.
80. Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA.* 27 déc 2006;296(24):2947-53.
81. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.* juill 2011;106(7):1209-18; quiz 1219.
82. Eom C-S, Park SM, Myung S-K, Yun JM, Ahn J-S. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med.* juin 2011;9(3):257-67.
83. Härmark L, van der Wiel HE, de Groot MCH, van Grootheest AC. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2007;64(6):819-23.

84. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 août 2007;26(4):545-53.
85. Ray S, Delaney M, Muller AF. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *BMJ.* 22 sept 2010;341:c4412.
86. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney Int.* juin 2017;91(6):1482-94.
87. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* févr 2016;176(2):238-46.
88. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney Int.* juin 2017;91(6):1482-94.
89. Yepuri G, Sukhovshin R, Nazari-Shafti TZ, Petrascheck M, Ghebre YT, Cooke JP. Proton Pump Inhibitors Accelerate Endothelial Senescence. *Circ Res.* 10 juin 2016;118(12):e36-42.
90. Shiraev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ.* avr 2018;27(4):443-50.
91. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open.* 4 juill 2017;7(6):e015735.
92. Maggio M, Corsonello A, Ceda GP, Cattabiani C, Lauretani F, Buttò V, et al. Proton pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals. *JAMA Intern Med.* 8 avr 2013;173(7):518-23.
93. Shih C-J, Chen Y-T, Ou S-M, Li S-Y, Chen T-J, Wang S-J. Proton pump inhibitor use represents an independent risk factor for myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 15 nov 2014;177(1):292-7.
94. Shah NH, LePendou P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One.* 2015;10(6):e0124653.
95. Sehested TSG, Gerds TA, Fosbøl EL, Hansen PW, Charlot MG, Carlson N, et al. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *J Intern Med.* mars 2018;283(3):268-81.
96. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter L-M, Multhaup G, Lleó A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One.* 2013;8(3):e58837.
97. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol.* avr 2016;73(4):410-6.
98. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* août 2015;265(5):419-28.

99. Fasullo M, Rau P, Liu D-Q, Holzwanger E, Mathew JP, Guilarte-Walker Y, et al. Proton pump inhibitors increase the severity of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *World J Hepatol.* 27 juin 2019;11(6):522-30.
100. De Roza MA, Kai L, Kam JW, Chan YH, Kwek A, Ang TL, et al. Proton pump inhibitor use increases mortality and hepatic decompensation in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 7 sept 2019;25(33):4933-44.
101. Tsai C-F, Chen M-H, Wang Y-P, Chu C-J, Huang Y-H, Lin H-C, et al. Proton Pump Inhibitors Increase Risk for Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis in A Population Study. *Gastroenterology.* janv 2017;152(1):134-41.
102. Shi D, Zhou Z, Dai Y, Pan X, Cao Q. Proton Pump Inhibitor Therapy and Hepatic Encephalopathy Risk in Cirrhotic Patients: A Systematic Review with Meta-analysis. *Clin Drug Investig.* sept 2019;39(9):847-56.
103. Hunfeld NGM, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: Rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 janv 2007;25(1):39-46.
104. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol.* mai 2013;48(5):515-22.
105. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* juill 2010;105(7):1531-7.
106. Fiches de recommandations : Colites Microscopiques [Internet]. CREGG. [cité 18 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/colites-microscopiques/>
107. Macaigne G, Lahmek P, Locher C, Lesgourgues B, Costes L, Nicolas MP, et al. Microscopic colitis or functional bowel disease with diarrhea: a French prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* sept 2014;109(9):1461-70.
108. Traitement des colites microscopiques [Internet]. FMC-HGE. 2004 [cité 18 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2004-paris/traitement-des-colites-microscopiques/>
109. Wilcox GM, Mattia AR. Microscopic colitis associated with omeprazole and esomeprazole exposure. *J Clin Gastroenterol.* juill 2009;43(6):551-3.
110. Chande N, Driman DK. Microscopic colitis associated with lansoprazole: report of two cases and a review of the literature. *Scand J Gastroenterol.* avr 2007;42(4):530-3.
111. Keszthelyi D, Jansen SV, Schouten GA, de Kort S, Scholtes B, Engels LGJB, et al. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* nov 2010;32(9):1124-8.
112. Cheung KS, Leung WK. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819834511.

113. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther.* juin 2015;41(11):1162-74.
114. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open.* 30 oct 2017;7(10):e017739.
115. Bertrand D, Bouet P. Développement professionnel continu (DPC) et émergence de la recertification en France. Évolution législative et commentaires. *Bull Acad Natl Med.* juin 2020;204(6):589-97.
116. Décret n° 2019-17 du 9 janvier 2019 relatif aux missions, à la composition et au fonctionnement des Conseils nationaux professionnels des professions de santé. 2019-17 janv 9, 2019.
117. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (1). 2009-879 juill 21, 2009.
118. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé (1). 2016-41 janv 26, 2016.
119. Covinsky KE, Pierluissi E, Johnston CB. Hospitalization-associated disability: « She was probably able to ambulate, but I'm not sure ». *JAMA.* 26 oct 2011;306(16):1782-93.
120. Tonkikh O, Shadmi E, Flaks-Manov N, Hoshen M, Balicer RD, Zisberg A. Functional status before and during acute hospitalization and readmission risk identification. *J Hosp Med.* sept 2016;11(9):636-41.
121. Covinsky KE, Palmer RM, Fortinsky RH, Counsell SR, Stewart AL, Kresevic D, et al. Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: increased vulnerability with age. *J Am Geriatr Soc.* avr 2003;51(4):451-8.
122. Covinsky KE, Wu AW, Landefeld CS, Connors AF, Phillips RS, Tsevat J, et al. Health status versus quality of life in older patients: does the distinction matter? *Am J Med.* avr 1999;106(4):435-40.
123. Gill TM, Allore HG, Holford TR, Guo Z. Hospitalization, restricted activity, and the development of disability among older persons. *JAMA.* 3 nov 2004;292(17):2115-24.
124. Boyd CM, Ricks M, Fried LP, Guralnik JM, Xue Q-L, Xia J, et al. Functional decline and recovery of activities of daily living in hospitalized, disabled older women: the Women's Health and Aging Study I. *J Am Geriatr Soc.* oct 2009;57(10):1757-66.
125. Education thérapeutique du patient (ETP) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
126. Claire Duval. Intérêts et limites d'une conciliation des traitements médicamenteux de sortie au sein d'un groupement hospitalier de territoire. *Sciences pharmaceutiques.* 2017. (dumas-01887329)

127. 2017 - Nouvelles modalités de remboursement des inhibiteu.pdf [Internet]. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur:
<https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2017/info307-6.pdf>

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire

Les IPP chez le sujet âgé de plus de 75 ans en médecine générale

Constat : iatrogénie liée aux IPP d'où vient ce problème ?

Objectif principal : Evaluation du niveau de connaissances des médecins généralistes concernant les recommandations de prescription des IPP chez le sujet âgé : Analyse des pratiques professionnelles.

Abréviations :

- FMC : Formation Médicale Continue
- HAS : Haute Autorité de la Santé
- AFFSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé
- IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton
- RGO : Reflux Gastro-Œsophagien
- AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- FOGD : Fibroscopie Œso-Gastro-Duodénale
- HP : Helicobacter Pylori

1 / Critères démographiques

Question 1 : Quel est votre sexe ?

- Féminin
- Masculin

Question 2 : Quel âge avez-vous ?

- < 35 ans
- 35-45 ans
- 45-55 ans
- 55-65 ans
- > 65 ans

Question 3 : Quel est votre lieu d'exercice ?

- Rural
- Semi rural
- Urbain

Question 4 : Quel est votre mode d'exercice ?

- Seul
- En maison médicale
- En pôle de santé

Question 5 : Combien d'actes faites-vous par jour (en moyenne) ?

- <20
- 20-30
- 30-40
- >40

Question 6 : Etes-vous maitre de stage universitaire ?

- Oui
- Non

Question 7 : Participez-vous à des FMC, si oui à quel rythme ?

- 1/mois
- 1/trimestre
- 1/semestre
- <1/an

2/ Généralités concernant les IPP

Question 8 : Avez-vous connaissance des recommandations actuelles (HAS 2009 et AFFSAPS 2007) sur la prescription des IPP ?

- Oui
- Non

Question 9 : A quelle fréquence êtes-vous le prescripteur initial des IPP chez vos patients ?

- Toujours
- Souvent
- Rarement
- Jamais
- Je ne sais pas

Question 10 : Si vous n'êtes pas le prescripteur initial, avez-vous des consignes de vos confrères libéraux ou hospitaliers concernant la réévaluation et le suivi ?

- Toujours
- Souvent
- Rarement
- Jamais
- Je ne sais pas

Question 11 : A quel moment de la journée prescrivez-vous les IPP ?

- Le matin
- Le midi
- Le soir
- Sans importance

Question 12 : A quel moment par rapport aux repas prescrivez-vous les IPP ?

- A jeun
- Au milieu du repas
- Juste après le repas
- A distance du repas
- Sans importance

Question 13 : Trouvez-vous difficile de faire stopper un IPP à un sujet âgé ?

- Oui
- Non

Question 14 : Si oui, à quel(s) obstacle(s) êtes-vous confronté lorsque vous arrêtez un IPP à un sujet âgé ?

- Peur de la récurrence des symptômes
- Habitude d'avoir le traitement
- Refus du patient de modifier ses traitements
- Autres :

Question 15 : Parmi les effets indésirables suivants, lesquels peuvent être attribués aux IPP ?

- Hyponatrémie
- Entérite à clostridium difficile, Jejuni et salmonelle
- Pneumopathie
- Malabsorption avec hypovitaminose B12, hypomagnésémie, carence martiale, hypocalcémie
- Risque de fracture ostéoporotique
- Néphrite interstitielle
- Augmentation du risque cardiovasculaire
- Troubles cognitifs
- Encéphalopathie hépatique
- Colite microscopique

Question 16 : Quelles sont les autorisations de mise sur le marché actuelles des IPP ?

