



HAL
open science

Évaluation des connaissances des patients au sujet de leur traitement par inhibiteur de la pompe à protons et identification des freins à la déprescription

Lucille Boudoux

► **To cite this version:**

Lucille Boudoux. Évaluation des connaissances des patients au sujet de leur traitement par inhibiteur de la pompe à protons et identification des freins à la déprescription. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03437139

HAL Id: dumas-03437139

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03437139v1>

Submitted on 19 Nov 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.

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine
Spécialité médecine générale

Soutenue publiquement le 23 septembre 2021

par Lucille Boudoux

2021- 127

Evaluation des connaissances des patients au sujet de
leur traitement par Inhibiteur de la Pompe à Protons et
identification des freins à la déprescription

Président du jury : Monsieur le Professeur FUMERY Mathurin

Membres du jury : Monsieur le Professeur DUHAUT Pierre

Monsieur le Docteur BENNIS Youssef

Directrice de thèse : Madame le Docteur PACCHIONI Claire

Remerciements :

Monsieur le Professeur Mathurin FUMERY
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Gastro-entérologie)

Je vous remercie de m’ avoir fait l’honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour votre disponibilité et l’intérêt porté à mon travail. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Médecine Interne)
Chef du service de Médecine interne et maladies systémiques
Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"
(D.R.I.M.E)

Je vous remercie d’ avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse malgré les conditions de dernière minute. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Youssef BENNIS
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Pharmacologie clinique

Je vous remercie d’ avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect

Madame le Docteur Claire PACCHIONI

Docteur en médecine générale

Merci d’ avoir accepté de diriger ma thèse, merci pour tes précieux conseils, ta disponibilité et ta gentillesse. Je me suis sentie soutenue tout au long de ce travail et je t’en suis reconnaissante.

1. Introduction	6
1.1. Généralités	6
1.1.1. Surprescription des inhibiteurs de la pompe à protons	6
1.1.2. Indications des IPP	6
1.1.3. Modalités d'action des IPP	8
1.1.4. Effets indésirables des IPP	9
1.1.4.1. Risque infectieux	
1.1.4.2. Cas du patient cirrhotique	
1.1.4.3. Risque osseux	
1.1.4.4. Complications rénales	
1.1.4.5. Risque de colite microscopique	
1.1.4.6. Risque néoplasique	
1.1.4.7. Complications métaboliques	
1.1.4.8. Démence et troubles neuropsychiatriques	
1.1.4.9. Interactions médicamenteuses	
1.2. Choix du sujet	14
1.2.1. Freins à la déprescription	14
1.2.2. L'effet rebond	16
1.3. Les enjeux de la déprescription des IPP	17
1.4. Hypothèses et objectifs	18
2. Matériel et méthodes	18
2.1. Type d'étude	18
2.2. Recrutement des patients	18
2.3. Questionnaire	19
2.4. Analyse des données	20
3. Résultats	20
3.1. Taux de réponse	20
3.2. Réponses aux questionnaires	20
3.2.1. Caractéristiques de la population étudiée	20
3.2.2. Caractéristiques du traitement initial	21

3.2.3. Evolution du traitement.....	24
3.2.3.1. Tentative d'arrêt du traitement	
3.2.3.2. Effets secondaires connus des patients	
3.2.4. Volonté d'arrêt du traitement par IPP conditionné par le médecin traitant.....	26
3.3. Résultats croisés.....	27
4. Discussion.....	30
4.1. Forces et faiblesses de l'étude.....	30
4.1.1. Choix du sujet.....	30
4.1.2. Représentativité de la population étudiée.....	30
4.1.3. Méthode.....	31
4.1.3.1. Diffusion du questionnaire	
4.1.3.2. Questionnaires	
4.1.3.3. Biais	
4.1.4. Forces de notre étude	33
4.2. Résultats et hypothèses	33
4.2.1. Taux de réponse	33
4.2.2. Objectif principal	33
4.2.3. Objectif secondaire	36
4.2.4. Résultats croisés commentés	37
4.2.5. Propositions pour aider les médecins généralistes à la déprescription.....	37
5. Conclusion.....	39
Bibliographie	40
Annexe 1.....	44
Annexe 2.....	45
Annexe 3.....	46
Annexe 4.....	47
Annexe 5.....	49
Annexe 6.....	50
Tableaux de résultats croisés	51

Abréviations :

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AVK : Anti-Vitamine K

BG : Brûlures Gastriques

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

ECL : Cellule EnteroChromaffine Like

FOGD : Fibroscopie Oeso-GastroDuodénale

HAS : Haute Autorité de Santé

HP : Helicobacter Pylori

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

NIA : Néphrite Interstitielle Aiguë

OE : Œsophagite

OMÉDIT : Observatoire des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations
Thérapeutiques

PAP : Pompe à Protons

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

UGD : Ulcère Gastro-Duodéal

1. Introduction :

1.1. Généralités

1.1.1. Surprescription des Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Depuis l'apparition des IPP sur le marché français en 1989, leur prescription et leur consommation ont considérablement augmentées. Ainsi la France est au deuxième rang européen de la consommation d'IPP en nombre de comprimés par an et par habitant (1). Selon le dernier rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) (2), dans 70% des cas les IPP sont prescrits hors autorisation de mise sur le marché (AMM).

Le mésusage des IPP est lié à plusieurs phénomènes largement observés au quotidien en médecine générale : l'instauration du traitement pour une indication inappropriée (principalement la prévention abusive de l'ulcère de stress), la poursuite de celui-ci sans remise en question de son bien-fondé (en particulier à la sortie de l'hôpital) et des problèmes de sevrage lors de son arrêt avec l'effet « rebond » (3).

La méconnaissance des effets secondaires des IPP, mis en évidence depuis quelques années en cas de prise prolongée, participe également à cette surprescription, selon la HAS : *« le principal risque important et établi avec un bon niveau de preuve (...) est la survenue d'infections intestinales. Des études observationnelles ont également suggéré une association possible entre la prise au long cours des IPP et une surmortalité et/ou plusieurs risques graves (surmortalité, effet cardiovasculaire, démence, effet rebond, cancer notamment), mais le lien de causalité n'est pas établi. »* (2)

1.1.2. Indications des IPP

Nous distinguons les indications avec autorisation de mise sur le marché (AMM) et les indications hors AMM décrites comme « pertinentes » par la société française de gastro-entérologie et plutôt utilisées par les spécialistes (1).

Dans le dernier rapport de la HAS (2), est rappelée la place des IPP dans la stratégie thérapeutique, conformément à l'AMM :

- Le traitement des ulcères gastro-duodénaux (UGD) : avec ou sans la présence d'*Helicobacter pylori* (HP). Le diagnostic d'UGD doit être confirmé par fibroscopie

oeso-gastro-duodénale (FOGD) et la durée d'utilisation des IPP dépend de la présence d'HP ou non.

- L'éradication d'HP en association avec une antibiothérapie adaptée.
- La prévention et le traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'UGD.

La prescription systématique d'un IPP en association aux AINS n'est justifiée que chez les patients à risque suivants: âge supérieur ou égal à 65 ans, antécédent d'ulcère gastro-duodéal ou de complication ulcéreuse ; ou l'association d'un AINS à un anti-agrégant plaquettaire (aspirine et/ou clopidogrel), un anticoagulant ou un corticoïde. La prévention par IPP doit être arrêtée en même temps que le traitement par AINS.

- Le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO: la prescription n'est justifiée que face à des symptômes évocateurs de RGO : pyrosis, brûlures gastriques post-prandiales, régurgitations acides, en complément de mesures hygiéno-diététiques et pour une durée maximale initiale de 4 semaines.

Il faut noter que les IPP ne sont pas recommandés pour le soulagement des manifestations extradiigestives isolées pouvant être liées à un RGO, telles que symptômes ORL, toux chronique, asthme ou douleurs thoraciques d'origine non cardiaque. Il n'y a pas d'intérêt à les prescrire dans ces situations, sauf en cas de RGO documenté, mais non en traitement d'épreuve ou test thérapeutique.

Il est important de préciser que selon les recommandations de l'AFSSAPS en 2007 (4), la FOGD est nécessaire avant de débiter un traitement par IPP sauf en cas de RGO typique au moins hebdomadaire chez un patient de moins de 60 ans sans signe d'alarme (amaigrissement, dysphagie, anémie) ou en cas de co-prescription avec les AINS chez les patients à risque cités ci-dessus.

Dans les indications avec AMM, nous devons également citer

- le syndrome de Zollinger-Ellison caractérisé par une maladie peptique sévère (ulcère/maladie oesophagienne) due à une hypergastrinémie secondaire à un

gastrinome entraînant une hypersécrétion gastrique acide (5). Sa prévalence reste assez rare de 1 à 9 pour 100 000 personnes.

- Le cas particulier de la prévention et du traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse. L'ésoméprazole par voie injectable puis un traitement per os est administré chez les patients atteints d'ulcères hémorragiques ayant subi un traitement endoscopique (2).

Les indications hors AMM décrites comme « pertinentes » par la société française de gastro-entérologie sont les suivantes :

- La prévention de l'ulcère de stress chez les sujets à risque : patients en réanimation et soins intensifs ayant au moins l'un des facteurs de risque suivants : intubation avec ventilation mécanique dont la durée prévisible est supérieure à 48h, présence de trouble de la coagulation (plaquettes < 50 000/mm³, INR > 1.5, TCA > 2.5N), état de choc (cardiogénique, septique ou hypovolémique), insuffisance rénale aiguë, coma neurologique.
- Prévention des lésions gastroduodénales sous corticoïdes chez les sujets à risque, selon les mêmes critères que lors de la prescription en association à un AINS.
- Traitement des manifestations atypiques du RGO.
- Effet anti-sécrétoire dans les grêles courts symptomatiques.

1.1.3. Modalités d'action des IPP

Les IPP bloquent l'action de la pompe H⁺/K⁺ ATPase (pompe à protons) (6), caractéristique de la cellule pariétale gastrique mais qui est également présente au niveau des ostéoclastes, du rein, du cerveau et du côlon (1).

La pompe à protons (PAP) est l'effecteur final de la sécrétion d'ions H⁺ du milieu intracanalair vers la lumière gastrique en échange d'ions K⁺.

Pour que l'échange ionique soit électriquement neutre, il est associé à un transport de Cl⁻ à travers un autre canal de la cellule pariétale. Ce système permet la production d'acide chlorhydrique (HCl) responsable de l'acidité du liquide gastrique (7) (annexe 2).

Après une administration orale sous forme de promédicament inactif gastro-résistant, l'IPP est absorbé au niveau de l'intestin grêle puis parvient sous forme non ionisée, via la circulation sanguine, jusqu'aux cellules pariétales gastriques.

Sa cible pharmacologique est située sur la face luminale du canalicule sécrétoire et sa transformation en forme sulfénamide active a lieu dans ce même canalicule au contact du milieu acide (lorsque le pH est proche de 2). Le canalicule sécrétoire de la cellule pariétale est le seul compartiment biologique dont le pH est suffisamment bas pour dissocier totalement les IPP.

Après activation les IPP se fixent de manière covalente, donc irréversible, aux cystéines accessibles à la forme activée de la H⁺/K⁺ ATPase, à l'origine d'une inhibition irréversible de la PAP, et donc d'une inhibition de la sécrétion d'acide chlorhydrique gastrique (8).

La reprise d'activité ATPase (H⁺, K⁺) nécessite alors la synthèse de nouvelles pompes à protons. Comme leur demi-vie de renouvellement est de l'ordre de 18 à 24 heures, une prise unique permet une inhibition de la sécrétion acide de près de 24 heures.

La durée de vie de la forme sulfénamide active libre est brève et les IPP n'ont pas ou très peu d'effet in vivo sur les PAP extra-gastriques. Enfin, les IPP sont métabolisés au niveau hépatique par le système du cytochrome P450, la plupart d'entre eux, exceptés l'ésoméprazole et le pantoprazole, étant dépendants de l'iso-enzyme CYP2C19. Leur demi-vie sanguine est d'environ 2 heures, permettant leur élimination rapide des compartiments biologiques en dehors du canalicule acide des cellules pariétales (1).

1.1.4. Effets indésirables des IPP

Les effets indésirables les plus courants des IPP sont principalement des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements, des diarrhées et des céphalées. Ils sont assez rares et concernent moins de 5% des patients. Ils surviennent surtout chez les personnes âgées. Ces événements indésirables disparaissent rapidement à l'arrêt des IPP (9).

Par ailleurs, de nombreux effets indésirables ont été répertoriés, en cas de prise prolongée des IPP :

1.1.4.1. Risque infectieux :

- Les infections gastro-intestinales :

Elles résultent de l'altération de la flore microbienne intestinale par les IPP et de la diminution de l'acidité gastrique induite de manière prolongée et qui habituellement a un effet bactéricide (1).

Selon une étude réalisée sur 30 patients atteints de RGO, auxquels un IPP a été administré pendant 3 mois consécutifs, il a été constaté une prolifération bactérienne digestive (définie par plus de 1000 bactéries/mL) chez 35% des patients avec une augmentation du pH médian (5.3) par rapport aux contrôles sous placebo (pH 3.5). La prolifération bactérienne ne s'est produite que lorsque le pH était supérieur à 3.8 (10).

La prise prolongée d'IPP a ainsi été identifiée comme un facteur de risque de colite à *Clostridium difficile* dans plusieurs études, la plus importante est celle qui a été menée à partir du *United Kingdom general practice research database* sur une base de données de plus de 3 millions de patients et qui retrouvait un risque significatif d'infection à *C.difficile* (11).

Dans de nombreuses études, la prise d'IPP est également associée à un risque augmenté d'infection à *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella* (12).

- Infections pulmonaires

Un sur-risque de pneumopathie communautaire ou nosocomiale a été mis en évidence dans une méta-analyse de 2011 (13), celle-ci ayant synthétisé les résultats de nombreuses études, parfois contradictoires à ce sujet.

Une diminution de la sécrétion acide induite par les IPP favoriserait la colonisation du tractus gastro-intestinal supérieur par des agents pathogènes issus de la cavité oro-pharyngée. Lors d'épisodes de RGO, ces bactéries pourraient contaminer les voies respiratoires et provoquer des infections pulmonaires. Il est également évoqué l'effet direct des IPP sur les leucocytes avec altération de leur fonctionnalité (12).

1.1.4.2. Cas du patient cirrhotique

Les IPP sont fortement suspectés de favoriser les infections du liquide d'ascite chez le patient cirrhotique en augmentant la pullulation bactérienne au niveau de l'intestin grêle, ainsi que la survenue d'une première infection de l'appareil digestif, de l'appareil respiratoire, des voies urinaires et de la peau et des tissus mous (1)

Les IPP ont été identifiés comme un facteur de risque d'encéphalopathie hépatique, dose dépendant, chez le patient cirrhotique dans une étude de cohorte réalisée à Taïwan, probablement en lien avec la favorisation de la translocation bactérienne par les IPP (14).

