



HAL
open science

Étude observationnelle des prescriptions des IPP chez les personnes de 65 ans et plus en officine

Alexandra Mas

► **To cite this version:**

Alexandra Mas. Étude observationnelle des prescriptions des IPP chez les personnes de 65 ans et plus en officine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03578138

HAL Id: dumas-03578138

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03578138>

Submitted on 17 Feb 2022

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

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

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2022

Thèse N°29

THÈSE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par MAS, Alexandra
Née le 26 avril 1996 à Arès
Le 19 janvier 2022

ETUDE OBSERVATIONNELLE DES PRESCRIPTIONS DES IPP CHEZ LES PERSONNES DE 65 ANS ET PLUS EN OFFICINE

Sous la direction de Jean Paul LASSERRE

Membres du Jury :

Pr.QUIGNARD Jean-François

Dr.LASSERRE Jean Paul

Dr.MOSNIER THOUMAS Stéphanie

Dr.LACHAIZE Audrey

Président

Directeur

Examineur

Examineur

Remerciements

A mon directeur de thèse, Monsieur Jean Paul Lasserre pour son aide dans ce travail, les conseils et corrections qu'il a pu m'apporter. Je tiens également à le remercier pour sa disponibilité.

A Monsieur Quignard, d'être mon président de Jury dans cette présentation après avoir été mon professeur universitaire dans divers enseignements participant à ma formation professionnelle.

A madame Mosnier-Thoumas d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse

A madame Lachaize Audrey pour ce qu'elle a pu m'apprendre au cours de mon stage d'initiation officinale, pour ce qu'elle m'apprend aujourd'hui encore comme collègue et comme amie.

A Astrid de m'avoir aidée dans la collecte de mes données d'étude et d'avoir accepté d'y consacrer du temps.

A Thomas, pour l'aide qu'il m'a apporté dans la correction de mon travail et ses conseils.

Enfin, je remercie mes parents de m'aider et m'encourager tout au long de mes études et de ma vie. De m'avoir donné le goût du travail, des choses bien faites et l'envie de réussir.

Table des matières

| | | |
|-----|---|-----------|
| I. | INTRODUCTION | 9 |
| II. | GENERALITES | 10 |
| A. | Physiopathologie de l'appareil digestif haut | 10 |
| 1. | Physiologie de l'appareil digestif haut | 10 |
| a) | Composition de l'appareil digestif haut | 10 |
| b) | Rôle de l'estomac et de l'acidité gastrique | 11 |
| c) | Zoom sur la pompe H ⁺ /K ⁺ ATPase | 12 |
| 2. | Pathologies de l'appareil digestif haut | 13 |
| a) | Reflux gastro œsophagien | 13 |
| (1) | Manifestations et symptômes | 13 |
| (2) | Diagnostic | 15 |
| (a) | L'endoscopie digestive haute | 15 |
| (b) | pH-métrie | 15 |
| (c) | pH-impédancémétrie | 16 |
| (3) | Épidémiologie | 16 |
| (4) | Principales causes | 16 |
| b) | Ulcère gastrique | 17 |
| (1) | Manifestations et symptômes | 17 |
| (2) | Diagnostic | 18 |
| (3) | Épidémiologie | 19 |
| (4) | Principales causes | 19 |
| c) | Ulcère duodéal | 20 |
| (1) | Manifestations et symptômes | 20 |
| (2) | Diagnostic | 21 |
| (3) | Épidémiologie | 21 |
| (4) | Principales causes | 21 |
| 3. | Traitements et recommandations de prise en charge | 21 |
| a) | Traitement du RGO | 21 |
| (1) | Objectifs de la prise en charge | 22 |
| (2) | Règles hygiéno-diététiques | 22 |
| (3) | Pansements gastro-intestinaux | 22 |
| (4) | Traitement par anti H2 | 23 |
| (5) | Traitement par IPP | 23 |
| (6) | Traitement chirurgical | 24 |
| (7) | Stratégie globale de prise en charge du RGO | 25 |
| b) | Traitement de l'ulcère gastrique | 27 |
| (1) | Objectifs de la prise en charge d'un ulcère gastrique | 27 |
| (2) | Les traitements médicamenteux | 27 |
| (3) | Contrôle de l'éradication d' <i>Helicobacter Pylori</i> | 32 |
| (4) | Traitement chirurgical d'un ulcère gastrique | 32 |
| c) | Traitement de l'ulcère duodéal | 33 |
| 4. | Alternatives thérapeutiques | 34 |
| a) | Règles hygiéno-diététiques RHD | 34 |
| b) | Alternatives naturelles | 35 |
| c) | Nouveaux médicaments/dispositifs médicaux disponibles | 36 |
| B. | Les inhibiteurs de la pompe à protons | 37 |
| 1. | Classe pharmacologique et médicaments disponibles sur le marché | 37 |
| 2. | Mécanisme d'action | 38 |
| 3. | Absorption | 39 |
| 4. | Distribution | 39 |

| | | |
|------|--|----|
| 5. | Métabolisation | 39 |
| 6. | Élimination | 39 |
| 7. | Indications..... | 40 |
| 8. | Posologies | 41 |
| 9. | Précautions d'emplois et effets indésirables | 44 |
| a) | À court terme | 44 |
| b) | Au long cours..... | 44 |
| (1) | Un retard de prise en charge..... | 44 |
| (2) | Une augmentation du risque d'infections entériques..... | 45 |
| (3) | Une prédisposition aux pneumopathies..... | 45 |
| (4) | Malabsorption et complications métaboliques..... | 46 |
| (5) | Carence martiale | 47 |
| (6) | Risque osseux | 47 |
| (7) | Complications rénales : néphrite interstitielle aiguë et insuffisance rénale chronique | 48 |
| (8) | Colites microscopiques..... | 49 |
| (9) | Complications néoplasiques | 49 |
| (10) | Démences et troubles neuropsychiatriques | 50 |
| 10. | Interactions médicamenteuses | 51 |
| 11. | Nombre de prescription et coût pour la sécurité sociale | 52 |
| 12. | Indications Hors AMM de prescription des IPP « pertinentes » | 55 |
| 13. | Contexte de mésusage | 56 |
| | | |
| III. | ÉTUDE..... | 58 |
| | | |
| A. | Intérêt et choix de réaliser cette étude | 58 |
| B. | Méthode de réalisation du questionnaire et choix des questions..... | 59 |
| C. | Méthodes de collecte des données | 59 |
| D. | Méthodes de traitement des données | 60 |
| | | |
| IV. | RESULTATS ET DISCUSSIONS..... | 60 |
| | | |
| A. | Analyse des résultats | 60 |
| 1. | Caractérisation de la population..... | 60 |
| 2. | Caractérisation des prescripteurs | 60 |
| 3. | Caractérisation des prescriptions..... | 61 |
| 4. | Caractérisation des IPP prescrits..... | 62 |
| 5. | Durée de prescription des IPP..... | 63 |
| 6. | Indications des prescriptions étudiées..... | 64 |
| 7. | Réévaluation du rapport bénéfice risque | 65 |
| 8. | Proposition de diminution de dose ou d'arrêt depuis l'instauration du traitement par IPP | 66 |
| 9. | Proposition de diminution de posologie ou d'arrêt en fonction de l'indication | 67 |
| 10. | Souhaits des patients | 68 |
| B. | Limites du questionnaire | 69 |
| C. | La déprescription en France | 70 |
| 1. | C'est quoi ?..... | 70 |
| 2. | Pour qui ?..... | 70 |
| 3. | Pourquoi ?..... | 70 |
| a) | Modifications physiologiques chez les plus de 65 ans | 70 |
| b) | Risques d'interactions médicamenteuses chez les personnes polymédiqués. | 71 |
| 4. | Mais..... | 72 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| D. | La déprescription au Québec..... | 73 |
| 1. | Mise à disposition d’outil pour les professionnels..... | 73 |
| 2. | Les IPP, cible de la déprescription au Canada | 74 |
| V. | CONCLUSION..... | 76 |
| VI. | ANNEXES | 77 |
| VII. | BIBLIOGRAPHIE..... | 82 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1: Physiologie de l'appareil digestif haut..... | 10 |
| Figure 2: Intestin grêle et organes voisins..... | 11 |
| Figure 3: Balance entre facteurs protecteurs et agressifs..... | 12 |
| Figure 4: Composition de la paroi gastrique avec les cryptes et glandes contenant les cellules indispensables aux sécrétions gastriques..... | 12 |
| Figure 5: Fonctionnement de la pompe ATPase..... | 13 |
| Figure 6: Phénomène du RGO..... | 14 |
| Figure 7: Tracé pH-métrie (pH en fonction de l'heure et de la prise des repas)..... | 16 |
| Figure 8: Muscle cardia..... | 16 |
| Figure 9: Schéma d'une hernie hiatale..... | 17 |
| Figure 10:Schéma d'un ulcère gastrique (à gauche), photo d'un ulcère gastrique sous endoscopie (à droite)..... | 18 |
| Figure 11: Fondaplicature..... | 24 |
| Figure 12:Stratégie de prise en charge d'un RGO (source : vidal reco)..... | 25 |
| Figure 13: Stratégie thérapeutique de prise en charge d'un ulcère gastrique (source: vidal reco)..... | 30 |
| Figure 14: Arbre décisionnel pour l'antibiothérapie..... | 31 |
| Figure 15: Stratégie thérapeutique de prise en charge d'un ulcère duodéal (source : vidal reco)..... | 33 |
| Figure 16: Aliments à éviter dans le cadre du RGO..... | 34 |
| Figure 17: Aliments à favoriser dans le cadre des RHD..... | 35 |
| Figure 18:Mécanisme d'action des IPP..... | 38 |
| Figure 19: Stratégie de mise en place d'un traitement par IPP lors d'un traitement par AINS..... | 41 |
| Figure 20: Mécanisme d'action probable impliqué dans la fragilisation osseuse par les IPP..... | 48 |
| Figure 21: Mécanismes d'action impliqués dans la cancérisation gastrique..... | 50 |
| Figure 22: Tableau récapitulatif des 20 substances actives les plus vendues en France en pharmacie de ville et en quantité entre 2003 et 2013..... | 53 |
| Figure 23:Nombre de boîte d'IPP vendues par spécialités et par année de 2008 à 2013 (chiffres annuels publiés par les caisses primaires d'assurance maladie)..... | 54 |
| Figure 24: Coût en euros des IPP par spécialités et par année de 2008 à 2013..... | 54 |
| Figure 25: Coût journalier d'un traitement en fonction de l'IPP et de la dose..... | 55 |
| Figure 26: Histogramme de répartition du nombre de médicaments présents sur l'ordonnance en fonction du nombre de patients..... | 61 |
| Figure 27: Diagramme de répartition des IPP prescrits..... | 62 |
| Figure 28 : Histogramme représentant la durée de d'utilisation d'un traitement par IPP en fonction du nombre de patient..... | 63 |
| Figure 29: Diagramme représentant la répartition des indications des IPP dans l'échantillon étudié..... | 64 |
| Figure 30: Histogramme de la réévaluation du rapport bénéfice risque en fonction de la durée d'utilisation du traitement par IPP et du nombre de patient..... | 65 |
| Figure 31: Histogramme de répartition de la proposition de diminution ou d'arrêt du traitement par IPP en fonction de l'indication de la prescription..... | 67 |
| Figure 32:Algorithme d'aide à la déprescription des IPP au Canada..... | 75 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : IPP disponibles sur le marché Français | 37 |
| Tableau 2: Recommandation de posologie en fonction des indications et des molécules utilisées..... | 42 |
| Tableau 3: Récapitulatif dosage et durée de traitement en fonction de l'indication..... | 43 |
| Tableau 4: Répartition âge et sexe des patients de l'échantillon..... | 60 |

Liste des abréviations

AFD : aspirine faible dose
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : autorisation de mise sur le marché
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament
Cl⁻ : chlore
DME : dossier médical électronique
ECL : cellule entérochromaffine-like
HAS : haute autorité de santé
h : heure
H⁺ : proton
HCl : acide chlorhydrique
HP : Helicobacter Pylori
IC : intervalles de confiance
IPP : Inhibiteur de la pompe à proton
IV : intra veineuse
K⁺ : potassium
Mg : milligramme
Min : minutes
Na : sodium
NAI : néphrite interstitielle aigüe
OMS : organisme mondial de la santé
OR : odds ratio
pH : potentiel hydrogène
RGO : reflux gastro œsophagien
RHD : règles hygiéno-diététiques
Sem : Semaine
SNA : système nerveux autonome
ttt : Traitement
UD : ulcère duodéal
UG : ulcère gastrique
UGD : ulcère gastroduodéal

I. Introduction

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des médicaments permettant de réduire l'acidité gastrique de façon importante pendant une longue durée en agissant sur la pompe à protons située dans la membrane plasmique des cellules de l'estomac. Cinq inhibiteurs de la pompe à protons sont commercialisés et disponibles sur le marché aujourd'hui. Tous agissent selon le même mécanisme d'action et présentent une efficacité ainsi qu'un profil d'effets indésirables similaires.

Le premier inhibiteur de la pompe à protons a été commercialisé en 1987 en France. Il s'agit du MOPRAL® 10mg, toujours disponible actuellement. (1) Ces médicaments ont rencontré un vif succès lors de leur apparition sur le marché. Ils ont permis de remplacer, de par leur efficacité supérieure et leur meilleur profil de tolérance, les antihistaminiques H2 utilisés pour les mêmes indications. Ils sont utilisés aujourd'hui dans la prise en charge de différentes pathologies, allant d'un simple reflux gastro-œsophagien, aux traitements des ulcères gastro-duodénaux.

Pendant de nombreuses années, ces médicaments ont donc été utilisés sans restriction de durée d'utilisation car leurs effets indésirables sont faibles sur le court terme, aussi bien chez les personnes jeunes que chez les personnes âgées. Cependant, depuis quelques années, la sonnette d'alarme est tirée pour cette classe médicamenteuse. En effet de nombreuses études mettent en évidence les effets indésirables au long terme, parfois graves et invalidants, qui doivent être recherchés au vu de l'importance de l'exposition à ces médicaments en population générale. Ces effets indésirables sont d'autant plus graves et préoccupants que les personnes âgées, fragilisées par leur âge, sont aussi celles qui ont subi la plus importante exposition à ces traitements.

Ces effets jusqu'alors inconnus et parce que cette classe médicamenteuse bénéficiait d'un rapport bénéfice/risque plus que favorable, a conduit à de nombreuses prescriptions hors recommandation, ne respectant plus les durées d'utilisation maximales ou encore parfois les indications. C'est donc bien l'utilisation abusive à long terme qui a amené une nouvelle situation et engendrée un nouveau problème de santé publique.

L'étude détaillée ci-après a donc pour but de mettre en lumière ces prescriptions parfois inappropriées chez les personnes âgées qui utilisent ces médicaments au long cours. Parfois, suite à l'utilisation depuis des années et un rapport bénéfice/risque qui n'a pas été réévalué aucun arrêt n'est envisagé. Nous pouvons noter encore la difficulté de modifier les traitements d'une personne âgée poly-médicalisée et attachée à ses traitements pour la plupart.

II. Généralités

A. Physiopathologie de l'appareil digestif haut

1. Physiologie de l'appareil digestif haut

a) *Composition de l'appareil digestif haut*

L'appareil digestif haut est composé de (Figure 1) :

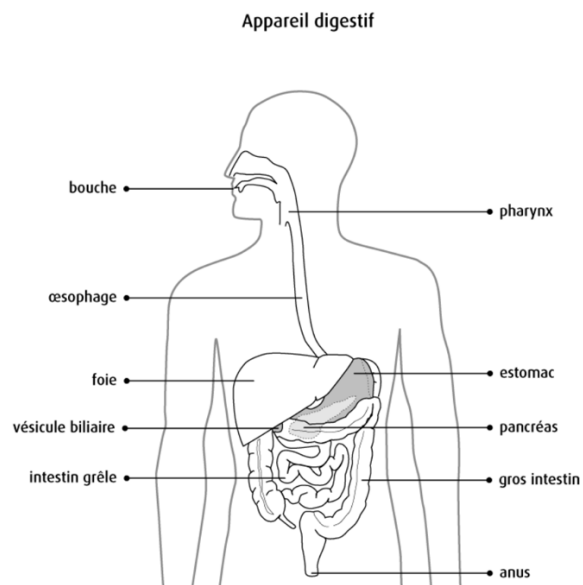


Figure 1: Physiologie de l'appareil digestif haut

-**La cavité buccale** (bouche + pharynx) participant à la destruction des aliments solides et la réduction de leur taille grâce à la mastication. La salive présente permet également l'initiation de la digestion de l'amidon et la lubrification pour le bon écoulement des aliments dans le pharynx. (25)

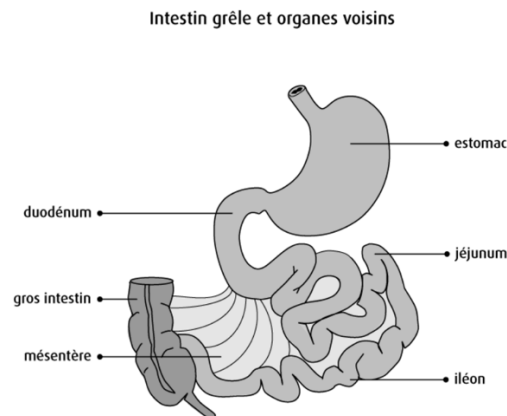
-**L'œsophage** permettant le passage des aliments du pharynx vers l'estomac.

-**L'estomac** ayant pour rôle de stocker les aliments, de les mélanger et d'assurer le début de la digestion protéique. Il permet aussi, le passage contrôlé vers l'intestin grêle pour favoriser les phénomènes de digestion et d'absorption des nutriments.

-**L'intestin grêle** formant la partie la plus longue du tube digestif situé entre l'estomac et le gros intestin et permet l'absorption des éléments nutritifs. Il est lui-même constitué de 3 parties (Figure 2) :

- Le duodénum faisant directement suite à l'estomac, permet le déversement des différentes enzymes pancréatiques et hépatiques par le biais de canaux permettant la transformation du bol alimentaire, aussi appelé chyme alimentaire, en nutriments. (26)

- Le jéjunum, partie centrale de l'intestin grêle, qui est aussi le lieu de l'absorption des éléments nutritifs
- L'iléon, dernière partie de l'intestin et aussi la plus longue. Il termine l'absorption des nutriments et permet l'évacuation du reste dans le gros intestin.



b) *Rôle de l'estomac et de l'acidité gastrique*

L'estomac joue un rôle clef dans le processus de digestion. Le bol alimentaire, une fois arrivé dans l'estomac prend le nom de chyme alimentaire. (27) Ce chyme alimentaire, grâce aux couches de cellules musculuses présentes dans la paroi de l'estomac, est malaxé et mélangé au suc gastrique. Ce phénomène fait intervenir de nombreux processus chimiques indispensables à la digestion.

La paroi interne de l'estomac, aussi appelée muqueuse, est ponctuée de milliers de cryptes (Figure 4) donnant accès aux glandes gastriques composées de plusieurs types de cellules sécrétrices :

- Les cellules à mucus, permettant la production de mucus et jouant le rôle de barrière protectrice (pH proche de 6-7 à ce niveau) de l'estomac contre l'acidité gastrique.
- Les cellules pariétales, produisant l'acide chlorhydrique HCl par sécrétion des ions chlorure Cl^- et d'ions hydrogènes H^+ en présence de nourriture dans l'estomac.

L'acide chlorhydrique possède un pH très acide proche de 1 à 2. Les cellules pariétales peuvent produire jusqu'à deux litres d'HCl par jour, directement liée aux aliments ingérés et à leurs quantités. L'acide chlorhydrique joue plusieurs rôles clés dans le processus de digestion, notamment l'activation de la pepsine, la transformation des glucides complexes en glucides simples plus facilement assimilables et la destruction des bactéries pénétrants dans l'organisme par le biais des aliments.

- Les cellules principales produisant le pepsinogène qui compose, avec l'acide chlorhydrique, le suc gastrique. Le pepsinogène, actif uniquement en milieu acide, permet la digestion du collagène présent dans les tissus fibreux de la viande par exemple.

Toutes ces sécrétions digestives jouent un rôle important dans le processus de digestion. En plus du rôle digestif, ces sécrétions peuvent avoir aussi un rôle protecteur, comme le mucus et les bicarbonates qui permettent de neutraliser les ions H^+ . Ou bien un rôle de facteur d'agression contre la muqueuse gastrique comme la pepsine et l'acide gastrique. Dans une muqueuse gastrique saine, il doit exister un parfait équilibre de ces différents facteurs d'agression et les facteurs protecteurs.(28) (Figure 3)

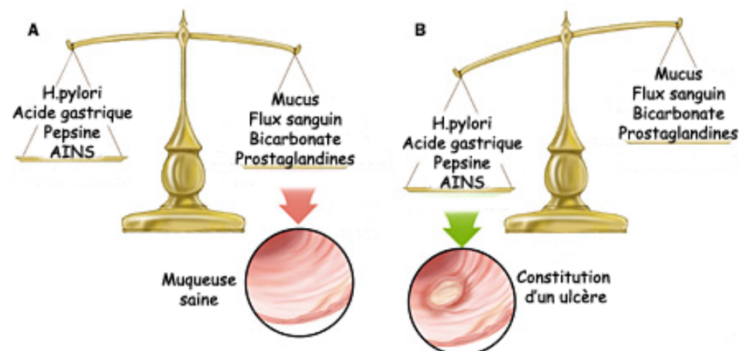


Figure 3: Balance entre facteurs protecteurs et agressifs

Comme illustré dans la figure 3, le déséquilibre d'un de ces facteurs ou la présence de certaines bactéries qui seront décrites ci-après, peuvent être responsables de pathologies gastriques et, notamment, d'ulcères gastroduodénaux.

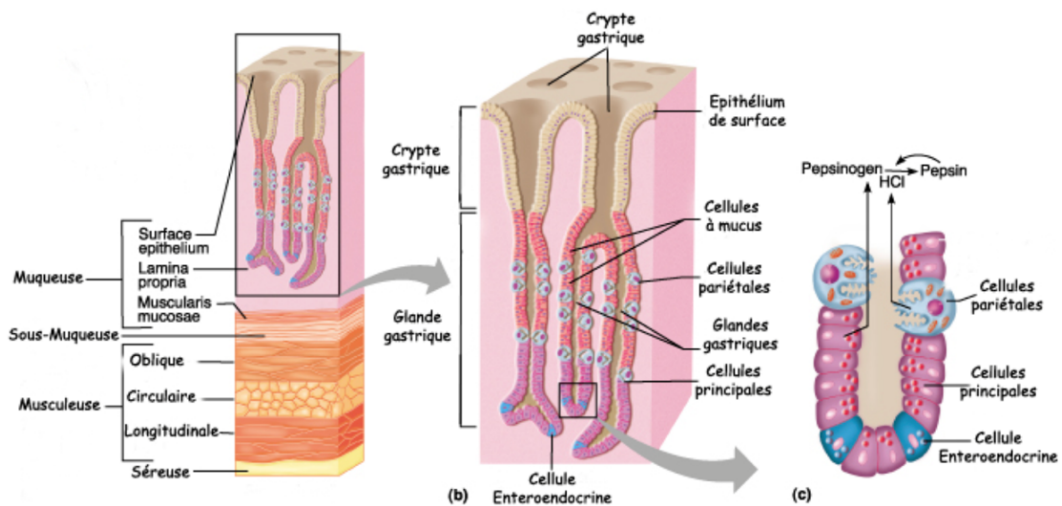


Figure 4: Composition de la paroi gastrique avec les cryptes et glandes contenant les cellules indispensables aux sécrétions gastriques

c) Zoom sur la pompe H^+/K^+ ATPase

La pompe H^+/K^+ ATPase située au niveau du pôle apical des cellules épithéliales gastriques est responsable de l'acidité gastrique par le biais de la production d' HCl . Cette production aboutit à sortie d'ion H^+ dans la lumière de l'estomac en échange de l'entrée d'ion K^+ dans la cellule pariétale (Figure 5). Il s'agit d'une pompe ATPase qui consomme de l'énergie. En effet, l'ATP dégradé en ADP et phosphate inorganique permet ainsi aux ions H^+ de sortir contre le gradient

de concentration de protons dans la lumière gastrique pour venir se complexer avec les ions Cl^- et former ainsi l'acide chlorhydrique HCl (Figure 5).