- Ulcère gastro-duodéal
- Traitement du RGO sans œsophagite
- Œsophagite érosive par RGO
- Eradication d'Helicobacter Pylori
- Prévention des lésions induites par les AINS chez les patients à risque
- Prévention des lésions induites par les anti-agrégants plaquettaires
- Prévention des lésions induites par les anti-coagulants à dose curative
- Syndrome de Zollinger Ellison
- Prophylaxie d'ulcère de stress chez les patients en réanimation avec facteurs de risque
- Le traitement des lésions induites par l'aspirine seulement chez les patients ayant un antécédent d'hémorragie digestive

3/ Quelques cas cliniques

Question 17 : Une femme de 75 ans se présente à votre consultation avec des symptômes typiques de RGO, à raison de 2 à 3 fois par semaine, évoluant depuis 1 mois.

Que lui proposeriez-vous ?

- Consultation avec un gastro-entérologue afin de réaliser une FOGD
- IPP demi-dose pendant 4 semaines
- IPP pleine dose pendant 4 semaines
- IPP double dose pendant 4 semaines
- Traitement anti acide ou pansement gastrique à la demande en association avec l'IPP
- Traitement anti acide ou pansement gastrique seul
- Pas de traitement médicamenteux
- Réévaluation à votre consultation dans 1 semaine
- Réévaluation à votre consultation dans 4 semaines
- Je ne sais pas

Question 18 : Un homme de 87 ans vient vous voir en consultation après une FOGD réalisée en externe à votre demande dans le cadre d'une anémie. Le compte-rendu décrit des lésions d'œsophagite peptique non sévère.

Que lui proposeriez-vous ?

- IPP demi-dose pendant 4 semaines
- IPP pleine dose pendant 4 semaines
- IPP à la demande
- Traitement anti acide ou pansement gastrique à la demande en association à l'IPP
- Règle hygiéno-diététique seul
- Réévaluation à votre consultation dans 1 semaine
- Réévaluation à votre consultation dans 4 semaines
- Contrôle FOGD à 4 semaines
- Je ne sais pas

Question 19 : Une femme de 81 ans que vous avez adressé pour épigastralgie et méléna (sans déglobulisation) à un de vos confrères gastro-entérologues revient à votre consultation avec les résultats de sa FOGD.

Il a été mis en évidence un ulcère gastrique et les biopsies systématiques révèlent la présence d'un Helicobacter Pylori (pas d'étude de la sensibilité aux antibiotiques réalisée).

A / Quel(s) traitement(s) probabiliste(s) d'éradication d'Helicobacter Pylori pouvez-vous mettre en place ?

- Trithérapie pendant 10 jours
 - o IPP pleine dose : 1 comprimé matin et soir
 - o AMOXICILLINE 1gr : 1 comprimé matin et soir
 - o CLARITHROMYCINE 500 mg : 1 comprimé matin et soir
- Trithérapie pendant 10 jours
 - o IPP pleine dose : 1 comprimé matin et soir
 - o AMOXICILLINE 1gr : 1 comprimé matin et soir
 - o LEVOFLOXACINE 500 mg : 1 comprimé le matin

- Quadrithérapie bismuthée pendant 10 jours
 - o PYLERA : 3 gélules 4 fois par jour
 - o ESOMEPRAZOLE 20 mg : 1 comprimé matin et soir
- Quadrithérapie concomitante pendant 14 jours
 - o IPP pleine dose : 1 comprimé matin et soir
 - o AMOXICILLINE 1gr : 1 comprimé matin et soir
 - o CLARITHROMYCINE 500 mg : 1 comprimé matin et soir
 - o METRONIDAZOLE 500 mg : 1 comprimé matin et soir
- Autre :
- Je ne sais pas

B/ Au décours de l'éradication de l'Helicobacter Pylori, le gastro revoit le patient et poursuit le traitement par IPP mais ne précise ni la durée ni la posologie, que faites-vous ?

- IPP demi-dose 3 semaines
- IPP pleine dose 3 semaines
- IPP demi-dose 4-6 semaines
- IPP pleine dose 4-6 semaines
- IPP demi-dose 8 semaines
- IPP pleine dose 8 semaines

C/ Faut-il prévoir une endoscopie de contrôle de cet ulcère gastrique ?

- Oui
- Non

D / Chez cette même patiente, faites-vous un examen pour contrôler l'éradication d'Helicobacter Pylori ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

E / Si oui, lequel ?

- FOGD
- Test respiratoire à l'urée
- Autre :
- Je ne sais pas

F / Quelles sont les 4 bonnes conditions de réalisation d'un test respiratoire à l'urée ?

- Arrêt des antibiotiques depuis au moins 2 semaines
- Arrêt des antibiotiques depuis au moins 4 semaines
- Arrêt des IPP depuis 2 semaines
- Arrêt des IPP depuis 4 semaines
- Arrêt des antiacides depuis 24h
- Arrêt des antiacides depuis 2 semaines
- Être à jeun depuis au moins 6 heures
- Ne pas être à jeun

G / Dans le cas d'un ulcère duodénal, quels sont parmi les items suivants les facteurs de risque justifiant la poursuite des IPP au-delà de l'éradication d'Helicobacter Pylori ?

- Patient sous aspirine et/ou anticoagulant
- Ulcère duodénal révélé par une complication (sténose, ou hémorragie, ou perforation)
- Patient sous AINS au long cours
- Patient dont l'âge est supérieur à 65 ans
- Persistance de la douleur après éradication d'Helicobacter Pylori

H/ Si un facteur de risque est présent, à quelle dose et pour combien de temps prescrivez- vous les IPP ?