Chez les patients cirrhotiques, l'utilisation des IPP doit donc être limitée aux indications strictes et dont le bénéfice a été prouvé (15).

1.1.4.3. Risque osseux (12)

Les études sont discordantes à ce sujet, certaines rapportent un sur-risque de fracture du col fémoral et de fracture vertébrale chez les patients sous IPP au long cours, qui pourrait être dû à la diminution de l'absorption du calcium du fait de l'hypochlorydrie. Celle-ci empêcherait l'ionisation du calcium à partir des sels de calcium qui est une étape fondamentale de son absorption (16).

L'hypochlorydrie étant également responsable d'une hypergastrinémie et d'une diminution de l'absorption de la vitamine B12, eux-mêmes responsables d'une diminution de la résistance et de la densité osseuses.

La discordance entre les études à ce sujet serait liée aux patients inclus, le sur-risque est établi chez les patients présentant déjà des facteurs de risque de fragilité osseuse.

1.1.4.4. Complications rénales

- La néphrite interstitielle aiguë (NIA) est responsable d'environ 15% des cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA), elle est d'origine médicamenteuse dans plus de 2/3 des cas (17).

Quelques cas de NIA rapportés aux IPP (60 cas dans cette étude de 2007) ont été répertoriés au niveau mondial, ce qui en fait une complication rare. Ces cas concernaient plutôt des patients âgés et polyopathologiques.

Cette étude n'a pas permis d'établir une relation causale certaine mais il semble y avoir tout de même une faible prévalence entre l'utilisation des IPP et le développement d'une NIA. La sévérité de l'IRA est moindre, avec des symptômes moins marqués qu'avec les autres étiologies, ce qui peut expliquer qu'elle soit sous-diagnostiquée dans ce contexte. On peut également supposer que la méconnaissance de ces effets secondaires et l'explosion de l'utilisation des IPP puissent augmenter l'incidence de ce type de complication rénale.

- L'insuffisance rénale chronique (IRC) est également une conséquence suspectée de la prise d'IPP au long cours, ainsi dans une étude de cohorte comparant des patients sous IPP et des patients sous anti-histaminiques H2 pendant 5 ans, il a été mis en évidence un risque significatif de développer une IRC avec diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) d'au moins 30% et la progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale (18).

1.1.4.5. Risque de colite microscopique

La colite microscopique se manifeste par des diarrhées chroniques aqueuses et non sanglantes. Le diagnostic se fait sur des biopsies réalisées pendant une coloscopie. Plusieurs médicaments sont fortement suspectés dans la survenue de cette maladie, dont les IPP (19). Ainsi tout IPP introduit dans les 6 mois précédant la survenue d'une colite microscopique doit être incriminé, l'arrêt du médicament permettant une rapide amélioration des symptômes (1).

1.1.4.6. Risque néoplasique

L'hypergastrinémie prolongée induite par la prise d'IPP sur le long terme entraînerait une hyperplasie accrue des cellules Enterochromaffine Like (ECL) (20) qui prédisposerait aux néoplasies gastriques. Dans une revue de littérature réalisée à partir de la base de données PubMed, sur les articles datant des 5

dernières années (21), plusieurs études identifiaient l'utilisation chronique d'IPP comme un facteur de risque de survenue de cancer gastrique, ce risque augmentait avec la durée d'exposition.

1.1.4.7. Complications métaboliques (1)

L'hypochloridrie induite par les IPP est suspectée d'être à l'origine de :

- une diminution de l'absorption du fer
- la non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses à l'origine d'un déficit en vitamine B12
- une hypomagnésémie induite par l'altération de l'absorption intestinale active du magnésium

En pratique il n'y a pas de recommandations claires concernant ces malabsorptions, les études étant toujours en cours, il est toutefois recommandé d'être attentif et il est suggéré, chez les patients sous IPP au long cours : de doser la vitamine B12 en particulier en cas de troubles neurologiques, cognitifs et hématologiques ; de contrôler annuellement la magnésémie plus particulièrement chez les sujets de plus de 65 ans et/ou sous traitement hypomagnésémiant (digoxine, diurétiques).

1.1.4.8. Démence et troubles neuropsychiatriques (1)

Des expériences réalisées chez les souris montrent que les IPP qui traversent la barrière hémato-méningée bloquent les pompes à protons qui ont pour fonction de détruire les plaques de protéine amyloïde b et dont l'efficacité est maximale en milieu acide. L'accumulation cérébrale de protéine amyloïde b en plaques séniles est l'un des principaux facteurs de la démence.

Certaines études rétrospectives ont retrouvé un risque accru de développer une démence chez les patients sous IPP.

1.1.4.9. Interactions médicamenteuses (22)

En étudiant le métabolisme des IPP, de nombreuses interactions médicamenteuses sont à prévoir même si les études pharmacocinétiques sont peu concordantes à l'heure actuelle, peut-

être en lien avec les variations patient-dépendantes et l'effet inhibiteur de l'oméprazole qui reste assez faible. Nous pouvons citer :

- Certains IPP inhibent l'isoenzyme CYP 2C19 qui intervient dans la transformation du clopidogrel en métabolite actif, ce qui entraîne un risque accru de sous-dosage, majorant donc le risque thrombotique (23). Par ailleurs ils exposent également à l'accumulation de médicaments tels que les AVK, le diazépam, l'escitalopram, la phénytoïne, ... qui sont métabolisés par cette même isoenzyme.
- Certains antirétroviraux (diminution de leur biodisponibilité par l'oméprazole).
- Diminution de l'absorption digestive de certains médicaments tels que : les antifongiques azolés, certains antitumoraux, des anti-infectieux (cefprozime, ...), etc
- Diminution de la concentration plasmatique de clozapine et augmentation de celle du méthotrexate par l'oméprazole.
- Augmentation des effets dose-dépendants de certains médicaments : des antiépileptiques, la colchicine, le modazolam, certains immunodépresseurs, ... par inhibition de l'isoenzyme CYP 3A4 par l'oméprazole et le lansoprazole.
- Les IPP augmentent la digoxinémie et les concentrations plasmatiques de raltégravir et de saquinavir par augmentation de leur absorption digestive.

1.2. Choix du sujet

1.2.1. Freins à la déprescription

Il existe de multiples freins à la déprescription des médicaments en médecine générale, on distingue principalement les freins liés au praticien et les freins liés au patient.

- Concernant les facteurs liés au médecin, plusieurs paramètres ont déjà été mis en évidence : (24)
 - Le manque de temps : en effet la déprescription demande beaucoup plus de temps (réflexion, décision puis explication, information et négociation avec le patient) que la durée moyenne d'une consultation de médecine générale, d'autant que les patients consultent pour un autre motif.
 - L'obstacle déontologique si le médecin traitant n'est pas le prescripteur initial du traitement, son arrêt pourrait être vécu comme un manquement déontologique et devrait en théorie, être décidé en concertation avec le prescripteur initial.

- La crainte d'une décompensation de la pathologie traitée ou d'un rebond des symptômes.
- Le risque de rupture de la relation de confiance avec le patient avec l'idée que déprescrire remet en cause le statut de « malade » du patient.
- Le manque de formation sur la déprescription et l'absence de recommandations de déprescription.
- Le manque de formation ou de connaissances pharmacologiques sur la pathologie ou le traitement en cours.

Par ailleurs, dans une autre étude réalisée sur 171 médecins généralistes (25), outre les précédents facteurs évoqués, le moment de la consultation (moment de la journée ou de la semaine) a été identifié comme un facteur influençant la décision thérapeutique par 66.1% d'entre eux : ainsi les consultations du matin ou du début de semaine sont plus favorables à la déprescription, probablement en lien avec le fait que le médecin a l'esprit plus « reposé ».

Concernant les IPP, de manière plus spécifique, il n'apparaît pas comme le médicament à déprescrire en priorité (26), la confiance envers cette classe médicamenteuse et le service médical rendu par les IPP sont largement mis en avant et les effets indésirables peu objectivés en médecine générale.

- Concernant la déprescription en général, des freins liés aux patients ont également été identifiés :

Lorsque les patients sont interrogés (27), ceux-ci expriment la peur de l'altération de leur qualité de vie, de la récurrence des symptômes ou d'un syndrome de sevrage. La prise d'un traitement depuis plusieurs mois/années devient un rituel qu'il est difficile de modifier. De plus, les patients ont la sensation que se voir déprescrire un médicament c'est « perdre son statut de malade, la prescription écrite certifie la maladie ». Prendre un médicament « rassure » le patient quant au contrôle de sa maladie.

Nous pouvons également évoquer la pression induite par l'entourage ou les médias qui jugent de la nécessité de tel ou tel traitement.

Plus spécifiquement, concernant les IPP (26), les patients les assimilent à un simple « protecteur gastrique ».

Nous pouvons supposer que leur efficacité, l'absence d'effets secondaires à court terme et la méconnaissance des effets secondaires à long terme participent aux difficultés de déprescription.

1.2.2. L'effet rebond

Après quelques semaines de traitement, l'arrêt d'un IPP expose à un rebond d'acidité gastrique. Celui-ci serait proportionnel à la durée d'exposition aux médicaments et s'estomperait sur plusieurs semaines. L'effet rebond provoque des symptômes de sevrage type douleur ou inconfort épigastrique, pyrosis, régurgitations. Il résulterait de plusieurs facteurs dont l'hypergastrinémie secondaire à l'hypochlorhydrie chronique induite par l'IPP, à l'origine d'une augmentation de la densité des cellules pariétales et des cellules ECL et d'une « up régulation » (1).

Certaines études contestent son existence, ainsi dans la revue de littérature (28) qui incluait 10 études avec mesure de l'acidité avant et après traitement par IPP, 5 études concluent à un effet rebond et 5 concluent à son absence. Nous pouvons citer 2 études avec un haut niveau de preuve qui retrouvent cet effet rebond de manière significative :

- Etude de Niklasson et al (29) randomisée, effectuée sur 48 patients, qui a étudié l'apparition de symptômes de dyspepsie, le taux plasmatique de gastrine et le taux sérique de chromogranine A avant, pendant et après traitement. Cette étude met en évidence une dyspepsie chez 44% des patients du groupe ayant pris du pantoprazole pendant 4 semaines. Ces symptômes sont en rapport avec le taux de gastrine, ce qui suggère un lien avec un rebond d'acidité.
- Etude de Reimer et al (30) effectuée sur 120 volontaires sains, asymptomatiques, qui met en évidence une augmentation de la gastrine de manière significative pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement (qui avait duré 8 semaines), en corrélation avec la récurrence des symptômes des patients. 44% des sujets ayant reçu les IPP présentaient les symptômes d'un effet rebond contre 10% dans le groupe placebo. Ainsi, les études réalisées sur des volontaires sains mettent en évidence la dépendance induite par les IPP, un besoin de poursuivre le traitement est créé alors que ces patients n'avaient pas de symptôme de reflux auparavant. (31)

La description de l'effet rebond lié aux IPP n'est pas récente puisque, dès 1999 avec une étude de Gillen, cet effet rebond était mis en évidence : celle-ci retrouvait une augmentation de 50% de la sécrétion acide (augmentation de la gastrine plasmatique, du pH intragastrique) chez 9 patients quatorze jours après l'arrêt d'un traitement de 3 mois par oméprazole (32).

Les arguments mis en avant par les études contestant l'effet rebond sont l'apparition de symptômes de reflux après l'arrêt du « traitement » chez certains patients du groupe placebo, le manque d'homogénéité des populations, la description de l'effet qui n'est pas identique à l'effet initial, la non significativité statistique des résultats.

1.3. Les enjeux de la déprescription des IPP

- Il paraît nécessaire de préciser que le mot « déprescription » n'existe pas encore dans le dictionnaire français (7), et qu'il n'y a pas de consensus en France sur la définition de ce terme au sein du corps médical, cela est assez significatif de sa non-utilisation dans la pratique courante.

En Belgique, ainsi que dans de nombreux autres pays, la déprescription semble se développer, en particulier chez le patient âgé pour qui il est nécessaire de diminuer le nombre et la quantité de médicaments. Ainsi dans cette revue médicale belge (33), la déprescription est définie comme « le processus d'arrêt, de diminution ou de conversion d'une médication inappropriée, supervisé par un professionnel de santé (...) dans le but d'améliorer la santé et de réduire les coûts. »

- En effet l'impact économique est également une raison motivant la déprescription en général et celle des IPP en particulier. En France, « le montant de la dépense remboursable en ville liée aux IPP s'élève à 378 millions d'euros en 2018 » (34), c'est pourquoi la Direction de la Sécurité Sociale (DSS) a saisi la Commission de Transparence de la HAS en 2019 afin de réévaluer le service médical rendu des IPP « dans un contexte d'usage massif avec mésusage : 16 millions de patients sont actuellement traités par IPP en France avec une progression du volume de consommation de 13% sur les 5 dernières années ».

- Les effets indésirables graves des IPP restent rares, cependant la surprescription de ces médicaments ces dernières années peut faire émerger ces complications de manière beaucoup plus significative (12). Des signaux d’alarme sont lancés depuis plusieurs années afin de revoir le bon usage de ces médicaments (35).
Dans la revue Prescrire, un article datant de 2018 se basant sur une étude de cohorte réalisée aux Etats-Unis sur 350 000 patients a démontré un sur-risque de mortalité en lien avec la prise des IPP (par rapport à des patients sous antihistaminique H2) (36).

1.4. Hypothèses et objectifs

A travers ce travail, l’objectif principal est de mettre en évidence les réticences des patients à la déprescription de leur traitement par IPP. Nous supposons que le manque d’informations des patients au sujet des IPP participe grandement aux limites de la déprescription et qu’il est le reflet des connaissances des médecins généralistes. Par ailleurs, la notion d’effet rebond à l’arrêt du traitement par IPP comme frein à l’arrêt de cette classe médicamenteuse est une de nos hypothèses principales.

L’objectif secondaire est de proposer des pistes d’aide à la déprescription pour les médecins généralistes à travers les outils existants.

2. Matériel et méthode

2.1.Type d’étude

Cette étude est une étude quantitative, observationnelle descriptive de type enquête transversale.

2.2.Recrutement des patients

Les patients ont été recrutés parmi la patientèle de 50 médecins du département de l’Oise. Nous avons sélectionné une zone de l’Oise, définie comme l’ « Oise centrale », en nous basant sur une sectorisation de l’éducation nationale en « bassins d’Education et de Formation » (annexe 3).