Cette pompe est activée par différents stimulus (Figure 17) :

-**l'acétylcholine** : Neuromédiateur produit par le système nerveux autonome SNA parasympathique lors du repos ou de la digestion. (2)

-**l'histamine** : Hormone autacoïde produite par les cellules entérochromaffines-likes sous l'action de la libération d'acétylcholine par le SNA parasympathique.

-**la gastrine** : Hormone polypeptidique produite par les cellules gastriques et le duodénum sous stimulation des aliments présents dans l'estomac.

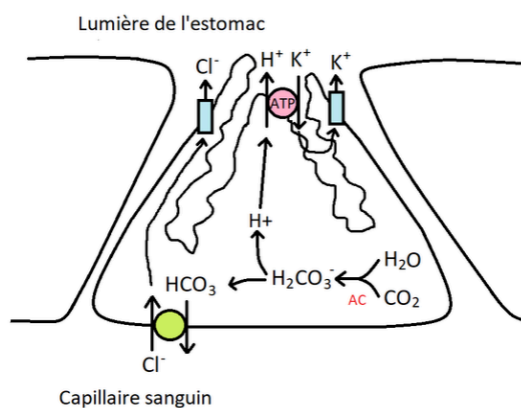


Figure 5: Fonctionnement de la pompe ATPase

2. Pathologies de l'appareil digestif haut

a) Reflux gastro œsophagien

(1) Manifestations et symptômes

« Le reflux gastro œsophagien ou RGO est défini comme l'ensemble des symptômes gênants ou complications liées au passage du contenu gastrique dans l'œsophage. »(29) D'après la définition donnée par la société nationale française de gastro-entérologie, il s'agit d'une affection courante qui peut provenir d'une défaillance musculaire au niveau de la jonction entre l'estomac et l'œsophage. Plusieurs facteurs favorisant cette défaillance comme, la surcharge pondérale ou la présence d'une hernie hiatale sont à l'origine de ce trouble. (Figure 6)

On distingue 2 types de reflux :

- **Le reflux gastro œsophagien physiologique** intermittent bénin n'entraînant pas de complication. Il s'agit d'un phénomène normal lorsque ce dernier reste peu fréquent, bref et non douloureux. (30)

- **Le reflux gastro œsophagien fréquent et qui dure** ou syndrome de RGO classé comme maladie chronique. Dans ce cas, les remontées acides sont très fréquentes, importantes et prolongées. L'acidité du contenu gastrique provoque une inflammation et des lésions de la muqueuse de l'œsophage, aussi nommée œsophagite. Cette œsophagite chronique va conduire à un rétrécissement de l'œsophage aussi appelée sténose peptidique pouvant provoquer des troubles de la déglutition et conduire à des dysphagies (difficulté à avaler) (Figure 6).

Ce reflux nécessite une prise en charge médicale car l'exposition pendant de longues années à un reflux sévère peut provoquer la transformation de la muqueuse œsophagienne par métaplasie. La muqueuse va changer d'aspect et se transformer en une muqueuse intestinale aussi appelée « muqueuse de Barrett ». Seul 10% des personnes souffrant de RGO chronique développent la muqueuse de Barrett. Cependant, même si le risque est faible (0,1 à 0,3% par an) et nécessite une exposition au RGO pendant plusieurs années, il s'agit quand même d'un terrain favorable au développement d'un adénocarcinome, type de cancer de l'œsophage.

En présence d'une muqueuse de Barrett révélée par endoscopie, une surveillance sera réalisée par un examen tous les 3 à 5 ans de façon à vérifier l'absence de dysplasie de la muqueuse. Cette dernière serait un signe annonciateur d'une première étape de ce qui pourrait devenir un cancer de l'œsophage. (31)

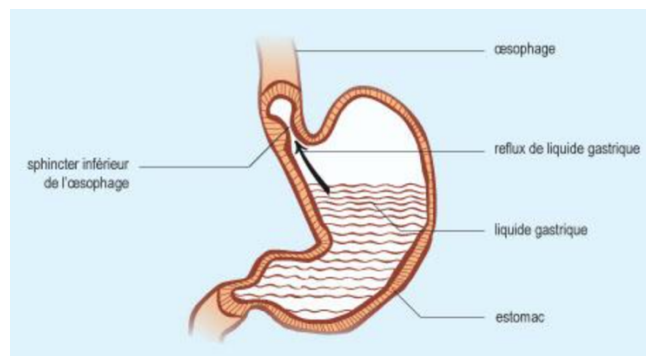


Figure 6: Phénomène du RGO

Les symptômes du RGO surviennent principalement la nuit, en position couchée ou penchée en avant après le repas. Ces signes symptomatiques sont donc représentés par :

- Un pyrosis ou brûlure partant de la région épigastrique et remontant derrière le sternum.
- Des régurgitations acides (retour d'aliment ou de liquide dans la bouche) survenant sans nausée ni effort de vomissement.
- Des hoquets ou éructations fréquentes.
- Des douleurs dans la région épigastrique ou thoracique.
- Des toux surtout nocturnes en position allongée.
- Un asthme.
- Un enrouement de la voie.
- Une pharyngite ou laryngite.
- Une érosion dentaire.

Si l'œsophagite évolue, d'autres symptômes peuvent apparaître comme une dysphagie, des saignements visibles dans les vomissements ou invisibles révélés par une anémie.

(2) Diagnostic

Chez un sujet jeune, sans signe d'alarme et en présence de symptômes spécifiques du RGO (pyrosis et/ou régurgitations acides), un traitement par topiques gastriques (traitements symptomatiques des douleurs digestives) ou inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peut être instauré sans examen complémentaire.

En présence de symptômes atypiques, de sujets de plus de 50 ans, de signes d'alarmes (perte de poids, anémie, dysphagie, hémorragie digestive) ou d'inefficacité du traitement par IPP (dans 30% des cas), un examen complémentaire sera réalisé. Cet examen consiste en une endoscopie digestive haute.

(a) L'endoscopie digestive haute

L'examen de référence du RGO permettant de révéler une atteinte de la muqueuse œsophagienne ou la présence d'un ulcère gastro duodénal est l'endoscopie oeso-gastro-duodénale. Il s'agit d'une exploration visuelle à l'aide d'une caméra appelée endoscope pouvant être introduite par le nez ou la bouche sous anesthésie locale ou générale. Cette exploration permet la mise en évidence de lésions au niveau de l'œsophage, de l'estomac ou du duodénum. Elle nécessite un jeun strict 6 heures avant l'examen. L'insufflation d'air au cours de l'examen permet de déplisser les parois gastriques permettant ainsi une exploration complète. De plus des biopsies peuvent être réalisées au cours d'une gastroscopie.

Il est important de noter que lors de cet examen, l'absence de lésions de la muqueuse devant des symptômes réfractaires aux traitements ou atypiques ne permet pas d'écarter la présence d'un RGO. Un examen de deuxième ligne est alors être nécessaire. Cet examen est la pH-métrie.

(b) pH-métrie

La pH-métrie est un examen qui consiste à établir le diagnostic du reflux gastro-œsophagien ou de contrôler l'efficacité du traitement médical ou chirurgical de celui-ci. Cet examen est très fiable et permet de détecter un RGO dans 96% des cas avec une spécificité de 96%.

La mesure et l'enregistrement se déroulent en continue pendant plusieurs heures à l'aide d'une petite sonde munie d'une électrode introduite par une narine jusque dans l'œsophage. La mesure en continue permet d'établir un tracé de pH-métrie (Figure 7) et d'étudier les variations de pH au cours de la journée et notamment lors des épisodes symptomatiques douloureux du patient. (28)

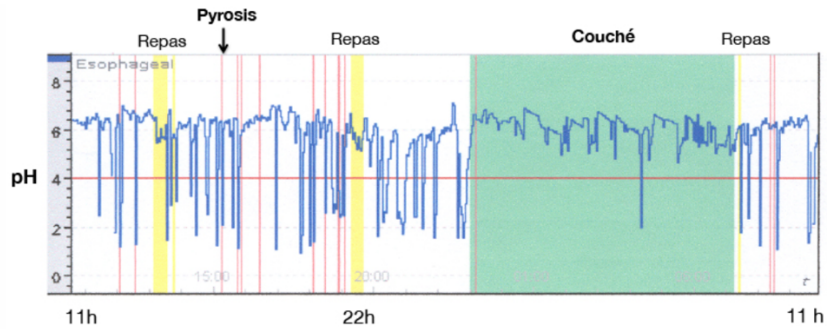


Figure 7: Tracé pH-métrie (pH en fonction de l'heure et de la prise des repas)

(c) pH-impédancémétrie

Un autre examen est également disponible, même s'il reste peu fréquent pour les patients présentant un RGO prouvé mais avec des symptômes réfractaires aux traitements. Il s'agit de la pH-impédancémétrie capable de détecter les reflux acides et non acides, non détectables par pH-métrie classique en raison du pH trop faible.

(3) Épidémiologie

Selon AMELI (site de l'assurance maladie), 20% de la population française souffre de symptômes occasionnels de RGO et 10% de la population souffre de symptômes quotidiens. Bien que souvent bénin, le RGO altère de façon importante la qualité de vie des patients. On estime que 20 à 30% des patients présentant un RGO ont une œsophagite ulcérée et que 5 à 10% des patients présentent des complications à type œsophagite de Barrett (état précancéreux).(29)

Il est important de remarquer que la prévalence du RGO est en augmentation dans les pays occidentaux principalement lié aux modes de vie (consommation de matière grasse, alcool, tabagisme, médicaments...).

(4) Principales causes

La principale cause du RGO, est une défaillance du muscle Cardia (figure 8) se trouvant à la jonction entre l'œsophage et l'estomac. Ce muscle lisse joue le rôle d'anti reflux et empêche la remontée du contenu gastrique dans l'œsophage. La disposition anatomique de l'œsophage à travers l'orifice hiatale du diaphragme permet la formation d'un angle aigu anti reflux avec l'estomac.

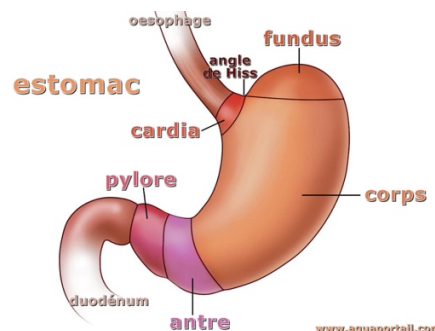


Figure 8: Muscle cardia

Outre cette défaillance du muscle Cardia, de nombreux autres facteurs peuvent être responsables du RGO :

- Une hernie hiatale, qui correspond à une remontée d'une partie de l'estomac à travers l'orifice hiatale du diaphragme (figure 9).
- Certains médicaments agressifs pour la muqueuse de l'estomac tel que les AINS, la progestérone, certains médicaments du système cardiovasculaire (inhibiteurs calciques, dérivés nitrés), la nicotine, substances ayant un effet atropinique...(32)
- Les efforts de toux
- La grossesse en raison des modifications anatomiques
- Un surpoids ou une obésité entraînant une pression excessive sur l'abdomen
- Des facteurs hygiéno-diététiques : alcool, tabac, chocolat, aliments acides, repas riche en graisse, repas copieux surtout le soir...

Un RGO fréquent et prolongé peut entraîner, en cas de non prise en charge, une œsophagite à risque d'évolution vers une dysplasie.

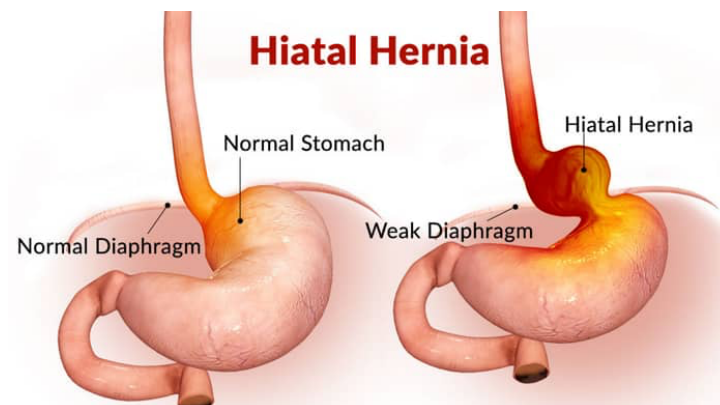


Figure 9: Schéma d'une hernie hiatale

b) *Ulcère gastrique*

(1) Manifestations et symptômes

« Un ulcère gastrique se caractérise par une perte de substance importante de la paroi interne de la muqueuse gastrique creusant en profondeur cette paroi jusqu'à la couche externe musculieuse. » (Figure 10) L'ulcère résulte donc de l'agression de la muqueuse par l'acidité du liquide gastrique provoquant une inflammation chronique. (33) Il est à différencier d'une érosion ou d'une abrasion de la paroi gastrique qui n'atteint pas la couche musculieuse.

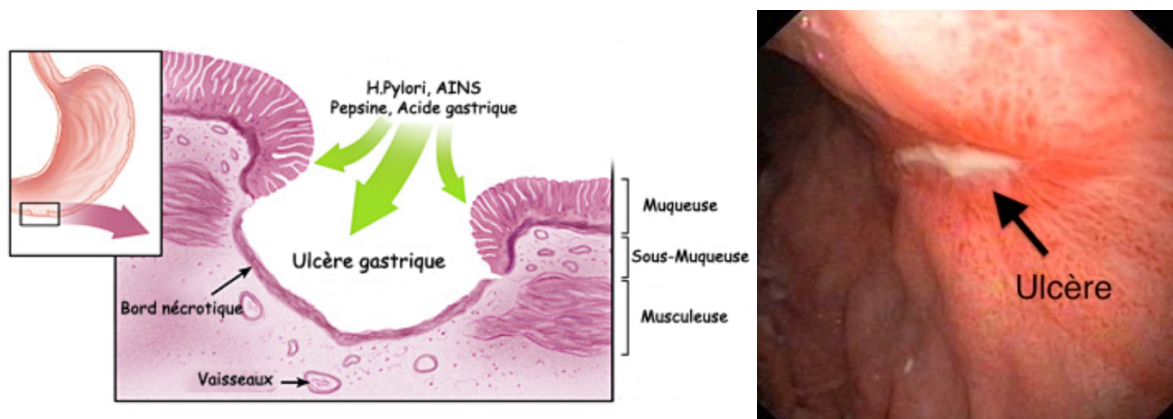


Figure 10 : Schéma d'un ulcère gastrique (à gauche), photo d'un ulcère gastrique sous endoscopie (à droite)

Cette agression survient notamment en cas de déséquilibre entre les facteurs d'agression et les facteurs protecteurs comme décrit précédemment (**B- Rôle de l'estomac et de l'acidité gastrique P11**), mais également en présence d'une bactérie (*Helicobacter Pylori* (HP)) responsable d'une modification de la couche de mucus protectrice de l'estomac.

Les symptômes se manifestent principalement par des douleurs au niveau de l'épigastre (région haute et centrale de l'abdomen) pendant plusieurs semaines en alternance avec des phases de rémissions asymptomatiques. Ces douleurs peuvent évoquer une sensation de faim douloureuse survenant à distance du repas, notamment la nuit ou encore une sensation de crampe. Elles sont souvent soulagées par la prise alimentaire ou la prise de médicaments contre l'acidité gastrique.

Certains symptômes peuvent être plus atypiques, comme une simple gêne sous les côtes, ou encore asymptomatiques et de découverte fortuite. Cependant, des douleurs gastriques ne permettent pas d'affirmer le diagnostic d'un ulcère, plusieurs examens devant être réalisés pour un diagnostic de certitude. En effet les symptômes du RGO ou d'une simple inflammation de la muqueuse gastrique (gastrite) entraînent des symptômes similaires.

(2) Diagnostic

Dans un premier temps, le diagnostic d'un ulcère gastrique se fait par l'interrogatoire des symptômes, la recherche des facteurs favorisants et la palpation de l'abdomen.

En cas de suspicion d'un ulcère gastrique, la réalisation d'une endoscopie digestive haute sera nécessaire pour confirmer le diagnostic. L'ulcère apparaît sous forme d'un cratère à bord rond, régulier, surélevé et rouge, creusé dans la muqueuse gastrique jusqu'aux couches musculaires.

En cas d'ulcère, plusieurs biopsies au niveau de diverses parties de l'estomac seront réalisées au moment de l'examen. Ces prélèvements serviront pour l'analyse anatomopathologique (recherche de lésions pré cancéreuses) et bactériologique (recherche de *Helicobacter Pylori* et sensibilité aux antibiotiques).

En cas de facteur de risque de cancer de l'estomac, une sérologie mettant en évidence la présence d'anticorps contre *Helicobacter Pylori* peut être réalisée. Elle est notamment très

utilisée lors de la prise d'antibiotique récente ou d'anti sécrétoire faussant les résultats des biopsies.

Le diagnostic et le contrôle de l'éradication de *Helicobacter Pylori* peut également être effectué par recherche des antigènes spécifiques dans les selles.

(3) Épidémiologie

Selon AMELI, 90 000 ulcères sont diagnostiqués chaque année par endoscopie haute. Cela concerne 0,2% de la population, sans distinction notable entre les hommes et les femmes.

En France, 15 à 30% de la population est porteuse de la bactérie *Helicobacter Pylori* (HP) et 10% des personnes infectées développent un ulcère. Actuellement HP, est la seule bactérie reconnue comme directement impliquée dans la genèse d'un cancer. (34)

Bien que fréquente, la prévalence de l'infection à *Helicobacter Pylori* diminue en France ainsi que l'incidence et la mortalité par cancer gastrique. L'incidence est très importante dans les pays en voie de développement (80 à 90% de prévalence), une amélioration des conditions d'hygiène permet une nette décroissance du nombre de contamination.

70 à 80% des patients ulcéreux sont porteurs de *Helicobacter Pylori* et 1% des personnes infectées développent un cancer de l'estomac. Le cancer de l'estomac occupe actuellement la 5^e place en termes d'incidence en France avec 9000 nouveaux cas chaque année. Il est rare avant 50 ans et touche 2 fois plus les hommes que les femmes.

(4) Principales causes

Les principaux facteurs en cause dans l'ulcère gastrique se trouvent être :

- Une infection par la bactérie *Helicobacter Pylori* pendant l'enfance par contamination oro-orale ou oro-fécale. Cette bactérie gram⁻ est spiralée, elle colonise exclusivement la muqueuse gastrique. Elle est résistante à l'acidité gastrique grâce à une activité enzymatique uréasique (transformation de l'urée en ammoniacque permettant de tamponner le milieu acide de l'estomac) lui permettant de coloniser le mucus jusqu'aux cellules de la muqueuse. La présence de cette bactérie au sein de l'antrum de l'estomac (le plus souvent) lui permet de provoquer une inflammation chronique de la muqueuse aussi appelée gastrite aiguë. Cette gastrite évoluant vers la chronicité est à risque de complication vers un ulcère gastrique ou duodénal, voire même un cancer gastrique.
- La prise d'anti inflammatoire non stéroïdien (ibuprofène, aspirine à faible dose) peuvent provoquer des ulcères médicamenteux de par leur agressivité sur la muqueuse de l'estomac et la rémanence de leur effet toxique. Ces derniers entraînent une augmentation de la perméabilité provoquant ainsi une rupture de la barrière gastrique et une modification de la synthèse des prostaglandines par les enzymes COX. Ces enzymes sont nécessaires à la formation du mucus gastrique et à la protection de la muqueuse. La toxicité est également présente pour les AINS administrés par voie parentérale mais présentant un cycle entéro-hépatique. Ceci est d'autant plus importante pour les formes orales à libération prolongée. (35) Les chiffres indiquent

qu'aujourd'hui, 15 à 30% des utilisateurs chroniques d'AINS développent un ulcère gastrique et 1/3 des ulcères gastro-duodénaux compliqués sont attribuables à la prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose. Pour ces raisons, les AINS sont donc à éviter chez les personnes de plus de 65 ans ou en cas d'antécédent d'ulcère gastro duodénale surtout en automédication. Ils sont à utiliser à dose minimale efficace et sur des courtes durées. La prise concomitante d'IPP chez les personnes présentant des antécédents d'ulcère est indispensable pour prévenir une récurrence qui a lieu dans 60% des ulcères.(36)

- Le tabagisme qui augmente les sécrétions acides par modification de la sécrétion des hormones intestinales notamment la gastrine. (37)
- La consommation chronique d'aliments trop acides ou fortement épicés.
- La consommation importante et prolongée de café, thé, alcool.
- L'exposition à un stress prolongé, reconnu pour le moment uniquement dans le cadre d'hospitalisation en réanimation suite à un polytraumatisme.
- Les maladies cardiovasculaires, rénales, hépatiques et digestives altérant le mécanisme naturel de défense de la paroi digestive.
- Les prédispositions génétiques (fragilité des cellules de l'estomac), présentant 3 fois plus de chance de développer un ulcère gastrique ou duodéal.
- Le syndrome de Zollinger-Ellison (hypersécrétion d'acide provoquée par une tumeur pancréatique) entraînant une production d'acide excessive.
- La maladie de Crohn entraînant des ulcérations de la muqueuse gastrique et duodénale.

c) *Ulcère duodéal*

(1) Manifestations et symptômes

Un ulcère duodéal se caractérise par une perte importante de substances au niveau de la paroi du duodénum (partie de l'intestin grêle). Comme pour l'ulcère gastrique, la paroi de ce dernier se creuse en profondeur jusqu'à la couche musculaire externe.

Les ulcères gastriques et duodénaux se ressemblent en tous points au niveau des symptômes, du diagnostic et de la prise en charge. Ils sont souvent traités ensemble sous le nom d'ulcère gastroduodéal. On distinguera, cependant, leur différence de localisation : l'ulcère gastrique (UG) au niveau de l'estomac et l'ulcère duodéal (UD) au niveau de l'intestin grêle.

De plus, l'ulcère duodéal reste plus fréquent que l'ulcère gastrique de par la fragilité de sa muqueuse beaucoup plus fine et moins résistante à l'acidité gastrique. L'UD résulte

d'avantage d'une diminution de la résistance de la barrière muqueuse alors que l'UG provient d'une augmentation de la sécrétion d'acide localement.

Il faut bien noter qu'un ulcère duodéal ne peut pas évoluer vers un cancer du duodénum au long cours ; il reste de meilleur pronostic. Cependant la maladie ulcéreuse est souvent à risque de rechute. En effet, l'UD rechute le plus fréquemment dans l'année qui suit la cicatrisation. L'ulcère gastrique à tendance à rechuter plus tardivement dans les deux premières années dans 50% des cas. Le suivi de ces patients et éventuellement un traitement au long cours d'IPP dans les premières années post cicatrisation est important.

(2) Diagnostic

Le diagnostic est également réalisé par endoscopie digestive haute. Cependant, aucunes biopsies ne seront réalisées pendant l'examen de par l'absence du risque d'évolution vers un cancer du duodénum.