- IPP demi-dose 3 semaines
- IPP pleine dose 3 semaines
- IPP demi-dose 6 semaines
- IPP pleine dose 6 semaines

I/ Faut-il prévoir une endoscopie de contrôle de cet ulcère duodénal ?

- Oui
- Non

Annexe 2 : Notice d'information accompagnant le questionnaire

David DION
Interne en médecine générale

Caen, le 27/11/2020

Objet : Participation à une étude portant sur l'évaluation du niveau de connaissances des médecins généralistes concernant les **recommandations de prescription des IPP** (dernière recommandation HAS 2009 AFSAPS 2007)

Madame, Monsieur,

Étudiant en médecine générale à l'Université de Caen, je réalise ma thèse sur le **niveau de connaissances des médecins généralistes concernant les recommandations de prescriptions des IPPs**. À ce titre, je me permets de vous solliciter après avoir obtenu vos coordonnées sur le site des pages jaunes, de la sécurité sociale, afin de répondre à un bref questionnaire que vous trouverez dans ce courrier.

Si vous acceptez de participer à cette étude, je tiens à vous préciser que l'ensemble des informations recueillies seront détruites/anonymisées dans un délai de trois mois suivant la soutenance de mon projet,

Conformément au Règlement Général sur la Protection des Données EU-2016/679, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression, de limitation et de rétractation sur le traitement des données, droit que vous pouvez exercer en contactant le secrétariat de médecine générale par téléphone 02-31-56-82-21 ou par voie postale à l'adresse :

UFR Santé – Secrétariat de médecine générale
Pôle de Formation et de Recherche en Santé (PFRS)
2, rue des Rochambelles
CS 14032
14032 Caen

En cas de difficulté, vous pouvez saisir le Délégué à la Protection des Données de l'Université de Caen par téléphone au 02-31-56-50-20, par courriel à l'adresse dpo@unicaen.fr ou par voie postale à l'adresse :

Monsieur le Délégué à la Protection de Données
Bâtiment Présidence
Université de Caen Normandie
Esplanade de la Paix
CS 14032
14032 Caen

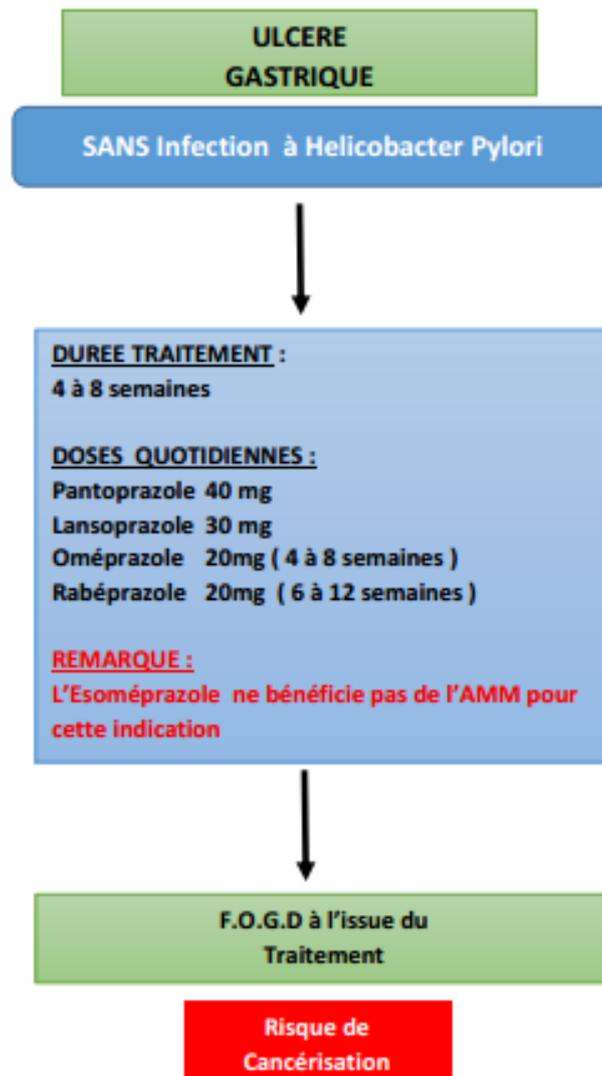
En cas de contentieux, vous avez aussi la possibilité de réaliser une réclamation auprès d'une autorité de contrôle.

Soyez assuré que je reste à votre disposition pour répondre à vos éventuelles questions concernant ma requête.