Nous avons recensé les différentes villes de l'Oise centrale, puis l'ensemble des médecins exerçant dans ces villes grâce aux pages jaunes. 180 médecins généralistes ont été recensés de cette façon. Parmi ces médecins, 50 ont été tirés au sort via un programme informatique de tirage au sort aléatoire.

Le principe était d'envoyer par courrier à ces médecins 10 questionnaires à faire remplir par leurs patients sous IPP depuis au moins 3 mois. Le questionnaire était à remettre aux patients concernés afin qu'ils le remplissent en salle d'attente et le rendent au médecin ou à l'agent d'accueil/ secrétaire avant leur départ du cabinet. Dans le courrier, étaient joints une fiche explicative et une enveloppe pré-timbrée et déjà adressée pour nous retourner les questionnaires.

Les 50 médecins tirés au sort ont été contactés par téléphone afin de prévenir de l'envoi des questionnaires et de fournir les explications ci-dessus.

Les appels téléphoniques ont permis d'écarter de la liste les médecins ceux qui n'étaient en réalité pas médecins généralistes mais référencés comme tels dans les pages jaunes, et ceux qui avaient cessé leur activité. Ce fut le cas de 6 médecins sur 50, les questionnaires ont donc finalement été envoyés à 44 médecins généralistes.

2.3. Questionnaire (annexe 4)

Le questionnaire a été distribué par les médecins généralistes aux patients sous IPP depuis au moins 3 mois, ils sont complètement anonymes.

Le nom de la molécule prise par le patient devait être noté par le médecin en haut du questionnaire afin que le patient sache bien sur quel médicament il est interrogé.

Le questionnaire comporte 13 questions. Les deux premières questions indiquent le sexe et l'âge du patient, la troisième depuis combien de temps il prend ce médicament.

Quatre questions portent sur les circonstances de la 1^{ère} prescription de l'IPP (par qui, à la suite d'une hospitalisation ou non, pour quel motif, pour quelle durée). Trois questions portent sur les effets secondaires des IPP : le patient les connaît-il, l'en a-t-on informé et connaît-il l'effet rebond.

Il a également été demandé au patient si un arrêt des IPP a déjà été tenté et avec quel résultat. Enfin nous interrogeons le patient sur l'acceptation d'un arrêt si toutes les modalités et informations lui étaient données.

2.4. Analyse des données

L'analyse des données est faite par le logiciel Excel et le logiciel BiostaTGV.

La bibliographie a été réalisée avec le logiciel Zotero.

3. Résultats

3.1. Taux de réponse

Au total, 440 questionnaires ont été envoyés : 44 médecins recrutés à qui nous avons envoyé 10 questionnaires chacun.

Sur les 44 médecins, 20 ont renvoyé leur enveloppe réponse soit 45.5%. Dix de ces enveloppes ne contenaient pas la totalité des questionnaires.

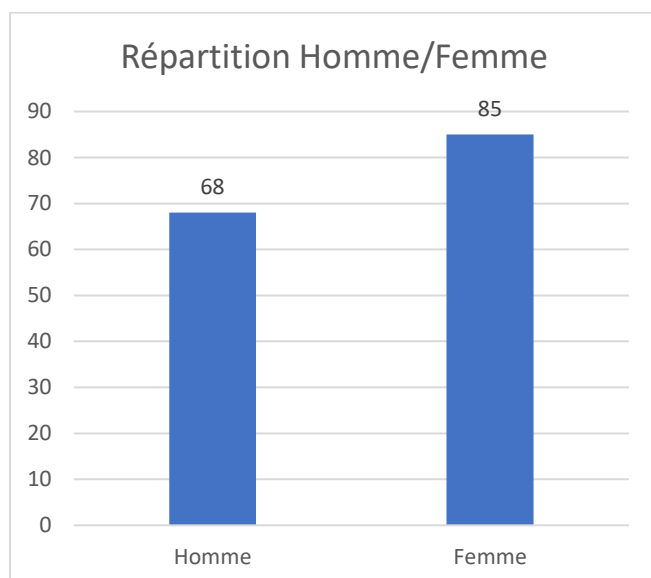
Au total, 153 questionnaires ont été récoltés sur les 440 envoyés soit 34.8%.

3.2. Réponses aux questionnaires

3.2.1. Caractéristiques de la population étudiée

- Sexe

Sur les 153 patients interrogés, on retrouve 85 femmes soit 55.6% de l'échantillon et 68 hommes soit 44.4%.



- Âge

Les plus de 70 ans regroupent 34% des patients de l'échantillon, la tranche d'âge des 60-70 ans représente quant à elle 33.3% de la population.

Les moins de 50 ans et les 50-60 ans réunissent respectivement 17.6% et 15% des patients.

AGE		%
Moins de 50 ans	27	17,6
50 - 60 ans	23	15,0
60 - 70 ans	51	33,3
Plus de 70 ans	52	34,0
Total	153	100

3.2.2. Caractéristiques du traitement initial

- Ancienneté du traitement

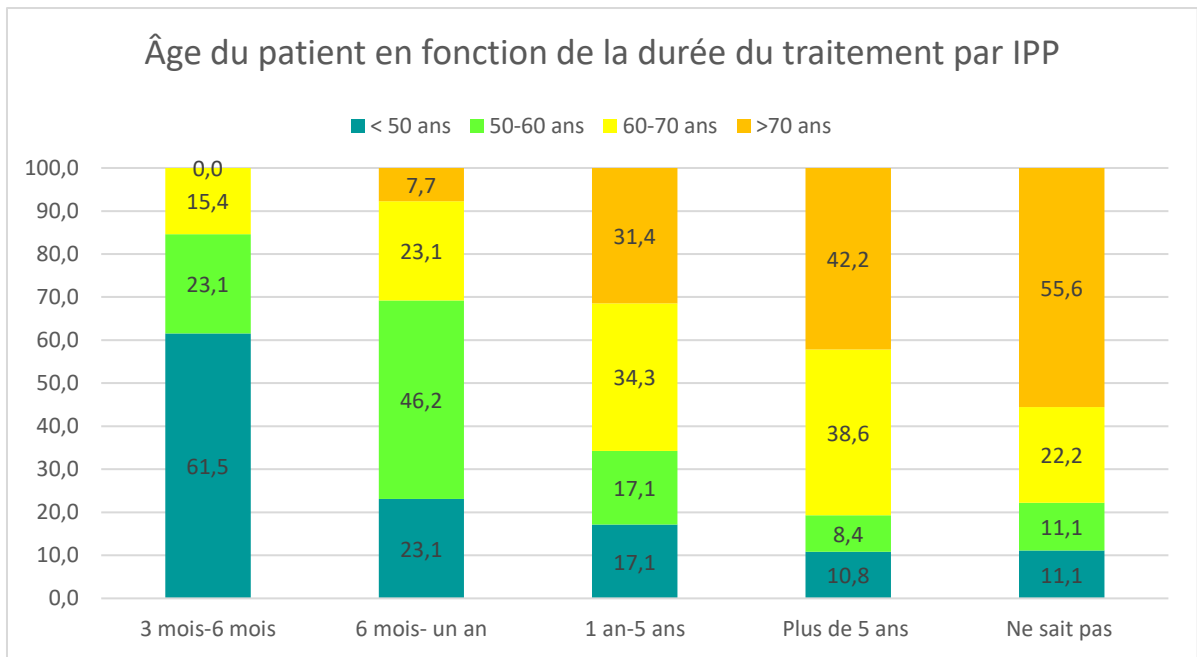
Durée		%
3 mois-6 mois	13	8,5
6 mois- un an	13	8,5
un an- 5 ans	35	22,9
Plus de 5 ans	83	54,2
Ne sait pas	9	5,9
Total	153	100

Comme vu sur le tableau ci-dessus, 54.2% des patients interrogés prennent leur traitement par IPP depuis plus de 5 ans ; 22.9% le prennent depuis une durée de un à 5 ans.

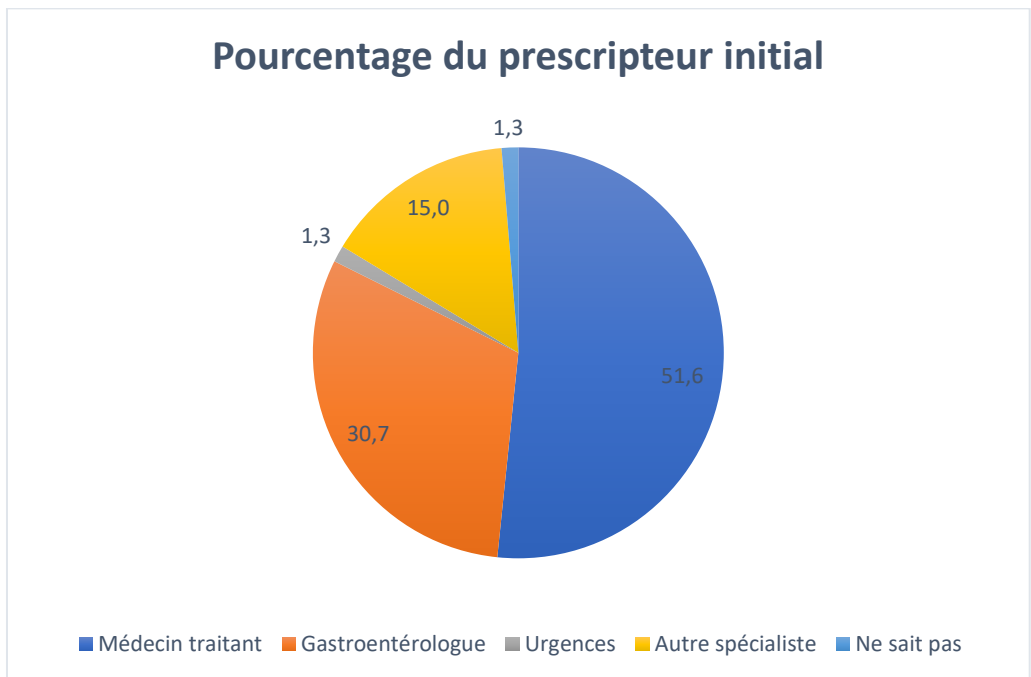
Les tranches de durée de 3 à 6 mois et de 6 mois à un an regroupent chacune 8.5% des patients.

5.9% des interrogés ont quant à eux répondu ne pas savoir depuis combien de temps ils sont sous IPP.

Ci-dessous, la répartition de chaque catégorie d'âge selon la durée de traitement : parmi les patients prenant leur traitement par IPP depuis plus de 5 ans, 42.2% ont plus de 70 ans, parmi les patients sous IPP depuis 3 à 6 mois, 61.5% ont moins de 50 ans.



- Prescripteur initial :** Selon les réponses des patients, le traitement par IPP a été initié par le médecin traitant dans 51.6% des cas (n=79), vient ensuite le gastro-entérologue avec 30.7% (n=47) des prescriptions initiales puis les autres spécialistes qui représentent 15% de l'initiation du traitement des patients interrogés (n=23). A noter que 1.3% de l'échantillon (n=2) ont reçu leur première prescription d'IPP aux urgences et que 1.3% des interrogés (n=2 également) ont répondu « ne sait pas ».



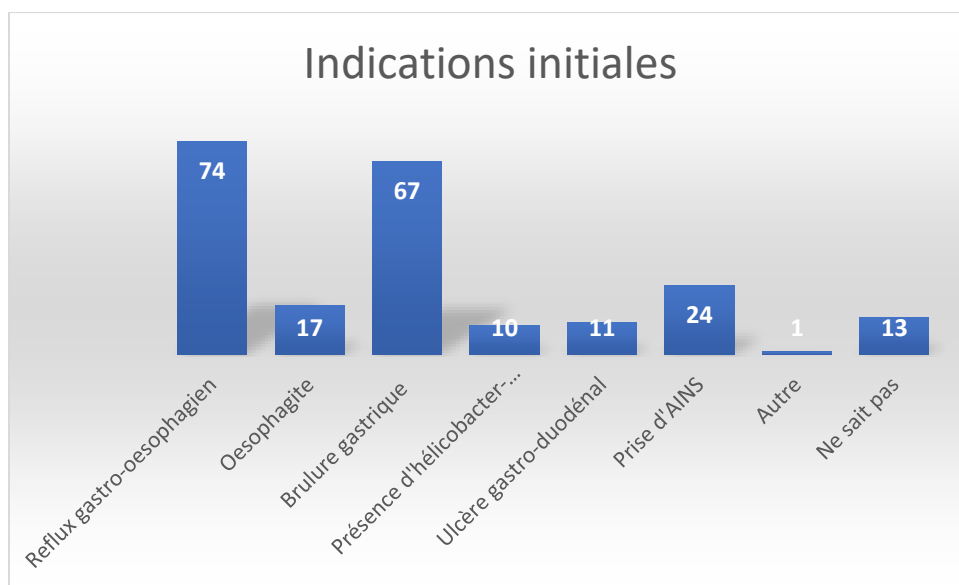
- Suite à une hospitalisation ou en ambulatoire

Prescription suite à une hospitalisation		%
Non	121	79,1
Oui	27	17,6
Ne sait pas	5	3,3
Total	153	100,0

79.1% des patients ont répondu que leur traitement par IPP n'avait pas débuté suite à une hospitalisation, 17.6% qu'au contraire cela avait été le cas.

3.3% ont répondu ne pas connaître cette information.

- Indication initiale du traitement par IPP



Comme vu sur le tableau ci-dessus : 74 patients ont notifié un RGO comme étiologie soit 48.4% des interrogés, 67 des brûlures gastriques (BG) soit 43.8%.

On retrouve ensuite la prise d'AINS chez 24 patients (15.7%), l'œsophagite (OE) notifiée par 17 patients (11.1%), l'ulcère gastro-duodéal par 11 patients (7.2%), la présence d'Helicobacter pylori par 10 patients (6.5%).

Treize patients ont répondu qu'ils ne connaissaient pas l'indication initiale de leur traitement soit 8.5% de l'échantillon. Un patient (soit 0.7%) a coché « autre indication » en précisant « Infarctus du myocarde ».

49 patients (sur 153) soit 31.8% de l'échantillon interrogé ont donné plusieurs réponses. Dans le détail :

- 22 patients ont associé un RGO et des BG ; en plus de ces 22 patients, 13 patients ont également associé RGO et BG en y ajoutant une indication supplémentaire : l'OE

(n=5), l'UGD (n=1), l'HP (n=2), les AINS (n=3) et 2 d'entre eux y ont associé 2 indications supplémentaires : OE et HP (n=1), UGD et HP (n=1).