(3) Épidémiologie

L'ulcère duodéal est 3 à 4 fois plus fréquent qu'un ulcère gastrique : 70% d'ulcères duodénaux contre 30% d'ulcères gastriques. On observe un sexe ration homme/femme de 2/1 pour les ulcères duodénaux alors que ce dernier est de 1/1 pour les ulcères gastriques.(38)

(4) Principales causes

Les mêmes causes et facteurs de risque sont présents que pour l'UG. *Helicobacter Pylori* est très largement présent dans 90% des UD contre 70% des UG. Cependant, on remarquera qu'en l'absence d'*Helicobacter Pylori*, un UD peut être dû à la prise d'AINS, un syndrome de Zollinger-Ellison (hypersécrétion d'acide provoquée par une tumeur pancréatique ou duodénale) mais aussi à une maladie de crohn de localisation duodénale.

3. Traitements et recommandations de prise en charge

a) *Traitement du RGO*

Le traitement et la prise en charge du RGO sont gradués. On privilégiera donc les traitements dits topiques moins à risque d'effets secondaires pour les RGO simples avec des symptômes typiques et des médicaments plus puissants pour les RGO nécessitant une prise en charge avant aggravation. Les facteurs décisionnels de l'attitude thérapeutique sont : les types de symptômes (typiques ou atypiques), la présence ou non de signes d'alarme (saignements, amaigrissements, dysphagies...), présence ou non de complications à type œsophagite, l'âge du patient ou encore la fréquence et l'intensité des symptômes ainsi que la gêne pour le patient.

(1) Objectifs de la prise en charge

Ils consistent à :

- Soulager les symptômes et améliorer la qualité de vie des patients
- Cicatriser les lésions et éviter les complications
- Prévenir les récurrences

(2) Règles hygiéno-diététiques

Avant la mise en place d'un traitement médicamenteux, les règles hygiéno-diététiques doivent être rappelées. Elles permettent, dans un grand nombre de cas, de diminuer voire de supprimer les symptômes chez les patients atteints de RGO et occupent un rôle clef. Elles seront détaillées plus en détail ci-après.

(3) Pansements gastro-intestinaux

Dans le cas de **symptômes intermittents (<1 fois par semaine) et modérés**, un traitement par anti acide local sera proposé. Ces traitements permettent une amélioration des symptômes mais ne provoquent pas une cicatrisation de la muqueuse gastrique.

- Antiacides d'action locale à base d'hydroxy aluminium, d'hydroxy magnésium et/ou de phosphate d'aluminium. Ce sont des médicaments à type pansement qui agissent en formant une couche protectrice homogène, en s'étalant sur la muqueuse gastrique et sur la muqueuse de l'œsophage. Ils vont également avoir un effet tampon grâce à la présence d'ions hydroxyde qui vont venir se combiner avec l'acide présent pour permettre une sensible augmentation du pH. Cette augmentation de pH ne permet pas d'empêcher le phénomène de reflux, mais permet de diminuer l'agressivité de ce dernier lorsqu'il se manifeste au niveau de l'œsophage.

Ces traitements topiques sont à prendre 4 à 6 fois par jour après les repas (moment principal où survient le reflux) ou aux moments des symptômes. Ils agissent rapidement (en quelques minutes), de façon importante mais sur une courte durée d'action.

Ils présentent peu d'effets secondaires de par leur action locale. Ils peuvent cependant, entraîner des troubles digestifs tels que des diarrhées provoquées par le magnésium ou des constipations provoquées par l'aluminium. Sur de très longues périodes et à posologie élevée, ils peuvent provoquer une déplétion phosphorée dû à la formation de sels insolubles entre les phosphates et les ions magnésium/aluminium.

Ils sont disponibles en pharmacie sans ordonnance, sous le nom de nombreuses spécialités et différentes formes telles que MALOX®, GELOX®, POLYSIANE®... Ils ne présentent pas de contre-indications mais nécessitent seulement une précaution d'emploi particulière, notamment lors de la prise concomitante d'autres médicaments. En effet, leur mécanisme d'action permettant de protéger la paroi gastrique entraîne également une diminution de l'absorption des autres médicaments au contact de cette paroi. Les conséquences peuvent donc être importantes, notamment pour des médicaments à marge thérapeutique étroite tels que les anticoagulants, hormones thyroïdiennes, immunosuppresseurs... Un intervalle de deux heures entre la prise d'un topique gastrique et les autres médicaments permet d'empêcher ce phénomène et doit être rappelé à chaque délivrance d'anti-acide.

- Antiacides + Alginates (=bicarbonate de sodium (Na) + Carbonate de calcium)

Ces médicaments sont connus sous le nom de spécialité GAVISCON®, GAVISCONEL®. Ils permettent d'empêcher mécaniquement le RGO. En effet, ils contiennent un mélange d'anti-acide à base de bicarbonate de sodium ou de carbonate de calcium et d'alginates (dérivés des algues) formant un réseau macromoléculaire permettant d'inhiber l'acidité. La prise se fait après le repas. L'acidité gastrique va alors transformer le médicament liquide sous forme de gel. Ce dernier va permettre de venir former une couche à la surface du bol alimentaire empêchant la remontée de ce dernier dans l'œsophage et permettant un effet tampon.

Ces médicaments sont indiqués dans le traitement symptomatique du RGO et des œsophagites. La posologie est de 3 prises par jour, principalement après les repas ou aux moments des symptômes. Les effets indésirables et les précautions d'emplois sont les mêmes que pour les anti-acides d'action local décrit ci-dessus (P41).

(4) Traitement par anti H2

Les traitements anti H2 (cimétidine, ranitidine...) auparavant très employés dans la prise en charge du RGO et des ulcères ont été largement remplacés par les IPP. Ce choix de changement est dû à une efficacité moindre par rapport aux IPP non seulement dans la prise en charge des symptômes mais aussi dans la cicatrisation œsophagienne. De plus, un épuisement de leur réponse sur le long court ne permet pas de les utiliser dans le cadre de la prévention des récurrences. Ils seront peu abordés, leur place étant aujourd'hui réservée aux enfants ou en cas d'alternative aux IPP.

(5) Traitement par IPP

Dans le cas de **symptômes fréquents (>1 fois par semaine) et typiques sans signe d'alarme**, un traitement par IPP demi dose peut être introduit.(39) Ils soulagent les symptômes et permettent la cicatrisation de la muqueuse. Ils sont efficaces au bout de 24 heures, mais possèdent une action prolongée dans le temps à l'instar des topiques. Ils sont à prendre 15 à 30 minutes avant le repas.

Si les **symptômes sont très fréquents ou sévères**, les IPP peuvent être donnés à simple dose pendant une durée de 4 semaines s'ils sont efficaces dans la prise en charge des symptômes. Sur le long terme, les IPP peuvent être maintenus de façon continue ou à la demande, en fonction de la symptomatologie, notamment chez les patients présentant un RGO chronique, des antécédents ou des facteurs de risque d'ulcère gastro duodéal. Cependant, ils doivent toujours être maintenus à la dose minimale efficace. Leur utilisation doit être réévaluée de par les risques possibles de la prise chronique d'IPP et le coût de ces traitements. Une prudence est notamment importante chez les personnes fragiles, âgées ou hospitalisées plus sensibles au risque d'ostéoporose, de fracture, d'infections intestinales, carences vitaminiques tels que décrit ci-après (9- **Précautions d'emploi et effets indésirables P43-44**).

(6) Traitement chirurgical

La chirurgie est envisagée dans de rares cas pour le traitement du RGO chez les sujets jeunes, en bonne forme physique et chez qui **le traitement quotidien par IPP ne permet pas de supprimer les symptômes.**

La chirurgie consiste en une fondaplicature (Figure 10) réalisée par coelioscopie permettant la création d'une valve anti reflux par replis de la partie haute de l'estomac sur la partie basse de l'estomac. Le rétrécissement de la taille du hiatus œsophagien permet le renforcement du sphincter de l'œsophage limitant les remontées.

Elle est très efficace pour contrôler les symptômes du RGO (85% de réussite à 5 ans) mais provoque des effets secondaires plus ou moins sévères tels qu'une dysphagie persistante, l'impossibilité de vomir ou d'éructer, flatulences etc...

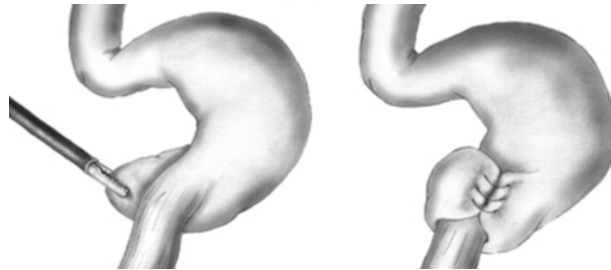


Figure 11: Fondaplicature

(7) Stratégie globale de prise en charge du RGO

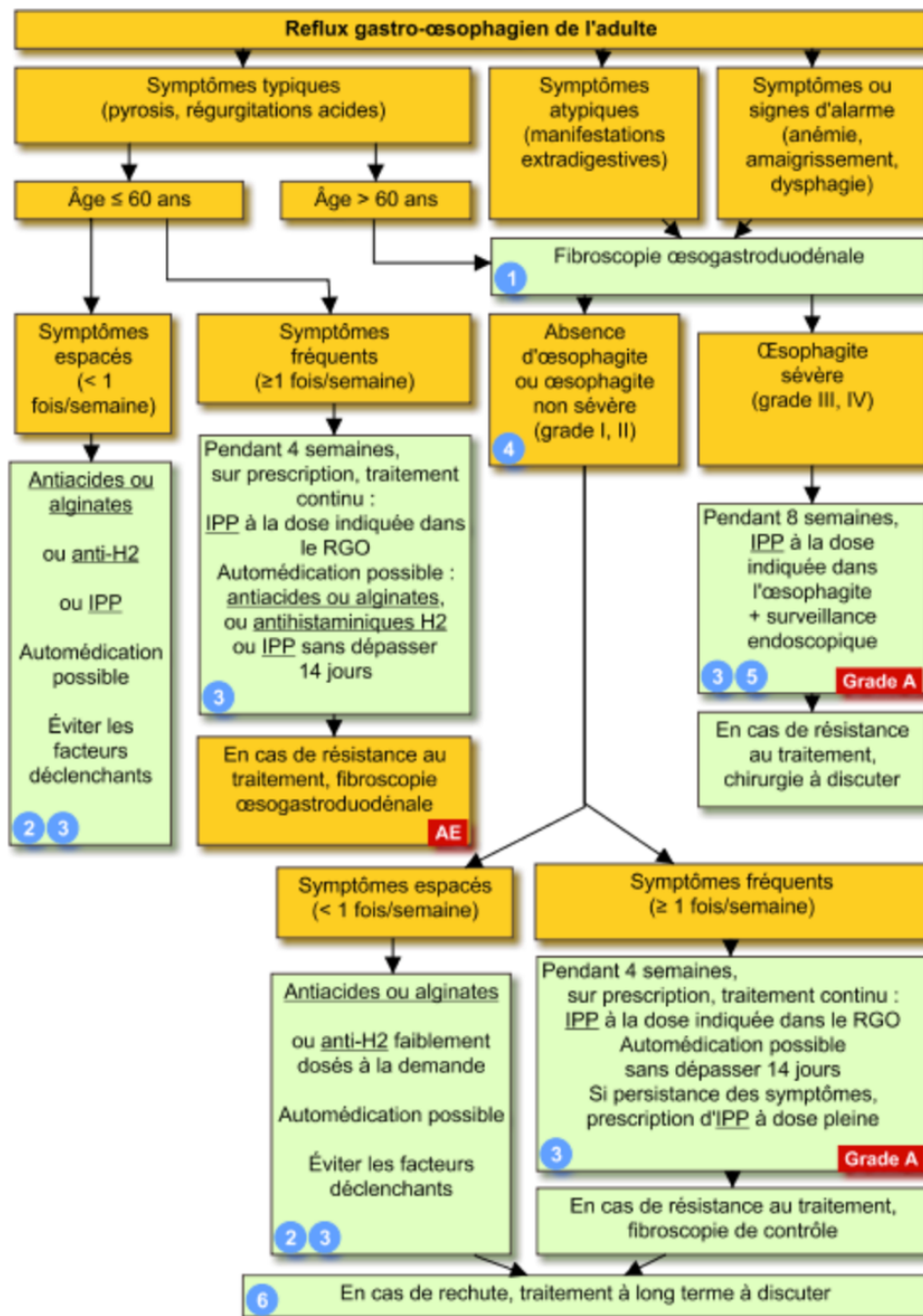


Figure 12: Stratégie de prise en charge d'un RGO (source : Vidal Recos)

Concernant la prise en charge d'un RGO, l'arbre décisionnel représenté dans la figure 12 est utilisé. Il se lie et s'interprète de la manière suivante :

- En partant de l'encadré du haut « Reflux gastro-œsophagien de l'adulte » (Figure 12) :
 - Si les symptômes sont typiques**, le diagnostic de RGO peut être posé sans nécessité d'examen complémentaire à type d'endoscopie oeso-gastro-duodénale.
 - Si les symptômes sont atypiques**, une fibroscopie sera nécessaire pour confirmer le diagnostic de RGO.
- Si les symptômes sont typiques, on différencie alors 2 catégories distinctes :
 - **Les patients de moins de 60 ans** pour qui l'automédication est possible.
 - Si les symptômes sont peu fréquents (<1 fois par semaine) ou espacés, une abstention thérapeutique totale peut être envisagée. Si les symptômes sont espacés mais gênants pour le patient, un traitement par antiacide ou alginate sera proposé de façon ponctuelle. Un traitement par IPP de façon ponctuelle peut également être proposé.
 - Si les symptômes sont fréquents (>1 fois par semaine), un traitement chronique avec une période test de 4 semaines sera mis en place pour une disparation ou une diminution du RGO. Après cette période, si le RGO n'est plus présent, le traitement par IPP pourra être arrêté et un traitement ponctuel à base d'antiacide ou IPP pourra être proposé.
 - **Les patients de plus de 60 ans** : une fibroscopie oeso-gastro-duodénale sera réalisée pour compléter le diagnostic. Le patient, de par son âge est un patient à risque. L'examen permettra de vérifier que le RGO n'est pas associé, en plus, à des atteintes de la muqueuse de l'œsophage.
- Si les symptômes sont atypiques, en présence de signe d'alarme ou chez les patients de plus de 60 ans : une fibroscopie sera réalisée pour chercher la présence d'une éventuelle œsophagite.
 - **En l'absence d'œsophagite ou si présence d'une œsophagite peu sévère (grade I ou II)**, les complications sont exceptionnelles.
 - Si les symptômes sont espacés et peu gênants, un traitement ponctuel par anti-acide, alginate ou IPP sera proposé.
 - Si les symptômes sont fréquents et gênants, un traitement chronique par IPP à demi dose sera instauré pendant 4 semaines avec la possibilité d'augmenter la posologie à simple dose en cas de persistance des symptômes. Si le RGO est résistants aux traitements et que les symptômes sont gênants pour le patient, une fibroscopie de contrôle

sera réalisée avec la possibilité d'envisager un traitement au long cours par IPP à la dose minimale efficace.

- **Si présence d'œsophagite sévère (grade III ou IV)**, un traitement efficace pour la cicatrisation par IPP pendant 8 semaines sera instauré avec endoscopie de surveillance.

En l'absence de cicatrisation, un traitement par chirurgie sera à discuter. (40)

b) Traitement de l'ulcère gastrique

(1) Objectifs de la prise en charge d'un ulcère gastrique

Ils consistent à :

- Soulager les symptômes et améliorer la qualité de vie du patient
- Permettre la cicatrisation de la lésion ulcéreuse et prévenir les récurrences
- Prévenir les complications graves d'un ulcère gastrique : hémorragie digestive, perforation ulcéreuse ou un cancer digestif en cas de présence prolongée de la bactérie *Helicobacter Pylori* dans l'estomac provoquant une inflammation chronique.

L'hémorragie digestive est la complication la plus courante. Elle est favorisée par la prise d'AINS au long cours et un âge >65 ans. Elle peut se manifester par des saignements minimes mais chroniques provoquant une anémie par carence martiale ou de façon brutale par une hémorragie aiguë nécessitant des soins urgents. La perforation de la paroi gastrique au niveau de l'ulcère est une complication moins fréquente aujourd'hui. Il s'agit d'une urgence, le contenu gastrique pouvant se déverser par l'intermédiaire de ce trou dans la cavité abdominale. Un traitement médical rigoureux, permet la guérison de l'ulcère et d'évite ainsi les complications.

(2) Les traitements médicamenteux

Concernant la prise en charge de l'ulcère gastrique, l'arbre décisionnel représenté sur la figure 19 est utilisé. Il se lie et s'interprète de la manière suivante :

- En partant de l'encadrer du haut (Figure 13), le diagnostic d'un ulcère gastrique est confirmé par une endoscopie au cours de laquelle sera réalisée différentes biopsies.
- Recherche de la présence ou non, dans les biopsies, d'*Helicobacter Pylori*. Cette recherche permet d'adapter la prise en charge et l'antibiothérapie en fonction des résistances aux antibiotiques.
 - **En l'absence d'*Helicobacter Pylori*** : recherche d'une autre cause d'ulcération et traitement par IPP à pleine dose pendant 4 à 8 semaines pour permettre la cicatrisation de la muqueuse (plus difficile à cicatrifier qu'un ulcère duodénal)(41). La cicatrisation de l'ulcère sera obligatoirement contrôlée par endoscopie et ce jusqu'à cicatrisation. Le traitement par IPP sera poursuivi jusqu'à cicatrisation, la chirurgie sera à discuter en cas d'échec du traitement médicamenteux.

- **En présence d'*Helicobacter Pylori*** : un traitement antibiotique sera instauré en cas de diagnostic d'une infection (42). Il est variable en fonction de l'examen bactériologique et des résistances de la bactérie aux antibiotiques. Ce dernier sera toujours associé de façon concomitante à la prise IPP double dose (1 prise matin et soir) pendant toute la durée de l'antibiothérapie (10 ou 14 jours).
 - ✓ En cas de traitement probabiliste (antibio-résistance non réalisée) (Figure 14) :
 - **Quadrithérapie concomitante = IPP** (double dose) + **3 antibactériens** (amoxicilline + métronidazole + clarithromycine) pendant 14 jours.
 - **Quadrithérapie bismuth** pendant 10 jours si allergie à l'amoxicilline ou prise récente de macrolide = **PYLERA®**(métronidazole + sel de bismuth + tétracycline) + **ompérazole** (uniquement) double dose (1 prise matin et soir).
 - ✓ En cas de traitement antibiotique documenté :
 - Souche sensible à la clarithromycine **Trithérapie 10 jours = IPP** (double dose) + **clarithromycine + amoxicilline**
 - Souche résistante à la clarithromycine : **Trithérapie 10 jours = IPP** (double dose) + **amoxicilline +lévofloxacine** ou **Trithérapie au bismuth 10 jours = IPP** (double dose) + **sel de bismuth + tétracycline + métronidazole.**
 - ✓ Le traitement par IPP sera ensuite poursuivi à simple dose pendant 3 à 7 semaines permettant la cicatrisation de l'ulcère
 - ✓ A l'issu du traitement, réalisation d'une endoscopie de contrôle pour vérifier la cicatrisation de l'ulcère :
 - **Si cicatrisation et éradication d'*Helicobacter Pylori*** : arrêt du traitement pas IPP et pas de traitement d'entretien.

- **Si cicatrisation sans éradication ou pas de cicatrisation** : utilisation d'une deuxième ligne d'antibiothérapie non préalablement utilisée puis contrôle endoscopique jusqu'à cicatrisation. Le suivi et la poursuite éventuellement d'un traitement anti sécrétoire à dose minimale efficace est à envisager.

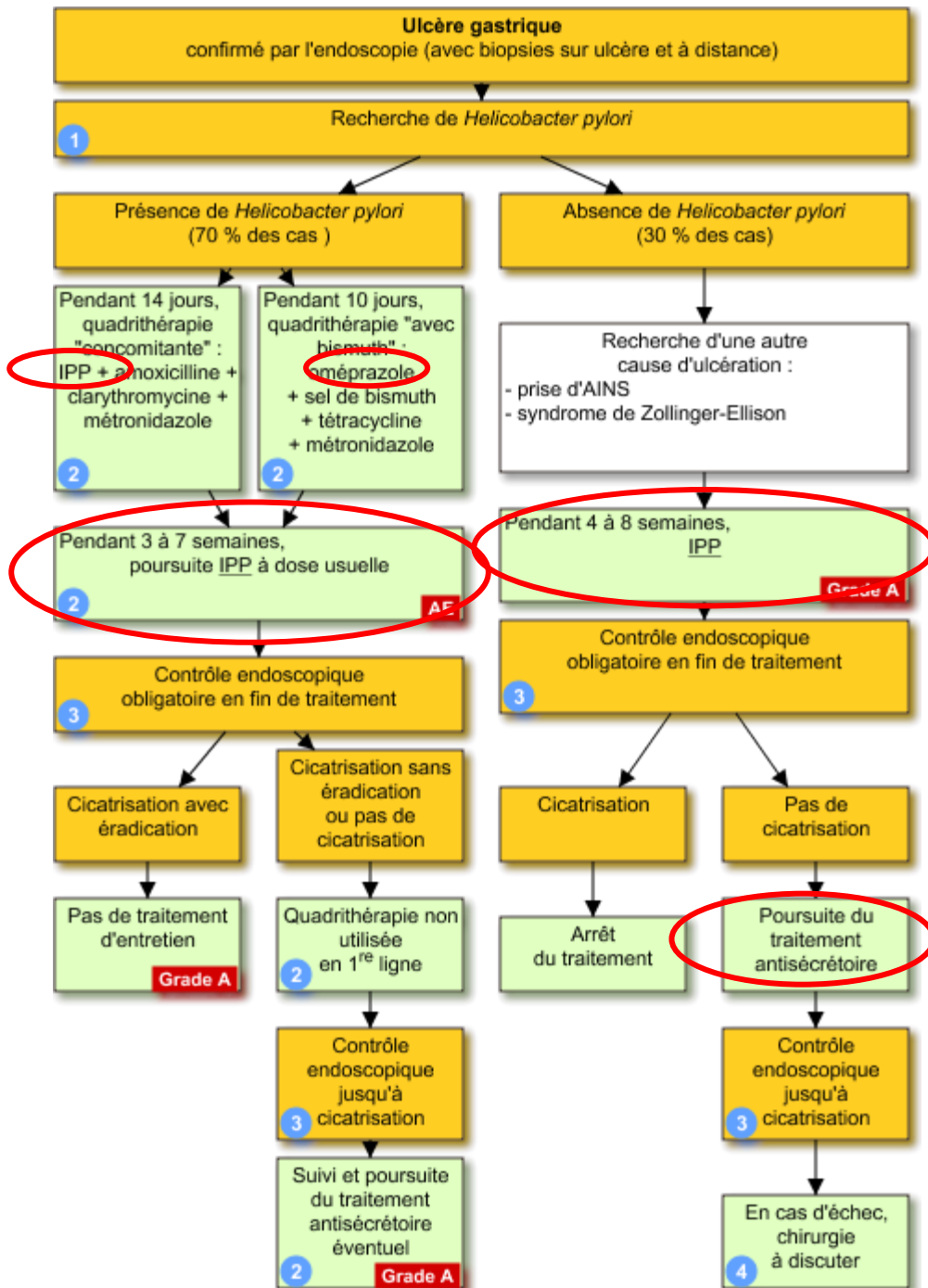


Figure 13: Stratégie thérapeutique de prise en charge d'un ulcère gastrique (source: vidal reco)