Bien cordialement

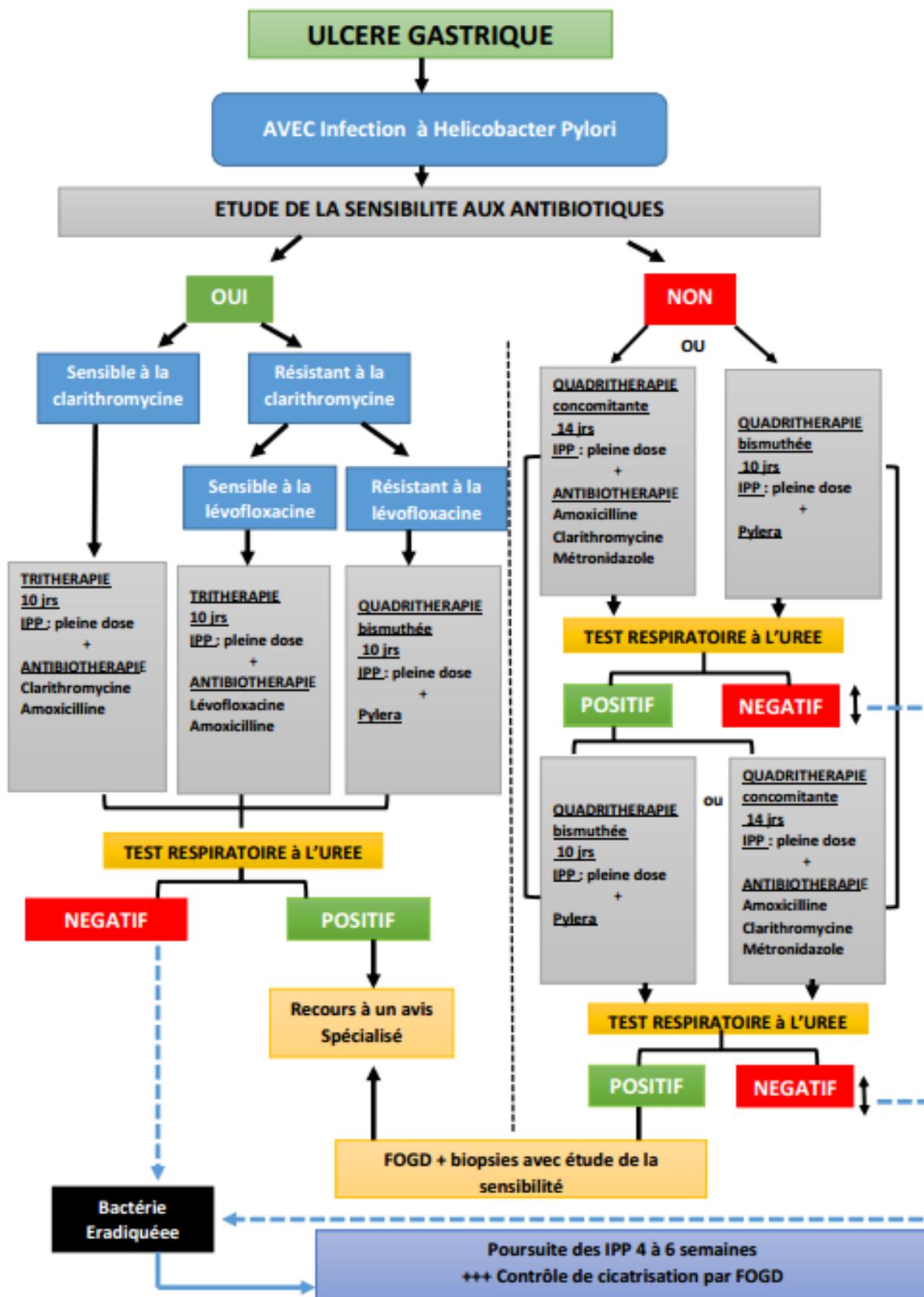
PS : Si vous souhaitez recevoir les résultats de ma thèse ainsi qu'une fiche récapitulative sur les recommandations de prescription des IPP, vous pouvez m'envoyer un mail à l'adresse suivante : _____