- L'OE a été associée (en plus des cas cités ci-dessus) par 2 patients aux BG et par un patient à l'HP. Un patient l'a également associée avec ces 2 indications : l'HP et les BG.
- La prise d'AINS a été associée avec le RGO par 3 patients et avec les brûlures gastriques par 2 patients.
- L'UGD a été associée aux brûlures gastriques par 2 patients et au RGO par un patient.
- Le RGO et l'HP ont été associés par un patient.

- Durée initialement prévue du traitement :

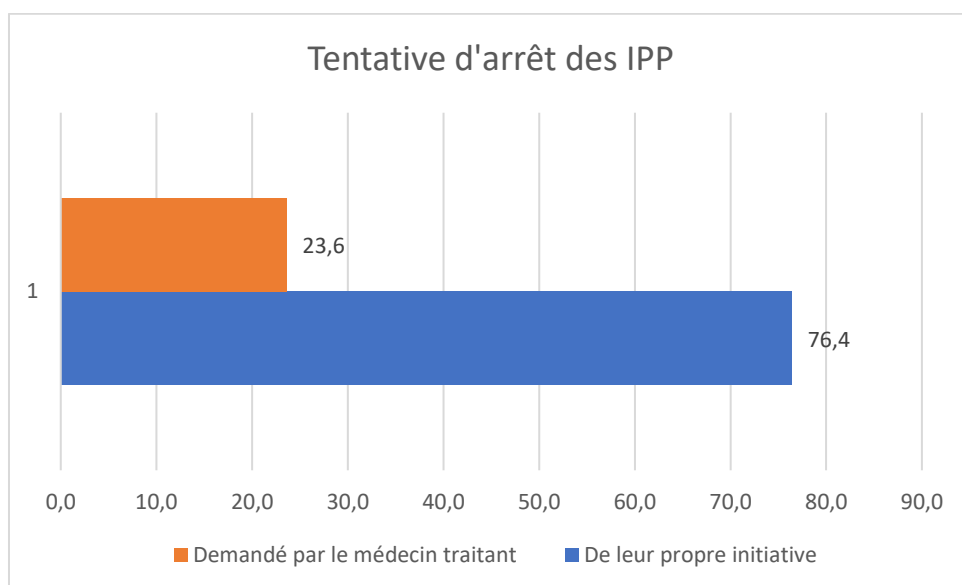
A la question « connaissez-vous la durée initiale prévue pour ce traitement », 128 patients (sur 153) ont répondu « non » soit 83.7% de l'échantillon. 25 patients affirment connaître cette durée (16.3% de la population étudiée).

3.2.3. Evolution du traitement

3.2.3.1. Tentative d'arrêt du traitement

Tentative d'arrêt		%
Oui	72	47,1
Non	81	52,9
Total	153	100

Sur les 72 patients ayant déjà tenté d'arrêter leur traitement par IPP, 76.4% (n=55) l'ont fait de leur propre initiative, 23.6% (n=17) l'ont fait sur demande de leur médecin traitant.



Sur les 72 patients ayant tenté d'arrêter leur traitement par IPP, 83.3% ont présenté une récurrence des symptômes (n=60). Onze patients n'ont pas rencontré de problème particulier à l'arrêt du médicament soit 15.3 % de ces 72 patients et un patient n'a pas répondu à cette question.

Ont tenté d'arrêter les IPP		%	Récurrences des symptômes	%	Pas de récurrence	Non réponse
De leur propre initiative	55	76,4	47	85,5	7	1
Sur demande du médecin traitant	17	23,6	13	76,5	4	0
Total	72	100	60	83,3	11	1

Parmi les patients qui avaient arrêté de leur propre initiative, 85,5% ont présenté une récurrence des symptômes contre 76.5% lorsque l'arrêt avait été encouragé par le médecin traitant.

3.2.3.2.Effets secondaires connus des patients

- Une question a été posée aux patients sur leur connaissance des effets secondaires des IPP. Si la réponse était oui, ils devaient inscrire quels étaient ces effets secondaires selon eux.

134 patients ont répondu ne pas savoir quels sont ces effets secondaires soit 87.6% de l'échantillon.

Parmi les patients qui ont inscrit une réponse (19 patients soit 12.4% de la population) :

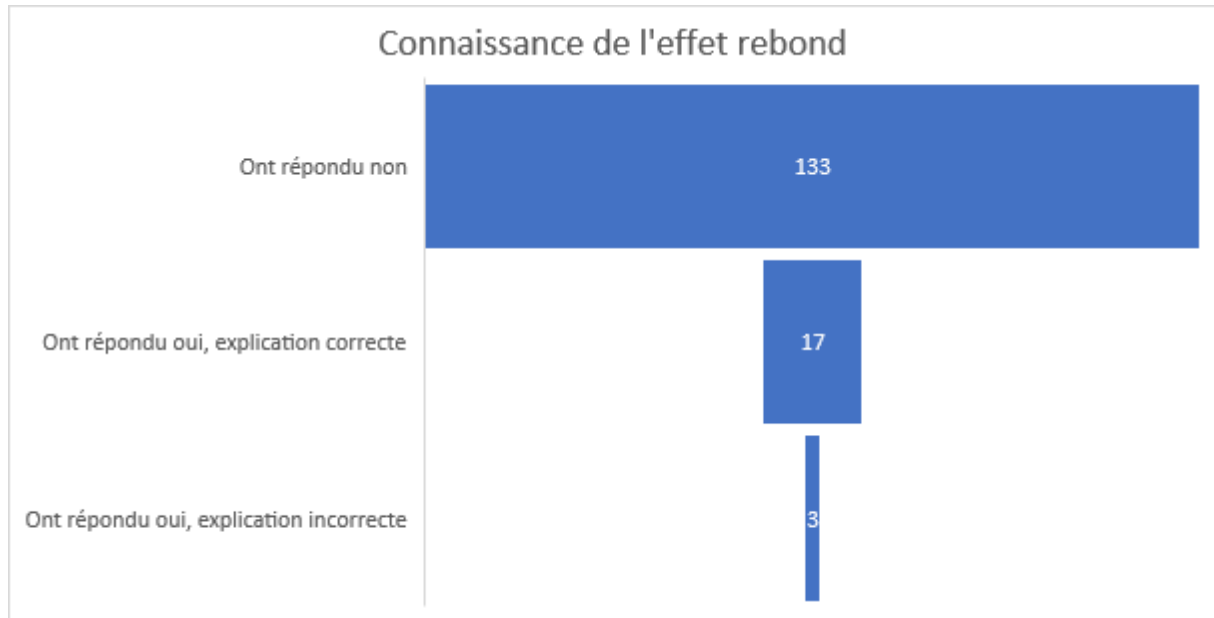
- 9 d'entre eux (5.8% de la population totale) ont répondu « aucun »
- 3 ont notifié une « sécheresse buccale »
- 2 un « problème rénal »
- Un patient a écrit « ostéoporose et polype gastrique »
- Un patient « vertige, perte de cheveux, prise de poids, vomissement »
- Un patient « trouble digestif, risque infectieux »
- Un patient « polype estomac »
- Un patient « atteinte hépatique »

- Information par le médecin sur les effets secondaires

Patient informé des effets secondaires		%
Non	128	83,7
Oui	25	16,34
Total	153	100

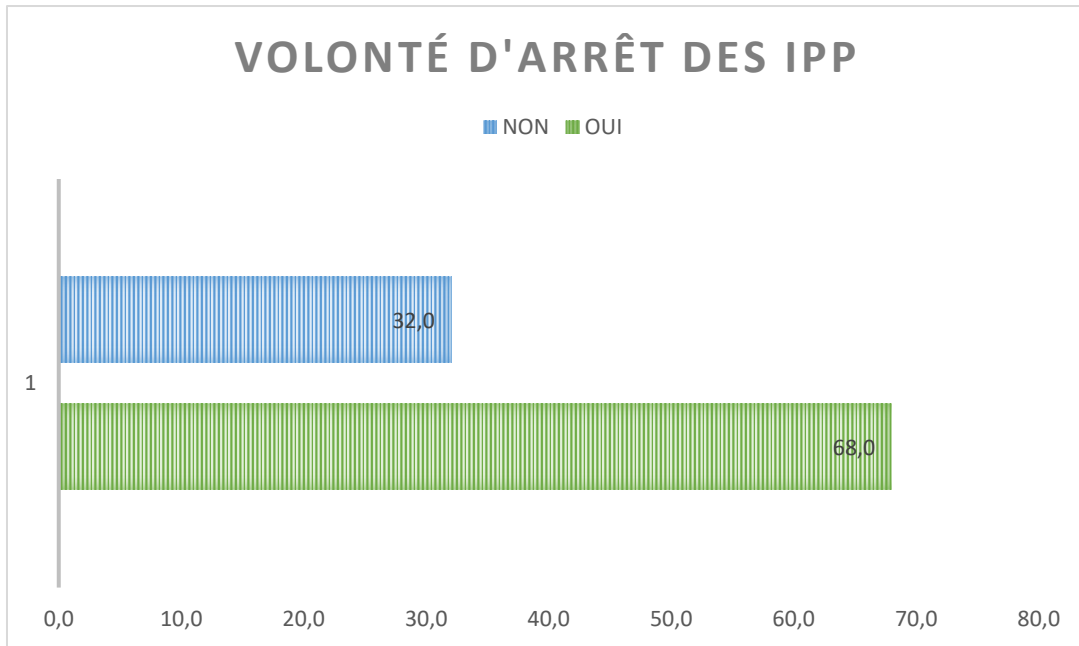
83,7% des patients de l'échantillon affirment ne pas avoir reçu d'information concernant les effets secondaires des IPP.

- Concernant l'effet rebond, 133 patients (86.9%) ne savent pas de quoi il s'agit et le notifient. 20 patients (13.1%) ont affirmé savoir de quoi il s'agissait et 17 (11.1%) parmi eux ont donné la bonne définition, 3 patients (2%) ont répondu oui mais avec une définition erronée.



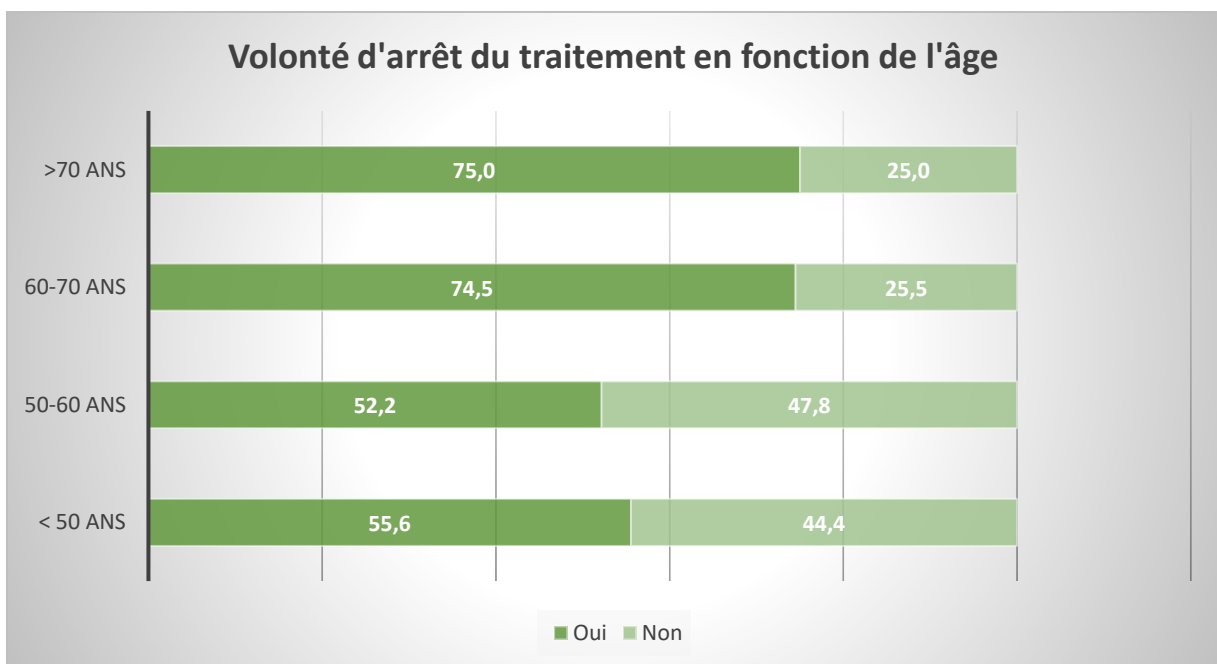
3.2.4. Volonté d'arrêt du traitement par IPP conditionné par le médecin traitant

Les patients ont été interrogés sur la possibilité d'arrêter ce traitement par IPP si les conditions étaient favorables: médicament n'étant plus indiqué dans leur cas, explications données par le médecin traitant sur les effets secondaires sur le long terme, sensibilisation à l'effet rebond ; 49 patients (soit 32% de la population) refuseraient l'arrêt des IPP malgré cela contre 104 qui accepteraient (68% des patients interrogés).



3.3. Résultats croisés

- Volonté d'arrêter le traitement par IPP
 - En fonction de l'âge



Parmi les plus de 70 ans, 75% des patients (n= 39) accepteraient d'arrêter leur traitement sur conseil de leur médecin traitant contre 25% de « non » (n= 13).

Dans la tranche d'âge des 60-70 ans, 74.5% des patients (n= 38) accepteraient l'arrêt du traitement également contre 25.5% qui refuseraient (n= 13).

Dans la tranche d'âge des 50-60 ans, on obtient 52.2% (n= 12) d'accord pour arrêter les IPP contre 47.8% (n= 11) de refus.

Chez les moins de 50 ans, 55.6% (15 patients) accepteraient l'arrêt du traitement, 44.4% refuseraient (12 personnes).

Nous avons calculé p selon le test Chi 2, en analyse bivariée : p = 0.081.