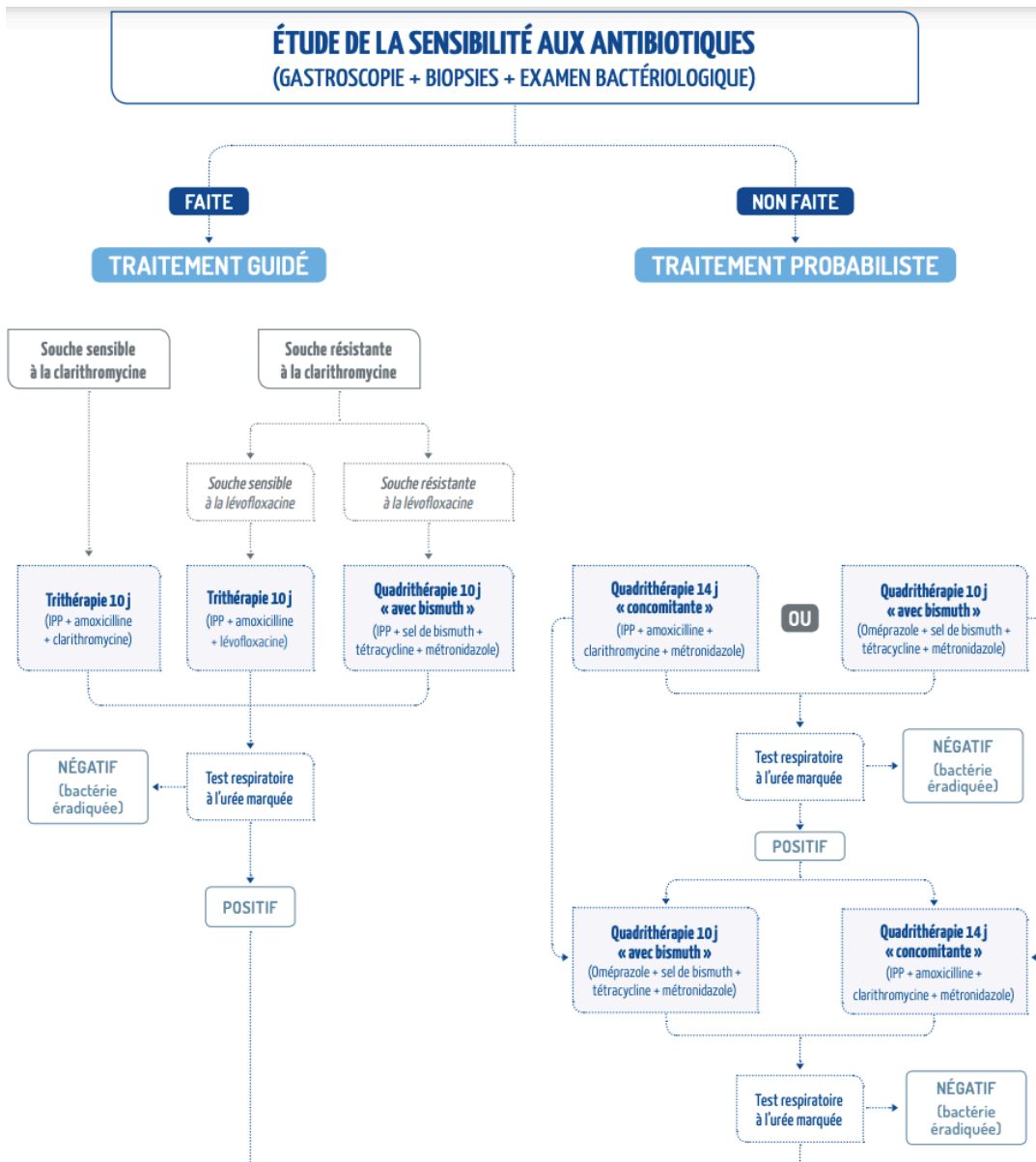


Figure 14: Arbre décisionnel pour l'antibiothérapie

(3) Contrôle de l'éradication d'*Helicobacter Pylori*

Un mois après la fin du traitement antibiotique suite à un ulcère gastrique avec présence d'*Helicobacter Pylori*, un examen de contrôle de l'éradication sera réalisé.

Deux méthodes sont disponibles :

- **Test respiratoire à l'urée marqué** permettant de détecter la présence de la bactérie dans l'estomac avec une sensibilité et une spécificité > 90%. Ce test est disponible en pharmacie et sera réalisé dans un laboratoire d'analyses médicales. Le patient doit être à jeun, avoir terminé non seulement son traitement antibiotique depuis 4 semaines mais aussi son traitement par inhibiteur de la pompe à protons depuis 2 semaines pour que le test soit concluant. Le principe du test consiste en la transformation de l'urée marquée au carbone 13 et absorbée par le malade en gaz carbonique et en ammoniacque par la bactérie. Le gaz carbonique produit sera expiré dans l'air du malade et détecté par le test lors de deux recueils d'air successif à 30 minutes d'intervalle. En cas de présence de gaz carbonique, le test se révèle positif et nécessite la réalisation d'une nouvelle endoscopie digestive haute ainsi que la réalisation de biopsie. L'antibiogramme sera de nouveau réalisé pour pouvoir adapter le traitement antibiotique de deuxième ligne (échec de la première ligne dans 30% des cas) nécessaire à l'éradication de la bactérie.

- **Détection des antigènes dans les selles** par technique immuno-enzymatique (peu réalisée, non remboursée, forte variabilité inter-tests).

(4) Traitement chirurgical d'un ulcère gastrique

Il est réalisé en cas de complications de l'ulcère gastrique telles que des hémorragies ou des perforations gastriques mais également en l'absence de guérison malgré un traitement médicamenteux bien conduit. L'intervention est variable et peut consister en l'ablation d'une partie de l'estomac ou des prises en charges plus spécifiques en cas de complications graves telles que des transformations cancéreuses. (43)

c) Traitement de l'ulcère duodéal

La stratégie thérapeutique de l'UD est la même que pour un UG à l'exception des points suivants (Figure 15) :

- Un traitement par IPP simple dose plus cours en l'absence d'*Helicobacter Pylori* car un UD est plus facile à cicatriser qu'un UG.
- L'absence d'une endoscopie de contrôle post antibiothérapie dans le cas d'un UD provoqué par *Helicobacter Pylori* mais un contrôle de l'éradication par un test marqué au carbone¹³ réalisé 4 semaines après l'arrêt du traitement antibiotique et 2 semaines sans IPP.

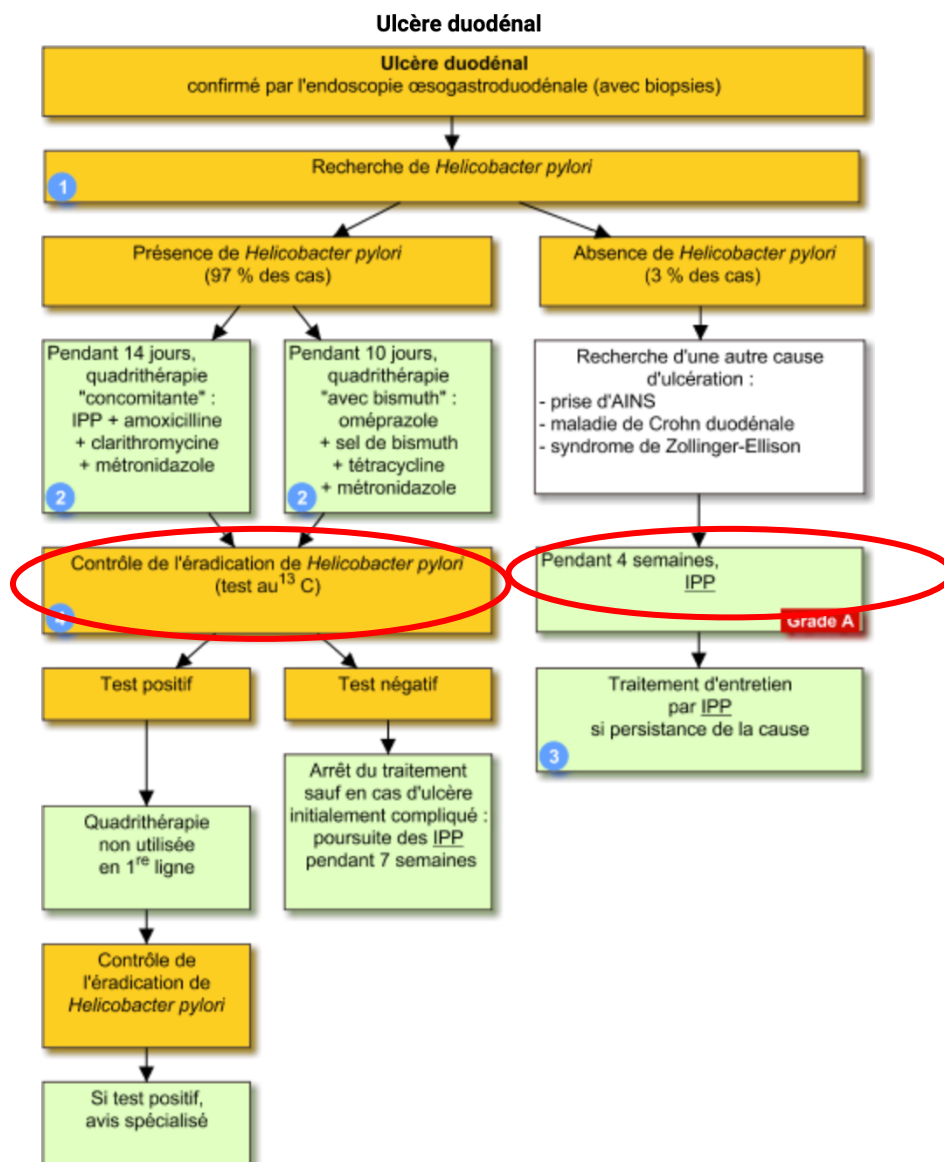


Figure 15: Stratégie thérapeutique de prise en charge d'un ulcère duodéal (source : vidal reco)

4. Alternatives thérapeutiques

a) Règles hygiéno-diététiques RHD

Les règles hygiéno-diététiques jouent un rôle clef dans la prise en charge des symptômes du RGO. Elles sont nombreuses et permettent d'améliorer la qualité de vie des patients au quotidien.(44)

Elles consistent à :

- Surélever la tête du lit permettant de modifier l'angle œsogastrique et limiter le reflux le soir.
- Un intervalle de 3 heures entre le repas du soir et le coucher.
- Mastiquer suffisamment et manger lentement.
- Manger assis et détendu.
- Fractionner les prises alimentaires dans la journée et manger de petites quantités.
- Limiter les boissons abondantes et l'alcool.
- Limiter les repas gras surtout le soir, car ils diminuent la vidange gastrique et augmentent l'intensité des symptômes (Figure 16).
- Cuisson légère des aliments (pochés, rôtis, grillés, en papillote) (Figure 17)
- Perte de poids en cas de surpoids ou d'obésité.
- Limiter les vêtements serrés au niveau de l'abdomen, une augmentation de la pression abdominale favorisant le RGO.
- Réduction ou arrêt du tabac favorisant la sécrétion d'acide par l'estomac et diminuant la pression du sphincter anti reflux.
- Pratiquer une activité physique régulière.
- Limiter les postures favorisant le RGO (position en avant).

| SONT A ÉVITER EN EXCÈS : Les aliments riches en matières grasses : |
|---|
| Le pain frais et surtout la mie de pain fraîche très riche en levain |
| La pâtisserie, les gâteaux, les biscuits, trop riche en farine |
| Les céréales complètes (pain de son, pâte complète, riz complet) |
| La charcuterie (le jambon cuit est autorisé) |
| Les plats en sauce, les fritures |
| Les viandes faisandées |
| Les poissons gras (harengs, sardines, maquereaux, saumon, thon, anguilles...) |
| Les légumes secs (haricots blancs, pois cassés, lentilles) |
| Les légumes frais suivants : chou, choucroute, petits pois, salsifis, navets, oignons, concombre, chou-fleur, poireaux, artichauts, radis, poivrons, cresson, oseille, les pommes de terre en purée |
| Les fromages à moisissures qui fermentent : Camembert, Munster, Bleu, Chèvre, Roquefort, Livarot, Brie |
| Les fruits oléagineux (cacahuètes, noix, amandes etc...) |
| Les agrumes, jus d'agrumes (orange, citron, pamplemousse), tomate et jus de tomate. |
| Les eaux gazeuses sucrées |
| Les épices (piments, moutarde forte, poivre...) |
| Limiter les graisses et le chocolat |

Figure 16: Aliments à éviter dans le cadre du RGO

| SONT AUTORISÉS |
|--|
| Pain bien cuit ou grillé |
| Carottes, endives, courgettes, haricots verts, aubergines, champignon, épinards, laitue, brocolis, fenouil |
| Riz, petites pâtes, semoules, pommes de terre en quantité raisonnable |
| Toutes les viandes, volailles, poissons sauf poissons gras sont autorisés sans trop d'épices |
| Crustacés, fruits de mer |
| Fromages à pâte cuite, Gruyère, Cantal, Emmental, Babybel... |
| Yaourts |
| Thé ou café léger |
| Poires, pommes, pêches, bananes fraîches en dehors des repas ou en compotes à la fin des repas |
| Eaux plates |
| Vin rouge |

Figure 17: Aliments à favoriser dans le cadre des RHD

b) Alternatives naturelles

Il existe, certaines alternatives naturelles disponibles en pharmacie pour la prise en charge du RGO et des œsophagites peu sévères. Par exemple l'usage ancestrale de l'argile médicinale utilisée pour ces propriétés couvrantes et absorbantes (grâce à une forte teneur en silice, en aluminium et en minéraux) qui jouent un rôle protecteur et anti-inflammatoire intéressants dans le cas de la prise en charge des symptômes du RGO.

L'utilisation d'argile verte ultra ventilée et de qualité officinale est à privilégier pour un usage interne. L'eau d'argile comme le lait d'argile peuvent être utilisés. L'eau d'argile consiste à mélanger et à laisser décanter toute la nuit le mélange. Seule l'eau sera consommée sans remuer l'argile sédimentée au fond. Le lait d'argile peut être bu directement en cas de symptômes douloureux pour les soulager rapidement. Il consiste à mélanger une cuillère d'argile dans de l'eau et à boire directement le mélange. Le mécanisme d'action repose sur le même principe que les pansements gastriques (**3 Pansements gastriques intestinaux p22-23**). De par le pouvoir couvrant de l'argile, cette dernière doit être prise à distance des autres médicaments et de façon ponctuelle, l'aluminium pouvant provoquer au long cours des constipations.

Depuis quelques années, certains compléments alimentaires à base de plantes et minéraux sont disponibles en pharmacie pour la prise en charge des RGO. Ils possèdent une efficacité appréciable dans la prise en charge ponctuelle des symptômes du RGO et des œsophagites peu sévères. Nous pouvons citer, par exemple, l'utilisation du gel d'Aloe vera à boire qui permet de tapisser la muqueuse gastro œsophagienne et de soulager les symptômes. Ce gel est à utiliser de façon ponctuelle à cause de son effet laxatif significatif.

Certains compléments alimentaires sont disponibles sous forme de gélules et commercialisés sous le nom de GaNatura® ou encore NeoBianacid. Ce sont des traitements symptomatiques utilisant un complexe moléculaire synergique de polysaccharides (obtenus à partir d'Aloe Vera et de Malta Sylvestris) et de minéraux (calcaire et Nahcolite) possédant des propriétés muco-adhésives permettant la formation d'un film protecteur. La présence de fraction flavonoïque anti-oxydante permet de lutter contre l'inflammation des muqueuses gastriques et/ou œsophagiennes.(45) Ces compléments alimentaires sont utilisables chez la femme enceinte

et allaitante, ainsi que chez l'enfant à partir de 6 ans. Ils ne présentent pas de contre-indication majeure si ce n'est une hypersensibilité à l'un des composants. Ils peuvent être utilisés au long cours, plusieurs fois par jour en cas de symptômes et présentent une alternative naturelle pour les patients le souhaitant.

c) Nouveaux médicaments/dispositifs médicaux disponibles

Depuis quelques années, ESOXX ONE® gel buvable est disponible sur le marché dans la prise en charge des symptômes du reflux gastro œsophagien. Ce produit ne possède pas le statut de médicament mais le statut de dispositif médical. Il exerce une action mécanique originale et novatrice grâce à l'association de l'acide hyaluronique et du sulfate de chondroïtine. La présence de poloxamer 407, composant à capacité bio-adhésive élevée permet d'augmenter la stabilité de contact entre l'acide hyaluronique/sulfate de chondroïtine et la surface de la paroi de l'estomac et de l'œsophage. Il contribue à l'effet protecteur contre l'acidité de l'acide chlorhydrique. De plus le sulfate de chondroïtine favorise le processus de réparation de la muqueuse. (46) Les sachets sont à avaler sans eau après les principaux repas et avant le couché. Il présente une contre-indication d'utilisation en cas d'allergie ou d'hypersensibilité à l'un des composants. En l'absence de données d'étude, il est préférable de ne pas utiliser ce dispositif médical pendant la grossesse ou l'allaitement.

B. Les inhibiteurs de la pompe à protons

1. Classe pharmacologique et médicaments disponibles sur le marché

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des anti-sécrétoires gastriques. Ils agissent par inhibition de la pompe H⁺/K⁺ ATPase (2), présente au niveau de la membrane plasmique des cellules pariétales de l'estomac permettant la libération d'ions H⁺ responsables de l'acidité dans la lumière gastrique.

Cette acidité physiologique permet notamment la digestion des protéines provenant des portions alimentaires et la destruction des microorganismes et bactéries présents. Cette sécrétion d'acide est variable au cours de la journée et est maximale à proximité des repas.

Cinq médicaments appartenant à cette classe et fonctionnant selon ce même mécanisme d'action sont disponibles sur le marché aujourd'hui (3) (Tableau 1) :

| | Nom de marque | Demi dose | Pleine dose |
|--------------|--|-----------|-------------|
| Omeprazole | MOPRAL [®] , ZOLTUM [®] | 10mg | 20mg |
| Esoméprazole | INEXIUM [®] | 20mg | 40mg |
| Lanzoprazole | OGASTORO [®] OGAST [®] LANZOR [®] | 15mg | 30mg |
| Rabéprazole | PARIET [®] | 10mg | 20mg |
| Pantoprazole | INIPOMP [®] EUPANTOL [®] | 20mg | 40mg |

Tableau 1 : IPP disponibles sur le marché Français

2. Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des prodrogues sans action locale. Leurs effets découlent de leur absorption, de leur accumulation et de leur distribution dans l'organisme permettant leur activation. Ils n'agissent pas de façon directe sur les cellules digestives mais par passage dans la circulation sanguine puis action sur les cellules productrices d'HCl (Figure 17).

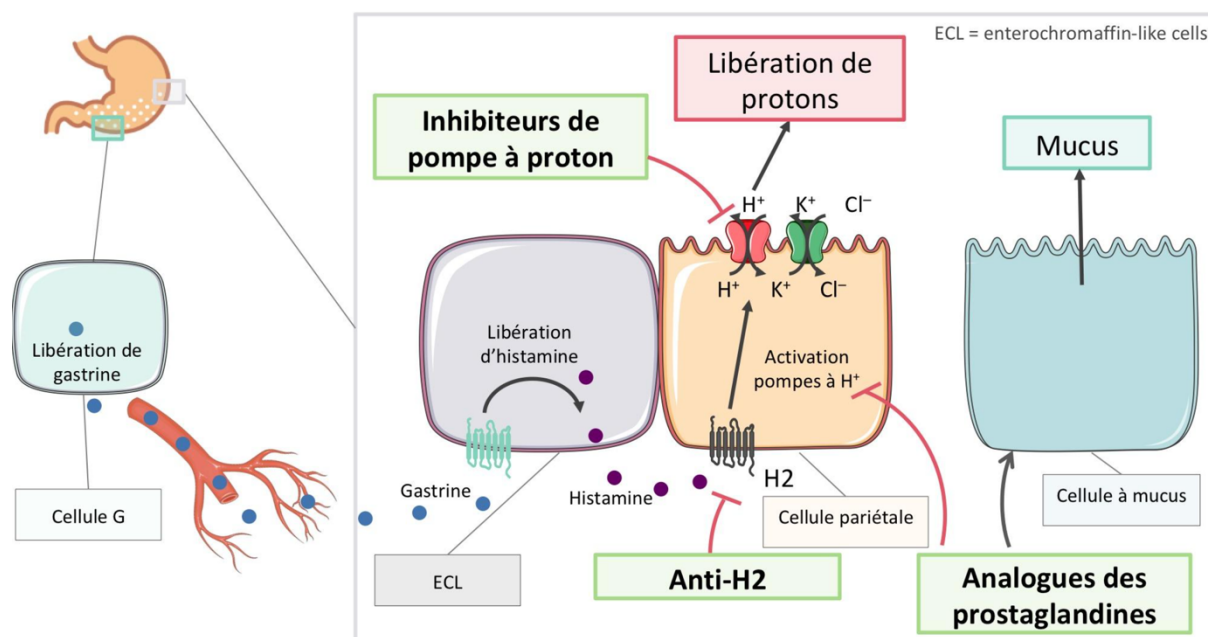


Figure 18: Mécanisme d'action des IPP

Ils appartiennent à la famille des benzimidazoles et leur activation en milieu acide permet leur protonation en un dérivé sulfamide actif, formant ainsi des liaisons covalentes irréversibles avec la sous-unité α (sur les résidus cystéines) de la pompe à protons présente au niveau de la membrane plasmique des cellules pariétales de l'estomac.(4) Cette liaison irréversible permet une diminution de la sécrétion basale de H^+ dans la lumière gastrique entraînant une diminution de l'acidité.

L'inhibition de la sécrétion d'acide est dépendante de la dose de l'IPP. Le plateau de concentration est atteint entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour de traitement. L'effet se maintient au même niveau lors des traitements prolongés.(5)

Ce mécanisme d'action permet d'obtenir une longue durée d'action de l'inhibition qui n'est pas conditionnée par la demi vie du médicament mais par la vitesse de renouvellement de la pompe à protons (environ 18h). En effet, la récupération de la production d' H^+ *de novo* est conditionnée par une synthèse protéique permettant d'obtenir une nouvelle pompe active.

3. Absorption

Ces médicaments sont des molécules liposolubles administrées par voie orale. Ce sont des bases faibles qui vont se protoner dans le milieu acide de l'estomac (pH proche de 2). Cette transformation a lieu plus spécifiquement au niveau des cellules pariétales et est indispensable à l'activation des molécules d'IPP.

Ils sont formulés sous forme gastro-résistante (gélules ou micro granules) pour pouvoir transiter par l'estomac sans être dégradés jusqu'à l'intestin grêle ou ils seront absorbés. En effet, si ces derniers se transforment en métabolites actifs directement lors de leur entrée dans l'estomac, la concentration dans les canalicules gastriques ne serait pas suffisante pour inhiber la pompe à protons.

Les formes gastro-résistantes ne doivent pas être écrasées ou mâchées pour ne pas favoriser une transformation en métabolites. La biodisponibilité orale varie en fonction des molécules (35-60% oméprazole, 50-68% pour l'ésoméprazole, 70-80% pour le lansoprazole, 70-77% pour le pantoprazole et 52% pour le rabéprazole) et augmente lors d'administrations répétées. Cependant, elle n'est pas ou peu modifiée par l'alimentation à l'exception du lansoprazole pour qui l'alimentation, en général, provoque une diminution de la biodisponibilité.