Annexe 3 : Fiche ulcère gastrique sans infection à Helicobacter Pylori

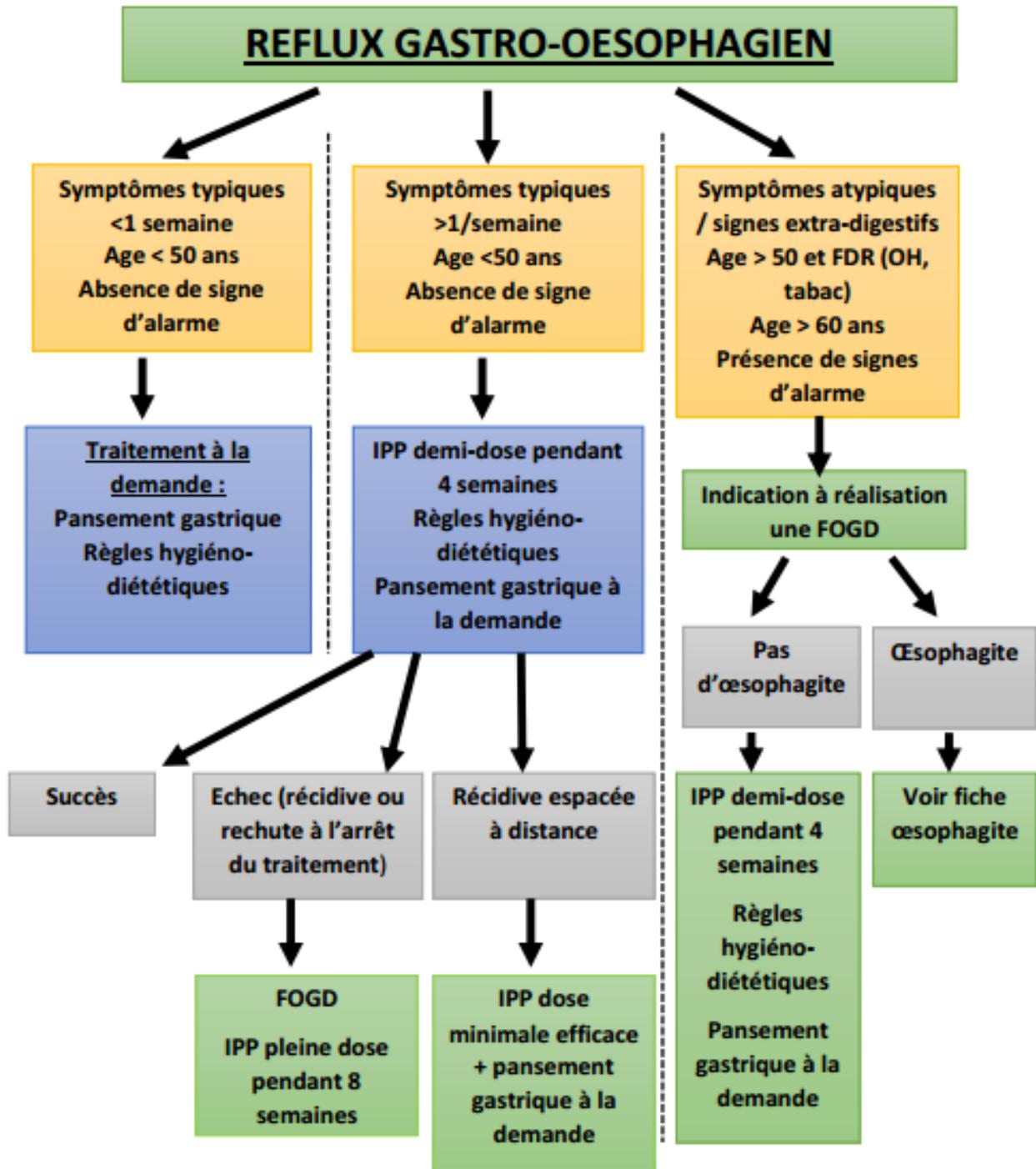


D'après la fiche de bonne pratique et de bon usage de l'OMÉDIT – Commission gériatrie (Juin 2016 – Mise à jour Mai 2017)
« LES IPP PER OS CHEZ LA PERSONNE AGÉE »