➤ En fonction du prescripteur initial

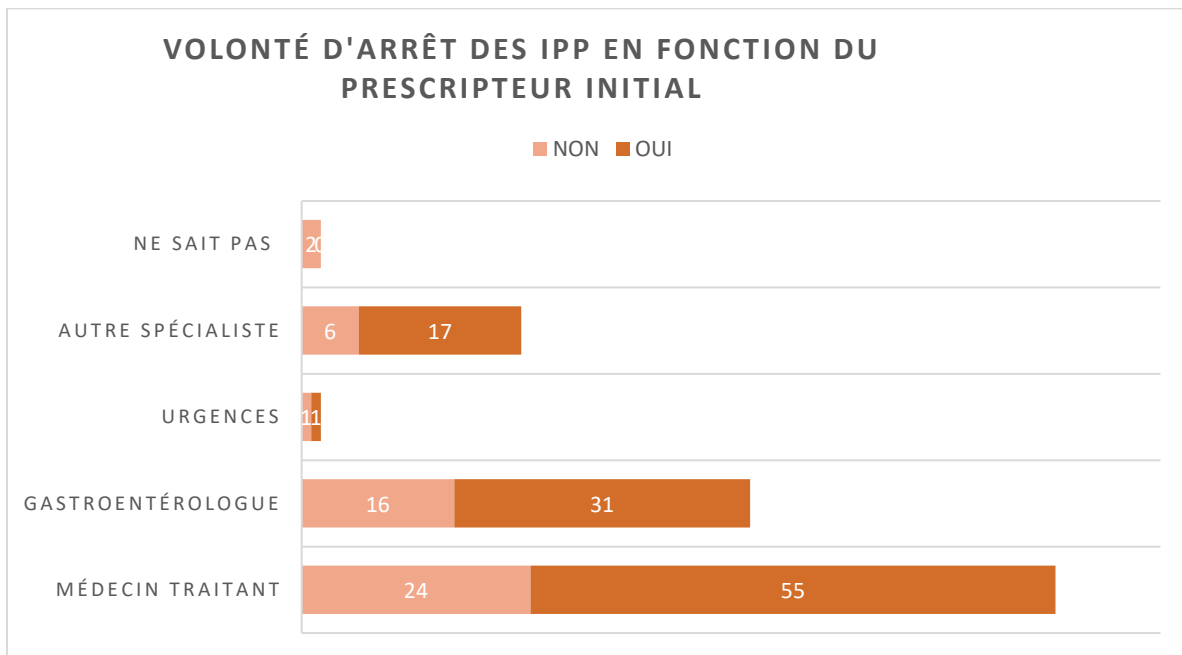
Parmi les patients qui ont bénéficié d'une première prescription par le médecin traitant (79 personnes), 55 accepteraient l'arrêt (soit 69.6%) contre 24 patients qui refuseraient (soit 30.4%).

Parmi ceux dont le traitement a été initié par le gastro-entérologue (47 patients), 31 seraient pour l'arrêt des IPP (soit 66%) et 16 seraient contre (34%).

23 patients avaient reçu leur 1^{ère} prescription par un autre spécialiste, parmi eux 17 accepteraient l'arrêt des IPP (73.9%) et 6 refuseraient (26.1%).

2 patients avaient comme premier prescripteur un médecin des urgences, l'un d'entre eux est pour l'arrêt des IPP, l'autre contre soit 50% pour chaque réponse.

Enfin 2 patients avaient répondu « ne sait pas » et ont été comptabilisés dans les refus d'arrêt du traitement.

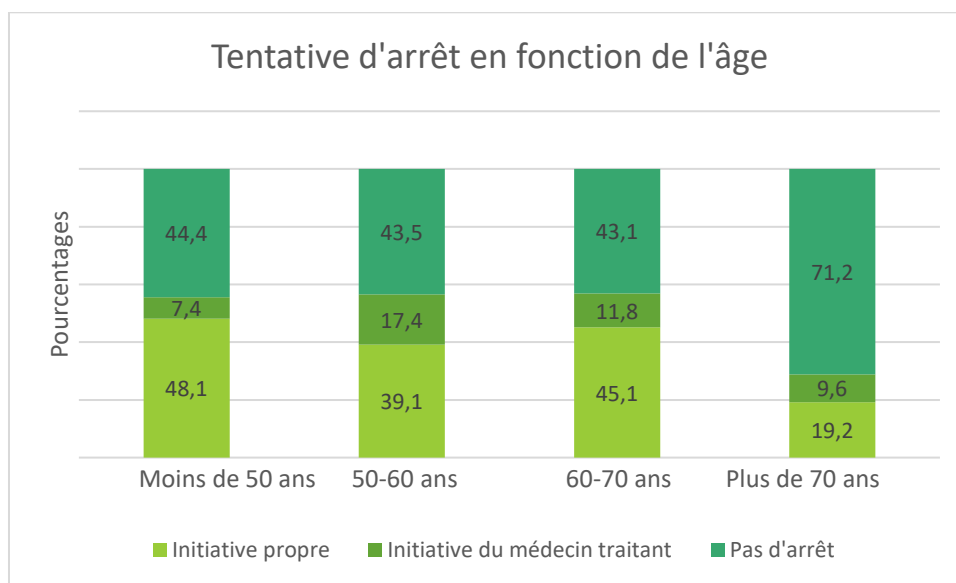


Nous avons calculé le p toujours selon le test de Chi 2, en analyse bivariée, dont la valeur est de 0.277 (supérieur à 0.05).

- Tentative d'arrêt des IPP en fonction de l'âge des patients

Tentative d'arrêt en fonction de l'âge					
		Initiative propre	Sur initiative du Médecin traitant	Pas d'arrêt	Total
Moins de 50 ans	(n=)	13	2	12	27
	%	48,1	7,4	44,4	100
50-60 ans	(n=)	9	4	10	23
	%	39,1	17,4	43,5	100
60-70 ans	(n=)	23	6	22	51
	%	45,1	11,8	43,1	100
Plus de 70 ans	(n=)	10	5	37	52
	%	19,2	9,6	71,2	100
Total		55	17	81	153
p=0,049					

Le p est inférieur à 0.05 et a été calculé selon le test Chi en analyse bivariée.
 Dans notre échantillon, les patients de plus de 70 ans n'ont jamais tenté d'arrêter leur IPP à 71.2%. Dans les autres catégories d'âge, cette proportion est entre 43 et 44.5%.



D'autres résultats croisés sont disponibles en annexe (durée de traitement en fonction du prescripteur initial, tentative d'arrêt et récurrence des symptômes en fonction de la durée du traitement, volonté d'arrêt en fonction du genre) qui ne nous ont pas permis de réaliser des observations intéressantes dans le cadre de notre travail et n'ont pas donné de résultats significatifs sur le plan statistique.

4. Discussion

4.1. Forces et faiblesses de l'étude

4.1.1. Choix du sujet

Traiter de la déprescription des IPP est apparu comme un sujet intéressant à plus d'un titre: son actualité avec la réévaluation récente de la HAS (2), sa fréquence de prescription qui en fait un médicament du quotidien pour les médecins généralistes amenés à initier le traitement ou, le plus souvent, à le renouveler sur les ordonnances de traitement habituel tous les 3 mois.

Nous avons choisi d'interroger les patients car lors de nos recherches, peu de travaux s'étaient tournés vers les connaissances et le point de vue des patients au sujet de leur traitement par IPP. Nous pouvons citer une étude réalisée en pharmacie en 2019 (37), dans laquelle les patients avaient été interrogés à ce sujet (70 questionnaires réponse) afin d'évaluer la conformité des prescriptions (posologie et durée de traitement).

Par contre, de nombreux travaux évaluent les bonnes pratiques des médecins généralistes ou sont réalisés en structure hospitalière.

Pour nous, le point de vue du patient avait toute son importance pour traiter l'effet rebond et pour pallier les éventuelles réticences à la déprescription.

4.1.2. Représentativité de la population étudiée

- Concernant le genre des patients de l'échantillon, le nombre de femmes et d'hommes dans notre échantillon est assez équilibré, nous notons tout de même un peu plus de femmes que d'hommes : 55.6% contre 45.5%. Ces chiffres sont assez comparables à la proportion retrouvée dans l'étude de l'ANSM, réalisée sur l'ensemble des patients ayant reçu au moins une délivrance d'IPP en officine, en France, en 2015 (56.9% de femmes et 43.1% d'hommes) (38).
- Concernant l'âge de la population étudiée, les 2 tranches d'âge les plus élevées regroupent le plus grand nombre de patients : 33.3% des patients interrogés ont entre 60 et 70 ans et 34% plus de 70 ans.
Dans cette même étude de l'ANSM, les tranches d'âge utilisées ne sont pas les mêmes, la comparaison est donc plus difficile. Nous pouvons cependant constater que les moins de 50 ans correspondent à 38.3% des patients français ayant eu recours à un IPP en 2015 (38). Ce qui est assez loin de nos résultats puisque les moins de 50 ans représentent seulement 17.6% de notre échantillon.
- Nous aurions pu aborder une autre caractéristique de notre population qui est celle du niveau de formation. En effet, on peut supposer que la plupart des patients partent du même niveau de connaissance concernant les IPP (sauf les patients exerçant une profession médicale) mais le niveau de formation est à prendre en compte en ce qui concerne la compréhension des questions posées.

Dans notre étude, ce paramètre ne semble pas avoir eu d'influence notable car l'ensemble des patients a répondu à toutes les questions de manière adaptée à une ou deux exceptions près. Nous avons pris le soin de rédiger des questions et des réponses simples. Nous aurions pu cependant ajouter une question sur le niveau d'étude ou la profession des patients recrutés.

4.1.3. Méthode

4.1.3.1. Diffusion du questionnaire

- Délimitation géographique :

Nous avons adopté une configuration qui découpait le département de l'Oise du nord au sud (annexe 3). Les délimitations « classiques » nous semblaient moins représentatives de la population globale de l'Oise. En effet le Nord est plutôt rural, le Sud plus urbain, sur l'ensemble du département il existe de grosses disparités de niveau socio-économique (39). Cette découpe permet d'avoir une population plus hétérogène et de prendre en compte la diversité au sein de ce territoire.

Cependant dans nos questionnaires nous n'avons pas d'indication sur le lieu d'habitation des patients, nous ne savons donc pas si finalement notre échantillon est représentatif de l'ensemble du département comme nous le souhaitions. Il aurait été intéressant d'ajouter une question à ce sujet.

- Recrutement et rôle des médecins

Nous avons choisi de contacter par téléphone les médecins qui avaient été tirés au sort, avant de leur envoyer les questionnaires afin de présenter notre travail, leur expliquer leur rôle et répondre à leurs éventuelles questions. Nous espérons rendre la démarche plus personnelle et encourager le nombre de réponses. Dans la plupart des cas nous avons pu communiquer directement avec les médecins, parfois le secrétariat a lui-même transmis le message aux médecins, ce qui a pu induire un risque de mauvaise ou de non transmission des informations.

Nous avons tenté de simplifier le rôle des médecins généralistes au maximum pour que cela ne soit ni contraignant ni chronophage et obtenir le plus grand nombre de réponses possible. C'est pourquoi les 10 questionnaires ont été envoyés par voie postale (et non par mail) afin que les médecins n'aient pas à les imprimer eux même. L'enveloppe de retour était jointe dans le courrier pour que l'envoi des questionnaires réponses soit le plus facile possible.

Le véritable rôle des médecins dans cette étude était d'identifier parmi leurs patients ceux qui répondaient aux critères suivants, volontairement choisis très simples afin de faciliter le recrutement : tous les patients sous IPP depuis au moins 3 mois.

Nous avons demandé aux médecins aux médecins généralistes d'inscrire le nom du médicament en haut du questionnaire afin d'aiguiller les patients pour répondre, nous n'avons pas analysé ces données car trop peu l'avaient inscrit.

Pour encourager les médecins à distribuer et nous renvoyer les questionnaires, une rencontre en présentiel aurait vraisemblablement amélioré leur implication.

4.1.3.2. Questionnaires

Le questionnaire débute par les caractéristiques des patients, nous nous sommes limités au genre (Homme ou Femme) et à l'âge de notre population.

Par la suite, nous avons orienté notre questionnaire sur l'estimation des connaissances que les patients avaient de leur traitement par IPP : d'une part sur les conditions d'instauration du médicament et d'autre part sur les effets secondaires des IPP.

L'effet rebond est selon nous, un frein essentiel à la déprescription des IPP, c'est pourquoi nous nous sommes intéressés aux patients qui avaient subi cet effet rebond parmi notre échantillon.

Il nous a semblé intéressant de savoir également si cet arrêt avait été induit par le médecin généraliste ou par le patient lui-même. Dans les études similaires que nous avons consulté, cette question n'était pas posée (40).

4.1.3.3. Biais

- Biais de sélection :
- Biais de recrutement : Ce sont les médecins généralistes, directement à leur cabinet, qui ont sélectionné les patients pour répondre au questionnaire, selon les critères que nous leur avons indiqués.

Nous n'avons donc aucune prise sur le recrutement des patients, il est tout à fait possible que certains patients aient refusé de répondre au questionnaire proposé par le médecin. Nous avons supposé que le fait que le questionnaire soit distribué par leur médecin traitant, n'avait engendré que très peu de refus.

Il est également possible qu'inconsciemment, les médecins aient distribué les questionnaires aux patients qu'ils estimaient « capables » de répondre.

Nous avons eu la possibilité d'échanger avec certains médecins qui avaient participé à notre étude, après avoir récupéré les questionnaires réponse. Ils ne nous ont pas évoqué de refus de la part des patients.

- Biais de volontariat : Les médecins qui ont distribué les questionnaires à leurs patients sont certainement les plus concernés et intéressés par le sujet.
- Biais d'information :

- Biais d'enquêteur : nous n'avons pas été le lien direct entre les patients interrogés et les réponses données. Les explications ont été données aux patients par les différents médecins généralistes et donc de façon différente.
- Biais de réponse : Une autre hypothèse est que certains patients aient répondu au questionnaire en présence de leur médecin, ce qui facilitait la récupération des questionnaires. Le patient a donc pu être influencé par la présence du médecin ou lui poser des questions, il aurait été intéressant de pouvoir connaître les réactions des patients ou leurs interrogations.

4.1.4. Forces de notre étude

L'actualité autour des IPP avec la réévaluation de la HAS en 2020 en fait un sujet très repris ces dernières années, en effet, en France, peu de travaux traitaient de cette classe médicamenteuse avant ce dernier rapport. Toutes les thèses que nous avons consultées datent de ces 2 dernières années.

Notre étude rassemble un effectif de 153 réponses, ce qui permet une bonne analyse des données, de plus cet échantillon semble représentatif de la population générale française sous IPP.

Le fait de s'adresser aux patients remet en perspective les réticences que nous leur attribuons au sujet de la déprescription. Nous avons trouvé très peu d'études les ayant interrogés directement et, souvent, dans les travaux qui questionnent les médecins, le point de vue du patient est en réalité, une projection des professionnels de santé. Au décours de notre travail, il nous est apparu que la majorité des patients n'était pas contre la déprescription si elle se déroulait dans de bonnes conditions.

La déprescription est un sujet qui va devenir une préoccupation médicale centrale, qu'il est nécessaire de développer à travers la relation entre le patient et son médecin traitant.