4. Distribution

Le mécanisme d'action de ces molécules possède une spécificité. En effet, elles ne sont activées qu'en milieu acide, de préférence au niveau des canalicules sécrétoires des cellules pariétales. Elles ciblent spécifiquement la pompe H^+/K^+ ATPase présente de façon majoritaire dans la membrane plasmique des cellules pariétales de l'estomac. (2)

La liaison aux protéines plasmatiques est forte, entre 95 et 98% pour tous les IPP pouvant entraîner des interactions avec d'autres médicaments fortement fixés.

5. Métabolisation

Les IPP sont métabolisés au niveau hépatique par les cytochromes CYP450 et CYP2C19 en des métabolites inactifs. Il existe une variabilité interindividuelle du métabolisme de l'oméprazole, du lansoprazole et du pantoprazole métabolisés par le cytochrome CYP2C19.

Cette enzyme source de polymorphisme génétique notamment chez les populations asiatiques où la métabolisation est moins efficace, permet en clinique une meilleure réponse thérapeutique observée.

6. Élimination

L'élimination des IPP est mixte : rénale (dans les urines) et hépato biliaire (dans les fèces).

La demi vie d'élimination des IPP est courte, entre 70 min (oméprazole) et 90 min pour le pantoprazole ce qui nécessite des administrations répétées.(6) Cette demi-vie des IPP est

prolongée lors de l'insuffisance hépatique (cliniquement significative pour le pantoprazole, nécessitant une adaptation de dose ou de choix d'autre molécule) et inchangée lors de l'insuffisance rénale.

Chez le sujet âgé, la demi vie semble inchangée pour l'oméprazole et l'esoméprazole mais prolongée pour le lanzoprazole, le rabéprazole et le pantoprazole en raison des modifications physiologique liées à l'âge.

En pratique, l'insuffisance rénale et/ou hépatique pourra être traitée normalement, à l'exception d'une adaptation ou d'un changement de molécule avec le pantoprazole dans le cas d'une insuffisance hépatocellulaire sévère.

7. Indications

Les IPP possèdent une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France chez l'adulte dans :

- Le traitement de la maladie ulcéreuse : ulcère gastrique (UG) et/ou duodéal évolutif
- Le traitement d'entretien de l'ulcère duodéal (UD)
- La prévention des récurrences d'ulcère gastrique ou duodéal
- La prévention des récurrences d'hémorragies digestives ulcéreuses
- Le traitement d'urgence de l'hémorragie digestive en intra veineuse (IV) forte dose (diminution de la mortalité)
- Le traitement d'une œsophagite par reflux gastro œsophagien (RGO)
- Le traitement d'entretien d'une œsophagite par RGO
- Le traitement symptomatique du RGO
- L'éradication de la bactérie *Helicobacter Pylori* (HP)
- Le syndrome de Zollinger-Ellison
- Prévention des lésions induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Prise en charge du RGO chez la femme enceinte en deuxième intention après échec d'un traitement topique par anti acide (AMM pour l'oméprazole)

Cependant, la prescription concomitante d'IPP en présence d'anti-inflammatoire non stéroïdien pour prévenir les lésions gastroduodénales n'est justifiée que dans certaines indications qui ne sont pas toujours connues ou justifiées.

La prescription systématique se justifie conformément à l'AMM dans les situations à risques où le traitement par IPP simple dose (double dose dans le cas de l'oméprazole) constitue le traitement de prévention de première intention (Figure 19) :

- Patients âgés de 65 ans ou plus
- Antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal (recherche systématique d'HP)
- Association d'un anti agrégant plaquettaire (aspirine faible dose, clopidogrel...) et/ou un corticoïde et/ou un anticoagulant

Le traitement préventif par IPP sera arrêté en même temps que le traitement par AINS.

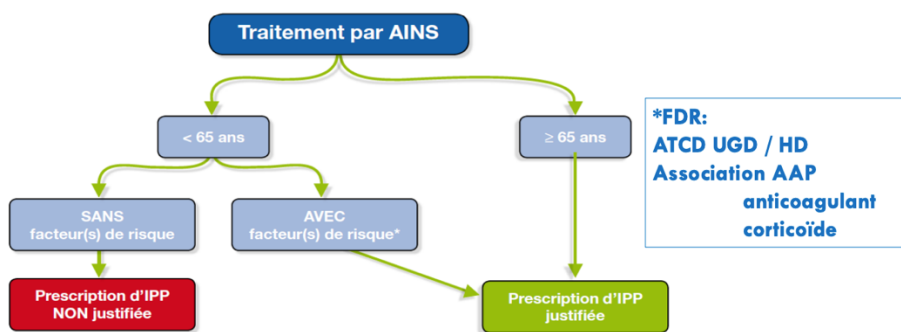


Figure 19: Stratégie de mise en place d'un traitement par IPP lors d'un traitement par AINS

Concernant l'utilisation des IPP chez l'enfant, aucun IPP n'a d'indication chez l'enfant de moins de 1 an et de moins de 10 kilogrammes.

Au-delà d'un an, les indications d'utilisation sont les suivantes :

- Traitement (cicatrisation et prévention) de l'œsophagite érosive par reflux (AMM pour l'oméprazole, l'ésooméprazole et le pantoprazole)
- RGO symptomatique (AMM pour l'ésooméprazole)
- Traitement d'*Helicobacter Pylori* en association avec un traitement antibiotique chez l'enfant de plus de 4 ans (AMM pour l'ésooméprazole)
- Traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO chez l'adolescent de 12 ans et plus (AMM pour l'ésooméprazole)

La prescription d'IPP dans le traitement symptomatique du RGO chez le nourrisson à partir de 1 an et le jeune enfant, n'est utile que si le RGO est compliqué et notamment associé à une œsophagite. En cas de RGO physiologique (avec régurgitations), les IPP n'ont pas d'efficacité démontrée. En cas de vomissements récurrents, la recherche d'une étiologie est nécessaire.

8. Posologies

On recommande la prise de l'IPP le matin (meilleur maintien d'un pH gastrique normal sur 24h) en général 30 min avant le repas. D'un point de vue physiologique, la sécrétion d'acide est maximale la nuit entre 22h et 2h mais la période de jeun avant le petit déjeuner étant la plus longue, le nombre de pompes activées est maximal.

Bien que la prise du bol alimentaire n'interfère uniquement qu'avec le lansoprazole, la prise avant le repas est recommandée dans un souci d'efficacité. Il est recommandé dans le cas d'une instauration de traitement, de prendre les IPP de façon régulière et quotidienne pour bénéficier d'un effet maximal présent après 3 à 7 jours de traitement.

Les posologies et les durées d'utilisation des différents IPP sont variables en fonction de l'indication. Le tableau 2 et 3 ci-après permettent de synthétiser les dosages et durées de traitement en fonctions des pathologies et des inhibiteurs de la pompe à protons utilisés.

| DCI et dosages | UD évolutif | UG évolutif | Traitement d'entretien UD | Traitement des lésions dues aux AINS chez les sujets à risque | Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risque | Traitement du RGO | Œsophagite par RGO | Traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO | Syndrome de Zollinger Ellision |
|-----------------------|-------------------|----------------------|---|---|--|-----------------------------------|---|--|--------------------------------|
| Lansoprazole 15, 30mg | 30mg/j 4 sem | 30mg/j 4 à 8 sem | 15mg/j | 30mg/j 4 à 8 sem | 15mg/j ou 30mg/j en cas d'échec | 15-30mg/j 4 à 6 sem | 30mg/j 4 à 8 sem | 15-30mg/j | Dose initiale 60mg/J |
| Oméprazole 10,20mg | 20mg/j 4 sem | 20mg/j 4 à 6 sem | 10 mg/j ou 20mg/j après échec d'un ttt par antiH2 | 20mg/j 4 à 8 sem | 20mg/j | 10-20mg/j 4 à 6 sem | 20mg/j 4 à 8 sem 40mg/j si œsophagite sévère résistante à 20mg/ pdt 4 jours | 10-20mg/j | Dose initiale 60mg/J |
| Esoméprazole 20,40mg | Non indiqué | Non indiqué | Non indiqué | 20mg/j 4 à 8 sem | 20mg/j | 20mg/j 4 sem Puis à la demande | 40mg/j 4 à 8 sem | 20mg/j | Dose initiale 80mg/J |
| Pantoprazole 20,40mg | 40mg/j 4 sem | 40mg/j 4 à 6 sem | Non indiqué | Non indiqué | 20mg/j | 20mg/j 4 sem Puis à la demande | -œsophagite légère : 20mg/j 2 à 4 sem puis à la demande -Œsophagite 40mg/J 4 à 8 sem | 20mg/j 40mg/J en cas de récurrence | Dose initiale 80mg/J |
| Rabéprazole 10,20mg | 20mg 4 à 8 sem | 20mg/j 6 à 12 sem | Non indiqué | Non indiqué | Non indiqué | 10mg/j 4 sem à la demande | 20mg/J 4 à 8 sem | 10-20mg/j | Dose initiale 60mg/J |

Tableau 2: Recommandation de posologie en fonction des indications et des molécules utilisées

| Indication | Dosage | Durée de traitement |
|---|--|--|
| RGO | Demi dose ou pleine dose si inefficace | 4 semaines |
| Œsophagite par RGO | Pleine dose | 4 à 8 semaines |
| Prévention des récurrences d'œsophagite | Demi dose ou pleine dose si inefficace | > 8 semaines |
| Ulcère gastro duodéal | Pleine dose | UG : 4 à 8 semaines UD : 2 à 4 semaines |
| Traitement d'entretien de l'ulcère gastro duodéal | Demi dose | > 8 semaines |
| Éradication d'Helicobacter Pylori | Pleine dose voir double dose si inefficace | 2 semaines |
| Prévention des lésions induites par les AINS | Pleine dose | Pendant la durée de traitement des AINS |
| Traitement des lésions induites par AINS | Pleine dose | 4 à 8 semaines |
| Syndrome de Zollinger-Ellison | Pas de limite de dosage | |

Tableau 3: Récapitulatif dosage et durée de traitement en fonction de l'indication

9. Précautions d'emplois et effets indésirables

a) À court terme

Les effets indésirables rencontrés avec les IPP à court terme sont faibles. Il peut s'agir éventuellement de :

- Céphalées
- Vertiges
- Troubles digestifs : flatulence, ballonnement, diarrhée, constipation, douleur abdominale, nausée
- Pic de sécrétion acide nocturne (percée acide nocturne)
- Allergie cutanée rare mais graves nécessitant l'arrêt immédiat du traitement (urticaire, rash cutané, éruption bulleuse, érythème polymorphe)
- Atteinte hépatique documentée avec le pantoprazole (rare cas)
- Néphrite interstitielle avec l'oméprazole (rare aussi)
- Rebond d'acidité gastrique (parfois supérieur à celle avant traitement) observé à l'arrêt de l'IPP après un traitement de deux mois ou plus.

Ce rebond serait provoqué par une hypersécrétion de gastrine secondaire à l'hypochlorhydrie provoquée par l'IPP. Ce mécanisme peut provoquer une dépendance aux traitements, les patients souffrant plus de leur RGO après arrêt du traitement. (7) Cet effet rebond peut être diminué, voire empêché, par un arrêt progressif et dégressif du traitement sur plusieurs semaines.

b) Au long cours

Outre le problème du coût de ces traitements qui sont parmi les plus prescrit en France, des effets indésirables peuvent survenir lors d'une utilisation au long cours. Malgré un rapport bénéfice/risque très bon, plusieurs études démontrent depuis de nombreuses années les risques potentiels chez les personnes âgées d'utiliser ces traitements sans réévaluation de leur rapport dans le temps. Ils s'exposent notamment à :

(1) Un retard de prise en charge

Il est important devant des signes cliniques atypiques, une résistance au traitement, une utilisation chronique des IPP et chez des personnes à risque, notamment les personnes âgées, de réaliser des examens complémentaires à la recherche de la cause et de pouvoir écarter d'éventuelles lésions, notamment précancéreuses.

(2) Une augmentation du risque d'infections entériques

L'acidité gastrique et, plus généralement du tractus digestif est un des moyens de défense de l'organisme contre les nombreuses bactéries à entrée digestive. La diminution du pH gastrique, et ce sur des périodes prolongées, augmente le risque de développement d'infection entérique, notamment de colite à *Clostridium difficile*. Plusieurs études, notamment l'étude sur la base de donnée United Kindom general practice research database (8), mettent en évidence ce risque multiplié par 2 ou 3 chez les patients consommateurs d'IPP.

Il a également été mis en évidence un lien entre la dose d'IPP consommée et l'intensité des diarrhées à *Clostridium difficile* : plus la dose d'IPP est importante, plus les symptômes cliniques et la réaction inflammatoire au niveau de l'épithélium intestinale semblent importants. Le risque de rechute d'une infection à *Clostridium difficile* est également augmenté de 40% chez les patients sous IPP.

Il existe aussi une augmentation significative du risque de développer des infections intestinales à *Salmonella* et *Campylobacter* et, plus généralement, un risque de pullulation bactérienne chronique au niveau de l'intestin grêle provoqué par un pH gastrique trop élevé. (9)

(3) Une prédisposition aux pneumopathies

Plusieurs études (10), notamment une étude menée en 2011 mettent en évidence une augmentation du risque de développer une pneumopathie et/ou une pneumopathie nosocomiale chez les patients consommateurs d'IPP.

Cette étude met en évidence l'effet dose, avec une augmentation d'autant plus importante du risque que la dose d'IPP est forte. Une relation inverse entre le niveau de risque et la durée de traitement a, cependant, été mise en évidence ; le risque semble plus élevé lors de l'initiation du traitement qu'après 30 jours de traitement.

Le mécanisme en cause dans ces infections pulmonaires semble d'une part venir d'une élévation de la prolifération bactérienne gastrique en lien avec l'augmentation du pH gastrique, et d'autre part, lié à un phénomène de micro-aspiration survenant lors des reflux, le liquide gastrique riche en bactéries étant alors aspiré vers les poumons.

Les IPP exerceraient également une action sur les pompes à protons présentes au niveau pulmonaire diminuant ainsi l'acidité du mucus pulmonaire fragilisant les défenses contre les bactéries.

(4) Malabsorption et complications métaboliques

Il existe un risque de malabsorption de plusieurs minéraux et vitamines lors de la prise d'un traitement par IPP au long cours, nous pouvons citer :

Malabsorption en vitamine B12

La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble, aussi appelée cobalamine, essentielle au bon fonctionnement du cerveau, du système nerveux et à la formation des cellules sanguines. L'apport en vitamine B12 se fait uniquement par l'alimentation (pas de biosynthèse) sous forme de complexes formés avec les aliments ingérés. Ces complexes sont détruits sous l'action des sucs gastriques et de la pepsine permettant ainsi la libération de la vitamine B12 et l'absorption de cette dernière au niveau de l'iléon.

Le risque de carence en vitamine B12 est associé à la durée, et à la dose du traitement par IPP. En effet, l'hypochlorhydrie induite par les IPP empêche la dissociation de la vitamine B12 des protéines porteuses entraînant à terme une carence en vitamine B12. Une malabsorption peut provoquer à terme une anémie, et dans des situations extrêmes, notamment chez des patients à risque de carence sévère, des complications neurologiques.

En pratique, il n'existe pas de recommandations concernant le dépistage systématique des carences en vitamine B12 chez les sujets traités par IPP au long cours. Cependant, un dosage est à réaliser en cas de doute de carence ou en cas de troubles neurologiques, cognitifs ou hématologiques.

Hypomagnésémie

Le magnésium est un métal alcalino-terreux apporté par l'alimentation et impliqué dans de nombreux mécanismes biologiques, tels que la formation des os, la transmission de l'influx nerveux, la contraction musculaire, défenses immunitaires...

La régulation du taux de magnésium est assurée par l'absorption intestinale passive et active et par l'excrétion rénale. La prise d'IPP au long cours peut provoquer par altération de l'absorption digestive active (action du pH diminuée par la prise d'IPP sur le canal ou l'enzyme responsable de l'absorption active) une hypomagnésémie. Cet effet est un effet de classe retrouvé chez tous les IPP, même s'il semble moins fréquent lors de la prise de pantoprazole.

De nombreux épisodes d'hypomagnésémie sous IPP ont été décrits bien que la prévalence soit sous-estimée (<1/100 00) en raison d'une méconnaissance de cet effet et d'un tableau clinique pauvre lors d'une hypomagnésémie sévère ou modérée. L'hypomagnésémie consécutive à la prise d'IPP survient préférentiellement chez les patients âgés de plus de 65 ans chez qui un autre traitement hypomagnésémiant est souvent associé, tel que la prise de digoxine ou de diurétique.

Aucunes recommandations officielles n'est donnée. Il est, cependant, recommandé chez cette classe de sujet à risque de réaliser un dosage du magnésium avant initiation d'un traitement IPP et de façon régulière en cas de traitement prolongé.

En cas d'une hypomagnésémie, le traitement par IPP doit être suspendu et une supplémentation est nécessaire. Une hypomagnésémie sévère peut conduire à des crises convulsives, des crises tétaniques ou encore des arythmies cardiaques. Dans le cas d'une

indication à la poursuite d'un traitement par IPP, il est préférable de remplacer l'IPP en cause par du pantoprazole pour qui l'effet de classe est moins puissant.

(5) Carence martiale

Plus rare que les carences par malabsorption décrites ci-dessus, il existe des cas de carence martiale décrits sous IPP au long cours (IPP depuis au moins 2 ans associé significativement à un risque de carence martiale (OR : 2,49 ; IC 2,35-2,64)). Ces cas sont retrouvés chez des sujets potentiellement déjà carencés en fer ou ayant des apports alimentaires en fer bas.

Le fer alimentaire est ingéré sous forme de fer ferrique non assimilable par l'organisme. Le milieu acide de l'estomac permet la solubilisation du fer ferrique en fer ferreux permettant son absorption au niveau du duodénum. L'hypochlorhydrie provoquée par les IPP empêche la solubilisation du fer et son absorption responsable de carence martiale.

En pratique, aucune recommandation n'est faite en raison du faible niveau de preuve actuel concernant la malabsorption du fer induite par un traitement IPP.

(6) Risque osseux

Certaines études, notamment une méta-analyse réalisée en 2016 comprenant 18 études de cas de fractures (11) montrent une concordance entre l'association d'un traitement au long cours par IPP et l'augmentation du risque de fracture osseuse dans le temps en fonction de la durée et de la dose.

Les mécanismes sont encore mal connus, et certaines études sont discordantes :

« Dans une méta-analyse incluant 5 études cas-contrôles, 3 études cas-contrôles nichées et 3 études de cohortes [23], les patients traités par IPP au long cours avaient une augmentation du risque de fracture du col fémoral de 31 % (OR 1,31 ; IC 95 % : 1,11-1,54) et de fracture vertébrale de 56 % (OR 1,56 ; IC 95 % : 1,31-1,85).

Inversement, dans une autre méta-analyse incluant 4 études de cohortes et 6 études cas-contrôles [24], il n'était pas trouvé d'association entre la dose d'IPP ou la durée du traitement et le risque de fracture osseuse, les auteurs insistant sur l'hétérogénéité clinique et statistique significative entre les études »(12)

Le mécanisme d'action le plus décrit résulte d'une diminution de l'absorption du calcium secondaire à l'hypochlorhydrie provoquée par les IPP. Les sels de calcium ingérés sont insolubles, et nécessitent une ionisation en milieu acide pour pouvoir être absorbés, étape probablement compromise par l'augmentation de pH induite par les IPP.

D'autres mécanismes seraient également en jeu dans la fragilisation osseuse tels que l'hypergastrinémie, la diminution de l'absorption du calcium et de la vitamine B12 responsables d'une diminution de la densité et de la résistance osseuse. (Figure 20)

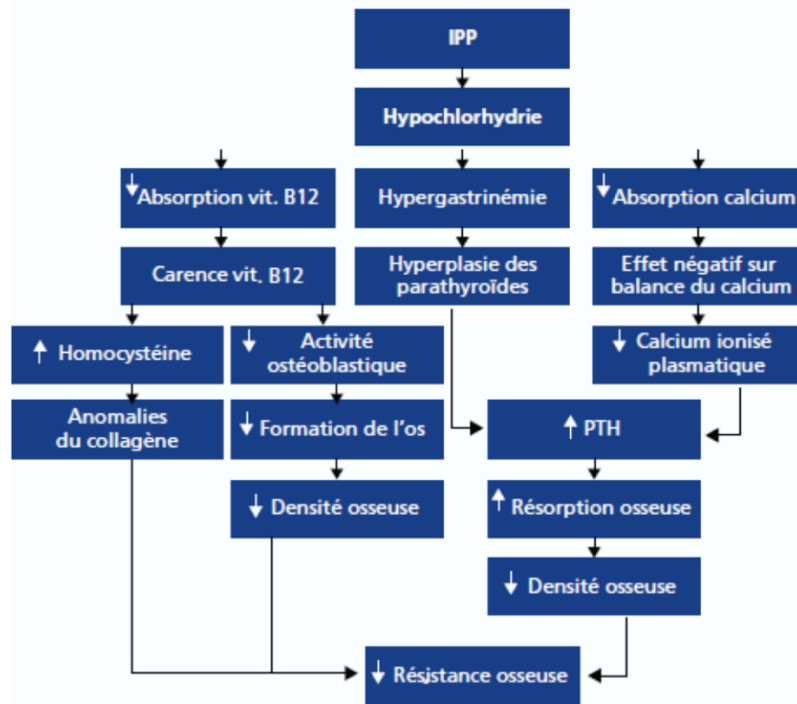


Figure 20: Mécanisme d'action probable impliqué dans la fragilisation osseuse par les IPP

En pratique, la prescription d'IPP doit toujours être justifiée, particulièrement chez les sujets à risque de fracture : femme de plus de 65 ans, ostéoporose, antécédents personnels de fragilité osseuse, antécédent familial d'ostéoporose, maladie endocrinienne.

L'état actuel des connaissances ne contre indique pas un traitement par IPP ou la surveillance de la densité minérale osseuse afin de réduire le risque potentiel de fracture. En cas d'apport calcique, il est préférable de privilégier les formes solubles sous forme de carbonate ou de citrate mieux assimilés.

(7) Complications rénales : néphrite interstitielle aiguë et insuffisance rénale chronique

Il existe, bien que rare et sous-estimé, un risque, de néphrite interstitielle aiguë (NIA) liée à l'utilisation des IPP. Cette dernière est une atteinte inflammatoire du parenchyme rénal et des tubules, liée le plus souvent à une réaction immunitaire d'hypersensibilité à un médicament (60% des cas) pouvant conduire dans 10 à 15% des cas à une insuffisance rénale chronique. La NIA semble toucher préférentiellement les sujets âgés (63-89ans), polymédiqués, avec des comorbidités et les femmes (sexe ratio 1,5/1). (13)

La toxicité ne semble pas liée à la dose ou à la durée d'exposition à l'IPP mais il s'agit d'un effet secondaire lié à la classe thérapeutique entière. Pour cette raison, l'administration ultérieure d'un autre IPP n'est pas recommandée, et on privilégiera un anti H2.

La fonction rénale est fortement impactée mais les signes cliniques caractéristiques d'une NIA (fièvre, rash, éosinophilie) sont quasi toujours absents. On retrouve une asthénie, une sensation de mal être, fièvre, nausée et parfois même asymptomatique.

Le pronostic de la NIA est bon à l'arrêt du traitement, la majorité des patients retrouvant une fonction rénale sans séquelle.