Annexe 4 : Fiche ulcère gastrique avec infection à Helicobacter Pylori



Annexe 5 : Fiche reflux gastro-œsophagien

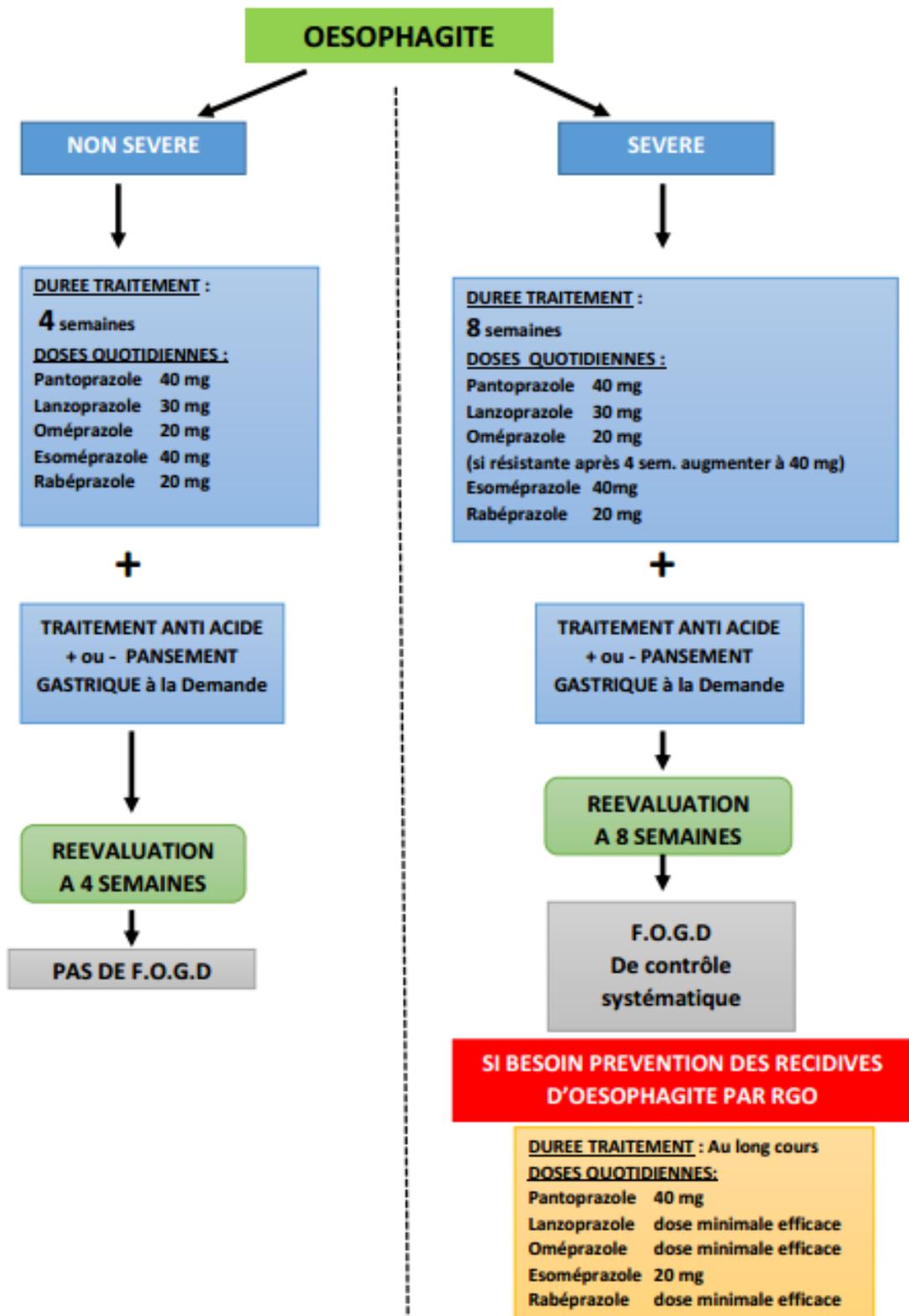


Signes d'alarmes : AEG, dysphagie, hémorragie digestive, syndrome anémique, éthylisme chronique, tabagisme

Signes extra-digestifs : ORL (laryngite, érythème margelle postérieure, otalgie, enrouement, laryngite à répétition) Pulmonaire (toux chronique, asthme, pneumopathie récidivante) Cardiaque (douleur pseudo-angineuse)

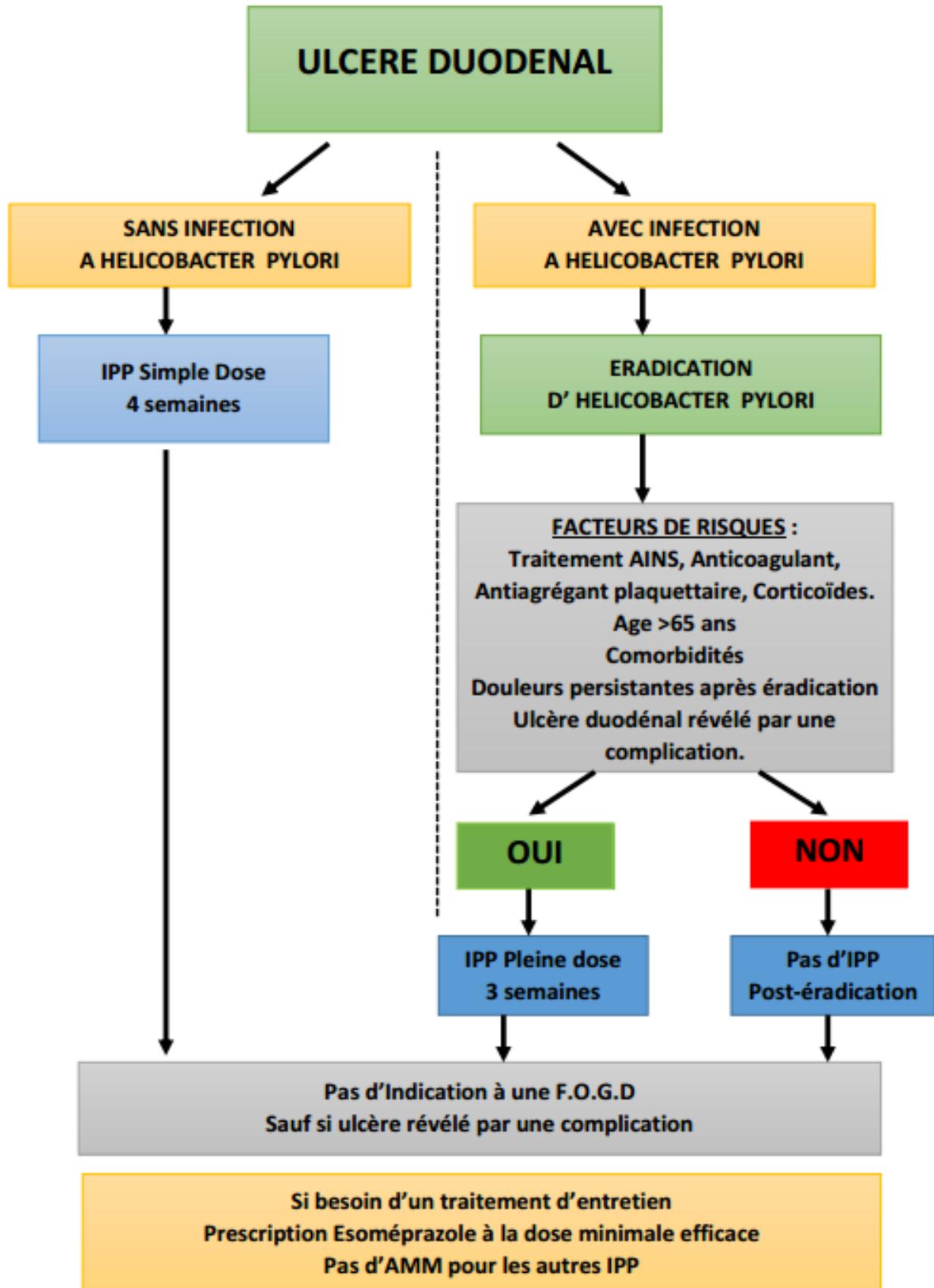
Symptômes atypiques : épigastralgie, toux, éructation, nausée, syndrome dyspeptique

Annexe 6 : Fiche œsophagite



*D'après la fiche de bonne pratique et de bon usage de l'OMÉDIT – Commission gériatrie (juin 2016 – Mise à jour Mai 2017)
« Les IPP chez les personnes âgées »*

Annexe 7 : Fiche ulcère duodéal



**INSTAURATION d'UN TRAITEMENT A.I.N.S
Chez un sujet à risques**

Patient sous AINS de plus de 65 ans, ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal, ou traité par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïdes.