4.2. Résultats et hypothèses

4.2.1. Taux de réponse :

Moins de la moitié des médecins ont renvoyé leurs questionnaires réponse (45.5%). Nous avons reçu 153 questionnaires réponse soit 34.8% de l'ensemble des questionnaires envoyés.

En allant rencontrer directement les médecins généralistes à leur cabinet nous aurions certainement pu augmenter ce taux de réponse.

4.2.2. Objectif principal

Notre objectif principal était d'évaluer les connaissances des patients au sujet de leur traitement par IPP et d'identifier leurs réticences à la déprescription.

- Connaissances et information sur les effets secondaires des IPP et l'effet rebond

Comme nous pouvions le supposer, les patients n'ont pas connaissance des effets secondaires des IPP et en ont bien conscience puisque 87.6% de la population étudiée a répondu « NON » à cette question.

Nous avons également noté que parmi les patients ayant répondu connaître les effets secondaires de leur traitement par IPP, près de la moitié d'entre eux affirmait qu'il n'y avait « aucun » effet secondaire, ce qui confirme la banalisation de la prise de ces médicaments considérés comme inoffensifs par beaucoup de patients.

Nous supposons que si les patients avaient connaissance du risque de ces effets secondaires, cela encouragerait l'arrêt de leur IPP (26).

Même constat pour l'effet rebond, plus de 86% des patients de l'échantillon ne savent pas de quoi il s'agit. Devant cette absence d'information des patients, nous sous-entendons que l'information des médecins au sujet de l'effet rebond des IPP n'est pas très étendue et limite également la déprescription, cela se confirme par exemple dans une étude réalisée auprès de 18 médecins généralistes par entretiens semi-dirigés (26), « aucun des médecins interrogés n'ont évoqué le terme « rebond d'acidité » » en étant interrogés sur la déprescription des IPP.

- Connaissances des conditions d'instauration des IPP
 - Durée de traitement

La majorité des patients de l'échantillon prennent leur IPP depuis plus de 5 ans (54.2%). Les durées de traitement plus courtes 3-6 mois et 6 mois-un an ne rassemblent respectivement que 8.5% de la population.

Notre population prend le traitement par IPP depuis plus longtemps en moyenne que les autres études que nous avons consultées. Par exemple, dans une étude (41) réalisée sur un effectif sensiblement similaire (172 patients), le total des patients prenant les IPP depuis moins de 6 mois est de 20.9% et depuis plus de 5 ans 33.8%. Pourtant dans cet échantillon, les patients sont globalement plus âgés : les plus de 70 ans représentent 55.8% contre 34% dans notre étude.

- Prescripteur initial :

Dans nos résultats, les 2 principaux initiateurs du traitement par IPP sont le médecin traitant à 51.6% puis le gastro-entérologue à 30.7%.

Dans la grande majorité des cas, cette première prescription n'est pas réalisée suite à une hospitalisation.

Les chiffres de l'ANSM, sur l'ensemble des prescriptions d'IPP en 2015, (38) révèle une prescription initiale par le médecin généraliste à hauteur de 87.3% sur l'ensemble des prescriptions initiales d'IPP réalisées en exercice libéral (représentant 73.9% de l'ensemble des prescriptions initiales d'IPP).

Dans notre étude, la proportion de 1^{ère} prescription par le gastro-entérologue est plus importante, pourtant la densité départementale de gastro-entérologue est assez faible : entre 3

et 4 pour 100 000 habitants (42), la moyenne nationale étant de 5.7 gastro-entérologues pour 100 000 habitants (43). Nous pouvons supposer que la proximité de Paris pour les isariens du sud et d'Amiens pour les isariens du nord, est un facteur favorisant d'accès au spécialiste. En effet la densité de gastro-entérologues dans ces 2 pôles est de 7 à 10 pour 100 000 habitants. De plus ce phénomène de migration pour l'accès aux soins est largement observé dans l'Oise comme en témoigne cette étude de l'INSEE qui évalue à 33.5% des séjours hospitaliers des isariens comme ayant lieu hors du département en particulier en Ile de France, à Paris et dans le Val d'Oise (44).

Dans tous les cas, le médecin généraliste est le prescripteur majoritaire des IPP, ce qui nécessite de bonnes connaissances des indications et des durées de prescription, la durée du traitement pouvant être définie et expliquée dès le départ au patient ainsi que les potentiels effets secondaires sur le long terme afin d'anticiper l'arrêt par la suite.

Par contre, lorsque le prescripteur initial est le spécialiste (et dans ce cas le gastro-entérologue) ou que la prescription a été générée au cours d'une hospitalisation, cela peut devenir un frein supplémentaire à la déprescription à la fois du côté des patients qui sont réticents à l'arrêt d'un traitement instauré par le spécialiste mais aussi par les médecins généralistes eux-mêmes qui ne souhaitent pas aller à l'encontre de leur confrère au nom du code de déontologie : les articles 56 à 68-1 concernent les relations entre eux et avec les autres professionnels de santé (45). Lorsque l'on interroge les médecins généralistes, nombre d'entre eux déplorent un manque de coordination entre la médecine de ville et la médecine hospitalière et entre les médecins généralistes et les spécialistes (23).

- Indication initiale :

Comme vu dans les résultats ci-dessus, plus de 40% des patients ont notifié plusieurs indications, certains en ont même sélectionné 3 voire 4.

Nous pouvons supposer que certains patients ont cité les indications « symptomatiques » (RGO et brûlures gastriques) mais qu'ils n'ont parfois pas la connaissance de l'étiologie associée, de plus la distinction entre ces différents symptômes n'est pas évidente pour eux.

Les brûlures gastriques, correspondent à la dyspepsie fonctionnelle, et ne sont pas une indication aux IPP mais sont un motif de prescription largement répandu en pratique (46)

De nombreux travaux ont mis en avant le mésusage des IPP en médecine générale (23).

Outre le fait que cette question pouvait porter à confusion pour les patients, nous aurions pu les interroger sur la réalisation ou non d'une FOGD, qui devrait être l'argument principal de prescription des IPP.

- Durée initiale :

La très grande majorité des patients interrogés ne connaît pas la durée initialement prévue du traitement (plus de 83%). Cette information est le reflet des connaissances des médecins généralistes à ce sujet, de nombreuses études ont montré que la durée de traitement des IPP n'était pas maîtrisée par les professionnels de santé (23) (40).

Nous avons ajouté en annexe le tableau récapitulatif des durées et des posologies des IPP.

- Envisager/ sensibiliser à la déprescription des IPP

Dans notre étude, la très grande majorité des patients ayant tenté d'arrêter les IPP ont présenté une récurrence des symptômes (83.3%).

Dans une thèse incluant 394 patients, 141 patients ont tenté un arrêt des IPP, il n'est constaté que 46.1 % de récurrence des symptômes parmi eux (40).

Il aurait été intéressant de compléter la question par le délai de récurrence des symptômes.

La plupart des patients ont arrêté de leur propre initiative, ils n'ont donc pas été accompagnés dans cette démarche et cela peut expliquer la récurrence quasi systématique des signes dans ce cas (85,5%).

Pour autant, nous constatons que pour les patients dont l'arrêt a été initié par le médecin traitant il y a peu de différences sur ce point avec une proportion de récurrence des symptômes toujours très élevée (76.5%), on peut donc supposer qu'il existe une large méconnaissance des modalités d'arrêt des IPP et de l'effet rebond de la part des médecins généralistes.

Nous pouvons interpréter ces résultats de manière positive : en effet, les tentatives d'arrêt des IPP se font majoritairement de la propre initiative du patient. Cela pourrait nous indiquer une volonté des patients d'alléger leur ordonnance ou en tout cas, une ouverture pour la déprescription.

- Cette hypothèse se confirme puisque la très grande majorité des patients de notre échantillon aurait accepté un arrêt proposé par leur médecin traitant. Une étude qualitative sur les conditions favorables de cette déprescription selon les patients aurait pu être intéressante.

4.2.3. Objectifs secondaires

Au fil de nos recherches, nous n'avons pas trouvé de consensus clair sur la façon d'arrêter les IPP pour éviter l'effet rebond et que cet arrêt soit le mieux toléré possible.

La revue « Canadian Family Physician » nous donne quelques pistes à ce sujet (47) : la déprescription des IPP peut être un arrêt du traitement (de façon soudaine ou par posologie dégressive), le passage à un traitement moins énergique de type inhibiteur du récepteur H2 de l'histamine ou la réduction de la dose (passage d'une dose standard à une dose d'entretien).

L'hypothèse principale semble être une diminution progressive et lente des doses d'IPP jusqu'au dosage le plus faible avant d'arrêter complètement le médicament, indication que nous retrouvons dans le rapport de consensus de l'Institut National d'Assurance-Maladie Invalidité (INAMI) (organisme de sécurité sociale belge) en 2018 et qui recommande également d'informer le patient de l'existence de l'effet rebond et d'administrer un anti-acide ou un anti-H2 pendant la période où l'effet rebond se manifeste (48).

4.2.4. Résultats croisés commentés

- Pour la volonté d'arrêt :
 - En fonction de l'âge, nous avons obtenu un résultat proche de la significativité avec un p à 0.081. Les 2 tranches d'âge les plus élevées (les plus de 70 ans et les 60-70 ans) accepteraient un arrêt de leur IPP sur conseil de leur médecin traitant à près de 75%, alors que les patients un peu plus jeunes : la tranche des 50-60 ans et les moins de 50 ans seraient plus réticents à un arrêt puisque environ 55% accepteraient sur demande de leur médecin. Les patients plus âgés seraient donc de manière significative plus enclins à arrêter leur traitement par IPP, nous pouvons supposer qu'une relation plus ancienne avec le médecin traitant favorise leur adhésion.
 - En fonction du prescripteur initial : Nous n'avons pas trouvé de lien de significativité ($p > 0.05$). Nous pouvons cependant observer qu'une proportion similaire de patients accepteraient l'arrêt que le prescripteur initial soit le médecin traitant (69,6%) ou le gastro-entérologue (66%).
Le prescripteur initial ne serait donc pas un frein à la déprescription selon notre étude.
- Concernant la tentative d'arrêt de l'IPP
 - En fonction de l'âge, nous notons une nette différence de la proportion de patients n'ayant jamais arrêté leur traitement par IPP puisque chez les plus de 70 ans ils sont 71.2% alors que pour les autres tranches d'âge, la proportion est plutôt autour de 43-44%.
Des données similaires ont été retrouvées dans une étude réalisée sur 394 patients, les patients ayant tenté un arrêt des IPP étaient plus jeunes de manière significative selon le test de Mann-Whitney (40).
Les taux de récurrence des symptômes sont élevés et le taux de non récurrence très faible dans toutes les tranches d'âge.

Le p est significatif à 0.017 et prouve un lien fort entre ces 2 paramètres, ce qui peut montrer, de la part du patient plus âgé mais aussi de son médecin traitant, moins de remises en question d'une ordonnance souvent renouvelée depuis des années. Nous pouvons également supposer que ces patients plus âgés attribuent une plus grande importance à l'avis de leur médecin.

4.2.5. Propositions pour aider les MG à déprescrire les IPP

- Nous allons de nouveau prendre l'exemple du Canada, qui, en matière de déprescription, a développé de nombreux outils dont le « Réseau Canadien pour la déprescription », destiné aux patients et aux professionnels de santé (49).

Nous y retrouvons des algorithmes de déprescription et des fiches conseils afin d'aider les médecins dans leur décision.

L'Observatoire des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques (OMÉDIT) du Centre-Val de Loire (50) propose des supports téléchargeables en PDF pour améliorer les prescriptions et diminuer la iatrogénie chez le sujet âgé. Ils ont ainsi créé des fiches destinées aux patients (annexe 1).

L'idée de la fiche à distribuer aux patients permettrait une sensibilisation progressive à l'arrêt des IPP. En effet, la réévaluation de l'utilité du traitement par le médecin traitant pourrait se faire au cours d'une consultation pour renouvellement d'ordonnance, la proposition pourrait être soumise au patient avec distribution de la fiche et la promesse d'en rediscuter à la consultation suivante. Cela laisse le temps au patient de s'informer et d'accepter la déprescription. A la consultation suivante, le médecin répond aux éventuelles questions et donne les explications nécessaires au patient.

L'intérêt serait de limiter le côté chronophage de la déprescription et d'inclure pleinement le patient dans le processus d'arrêt de ces médicaments.

Cette fiche ne devrait pas se contenter d'énumérer les effets secondaires des IPP, l'objectif n'étant pas d'effrayer le patient qui pourrait ensuite refuser le traitement même lorsqu'il est nécessaire comme le suggère certains médecins interrogés dans une étude qualitative (26).

- Toujours au Canada, d'autres outils sont proposés pour encourager la déprescription :
 - Certains auteurs proposent aux médecins de lister avec leurs patients les médicaments qu'ils prennent au long cours afin de réévaluer la pertinence des différentes thérapeutiques. L'objectif est de prendre en compte les interrogations du patient et sa compréhension du traitement, d'évaluer la présence d'éventuels effets secondaires et de soutenir son adhésion à ce traitement (51).
 - La collaboration de plusieurs organisations de santé a permis de développer une campagne de santé publique qui suggère aux patients une liste de 5 questions à poser lors de la consultation afin de faciliter les échanges avec les professionnels de santé (52). (annexe 6)

Ces 2 démarches décrites dans la revue Prescrire consistent à établir de manière concertée la liste des médicaments pris par les patients et contribuent à une meilleure compréhension mutuelle et au développement de l'autonomie des patients (53). Cette méthodologie impliquerait certainement un temps de consultation plus long et un changement des habitudes des médecins généralistes.

- En France depuis 2019, une Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) a été instaurée au sujet des IPP : Part des patients de moins de 65 ans sans facteur de risque mesurable de lésions digestives induites par les AINS, avec co-délivrance d'IPP et d'AINS parmi les patients sous AINS, avec un objectif cible inférieur ou égal à 17% (54). Pour le moment, elle semble peu connue par les médecins généralistes mais commence à se répandre notamment par le biais des délégués de la sécurité sociale

(26). Cette ROSP est un élément pour mettre en avant la déprescription des IPP en médecine générale, encourager les médecins à s'informer des indications et adapter leur pratique.

5. Conclusion :

Le but de notre étude était d'évaluer les freins à la déprescription du traitement par IPP en interrogeant les patients. Il apparaît que les patients sont plutôt réceptifs à une possibilité d'arrêt de leur traitement sur les recommandations de leur médecin traitant. La relation de confiance entre le médecin généraliste et son patient doit être remise au centre de la prise en charge médicale. En théorie, une ordonnance médicamenteuse ne doit pas être simplement renouvelée à l'identique mais réévaluée à chaque consultation en fonction de la balance bénéfices risques.