En pratique, le prescripteur doit être vigilant aux signes cliniques annonciateurs d'une NIA dans les premières semaines de traitement.

Il n'y a pas de recommandation sur les modalités de surveillance de la fonction rénale celle-ci pouvant être proposée annuellement chez un sujet de plus de 65 ans traité par IPP au long cours.

(8) Colites microscopiques

Une étude réalisée à partir de données de la littérature publiée par Beaugerie et al (14), a notamment mis en évidence, l'augmentation de la probabilité de la survenue de colites microscopiques aussi bien lymphocytaire que collagène sous traitement IPP. Le lansoprazole est le principal IPP incriminé, mais quelques cas ont été recensés sous oméprazole et esoméprazole.

La colite microscopique est une cause fréquente de diarrhée liquide non hémorragique chronique et/ou récidivante. La muqueuse est le plus souvent normale lors de la coloscopie. L'analyse anatomo-pathologique permet de distinguer deux types de colites microscopiques : **la colite lymphocytaire** (augmentation du nombre de lymphocytes intra épithéliaux dans la muqueuse colique) et **la colite à collagène** (augmentation de la taille de la bande de collagène sous épithéliale). (15)

En pratique, tout IPP introduit au cours des 6 mois précédant le début d'une diarrhée chronique à colite microscopique doit être incriminé. L'arrêt du médicament permet une amélioration rapide de la diarrhée et une guérison de la colite.

(9) Complications néoplasiques

Il existe aujourd'hui un risque relatif de développer un adénocarcinome gastrique lors d'un traitement par IPP au long cours. Ce risque est dû à l'accélération de la gastrite chronique provoquant, dans le temps, une atrophie du corps gastrique.(16)

L'achlorhydrie provoquée par les inhibiteurs de la pompe à protons est une des conditions favorables à la survenue de cancer gastrique. Des études et débats sont en cours pour définir le lien de causalité entre la prise d'IPP au long cours et le développement avéré d'adénocarcinome. De plus, il existe un risque avéré de retard de diagnostic en cas d'infection à *Helicobacter Pylori*. En effet, la diminution de l'acidité gastrique provoque une augmentation du risque d'infection bactérienne au niveau gastrique et intestinal.

La prise d'IPP masque les symptômes caractéristiques de l'infection (brûlure et douleur au niveau de l'estomac, reflux acide). Une inflammation chronique de la muqueuse gastrique (gastrite) peut alors s'installer sans douleur chez les patients et se chroniciser voire évoluer vers une cancérisation en cas de non éradication de la bactérie.

En pratique il est recommandé de traiter tout sujet infecté par *Helicobacter Pylori* nécessitant un traitement par IPP au long cours, si possible avant le développement d'une gastrite chronique.

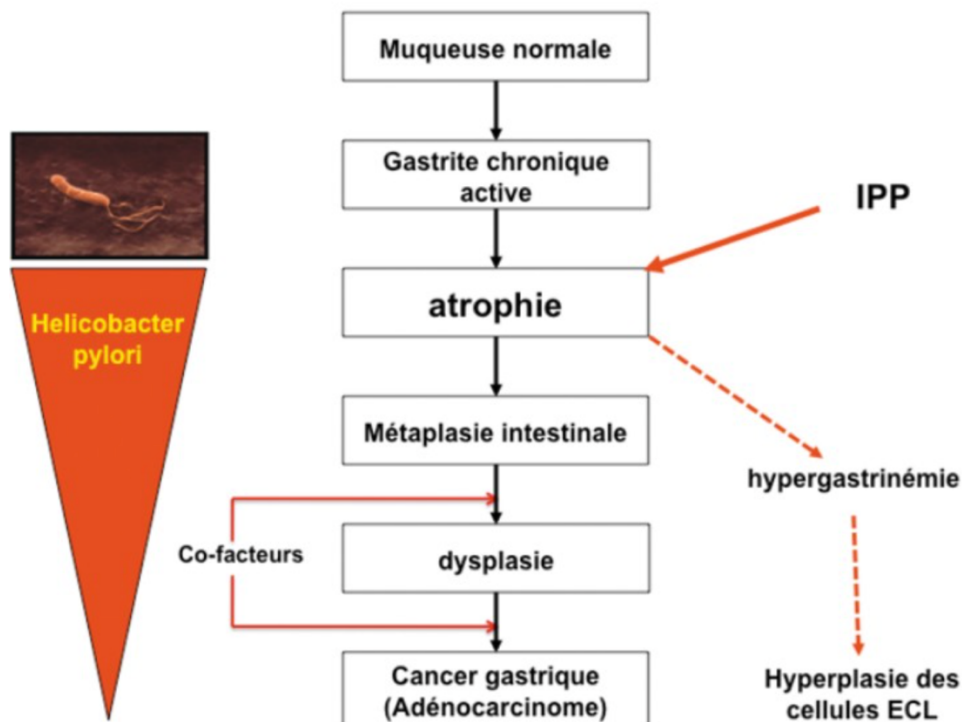


Figure 21: Mécanismes d'action impliqués dans la cancérisation gastrique

Des études en cours, notamment chez le rat, mettent en évidence une hypergastrinémie (2 à 4 fois supérieure à la normale) secondaire à l'atrophie gastrique et à l'achlorhydrie (Figure 21). Cette dernière provoque une hyperplasie des cellules entérochromaffines-like et une modification de leur répartition dans les muqueuses, à l'origine de la formation de cellules carcinoïdes chez le rat. Malgré l'augmentation de l'incidence des carcinomes gastriques, les études chez l'homme ne mettent pas en évidence de lésions néoplasiques secondaires à une hypergastrinémie sous traitement IPP au long cours. Les résultats observés chez le rat sont difficilement extrapolables chez l'homme de par une différence de pourcentage de cellules entérochromaffines-like (65% chez le rat contre 35% chez l'homme) et par une hypergastrinémie provoquée par les IPP visiblement plus forte chez le rat que chez l'homme. (17) Cependant, le risque n'est pas écarté et de nombreuses études sont en cours.

(10) Démences et troubles neuropsychiatriques

Des données expérimentales recueillies chez les souris suggèrent une augmentation de plaque bêta-amyloïde dans le cerveau après utilisation d'IPP au long cours. L'accumulation de la protéine bêta en plaque sénile est un facteur de risque reconnu de la démence et plus spécifiquement de la maladie d'Alzheimer. Chez la souris, les IPP capables de franchir la barrière hémato-encéphalique viennent bloquer les pompes à protons des cellules microgliales chargées de la destruction des plaques bêta-amyloïdes et dont l'efficacité est maximale en milieu acide. (18)

Une étude de cohorte rétrospective allemande, met en évidence l'implication des IPP dans un déclin cognitif. Elle est basée sur l'analyse d'une banque de donnée médicale de 73 000 patients suivis entre 2004 et 2011. Les résultats indiquent qu'à âge identique, la prise d'IPP au long cours augmente le risque de la survenue de démence de 44% par rapport au groupe contrôle. (19)

10. Interactions médicamenteuses

Les IPP sont des inhibiteurs du cytochrome P450 et notamment des isoenzymes 2C19 et 3A4. Un grand nombre de médicaments étant métabolisés par ces isoenzymes, leur utilisation peut donc entraîner des interactions médicamenteuses à l'origine d'une modification du métabolisme de ces médicaments. Certaines interactions sont notamment connues et l'association d'IPP avec les médicaments cités ci-dessous sont à éviter :

- Association d'IPP avec de **l'itraconazole** (antifongique), **etoconazole** (antifongique), **kétoconazole** (antifongique), **atazanavir** (antirétroviral), **indinavir** (antirétroviral), **nelfinavir** (antirétroviral) et **midazolam** (benzodiazépine à visée hypnotique), **cefprozime** (antibiotique), **Vitamine B12**, **l'ulipristal** (modulateur des récepteurs à la progestérone), **Inhibiteur tyrosine kinase**.

L'IPP, par augmentation du pH gastrique, provoque une diminution de l'absorption de ces médicaments qui sont des bases faibles nécessitant d'être ionisées à pH très bas pour être absorbés correctement. Pour certaines de ces médicaments à marge thérapeutique étroite, il est préférable de favoriser des inhibiteurs plus faibles du cytochrome CYT2C19 tel que le pantoprazole ou encore le lansoprazole. Il est également recommandé de surveiller les concentrations sériques notamment pour les antirétroviraux.

- Association d'IPP avec du **mycophanolate mofédil** (immunosuppresseur), **clopidogrel** (anti agrégeant plaquettaire), **thyroxine** (hormone thyroïdienne). La métabolisation par le cytochrome 2C19 provoque une diminution de la concentration plasmatique de ces médicaments et donc une diminution potentielle de leur efficacité.

Il est recommandé de ne pas associer le clopidogrel à la prise d'IPP notamment l'oméprazole et l'ésoméprazole (métaboliseurs forts du Cyt2C19). Dans un cas de nécessité absolue, un délai de 12h entre les prises de chaque médicament doit être respecté.

- Association d'IPP avec du **diazépam** (benzodiazépine), **phénytoïne** (antiépileptique), **citalopram** (antidépresseur), **clomipramine** (antidépresseur), **méthotrexate à des posologies de 20mg/semaine** immunosuppresseur). L'interaction avec les cytochromes provoque une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments avec un risque de toxicité importante.
- Association IPP et inhibiteurs puissants du cytochrome CYT2C19 et /ou 3A4 (ex : clarithromycine) provoquant une augmentation des concentrations sanguines en IPP. En pratique, aucune adaptation posologique n'est nécessaire sauf dans le cas d'insuffisance hépatique sévère nécessitant un traitement par IPP au long cours.

- Association IPP et inducteur puissant du cytochrome CYT2C19 ou 3A4 (ex : rifampicine, millepertuis) pouvant conduire à une diminution des taux sériques d'IPP à l'origine d'un retard de cicatrisation d'ulcère par exemple. (20)

11. Nombre de prescription et coût pour la sécurité sociale

Les chiffres repères d'usage et de mésusage communiqués par la HAS en 2019 en France sont les suivants :

- 16 millions de patients sont traités, soit ¼ de la population Française
- L'âge moyen d'utilisation est de 49 ans
- 56% des consommateurs sont des femmes selon le rapport d'étude d'utilisation des IPP réalisé par l'ANSM en décembre 2018 (21)
- Près de 20% des utilisateurs sont des utilisateurs chroniques dont 44% ont plus de 75 ans.
- Entre 2010 et 2015, on constate une augmentation des ventes d'IPP de 27% (plus de 85 millions de boîtes d'IPP vendues (source octave-ANSM)).
- Une augmentation du volume de consommation de 13% au cours des 5 dernières années. Avec une augmentation croissante d'année en année.
- Le mésusage des IPP est évalué entre 40 et 80% des prescriptions selon l'assurance maladie
- Seulement 16 à 40% des prescriptions sont conformes à l'AMM.

Selon l'étude réalisée par l'ANSM en 2018, plus de la moitié des utilisateurs (54%) recevait un traitement en prévention de lésions gastro duodénales. Dans 80% des cas, les patients ne présentaient pas de facteurs de risque mesurables (>65 ans, traitement par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde à visé systémique) justifiant l'utilisation d'un IPP.(21)

L'utilisation massive des IPP, et notamment hors AMM, est problématique en raison des risques d'effets indésirables associés en particulier chez les personnes âgées traitées au long cours.

- 90% des prescripteurs sont des médecins généralistes suivi des rhumatologues (association d'un traitement IPP préventif associé aux traitements AINS) et des gastro-entérologues en troisième position.
- Dans 20 à 50% des cas l'indication n'est pas connue ou retrouvée.
- Le renouvellement a majoritairement lieu sans réévaluation de la part du prescripteur

- Au niveau Européen, la France se situe actuellement au deuxième rang de la consommation d'IPP avec une moyenne de 22 comprimés par an et par habitant derrière l'Espagne (29 comprimés par an et par habitant).

En France entre 2003 et 2013, les médicaments pour les troubles de l'acidité gastrique se situent au 4^{ème} rang des classes les plus vendues en pharmacie de ville, représentant 3,3% des parts de marché en termes de quantité. (Figure 22)

Les principales classes du marché pharmaceutique en 2003 et en 2013

Les vingt classes présentées dans ces tableaux correspondent au niveau 2 de la classification internationale ATC²⁰, élaborée par l'OMS.

⇒ *Les 20 classes les plus vendues en ville (en quantité)*

| Rang | Classe | Unités vendues en 2013 – millions de boîtes | % de croissance 2013/2012 | Part de marché | |
|------|--|---|---------------------------|----------------|-------|
| | | | | 2013 | 2003 |
| 1 | Analgésiques | 740 | 5,1% | 21,9% | 15,9% |
| 2 | Psycholeptiques | 162 | -1,1% | 5,2% | 5,1% |
| 3 | Antibactériens à usage systémique | 154 | 8,0% | 4,3% | 4,6% |
| 4 | Médicaments pour les troubles de l'acidité | 104 | 4,7% | 3,3% | 3,9% |
| 5 | Médicaments ophtalmologiques | 84 | -1,6% | 2,7% | 2,7% |
| 6 | Antithrombotiques | 76 | 2,6% | 2,4% | 1,6% |
| 7 | Médicaments du rhume et de la toux | 75 | -10,3% | 2,4% | 3,7% |
| 8 | Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine | 74 | -3,2% | 2,4% | 2,1% |
| 9 | Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux | 74 | -5,4% | 2,4% | 2,6% |
| 10 | Psychoanaleptiques | 67 | -3,2% | 2,1% | 2,3% |
| 11 | Médicaments du diabète | 66 | -0,9% | 2,1% | 1,9% |
| 12 | Antiinflammatoires et antirhumatismaux | 65 | -12,0% | 2,1% | 2,2% |
| 13 | Tous autres médicaments | 63 | 4,6% | 2,8% | 3,9% |
| 14 | Médicaments pour la constipation | 63 | -0,2% | 2,0% | 2,0% |
| 15 | Vitamines | 62 | 21,7% | 2,0% | 0,8% |
| 16 | Agents modifiant les lipides | 61 | -11,9% | 1,9% | 2,1% |
| 17 | Préparations nasales | 58 | 3,1% | 1,9% | 2,4% |
| 18 | Antihistaminiques à usage systémique | 56 | -1,0% | 1,8% | 1,7% |
| 19 | Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale | 52 | -9,6% | 1,7% | 2,9% |
| 20 | Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes | 52 | -0,8% | 1,7% | 1,5% |

Figure 22: Tableau récapitulatif des 20 substances actives les plus vendues en France en pharmacie de ville et en quantité entre 2003 et 2013

Entre 2008 et 2013, le nombre de boîtes d'IPP vendues a augmenté de près de 28%. L'oméprazole était l'IPP le plus vendu en 2008. Depuis 2013 il s'agit de l'ésoméprazole (isomère S de l'oméprazole commercialisé en 2000) (22) (Figure 23)

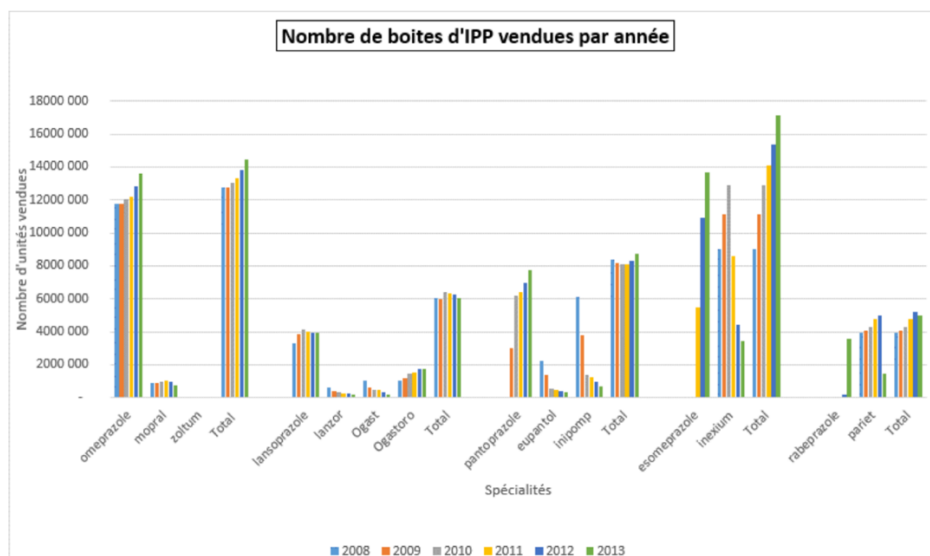


Figure 23: Nombre de boîte d'IPP vendues par spécialités et par année de 2008 à 2013 (chiffres annuels publiés par les caisses primaires d'assurance maladie)

On observe sur le graphique ci-dessous, que malgré une nette augmentation du nombre de prescriptions et de boîtes d'IPP vendues, le coût en euros et par spécialités a diminué pour toutes les spécialités entre 2008 et 2013. Ceci s'explique par la mise sur le marché de médicaments génériques (30% moins chers que les princeps) et par un taux de substitution très important depuis 2012 avec la mise en place du « Tiers payant contre générique » (94% de taux de substitution obtenu pour l'oméprazole). (Figure 24)

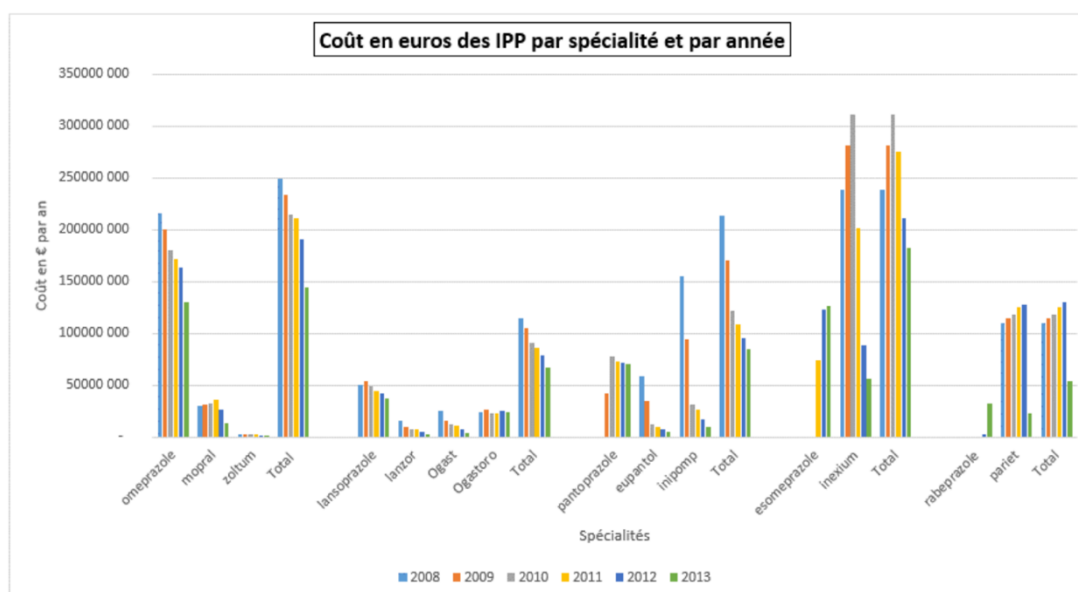


Figure 24: Coût en euros des IPP par spécialités et par année de 2008 à 2013

En 2009, la haute autorité de santé HAS a publié un tableau récapitulatif du coût journalier des traitements par IPP par spécialité et pour leurs génériques. (Figure 25) Pour exemple, un traitement par esoméprazole demi dose (20mg par jour) revient à 0,73 centimes par jour (22 euros par mois) pour une personne. (23) Il peut arriver que certaines personnes soient traitées hors AMM pendant de très longues périodes 10, 20, 30 ans ce qui représente un coup très important pour la sécurité sociale surtout si l'indication et la pertinence du traitement n'a pas été réévaluée.

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont remboursés à 65% par la sécurité sociale, en 2013 le coût de remboursement pour les organismes de santé tout IPP confondus revenait à 532 198 843 euros (chiffre annuel publié par les Caisses d'assurance maladie).

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

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

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

Figure 25: Coût journalier d'un traitement en fonction de l'IPP et de la dose

12. Indications Hors AMM de prescription des IPP « pertinentes »

Certaines indications hors AMM de prescription des IPP peuvent être pertinentes et « justifiables ». Nous pouvons citer par exemple :

- La mise en place d'un traitement préventif par IPP simple dose chez un patient sous anti agrégeant plaquettaire et/ou anticoagulant présentant un haut risque de complication digestive dans le cas d'antécédents d'ulcère gastroduodénal (UGD), d'hémorragie ou de perforation digestive.
- La mise en place d'un traitement préventif par IPP simple dose chez un patient à risque de lésions gastroduodénales sous traitement corticoïdes avec antécédents d'UGD, perforations, hémorragies digestives... Ou lors d'association de traitement à risque de lésions tels que des corticoïdes associés à des anti agrégeant plaquettaires et/ou des AINS.

- La prévention des ulcères de stress chez les patients à risque (sujet en secteur de réanimation et de soin intensif sous intubation avec ventilation mécanique pendant plus de 48 heures, présentant des troubles de la coagulation, en état de choc cardiogénique, septique ou hypovolémique, en insuffisance rénale aiguë ou d'un coma neurologique).

13. Contexte de mésusage

Depuis plusieurs années, la Haute autorité de santé (HAS) préconise de favoriser une prescription raisonnée et d'engager une dynamique de déprescription de ces médicaments. Ils sont trop prescrits en population générale et sont souvent source de mésusage (indications, durée de prescription, posologie, absence de réévaluation...).

Les principaux mésusages observés sont :

- Les dyspepsies fonctionnelles : troubles digestifs caractérisés par une douleur et un inconfort digestif chronique au niveau de l'estomac. On peut également parler de sensation de « mal digérer ». (24)
- Prévention de l'ulcère de stress chez des sujets non à risque
- Prévention des lésions gastroduodénales chez les sujets non à risque (moins de 65 ans, pas d'antécédents d'UGD, pas de traitement concomitant pas antiagrégant, anticoagulant ou corticoïde).
- Prévention des lésions gastroduodénales sous AINS chez les sujets non à risque (80% des prescription hors AMM non justifiée)
- Prévention des lésions gastroduodénales chez un patient recevant au long cours un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire pour un événement de nature cardiovasculaire ou neurovasculaire. (5)
- Durée de prescription trop longue, sans réévaluation après 8 semaines de traitement initial. Au-delà, une réduction de la posologie ou une fibroscopie doivent être réalisées en cas de persistance des symptômes.
- Les prescriptions injustifiées chez les personnes âgées, les nourrissons et les jeunes enfants exposant à un risque iatrogénique important. Chez les nourrissons et jeunes enfants, les IPP sont rarement justifiés sauf en cas de régurgitations compliquées.
- La prévention des lésions gastroduodénales sous aspirine faible dose AFD chez les patients non à risque. L'IPP est recommandé de façon systématique uniquement chez les patients ayant eu une hémorragie digestive sous AFD et devant le poursuivre.

- Les association aspirine faible dose/clopidogrel et/ou aspirine faible dose/AVK augmentent le risque digestif, mais aucunes preuves de l'efficacité préventive des IPP dans ces situations.
- Test thérapeutique en cas de douleurs abdominales aiguës d'origine inconnue.

En août 2019, la commission de transparence de la HAS est saisi pour réévaluer le service médical rendu des IPP dans un cadre de mésusage massif des IPP. Une modification des conditions du taux de prise en charge est également évoquée permettant de limiter la durée de remboursement des IPP à 90 jours par an comme l'exemple Québécois.