**PREVENTION DES LESIONS
GASTRO-DUODENALES**

DUREE TRAITEMENT :
Jusqu'à la fin des AINS

DOSES QUOTIDIENNES :

Pantoprazole	20 mg
Lansoprazole	15 mg
Oméprazole	20mg
Esoméprazole	20mg

REMARQUE :
Le Rabéprazole ne bénéficie pas de l'AMM pour cette indication

**TRAITEMENT DES LESIONS
DUES aux A.I.N.S**

DUREE TRAITEMENT :
4 à 8 Semaines

DOSES QUOTIDIENNES :

Lansoprazole	30 mg
Oméprazole	20 mg
Esoméprazole	20mg

REMARQUE :
Le Pantoprazole et le Rabéprazole ne bénéficient pas de l'AMM pour cette indication

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de l'UFR Santé

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen de l'UFR de Santé

ANNÉE DE SOUTENANCE : 2021

NOM ET PRÉNOM DE L'AUTEUR : DION DAVID

Evaluation du niveau de connaissances des médecins généralistes concernant les recommandations de prescription des IPP chez le sujet âgé : Analyse des pratiques professionnelles

Introduction : Les prescriptions d'IPP sont fréquentes et parfois inappropriées. Les médecins généralistes, souvent primo-prescripteurs, se basent sur des recommandations de prescription de 2007 et 2009 avec des profils de sécurité remis en question depuis. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les connaissances des médecins généralistes concernant ces recommandations chez le sujet âgé et d'analyser leurs pratiques professionnelles.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle transversale portant sur un échantillon de 200 médecins généralistes du Calvados, tirés au hasard au sein d'une liste fournie par l'URML. Un questionnaire leur a été adressé par voie postale en décembre 2020.

Résultats : 50 réponses ont été obtenues. 88% des médecins ont besoin de réactualiser leurs connaissances. 9 médecins sur 10 sont les primo-prescripteurs d'IPP et ils sont 48 % à déclarer connaître les recommandations. Néanmoins on constate un overuse des IPP dans la population âgée mais également dans leurs prescriptions initiales inappropriées. Par ailleurs, seulement 14 à 36 % des médecins interrogés connaissent les effets indésirables type risque cardio-vasculaire, troubles cognitifs, néphrite interstitielle. 2/3 des médecins n'ont pas la bonne attitude thérapeutique face à une patiente souffrant de RGO sans œsophagite.

Conclusion : Cette étude montre que les connaissances des praticiens sur les recommandations de prescription des IPP et sur le profil de sécurité, sont insuffisantes. Il nous paraît primordial d'insister sur le développement professionnel continu et de diffuser à large échelle des fiches de recommandations de bon usage.

MOTS-CLES : Inhibiteur de la pompe à protons ; population âgée ; médecine générale ; iatrogénie ; recommandations ; analyse des pratiques ; fiche synthèse ; recommandations HAS ; recommandations AFFSAPS

Assessment of the level of knowledge of general practitioners regarding PPI prescription recommendations in the elderly : Analysis of professional practices

Introduction : PPI prescriptions are frequent and sometimes inappropriate. General practitioners, often first-time prescribers, rely on recommendations from 2007 and 2009 with safety profiles questioned since. In recent years, the security profile of PPIs has been questioned. The main objective of this study is to assess the knowledge of general practitioners regarding the PPIs prescribing recommendations in the elderly and to analyze their professional practices.

Methods : This is a cross-sectional observational study involving a sample of 200 general practitioners in Calvados, drawn at random from a list provided by the URML. A questionnaire was sent to them by post in December 2020.

Résultats : 50 responses were obtained. 88% of doctors need to update their knowledge. 9 out of 10 doctors are first-time PPI prescribers and 48% say they know the recommendations. However, there is an overuse of PPIs in the elderly population but also in their inappropriate initial prescriptions. In addition, only 14 to 36% of the doctors questioned know the adverse effects such as cardiovascular risk, cognitive disorders, interstitial nephritis. 2/3 of doctors do not have the right therapeutic attitude towards a patient suffering from gastroesophageal reflux without esophagitis.

Conclusion : This study shows that practitioners' knowledge of PPI prescribing recommendations and of the safety profile is insufficient. In order to limit iatrogenia and health costs, it seems essential to us to insist on continuous professional development and to widely disseminate the recommendations for good use.

KEY WORDS : Proton pump inhibitor; elderly population; general medicine; iatrogenia; recommendations; practice analysis; fact sheet; HAS recommendation; AFFSAPS recommendations