Nous n'avons pas trouvé de consensus concernant l'arrêt d'un traitement par IPP, pris au long cours, qui tienne compte de l'effet rebond. Des propositions émergent mais à l'heure actuelle, aucune étude ne permet de les valider. La mise à jour de la commission de transparence de la HAS va certainement encourager les recherches à ce sujet.

De plus en plus d'études apportent des arguments et invitent à la prudence quant à l'utilisation des IPP au long cours. Ils sont suspectés dans la survenue d'interactions médicamenteuses et de nombreux effets indésirables sur le long terme en particulier des complications infectieuses. Ainsi, la revue Prescrire, rapporte les résultats d'une étude sud-coréenne qui retrouve un risque augmenté de Covid19 grave chez les patients sous IPP (55).

Bibliographie :

1. Macaigne G. Effets secondaires des IPP au long cours. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. 2018;12.
2. HAS, Commission de la transparence, Rapport d'évaluation des inhibiteurs de la pompe à protons (spécialités et génériques) [Internet]. 2020 [cité 9 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf
3. Esteves M, Rollason V, Grosgrain O. Surprescription des inhibiteurs de la pompe à protons [Internet]. Revue Médicale Suisse. 2017 [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2017/revue-medicale-suisse-579/surprescription-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons>
4. AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique, les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. 2007.
5. RESERVES IU-TD. Orphanet: Syndrome de Zollinger Ellison [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=913
6. Inhibiteurs de la pompe à proton [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-pompe-a-proton>
7. Umbricht V. La déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons à l'officine. 2020;70.
8. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. J Neurogastroenterol Motil. janv 2013;19(1):25-35.
9. Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. British Journal of Clinical Pharmacology. 2000;50(4):366-72.
10. Theisen J, Nehra D, Citron D, Johansson J, Hagen JA, Crookes PF, et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. J Gastrointest Surg. févr 2000;4(1):50-4.
11. Dial S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. Canadian Medical Association Journal. 26 sept 2006;175(7):745-8.
12. Maffei M, Desmeules J, Cereda J-M, Hadengue A. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) [Internet]. Revue Médicale Suisse. 2007 [cité 17 août 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-123/effets-indesirables-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp>

13. 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. *Canadian Medical Association Journal*. 22 févr 2011;183(3):310-9.
14. 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.
15. Nousbaum J-B. Infection du liquide d'ascite : diagnostic, traitement et prévention. :8.
16. 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.
17. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007;26(4):545-53.
18. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney International*. juin 2017;91(6):1482-94.
19. Storr MA. Microscopic Colitis: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Current Management—An Update 2013. *ISRN Gastroenterology*. 18 avr 2013;2013:1-12.
20. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;42(6):649-63.
21. Abbas MK, Zaidi ARZ, Robert CA, Thiha S, Malik BH. The Safety of Long-term Daily Usage of a Proton Pump Inhibitor: A Literature Review. *Cureus [Internet]*. 4 sept 2019 [cité 25 août 2021];11(9). Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/21906-the-safety-of-long-term-daily-usage-of-a-proton-pump-inhibitor-a-literature-review>
22. Interactions médicamenteuses, Inhibiteurs de la pompe à protons. *Prescrire*. janv 2021;
23. Caraveo C. Prescriptions hors AMM des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte: croyances et représentations des médecins généralistes des Alpes-Maritimes. :92.
24. NGUYEN L. La déprescription médicamenteuse, Analyse de la mise en place et du fonctionnement d'un réseau ville-hôpital d'aide à la déprescription: réseau R.A.D.I.O [Internet] [Médecine générale]. Toulouse III; 2017 [cité 14 août 2021]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2075/1/2017TOU31171.pdf>
25. Marquet M. Étude des déterminants du renouvellement des inhibiteurs de la pompe à protons en médecine générale [Internet]. Toulouse III; 2019 [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2685/1/2019TOU31069.pdf>
26. Froment L. Évaluation des freins et des solutions à la dé-prescription des inhibiteurs de la pompe à proton chez le sujet adulte pour la coconstruction d'un outil d'aide à leur dé-prescription. 2019;58.

27. Chauvin D. La déprescription en médecine générale: qu'en pensent les patients ? [THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE GÉNÉRALE - DIPLÔME D'ÉTAT]. 2017.
28. Dubois PS. Le rebond d'acidité gastrique après arrêt d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons : revue de littérature. :35.
29. 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.
30. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces Acid-Related Symptoms in Healthy Volunteers After Withdrawal of Therapy. *Gastroenterology.* 1 juill 2009;137(1):80-87.e1.
31. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : peut-être pas si inoffensifs que cela [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 13 août 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-485/inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp-peut-etre-pas-si-inoffensifs-que-cela>
32. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KEL. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology.* févr 1999;116(2):239-47.
33. Péteïn C, Thevelin S. Innovations 2019 en gériatrie. 2019;7.
34. Mussetta B, Semenzato P. HAS, Recommander les bonnes pratiques; Fiche de bon usage du médicament « Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons » [Internet]. 2020 [cité 10 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/bon_usage_des_inhibiteurs_de_la_pompe_a_protons_note_de_cadrage_2020-12-02_12-01-0_843.pdf
35. Prescrire, Signaux d'alarme. avr 2021;1.
36. Inhibiteurs de la pompe à protons: augmentation de la mortalité. oct 2018;38(420):749-51.
37. Lucile H. Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ? Etude d'un mois dans une pharmacie d'officine du Mans. 2020;73.
38. Lassalle M, Dray-Spira R, Dumarcet N. ANSM, Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons, Etude observationnelle à partir des données du SNDS (Système National des Données de Santé), France, 2015. 2018.
39. INSEE. Pauvretés et Précarités dans l'Oise. 2008;74.
40. Lepoutre S. Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons: Evaluation des pratiques professionnelles des médecins généralistes de l'Indre [Internet]. 2019 [cité 24 août 2021]. Disponible sur: http://memoires.scd.univ-tours.fr/Medecine/Theses/2019_Medecine_LepoutreSuzanne.pdf
41. Demeestere T. Analyse de la pertinence des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons chez une population de patients hospitalisés à l'hôpital du Bouscat. :87.

42. Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie. Livre blanc de l'hépatogastroentérologie-Etats des lieux et chiffres clés 2020.pdf [Internet]. 2020 [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cnp-hge.fr/wp-content/uploads/2020/09/Livre-blanc-de-lhepatogastroentérologie-Etats-des-lieux-et-chiffres-cles-2020.pdf>
43. Chiffres clés : Gastro-entérologue [Internet]. Profil Médecin. 2020 [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://www.profilmedecin.fr/contenu/chiffres-cles-medecin-gastro-enterologue/>
44. Baëhr A, Cuchère E. Un temps d'accès à l'hôpital le plus faible de France métropolitaine, mais des disparités entre les territoires - Insee Analyses Hauts-de-France - 80 [Internet]. 2018 [cité 21 août 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3560243>
45. Le code de déontologie [Internet]. Conseil National de l'Ordre des Médecins. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/rapport-medecins-membres-professions-sante-art-56-68-1>
46. HAS. Bon usage du médicament, les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte [Internet]. 2009 [cité 15 août 2021]. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf
47. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Can Fam Physician. mai 2017;63(5):e253-65.
48. INAMI, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. L'usage rationnel des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en cas de pathologie gastro-oesophagienne non ulcéreuse (ulcère gastroduodéal exclu) [Internet]. 2018 [cité 25 août 2021]. Disponible sur: https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_court_20180531.pdf
49. Algorithmes pour la déprescription [Internet]. Deprescribing.org. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://deprescribing.org/fr/ressources-pour-les-patients-et-les-prestataires-de-soins-de-sante/deprescribing-algorithms/>
50. Kit régional - Les outils du bon usage des Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) [Internet]. OMÉDIT. [cité 27 août 2021]. Disponible sur: <http://www.omedit-centre.fr/portail/accueil,568,847.html>
51. Richard C, Lussier M-T. La communication professionnelle en santé. 2e édition. 2016.
52. ISMP Canada - 5 questions [Internet]. [cité 30 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ismp-canada.org/fr/BCM/5questions.htm>
53. Lister avec les patients les médicaments pris: un temps d'échange utile. La Revue Prescrire. juin 2021;41(452).
54. CNAM. Guidé méthodologique, Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP), Médecin traitant de l'adulte. 2020;30.
55. Inhibiteurs de la pompe à protons: risque plus grand de Covid-19 grave. Prescrire. sept 2020;



FICHE PATIENT

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

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

QUIZ

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

- Si vous avez coché une des affirmations ci-dessus, parlez-en avec votre médecin ou pharmacien.
- La prescription d'IPP doit le plus souvent être limitée dans le temps. Seules certaines situations justifient une durée de traitement supérieure à 8 semaines.
- L'automédication doit être de courte durée. Si les symptômes persistent, parlez-en avec votre médecin ou pharmacien.

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

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

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

Mai 2017

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



SI J'ARRÊTE, J'AI :

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



Fragilité des os



Manque en magnésium, sodium et vitamine B12



Inflammation des reins



Cancers de l'estomac ou de l'œsophage



Infections pulmonaires et gastro-intestinales

- Une **diminution des interactions** avec d'autres médicaments (ex : citalopram (Seropram® et génériques), clopidogrel (Plavix® et génériques))
- Une **diminution du risque d'addiction** au traitement



MAIS JE PEUX RENCONTRER CES EFFETS TEMPORAIRES :