La HAS n'a cependant pas évoquée de modification de la prise en charge du remboursement dans son rapport d'évaluation et a préconisé la promotion du bon usage des IPP plutôt que la restriction auprès des professionnels de santé et des patients. Elle a également identifié les situations de mésusages les plus importantes sur lesquelles il fallait agir en priorité.

III. Étude

A. Intérêt et choix de réaliser cette étude

Au cours d'expériences professionnelles au sein d'officines de centre-ville et d'officines semi-rurales, l'exposition des IPP en population générale, surtout chez les personnes âgées, est flagrante. Les IPP sont présents dans la majorité des ordonnances de nos aînés parmi, la longue liste d'autres de bien d'autres traitements donnés aux personnes poly-pathologiques et polymédiquées. Ces constatations soulèvent plusieurs interrogations sur :

- Les raisons d'une telle exposition, notamment chez les personnes âgées,
- Les durées de prescription hors recommandations,
- La mauvaise compréhension des indications et des durées chez certains patients utilisateurs chroniques.

De plus, les enseignements universitaires reçus ainsi que l'actualité scientifique sur cette classe médicamenteuse, l'importance d'exposition en population générale et leur coût pour la société ont permis la réalisation de cette étude observationnelle en officine ciblée chez les personnes âgées. Cette étude porte donc spécifiquement sur les personnes âgées de 65 ans et plus utilisateurs d'IPP. En effet, ce sont les personnes les plus exposées et les plus fragiles. Les effets indésirables (**Chapitre 9 Précautions d'emploi et effets indésirables page 42**) et interactions médicamenteuses (**Chapitre 10 Interactions médicamenteuses page 49**) sont d'autant plus à risques chez ces personnes. En effet, ces derniers sont fragilisés de par leur âge entraînant des modifications physiologiques, par le nombre de pathologies plus important que chez un sujet jeune et par le nombre de traitements associés (entre 5 et 10 lignes par prescription).

Pour rappel, l'utilisation des médicaments doit toujours bénéficier d'un rapport bénéfice/risque favorable. Ceci est vrai pour tous les médicaments. Les médicaments doivent donc représenter une réelle chance pour le patient et permettent d'améliorer sa qualité de vie. Les connaissances scientifiques en santé évoluant en permanence, et les études au long cours des médicaments étant réalisés en vie réelle, une veille scientifique doit être réalisée de manière régulière par le biais des réseaux de pharmacovigilance et les comportements de prescription et de délivrance adaptés en fonction de ces derniers pour que, les risques pour les patients soient toujours les plus faibles possibles.

Depuis plusieurs années, des études mais aussi les institutions ont pointé du doigt cette classe médicamenteuse dont, la limitation d'utilisation est déjà en vigueur dans d'autres pays tel que le Canada. Un certain nombre de professionnels ont conscience de cette surutilisation de ces médicaments et de la nécessité de les déprescrire. Cette étude a donc pour but non seulement d'étudier cette classe médicamenteuse chez les personnes de plus de 65 ans en officine mais aussi de donner une vision, tout au moins partielle, des problèmes rencontrés aujourd'hui dans la prescription et la déprescription des IPP.

B. Méthode de réalisation du questionnaire et choix des questions

Cette étude a pour objectif d'étudier différents paramètres qui seront détaillés ci-dessous. Ces paramètres permettent après analyse, de répondre à des questions précises. Les questions ont donc été formulées en ce sens. Le questionnaire papier comporte 12 questions. Il a été conceptualisé de sorte à pouvoir être réalisé rapidement au comptoir (1 à 2 minutes par patient) afin de ne pas prendre trop de temps aux patients. Le questionnaire est donc constitué de questions courtes fermées.

Les questions visent à étudier les paramètres suivants :

- L'âge et le sexe des patients
- La molécule prescrite
- Les traitements associés (notamment traitements par AINS, antiagrégants plaquettaires, anticoagulants et corticoïdes)
- L'indication du traitement
- La durée du traitement
- Le prescripteur initial du traitement
- La consultation d'un gastroentérologue et la réalisation d'examens complémentaires
- La question du renouvellement avec le médecin généraliste
- Le soulagement des symptômes, si présence de symptômes
- L'arrêt éventuelle ou la diminution de la posologie
- La proposition d'arrêt par un médecin
- Le souhait d'arrêter ce traitement si cela est possible

Le questionnaire est disponible **en annexe 1 et 1 bis pages 75 et 76**.

C. Méthodes de collecte des données

Le questionnaire a été réalisé par un pharmacien, une préparatrice ou un étudiant en pharmacie au comptoir après délivrance d'un IPP chez une personne de 65 ans ou plus. La réalisation du questionnaire en présence d'un professionnel de santé permet d'explicitier les questions en cas d'incompréhension de la part du patient et de pouvoir demander des informations complémentaires pouvant être utiles à l'étude. De plus, la situation sanitaire actuelle liée au Covid 19 entraînant la présence de plexiglass sur les comptoirs et les règles d'hygiène rendent difficiles la possibilité pour les patients de compléter le questionnaire par eux-mêmes (pas de place disponible pour poser la feuille, écrire confortablement...).

Le questionnaire a été réalisé sur une période de trois mois allant du 15 juin au 15 septembre 2021 dans deux officines du centre-ville de Bordeaux en Nouvelle Aquitaine. Les deux officines sont des officines de petite à moyenne taille. Ce sont essentiellement des pharmacies de quartier avec une clientèle régulière et fidélisée. Le pourcentage de personnes âgées y est important, expliquant pourquoi ce sont des populations se rendant tous les mois, ou presque, chez leur médecin généraliste ou spécialiste ainsi que dans leur pharmacie pour le renouvellement de leurs traitements. De plus, ce sont des patients pour qui un historique médicamenteux de plusieurs mois est disponible. Ce dernier est utile pour non seulement vérifier la délivrance mensuelle d'un traitement par IPP mais aussi pour visualiser les

changements de molécules ou de posologie et éventuellement retrouver la date d'instauration du traitement.

La majeure partie a accepté de répondre au questionnaire proposé après la délivrance de leur traitement par IPP. Dans cet intervalle de trois mois, 74 questionnaires de patients différents (exclusion des renouvellements pour les patients ayant déjà participé à l'étude) ont été complétés et analysés ci-après.

D. Méthodes de traitement des données

Les données ont été collectées par le biais d'un questionnaire papier recto verso distribué puis ramassé dans les deux officines. Les réponses ont ensuite été examinées avec une exclusion des questionnaires ne répondant pas aux critères restrictifs : patient de 65 ans ou plus sous traitement par inhibiteur de la pompe à protons. Les réponses ont été reportées sur un tableur Excel (**Annexe 3 et 3bis pages 78 et 79**) pour pouvoir être analysées et permettre la présentation des résultats sous forme de graphiques et de tableaux.

IV. Résultats et discussions

A. Analyse des résultats

1. Caractérisation de la population

Sur 74 questionnaires recueillis, tous les patients ont plus de 65 ans. Le patient le plus jeune est âgé de 65 ans et le patient le plus vieux de 94 ans. (Tableau 4).

Sur ces 74 patients, 38 patients soit 51,4% sont des femmes et 36 soit 48,6% sont des hommes, on observe une répartition homogène avec un sexe ratio de 0,95.

L'âge moyen des femmes est de 76,9 ans et celui des hommes 77 ans. La répartition de l'âge en fonction du sexe est homogène dans cet échantillon.

| Genre | Nombre | Moyenne (Écart-type) | Min-Max |
|-------|--------|----------------------|---------|
| F | 38 | 76,9 (7,73) | 66-94 |
| H | 36 | 77 (7,75) | 65-93 |

Tableau 4: Répartition âge et sexe des patients de l'échantillon

2. Caractérisation des prescripteurs

Les prescripteurs à l'origine de l'ordonnance initiale des IPP sont des médecins généralistes dans 63,5% des cas (n=47), suivi des médecins spécialisés en hépato gastroentérologie dans 21,6% des cas (n= 16). On retrouve également des prescriptions de cardiologue dans 12,2% des cas (n=8) et de rhumatologue 4% des cas (n=3) souvent associées à un AINS ou à de

l'aspirine faible dose. Les prescriptions initiales sont donc essentiellement réalisées par des médecins généralistes sans réel suivi par les spécialistes.

Parmi les 39 primo prescriptions réalisées par des médecins généralistes contenant des IPP au long cours, seulement 12 patients (soit 30,8%) ont consultés un gastro-entérologue ou réalisés un examen par fibroscopie au vu de la persistance de leurs symptômes ou de la durée d'utilisation hors recommandations. Il serait pertinent pour les 27 autres patients (soit 69,2%) de proposer la consultation d'un spécialiste pour vérifier notamment en cas de RGO, l'absence d'œsophagite, de métaplasie de la muqueuse œsophagienne ou encore d'ulcère. Ce type de consultation pourrait déterminer si la prise médicamenteuse de ces IPP est nécessaire ou pas, et malgré l'absence de signes de gravité, le traitement par IPP pris depuis plusieurs années pourrait être réévalué ainsi que son rapport bénéfice/risque. La persistance d'un reflux gastro-œsophagien ne peut être évalué en présence d'un traitement IPP depuis plusieurs années. Une diminution progressive des doses pourrait alors être envisagée, ainsi que la possibilité de prise de topique antiacide si leur effet est suffisant devant des symptômes légers à modérés. L'éducation thérapeutique du patient concernant les règles hygiéno-diététiques et les mesures permettant de diminuer ces symptômes pourraient être abordées et mis en place, alors elles permettent, dans une grande majorité de cas, la diminution, voire la disparition des symptômes de RGO, dyspepsie et troubles gastriques.

Enfin dans la situation où l'IPP doit être maintenu car les symptômes sont fréquents et/ou gênants, l'emploi intermittent et les modalités de prise pour une efficacité optimale pourrait être abordées avec le patient si ce dernier est, bien évidemment, suivi régulièrement par un spécialiste. Des explications quant à la stratégie thérapeutique et la déprescription de ce traitement doivent être données aux patients qui, bien souvent, ignorent les effets indésirables potentiels au long terme.

3. Caractérisation des prescriptions

En moyenne, les ordonnances recueillies, comprennent 6,4 médicaments co-prescrits avec les IPP. Le nombre de médicament maximum étant de 12 spécialités et le minimum étant de 2.

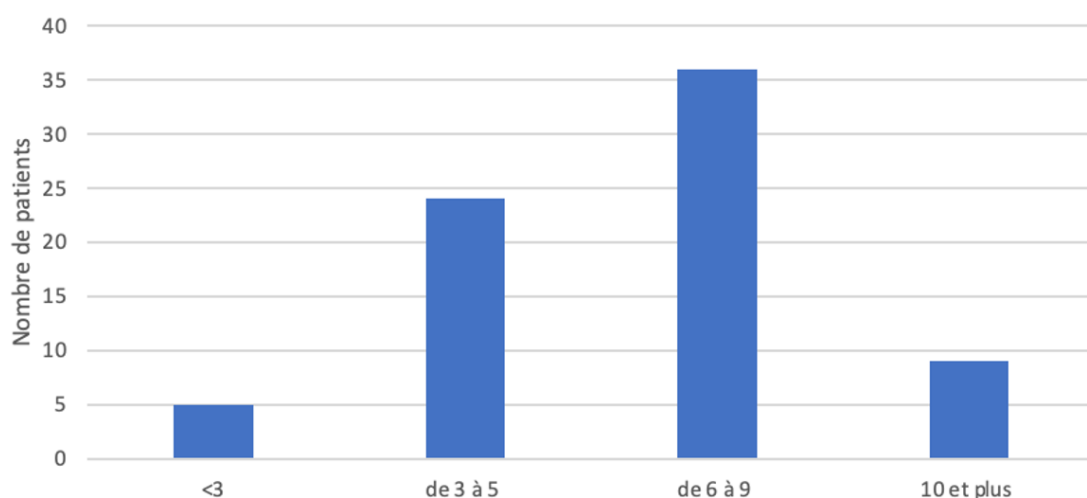


Figure 26: Répartition du nombre de médicaments présents sur l'ordonnance en fonction du nombre de patients

On constate, grâce à l'histogramme présenté figure 26, que dans la majorité des cas, les IPP sont prescrits chez des sujets polyopathologies et polymédiqués avec en moyenne 6 à 7 traitements chroniques par ordonnance. La difficulté de la prise de plusieurs médicaments pour cette population âgée repose notamment sur deux risques : (i) la confusion des traitements entre eux et (ii) l'interaction de ces médicaments avec les autres médicaments prescrits. Ces interactions pouvant représenter une perte de chance pour le patient, comme par exemple la diminution de l'effet de l'anti agrégant plaquettaire co-prescrit en vue de la prévention d'un accident ischémique.

Il a également été constaté lors de la réalisation du questionnaire que certains patients, surement dû à la multiplicité des traitements, ne connaissent pas ou peu l'indication de leur traitement par IPP ou bien même la posologie de prise. La question de la bonne utilisation du traitement à posologie correcte se pose alors. Le patient connaît-il ses traitements et lesquels sont d'intérêt prioritaires (médicaments à visée cardiovasculaire, médicament contre le diabète, contre l'hypertension...)?

4. Caractérisation des IPP prescrits

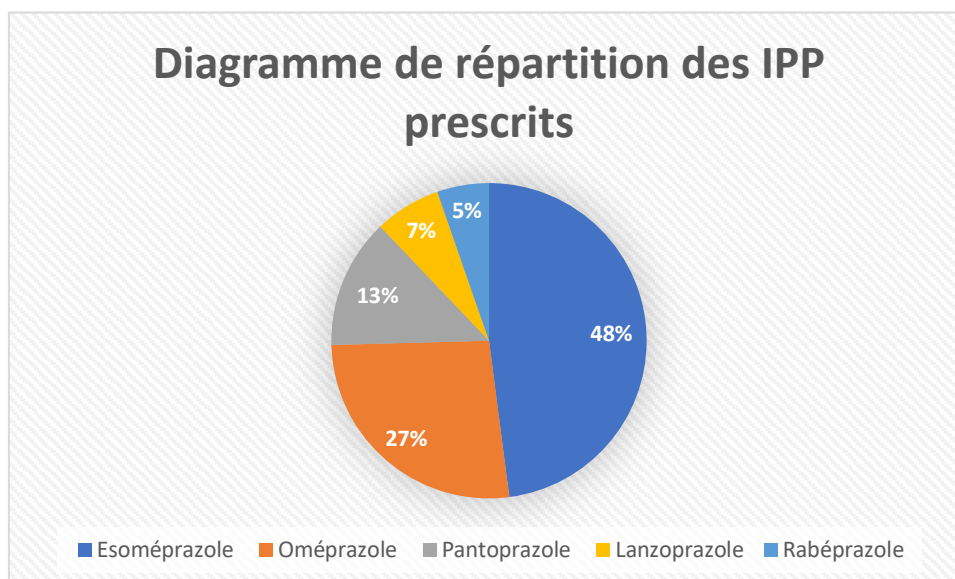


Figure 27: Diagramme de répartition des IPP prescrits

On observe figure 27, que l'IPP le plus prescrit est l'esomeprazole (48% des prescriptions). L'esomeprazole, isomère S de l'oméprazole est l'IPP le plus récent sur le marché (AMM septembre 2000). Il n'existe, à ce jour, pas de différence significative d'efficacité ni un profil d'effets indésirables différents comparé aux autres IPP. Cette exposition préférentielle provient probablement d'une commercialisation plus récente. De plus, le fait qu'il s'agisse d'un isomère S de l'oméprazole, premier IPP commercialisé, peut laisser penser à une amélioration de l'efficacité de ce nouvel isomère.

L'oméprazole est le deuxième IPP le plus prescrit. Il est retrouvé dans 27% des prescriptions suivi du pantoprazole (13% des prescriptions), du lanzoprazole (7% des prescriptions) et enfin du rabéprazole (5% des prescriptions).

L'oméprazole et l'esoméprazole sont donc les deux IPP les plus largement prescrits. Ils représentent ensemble 75% des prescriptions. Les prescripteurs des ordonnances et notamment les médecins généralistes en sont responsables. Chaque prescripteur possède ces propres habitudes de prescriptions et on observe qu'en fonction des quartiers et des prescripteurs y exerçant les médicaments prescrits sont différents. Les deux pharmacies ayant réalisées le questionnaire se trouvent toutes deux dans une zone du centre-ville de Bordeaux et, de ce fait, géographiquement proche. Il aurait été intéressant de réaliser le questionnaire dans différentes zones géographiques de la ville et même de la région. Des différences de choix d'IPP prescrits auraient probablement pu être observées.

L'oméprazole et l'esoméprazole sont également les deux IPP les plus connus en population générale. En effet, ils sont disponibles sous forme conseil dans des conditionnements permettant un traitement de 14 jours. Il n'est pas rare qu'un patient se présente en pharmacie et demande un IPP en automédication. Le rôle du pharmacien prend alors tout son sens. Les questions posées au patient permettent de savoir si l'IPP est le plus approprié au vu des symptômes, de leur fréquence et de la prise concomitante d'autres médicaments par le patient. Les règles hygiéno-diététiques et les conseils permettant de limiter le phénomène de RGO doivent alors être discutés avec le patient. Le pharmacien doit également expliquer au patient que ce traitement est un traitement de courte durée et que si les symptômes persistent un rendez-vous chez son médecin traitant sera nécessaire pour la recherche éventuelle d'une cause et écarter le risque d'ulcère.

5. Durée de prescription des IPP

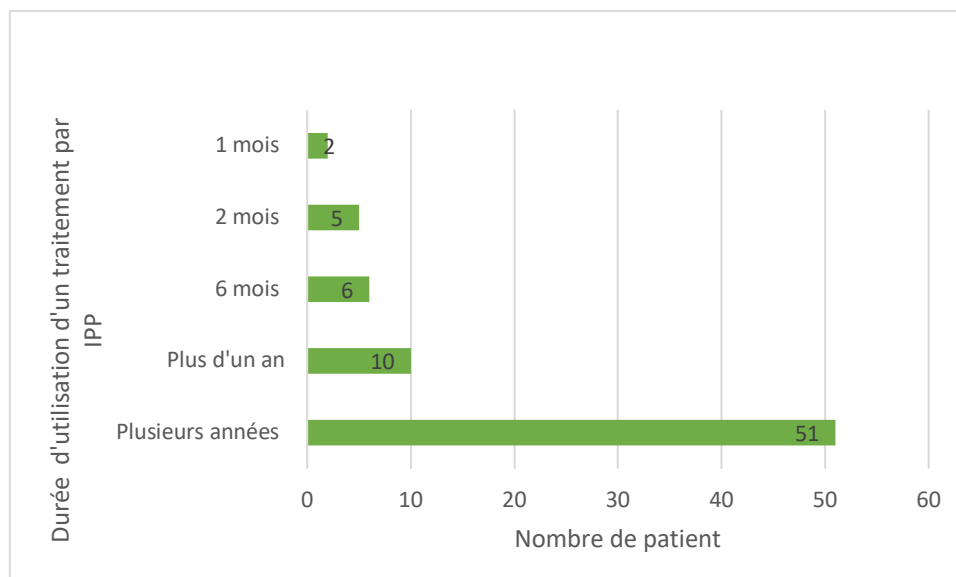


Figure 28 : Histogramme représentant la durée de d'utilisation d'un traitement par IPP en fonction du nombre de patient

L'histogramme figure 28, présente les durées d'utilisation des IPP pour les patients ayant participé à cette étude. On observe que dans la majorité des cas, et plus précisément pour 61 patients, ces derniers utilisent les IPP depuis un an ou plus.

Peu d'indications justifient l'utilisation des IPP au long cours si ce n'est certaines exceptions telles que par exemple l'utilisation d'AINS dans le cadre de la prise en charge d'une maladie inflammatoire chronique chez un patient à risque digestif ou des UGD à répétition chez des

patients à risque. Parmi les 61 patients utilisateurs d'IPP au long cours, seulement cinq patients possèdent une indication pouvant justifier d'une utilisation au long cours et uniquement deux patients sur ces cinq ont un IPP prescrit à dose minimale efficace sur le long cours. Il est important de rappeler que les recommandations officielles préconisent d'utiliser les IPP à dose minimale efficace si les durées de prescriptions sont supérieures aux recommandations, soit huit semaines.

Dans cette étude, 9,5% (N=7) des patients prennent un traitement depuis huit semaines ou moins tel que conforme aux recommandations de l'AMM. Parmi ces sept patients, un seul patient est traité pour un ulcère duodénal et un autre patient pour la prise d'un traitement AINS secondaire à une blessure. Les cinq autres patients sont traités pour la prise en charge d'un RGO, et leur traitement devrait alors être réévalué.

6. Indications des prescriptions étudiées

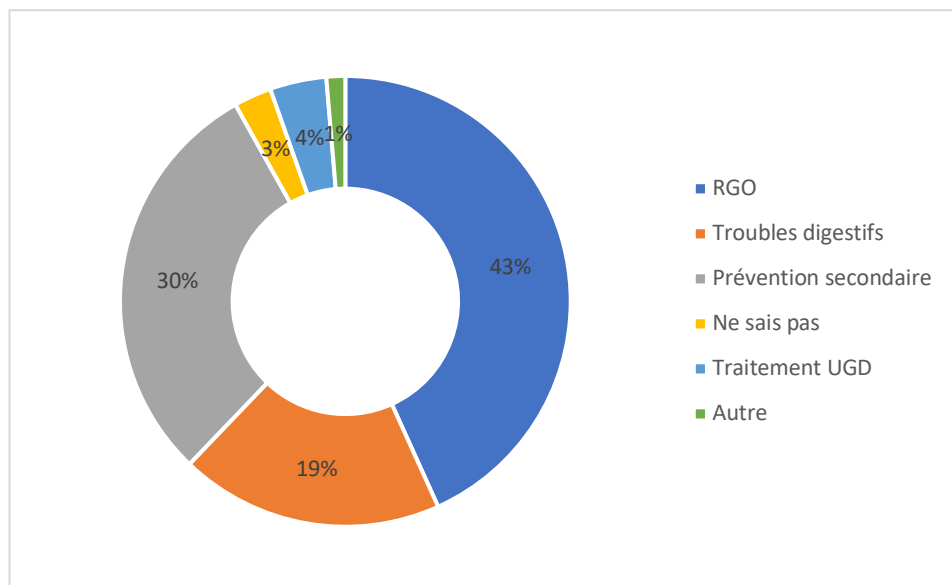


Figure 29: Répartition des indications des IPP dans l'échantillon étudié

Le diagramme figure 29, récence les principales indications retrouvées qui sont les suivantes :

- La prise en charge d'un reflux gastro œsophagien (RGO) représente 43% des indications soit 32 patients. Parmi ces 32 patients, 26 patients déclarent que leurs symptômes sont soulagés grâce à la prise de leur traitement par IPP, une personne déclare ne pas savoir si elle présente encore des symptômes ou non car son traitement n'a jamais été arrêté et une personne déclare que la prise d'IPP n'est pas suffisante pour enrayer les symptômes si cette dernière modifie son alimentation (consommation de plus d'alcool ou de repas plus riche).
- La prévention secondaire représente 30% des indications. C'est la deuxième indication la plus retrouvée après la prise en charge des symptômes du reflux gastro-œsophagien. Elle concerne 22 patients dont 14 sous traitement antiagrégant plaquettaire (principalement Kardegic[®] et aspirine faible dose), trois patients sous anticoagulant et cinq patients traités par AINS au long cours.