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

LES IPP, CE N'EST PAS POUR L'ÉTERNITÉ

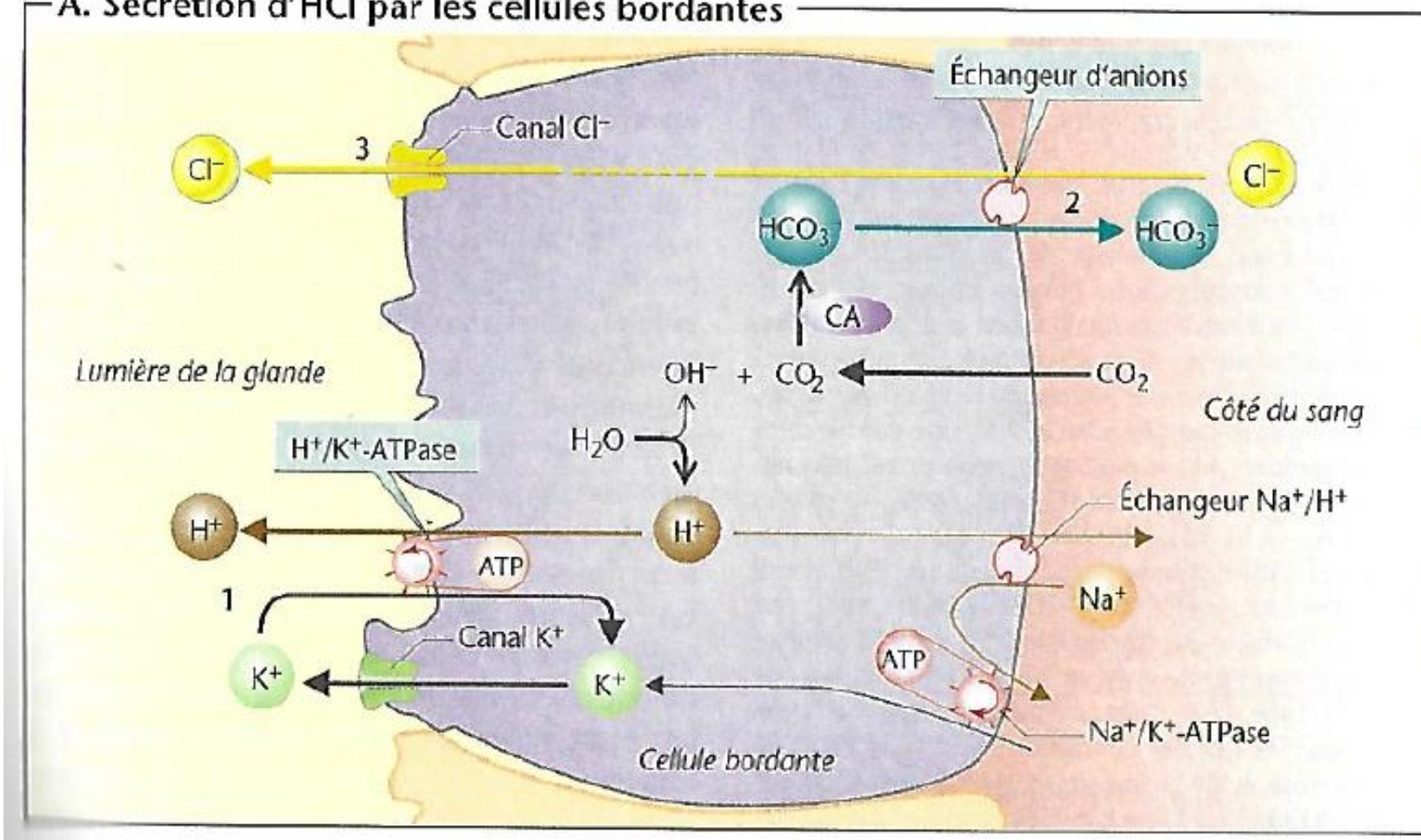


Mai 2017

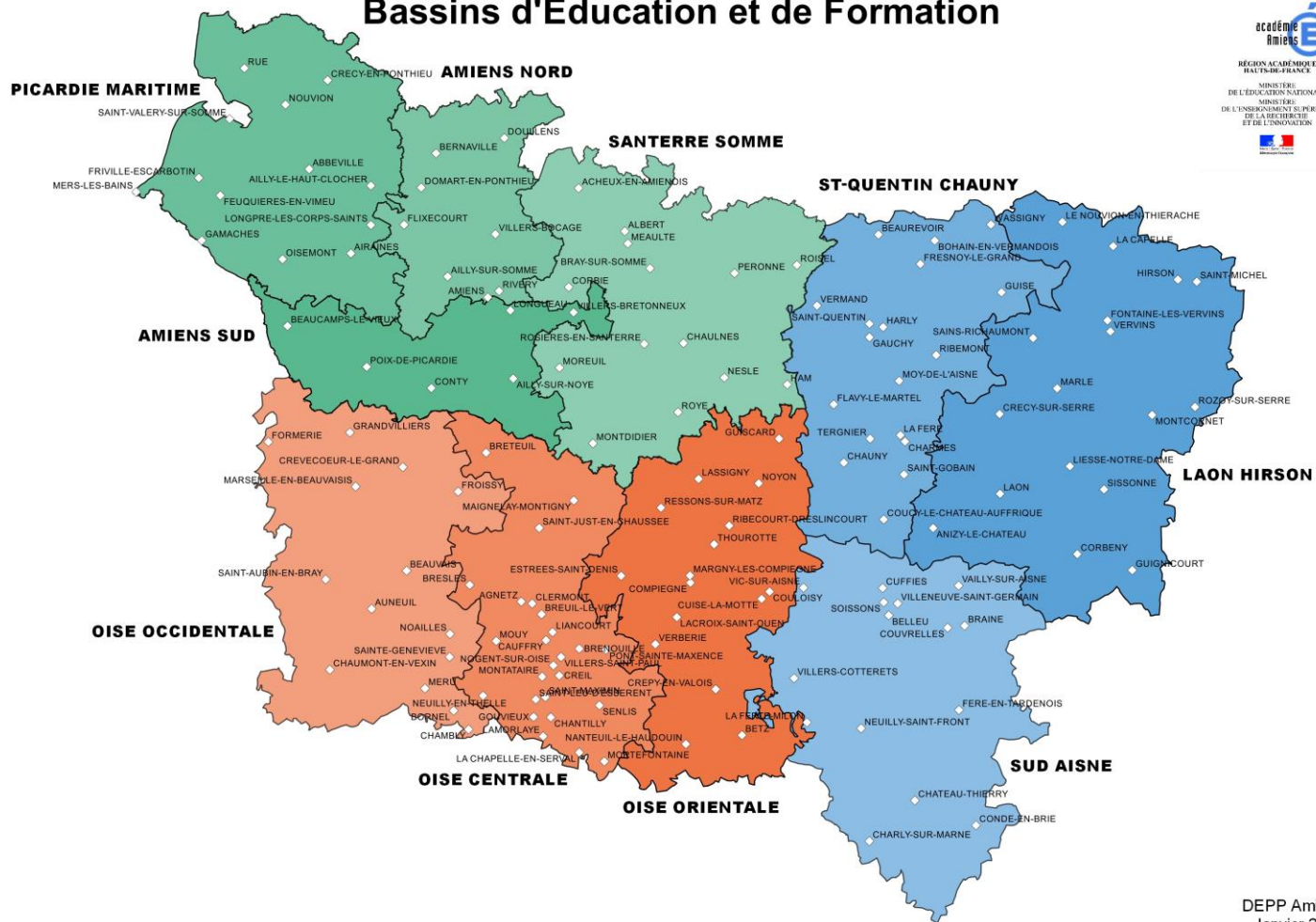
A retrouver sur le site internet : <http://www.omedit-centre.fr/>

Annexe 2 : Fonctionnement de la pompe à protons de la cellule pariétale gastrique

A. Sécrétion d'HCl par les cellules bordantes



Bassins d'Education et de Formation



DEPP Amiens
Janvier 2018

Annexe 3 : Bassins d'éducation et de Formation de la région Hauts de France (Education Nationale)

Annexe 4 : Questionnaire distribué aux patients

QUESTIONNAIRE CONCERNANT LES PATIENTS SOUS TRAITEMENT PAR IPP AU LONG COURS

Bonjour, je suis interne en médecine générale et réalise actuellement ma thèse, si votre médecin traitant vous a remis ce questionnaire c'est que vous prenez un traitement de type Esomeprazole, Omeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, depuis plus de 3 mois.

Ce questionnaire m'aidera à réaliser mon travail. Le questionnaire ne prendra pas plus de 5 minutes à remplir, merci de le remettre à l'agent d'accueil ou à votre médecin une fois rempli.

Votre médicament est : (noté par votre médecin)

- 1) Vous êtes :
Un Homme
Une Femme

- 2) Votre âge :
moins de 50 ans
50-60 ans
60-70 ans
plus de 70 ans

- 3) Depuis quand prenez-vous ce traitement ?
3-6 mois
6 mois- un an
un an- 5 ans
plus de 5 ans
Ne sait pas

- 4) Ce traitement a été prescrit à l'origine par :
Un gastro-entérologue
Un autre spécialiste (cardiologue, pneumologue, etc..)
Aux urgences
Votre médecin traitant
Ne sait pas

- 5) Suite à une hospitalisation
Oui
Non
Ne sait pas

- 6) Connaissez-vous l'indication initiale de la prescription de ce traitement
- Reflux gastro-œsophagien
 - Œsophagite
 - Brûlures gastriques
 - Présence d'*Helicobacter pylori* au niveau de l'estomac
 - Ulcère gastro-duodéal
 - Prévention lors de la prise d'anti-inflammatoires
 - Autre indication :
 - Ne sait pas
- 7) Connaissez-vous la durée initialement prévue de ce traitement ?
- OUI
 - NON
- 8) Avez-vous déjà essayé de l'arrêter ?
- OUI
 - NON
- si OUI : De votre propre initiative
- Sur demande de votre médecin
- 9) Comment cela s'est-il passé ?
- Arrêt sans problème particulier
 - Récidive des symptômes
- 10) D'après vous quels sont les effets secondaires de ce médicament au long cours ?
- En quelques mots :
 - Ne sait pas
- 11) Vous a-t-on informé des potentiels effets secondaires de ces médicaments ?
- OUI
 - NON
- 12) Savez-vous ce qu'est l'effet rebond à l'arrêt d'un médicament ?
- OUI
 - NON

Si oui, l'expliquer en une phrase.

- 13) Seriez-vous prêt à arrêter votre traitement par IPP si votre médecin juge qu'il n'est plus indiqué et que des informations précises sur les modalités d'arrêt vous sont données ?
- OUI
 - NON

Annexe 5: OMÉDIT, Fiche de bonne pratique et bon usage, mai 2017

INDICATIONS RECOMMANDEES DES IPP ⁵ ET DOSES QUOTIDIENNES						
	Durée du traitement	Pantoprazole	Lansoprazole	Oméprazole	Esoméprazole	Rabéprazole
Reflux gastro-œsophagien (RGO) et œsophagite par reflux						
Traitement symptomatique du reflux gastroœsophagien sans œsophagite	4 semaines, puis éventuellement traitement d'entretien (à long terme, si rechute fréquente ou précoce)	Dose standard	Dose standard Dose forte si réponse insuffisante	Dose standard Dose forte si réponse insuffisante	Dose standard	Dose standard
Cicatrisation de l'œsophagite par RGO	4 semaines à 8 semaines (si sévère)	Dose forte Dose standard en cas d'œsophagite légère	Dose forte	Dose forte Double dose en cas d'œsophagite sévère résistante après 4 semaines	Dose forte	Dose forte
Prévention des récurrences d'œsophagite par RGO	au long cours	Dose forte	Dose minimale efficace**	Dose minimale efficace**	Dose standard	Dose minimale efficace**
Lésions gastroduodénales dues aux AINS						
Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risques*	Jusqu'à la fin du traitement par AINS	Dose standard	Dose standard	Dose standard	Dose standard	
Traitement des lésions dues aux AINS	4 à 8 semaines		Dose forte	Dose forte	Dose standard	
Ulcère gastrique et duodénal						
Eradication d' <i>Helicobacter pylori</i> (non compliquée), en association à l'antibiothérapie	7 jours	Dose forte x 2	Dose forte x 2	Dose forte x 2	Dose standard x 2	Dose forte x 2
Eradication d' <i>Helicobacter pylori</i> compliquée**, en association à l'antibiothérapie	3 à 7 semaines (selon les symptômes)	Dose forte	Dose forte	Dose forte	Dose forte	Dose forte
Traitement de l'ulcère gastrique évolutif sans infection à <i>H. pylori</i>	4 à 8 semaines	Dose forte	Dose forte	Dose forte 4 à 6 semaines		Dose forte 6 à 12 semaines
Traitement de l'ulcère duodénal évolutif sans infection à <i>H. pylori</i>	4 semaines	Dose forte	Dose forte 2 semaines si cicatrisation complète	Dose forte		Dose forte 4 à 8 semaines
Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal	au long cours			Dose minimale efficace**		
Syndrome de Zollinger-Ellison	Selon les besoins cliniques	Dose forte x 2	Dose forte	Dose forte x3 en 1 prise	Dose forte x 2	Dose forte x3 en 1 prise
** Eradication <i>H.pylori</i> compliquée = avec un ulcère duodénal compliqué d'une hémorragie ou perforation ; ou associé à un traitement par AINS, corticoïdes ou antiagrégant ; ou avec un ulcère gastrique.						

5 questions à poser à propos de vos médicaments

lors d'une consultation avec un médecin, une infirmière ou un pharmacien

1. CHANGEMENTS?

Est-ce que des médicaments ont été ajoutés, supprimés ou changés et pourquoi?

2. CONTINUER?

Quels médicaments dois-je continuer à prendre et pourquoi?

3. USAGE CORRECT?

Comment dois-je prendre mes médicaments et pour combien de temps?

4. SURVEILLER?

Comment vais-je savoir si mes médicaments agissent et quels effets secondaires faut-il surveiller?

5. SUIVI?

Aurai-je besoin de tests et quand dois-je prendre mon prochain rendez-vous?



Gardez votre dossier médical à jour.

Rappelez-vous d'inclure :

- ✓ les allergies aux médicaments
- ✓ vitamines et minéraux
- ✓ produits à base de plantes / produits naturels
- ✓ incluant tous les médicaments ainsi que les médicaments sans ordonnance

Demandez à votre médecin, infirmière ou pharmacien de passer en revue tous vos médicaments pour voir s'il faut arrêter ou réduire l'un ou plusieurs de ces médicaments.

© 2016 ISMP Canada



Visitez safemedicationuse.ca pour en savoir plus.

Annexe 6 : « 5 questions à poser à propos de mes médicaments »

Tableaux de résultats croisés :

Volonté d'arrêt en fonction du genre	Homme	%	Femme	%
Oui	44	64,7	60	70,6
Non	24	35,3	25	29,4
Total	68	100	85	100
p = 0,44				

Tentative d'arrêt et récurrence des symptômes en fonction de la durée du traitement					
	Récidive	Pas de récurrence	Non réponse	Pas d'arrêt	Total
3- 6 mois (n=)	4	2	0	7	13
%	30,8	15,4	0,0	53,8	100
6 mois- 1 an (n=)	8	0	1	4	13
%	61,5	0,0	7,7	30,8	100
1 an- 5 ans (n=)	12	3	0	20	35
%	34,3	8,6	0,0	57,1	100
plus de 5 ans (n=)	33	6	0	44	83
%	39,8	7,2	0,0	53,0	100,0
Ne sait pas (n=)	3	0	0	6	9
	33,3	0,0	0,0	66,7	100
Total (n=)	60	11	1	81	153
%	39,2	7,2	0,7	52,9	100
p = 0,55					

Durée de traitement en fonction du prescripteur initial						
	Médecin traitant	Gastroentérologue	Urgences	Autre spécialiste	Ne sait pas	Total
3-6 mois (n=)	5	5	2	1	0	13
%	38,5	38,5	15,4	7,7	0	100
6 mois- 1 an (n=)	8	5	0	0	0	13
%	61,5	38,5	0	0	0	100
1 an-5 ans (n=)	20	11	0	4	0	35
%	57,1	31,4	0,0	11,4	0,0	100
plus de 5 ans (n=)	40	25	0	18	0	83
%	48,2	30,1	0,0	21,7	0	100
ne sait pas (n=)	6	1	0	0	2	9
%	66,7	11,1	0,0	0,0	22,2	100
Total (n=)	79	47	2	23	2	153
p = 0,29						

Evaluate patients' knowledge about their treatment with proton pump inhibitors and identify barriers to deprescribing

Abstract :

Proton Pump Inhibitors (PPIs) have been reassessed by the Transparency Commission of the Haute Autorité de Santé (HAS) in 2020. It concluded that the use of PPIs is made without marketing authorization in 70% of the cases. In addition to the economic issue, the possible side effects of long-term use of PPIs, and the rebound effect prompt to re-evaluate the use of these drugs.

Objective : To assess patients' knowledge about their treatment with PPIs in order to demonstrate the presence of the rebound effect and to highlight what is restraining patients from deprescribing.

Method : Descriptive observational quantitative study on patients treated with PPIs for at least 3 months by 44 physicians from Oise.

Results and Discussion : We collected 153 responses, our sample mirrors the general french population under PPIs. Over 85% of patients are unaware of the side effects of PPIs or the rebound effect. Patients who have already stopped their PPIs, from their own initiative or under the advice of their general practitioner, presented a recurrence of symptoms at 83.3%. The proportion of older patients who never tried to stop their PPIs is significant ($p=0.017$). In addition, they would be more inclined to deprescribing ($p=0.081$) if it was offered by their attending physician. Acceptance of stopping PPIs does not appear to be influenced by the specialty of the original prescriber.

Conclusion : Several deprescribing assistance tools are developed abroad and particularly in Canada which are inclusive of the patients in their processes. Currently, there is no consensus on a method for stopping PPIs treatment and avoid rebound effect.

Keywords : Proton Pump Inhibitors- deprescribing- rebound effect- side effect

Résumé :

Les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) ont fait l'objet d'une réévaluation par la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2020. Celle-ci concluait que l'utilisation de IPP se faisait hors Autorisation de Mise sur le Marché dans 70% des cas. Outre l'enjeu économique, les possibles effets secondaires de la prise au long cours des IPP et l'effet rebond incitent à réévaluer l'utilisation de ces médicaments.

Objectif : Evaluer les connaissances des patients au sujet de leur traitement par IPP afin de mettre en évidence la présence de l'effet rebond et les freins des patients à la déprescription.

Méthode : Etude quantitative observationnelle descriptive chez les patients sous IPP depuis au moins 3 mois de 44 médecins de l'Oise.

Résultats et Discussion : Nous avons recueilli 153 réponses, notre échantillon est en adéquation avec la population générale française sous IPP. Plus de 85% des patients ne connaissent ni les effets secondaires des IPP ni l'effet rebond. Les patients ayant déjà arrêté leur IPP, de leur propre initiative ou sur conseil de leur médecin généraliste, ont présenté une récurrence des symptômes à 83.3%. La proportion des patients plus âgés n'ayant jamais tenté d'arrêter leur IPP est significative ($p=0.017$). Par ailleurs ils seraient plus enclins à une déprescription ($p=0.081$) si elle était proposée par leur médecin traitant. L'acceptation de l'arrêt des IPP ne semble pas être influencée par la spécialité du prescripteur initial.

Conclusion : Plusieurs outils d'aide à la déprescription se développent à l'étranger et en particulier au Canada, qui incluent pleinement le patient dans ce processus. Actuellement, il n'existe pas de consensus sur une méthode d'arrêt des IPP pour éviter l'effet rebond.

Mots clés : Inhibiteur de la pompe à protons- déprescription- effet rebond- effet secondaire