- La prise en charge des dyspepsies (douleurs, ballonnements, sensation de mauvaise digestion) représente 19% des prescriptions (N=14). Il s'agit d'une indication hors AMM, la prise en charge des dyspepsies ne nécessitant pas la prise d'IPP (pas d'efficacité démontrée dans ces indications).
- Le traitement des UGD ne représente que 4% des prescriptions. Il s'agit pourtant d'une indication majeure avec l'éradication d'*Helicobacter Pylori* pour cette classe médicamenteuse.
- 3% des patients ne connaissent pas l'indication de leur traitement IPP probablement par mauvaise compréhension, absence d'intérêt ou absence d'information du patient.
- 1% regroupe l'indication Hernie hiatale, qui ne représente pas en soi une indication contenue dans l'AMM. Même s'il est vrai que ce phénomène peut favoriser la survenue d'un RGO gênant pour le patient (**A- Physiologie de l'appareil digestif haut page 12**).

7. Réévaluation du rapport bénéfice risque

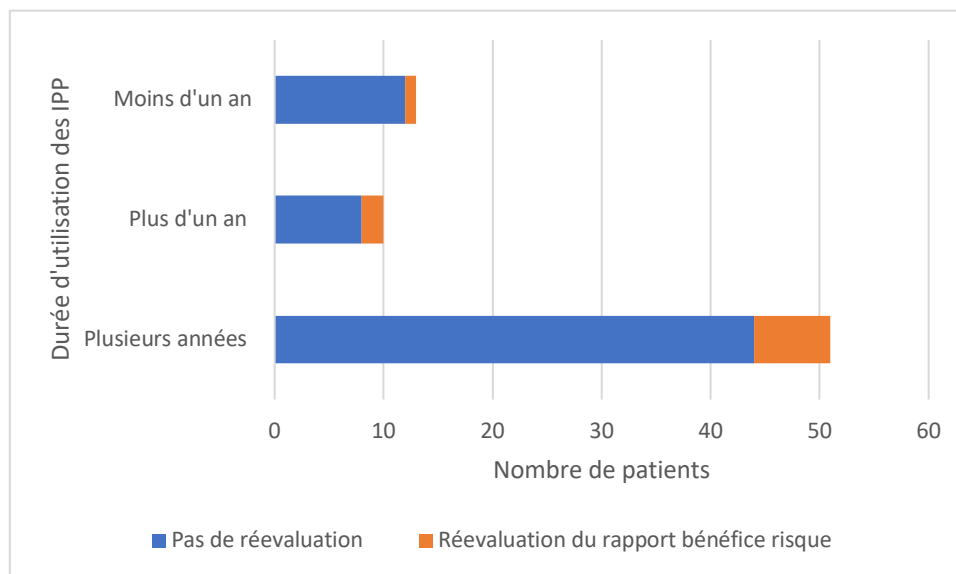


Figure 30: Réévaluation du rapport bénéfice/risque en fonction de la durée d'utilisation du traitement par IPP et du nombre de patient

Selon l'histogramme présenté figure 30, 64 des patients ont déclaré ne pas aborder le sujet de leur traitement par IPP lors du renouvellement de leur prescription chez leur médecin généraliste.

Le rapport bénéfice/risque est réévalué dans 13,5% des cas (N=10). Lors de cette réévaluation, le médecin aborde le sujet de l'IPP, la présence ou non de symptômes persistants et propose éventuellement, en fonction de la situation, une diminution des doses, voire un arrêt. Ces chiffres mettent en évidence que le problème de l'utilisation au long cours des IPP est encore insuffisamment traité en population générale. Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué au cas par cas pour tout patient utilisant un traitement par IPP depuis plus de 8 semaines.

8. Proposition de diminution de dose ou d'arrêt depuis l'instauration du traitement par IPP

Dans 58,1% des cas, soit pour 43 patients, aucune proposition d'arrêt ou de diminution de la posologie n'a été évoquée depuis le début de leur traitement par IPP. Parmi ces 43 patients, 23 patients, soit plus de la moitié, sont traités avec une posologie maximale. C'est précisément l'absence de réévaluation des symptômes et du rapport bénéfice/risque dans le temps qui ne permet pas de traiter ces patients au long cours avec la dose minimale efficace telle que recommandée dans l'AMM. Une diminution de dose chez ces patients pourrait être intéressante pour accéder à la dose minimale efficace. Cette dernière est suffisante dans la prévention secondaire d'un patient à risque, et peut être suffisante dans la prise en charge de symptômes de RGO peu sévères à modérés.

Il semblerait aussi intéressant de diminuer progressivement la posologie chez les patients souffrants de RGO. En effet l'arrêt de l'IPP pourrait alors être envisagé en l'absence de symptômes. La prise pourrait également se faire 1 jour sur 2 ou uniquement en période de recrudescence de l'acidité gastrique. Cela devrait être expliqué au patient et proposé pour une meilleure utilisation et une limitation de la durée d'utilisation des IPP chez les personnes âgées.

Un arrêt, une diminution ou une adaptation posologique a été proposée pour 28 patients soit 38% des patients inclus dans cette étude. Parmi ces 28 patients, 13 patients déclarent avoir eu une diminution de la posologie de leur IPP, mais, cette dernière a dû être à nouveau augmentée suite à la réapparition des symptômes. Il serait intéressant pour cette catégorie de savoir si les patients ont été prévenu préalablement du rebond d'acidité gastrique pouvant survenir après une utilisation prolongée.

Une autre information intéressante serait de connaître la manière dont a été réalisé la modification du traitement : arrêt brutal, diminution par palier de la posologie, prise intermittente... Enfin, pour avoir une vision complète, il serait également précieux de savoir si le patient a adapté ses habitudes alimentaires et de vie à la survenue des symptômes de leur RGO. Ces facteurs représentent des variables importantes pouvant être responsables de l'échec d'un arrêt ou d'une diminution. Pour aider, les algorithmes de déprescription notamment l'algorithme canadien présenté ci-après (figure 32), peuvent être utiles pour les prescripteurs dans les situations d'échec mais aussi comme outil décisionnel.

Parmi les 43 patients qui n'ont pas eu de proposition d'arrêt, de diminution ou d'adaptation de posologie, 15 patients déclarent adapter eux-mêmes la prise de leur traitement IPP en fonction de leurs symptômes : prise 1 jour sur 2 ou arrêt de quelques jours et reprise quand réapparition des symptômes. Pour ces patients, il serait intéressant de savoir si cette utilisation intermittente a été initiée par un professionnel de santé ou par le patient lui-même ? Si le patient a initié lui-même cette utilisation, il serait bon de s'assurer que la dose soit adaptée (dose la plus faible) et que les modalités d'administration soient les bonnes (efficacité maximale le matin 30 min avant le petit déjeuner, forme à libération prolongée donc pas d'utilisation de demi comprimé pour ne pas modifier la pharmacocinétique du médicament). De plus, pour la prise en charge d'épisodes passagers d'acidité, le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons doit être pris sur une période minimum de 4-5 jours

pour obtenir une concentration efficace et une efficacité optimale. Le pharmacien joue un rôle essentiel pour expliquer au patient l'utilisation optimale du traitement et rappeler encore une fois les RHD, la possibilité d'utiliser des antiacides d'action locale moins délétère au long cours si les symptômes surviennent de façon ponctuelle ou caractéristique (après le repas du soir par exemple).

Pour trois patients, cette question n'est pas applicable car le traitement a été initié récemment et donc aucune réévaluation ou proposition d'arrêt n'a pu être évoquée pour le moment.

9. Proposition de diminution de posologie ou d'arrêt en fonction de l'indication

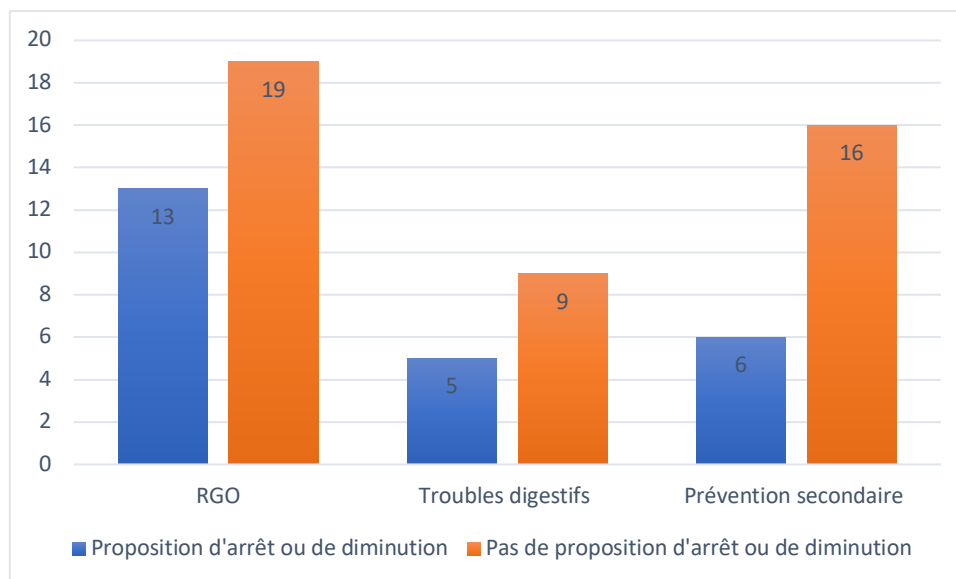


Figure 31: Répartition de la proposition de diminution ou d'arrêt du traitement par IPP en fonction de l'indication de la prescription

On observe figure 31, la proposition de diminution ou d'arrêt du traitement par IPP (depuis l'initiation de leur traitement) au patient en fonction de l'indication pour laquelle l'IPP a été prescrit. On peut constater que pour les trois principales indications rencontrées lors de cette étude, la modification du traitement par IPP n'est pas systématiquement réévaluée et que les tendances de déprescriptions ne sont pas encore majoritaires.

Le traitement par IPP n'est quasi pas réévalué dans le cas de la prévention secondaire. Cette situation est d'autant plus regrettable que c'est principalement lors de cette situation qu'il y a le plus de prescription hors AMM et de mésusages. Des améliorations sont donc encore nécessaires à ce niveau. Notamment en prévention secondaire, l'utilisation d'un traitement par IPP dans le cadre de la prise d'antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant à visée neurovasculaire ou cardiovasculaire n'est pas justifié chez un patient non à risque. Hors AMM, chez des patients présentant des antécédents d'hémorragie digestive, d'UGD ou de perforation digestive et devant poursuivre leur traitement anti agrégeant, le traitement IPP peut être indiqué mais il ne s'agit que d'une faible partie des patients. Parmi les 22 patients utilisant un traitement par IPP en prévention secondaire, 17 l'utilisent en association avec un traitement anti agrégeant faible dose ou d'un anticoagulant et 3 pour l'utilisation d'AINS au

long cours. Parmi ces 17 personnes, une seule personne déclare présenter un antécédent d'ulcère duodénal, il y a 40 ans et deux présentent dans leurs thérapeutiques l'association d'un antiagrégant plaquettaire et d'un corticoïde, l'association des deux pouvant augmenter nettement le risque de lésions digestives. Bien que hors AMM pour cette dernière, seule trois patients sur 22 sembleraient pouvoir justifier de la prévention secondaire par IPP mise en place depuis plusieurs années.

10. Souhaits des patients

La dernière question de cette étude aborde le souhait du patient de mettre fin à son traitement par IPP. Il est bien entendu précisé que cet arrêt se mettra en place dans le contexte où cela est possible, en accord avec le médecin.

Parmi les 74 patients interrogés :

- 28 patients déclarent ne pas souhaiter arrêter leur traitement par IPP au long cours. Les principaux motifs retenus sont l'absence d'effets secondaires gênants et le souhait de ne pas changer leurs habitudes de vie notamment alimentaires.
- 15 patients ne savent pas quel est leur souhait et déclarent suivre les recommandations de leur médecin concernant leur traitement par IPP.
- 31 patients souhaitent arrêter leur traitement par IPP si cela est possible. La principale motivation étant de diminuer le nombre de médicament à prendre quotidiennement. Mais seulement 4 patients sur 31 déclarent avoir abordé le sujet avec leur médecin traitant.

Plus de la moitié des patients souhaitent arrêter leur traitement au long cours par inhibiteurs de la pompe à protons. La principale indication retrouvée étant le traitement symptomatique du RGO, l'arrêt et le changement des habitudes de vie pour les patients ne semblent pas être un frein à cela, même si la plupart des patients ne manifestent pas cette demande à leur médecin par manque d'informations, manque de connaissances ou d'intérêt probablement. Il serait donc intéressant lors de l'introduction de ce traitement d'expliquer l'intérêt de ce dernier, les durées d'utilisation et d'appuyer le fait que ce traitement n'est pas une solution sur le long cours et que des changements de la part du patient doivent être initiés.

Les ordonnances des personnes âgées doivent être allégées le plus possible pour limiter le risque d'interaction entre les médicaments et le risque de confusion. Cela pourrait commencer par la déprescription des médicaments secondaires non essentiels tels que les IPP pour un bon nombre de cas.

28 patients déclarent, cependant ne rien vouloir changer de leurs traitements et de leurs habitudes de vie. Des changements d'états d'esprits sont donc encore nécessaires de la part des patients qui consomment des médicaments qui les exposent, comme tout médicament, à un risque éventuel. Ce rapport bénéfice/risque doit être envisagé aussi bien de la part des patients que des professionnels de santé. Les thérapeutiques naturelles et vertes sont de plus en plus à la mode dans notre société actuelle car elles semblent moins néfastes et moins à risque bien que cela ne soit pas toujours le cas. L'amélioration et l'optimisation de l'utilisation de nos thérapeutiques actuelles est un point de départ intéressant vers une société moins

consommatrice de médicament. En effet, la France, même si la consommation diminue au cours des années, se situe en Europe dans les premiers consommateurs pour certaines classes thérapeutiques.

B. Limites du questionnaire

Le questionnaire a été réalisé en milieu urbain dans le centre-ville de Bordeaux. Nous savons que les prescriptions et habitudes de consommation sont variables entre les centres villes et les régions plus rurales. Elle est également variable entre les régions en France. Il aurait été intéressant d'inclure dans cette étude des officines urbaines, rurales et semi rurales de plusieurs régions.

Cette étude a été réalisée uniquement chez des personnes de plus de 65 ans. Pour la plupart ce sont des personnes âgées qui peuvent rencontrer des difficultés de compréhension, des pertes de mémoire ou des pertes de notion du temps. La réponse à certaines questions du questionnaire peut parfois être approximative. C'est notamment le cas de questions telles que « depuis combien de temps prenez-vous ce traitement ? », « pour quelle indication ? », « une diminution de posologie a-t-elle déjà été évoquée ? ». En effet lorsque l'instauration et le diagnostic remontent à plus de 30 ans il n'est pas toujours aisé aux personnes de se rappeler de tout. Ces réponses peuvent donc fausser les résultats.

De plus, l'accès au dossier médicaux du patient aurait pu apporter des informations complémentaires. En effet, certains patients ne connaissent pas bien leur dossier, leur pathologie et les stratégies thérapeutiques employées. Se rapprocher de leur médecin généraliste ou de leur spécialiste aurait pu apporter des informations supplémentaires, même si le choix de cette étude a été d'être observationnelle envers le patient et l'expérience de son traitement par IPP.

C. La déprescription en France

1. C'est quoi ?

La déprescription en France arrive de façon progressive depuis quelques années directement inspirée par nos collaborateurs canadiens. Il n'existe pas de définition dans le dictionnaire français mais, elle est définie au Canada comme « la réduction de dose ou la cessation d'un médicament qui n'a plus d'effet bénéfique ou qui risque de nuire au patient. Il s'agit d'un processus planifié et supervisé, le but étant de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie des patients » (47)

2. Pour qui ?

La déprescription concerne essentiellement les personnes âgées et les personnes souffrant de plusieurs maladies chroniques. L'usage de certains médicaments dans ces populations peut devenir néfaste dans le temps, notamment, dû aux changements physiologiques lors du vieillissement ou aux risques d'interactions entre plusieurs traitements concomitants. L'optimisation des médicaments et leur réévaluation dans le temps deviennent alors vitales pour que le rapport bénéfice/risque du médicament reste favorable.

3. Par qui ?

La déprescription doit être réalisée en partenariat avec un professionnel de santé (médecin, pharmacien, infirmière) car la réduction de certains médicaments peut provoquer des effets indésirables secondaires lors de l'arrêt. Les effets peuvent être connus et simples mais parfois graves. La diminution des doses devra donc être réalisée de façon très progressive et sous surveillance d'un professionnel pour certains traitements.

Les IPP peuvent être responsables d'un rebond d'acidité supérieur après arrêt du traitement. Une dépendance se crée alors, secondaire aux effets du sevrage. La déprescription nécessite une formation et des discussions interprofessionnelles. Les avantages doivent être connus ainsi que les effets néfastes associés à certains médicaments chez les populations gériatriques. L'objectif doit être commun, il s'agit d'un travail pluri-professionnel dans lequel le patient et son bien-être sont au centre.

4. Pourquoi ?

a) *Modifications physiologiques chez les plus de 65 ans*

Lors du vieillissement de nombreux phénomènes sont observés comme :

- L'augmentation de la sensibilité du cerveau aux effets du médicament pouvant provoquer dans certains cas, des troubles de la mémoire et des états confusionnels.
- Une modification de la répartition de la masse grasseuse et de la masse musculaire. Les personnes âgées perdent en masse musculaire et gagnent en masse grasseuse où viennent se stocker les médicaments liposolubles. Les médicaments vont avoir tendance à être plus stockés et à s'éliminer moins vite dans l'organisme.

- Une diminution de la fonction rénale et hépatique. Ces dernières deviennent moins performantes dans les phénomènes de métabolisation et d'élimination des médicaments pouvant conduire à des accidents de surdosage.

Certains médicaments sont plus à risque car ils provoquent plus d'effets néfastes que d'autres. Ils doivent être les premiers cibles de la déprescription. Bon nombre d'entre eux sont souvent retrouvés chez les patients âgés, poly-pathologiques et polymédiqués. Ils doivent être supprimés et/ou remplacés par des thérapeutiques médicamenteuses ou non, lorsque leur usage est inapproprié et que leur arrêt est possible.

Nous pouvons citer par exemple :

- Les somnifères ou médicaments contre l'anxiété (bromazépam, zolpidem, zopiclone...) augmentant le risque de chute, de somnolence, de perte de la mémoire.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS (ibuprofène, naproxène) augmentant le risque hémorragique et le risque d'atteintes gastriques.
- Les médicaments opioïdes contre la douleur (morphine, oxycodone) augmentant le risque de sédation, de chute, de fécalome...
- Les médicaments contre le reflux gastrique : **inhibiteur de la pompe à protons** augmentant le risque d'infections digestives, de fractures osseuses, de carence par malabsorption...

b) Risques d'interactions médicamenteuses chez les personnes polymédiqués.

La polymédication est définie par l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou par l'administration d'un nombre de médicament excessif ». Elle est fréquente chez le sujet âgé ou chez les personnes atteintes de maladie chronique. L'utilisation de certains traitements, bien que souvent légitime expose à un risque d'iatrogénie importante. Mieux prescrire chez le sujet âgé est un enjeu de santé publique. (48)

L'incidence de la polymédication est difficile à évaluer en France mais on constate que 10% des hospitalisations chez le sujet âgé et 20% chez les personnes de 80 ans sont dues aux événements indésirables d'un ou plusieurs médicaments. (49) Le taux d'événements iatrogéniques augmente de façon indéniable avec l'âge, les maladies chroniques et l'augmentation du nombre de médicaments prescrits.

La prise de plusieurs médicaments entraîne un risque d'interactions médicamenteuses à l'origine d'effets secondaires néfastes plus ou moins graves (d'une simple constipation à l'engagement du pronostic vital).

Les interactions peuvent être de nature :

- Interaction médicament/médicament donnant lieu à des effets indésirables inconnus et non prévisibles (pas d'étude de ces effets provoqués par l'association avec d'autres médicaments, dans les recherches du développement du médicament).

- Interaction médicament/maladie : un médicament traitant une maladie peut avoir un impact sur une autre condition médicale de l'individu.

Il s'agit donc d'un enjeu majeur dans la prise en charge des personnes concernées. Le médicament doit représenter une chance et apporter plus de bénéfices que de risque d'effets secondaires. Les effets de certains médicaments, notamment les inhibiteurs de la pompe à protons n'étaient pas connus ou sous-estimés auparavant. Aujourd'hui de nombreuses recherches et études justifient de déprescrire ces médicaments et de limiter leur utilisation aux autorisations de mise en place sur le marché.

Il ne serait pas acceptable d'avoir autant de prescription hors AMM avec une telle exposition en population générale pour d'autres médicaments. Un exemple actuel est celui des hypnotiques et anxiolytiques pour lesquels des changements de législation ont récemment eu lieu sur les durées de prescription, de renouvellement de façon à limiter la surconsommation et le détournement sur ces médicaments-là.

5. Mais...

Même si la déprescription a commencé en France, notamment pour les IPP, aucune lignes directrices ou officielles n'a été clairement établies pour le moment. Certains professionnels essaient de réévaluer les indications et les utilisations prolongées, notamment les jeunes générations plus sensibilisées aux risques de la polymédication dans une population française vieillissante.

La HAS, en 2020, a annoncé des actions de communication suite à son rapport de réévaluation des spécialités appartenant à la classe des IPP. Ces actions visent à encourager la déprescription et à limiter la prescription des IPP par les soignants. (50) Mais, pour l'instant, aucune recommandation officielle, algorithmes ou collaborations interprofessionnelles n'ont été mises en place comme cela peut être le cas notamment au Canada.

Le rôle du médecin prescripteur est capital, ce dernier devant expliquer, lors de la primo prescription, que ce traitement est instauré pour une durée déterminée. Par exemple, dans le cas d'un RGO, la prise quotidienne pendant 4 semaines permet de diminuer l'acidité, mais le patient doit avoir en tête qu'après cette période le traitement devra être ponctuel et qu'il ne peut être pris de façon chronique. En cas d'insuffisance du traitement, des étiologies devront être recherchées et des changements d'habitudes de vie seront sans doute être nécessaires. La réévaluation de la pertinence du traitement et du rapport bénéfice/risque doit donc être faite à régulièrement (savoir si le patient est observant, s'il présente toujours des symptômes...).

Le pharmacien joue également un rôle d'éducation du patient au cours des délivrances. En effet, il veille à rappeler les conditions de prise et les règles d'hygiène de vie permettant, dans le cas d'un RGO par exemple, une diminution, voire une disparition des symptômes. Il renforce et appuie aussi le discours du médecin sur le fait que ce traitement ne sera maintenu à vie car ce dernier possède, comme tous médicaments, des effets pouvant être néfastes.

Les patients, surtout les patients âgés, sont attachés à leurs habitudes de vie et médicamenteuses. Ils ne souhaitent pas, pour certains, arrêter ou modifier leur traitement, même si leur médecin leur recommande. Il est difficilement concevable, encore aujourd'hui en France, pour de nombreuses personnes de ressortir de chez son médecin sans prescription. Il n'est donc parfois pas aisé de leur faire comprendre les avantages pour eux d'arrêter un traitement qui ne présente plus aujourd'hui, les mêmes bénéfices qu'auparavant. L'arrêt d'un traitement étant encore vécu, pour certains, comme une perte de chance d'améliorer sa santé ou bien des économies pour l'assurance maladie au dépend de leur santé.

Les médicaments traitants les troubles digestifs occupent une place importante aujourd'hui en France en termes de prescriptions et de ventes. Les patients ont tendance à rapidement s'automédiquer dans ces pathologies souvent bénignes mais inconfortables au quotidien.

L'un des traitements les plus efficace dans ces indications reste les règles hygiéno-diététiques : activité physique régulière, alimentation saine et équilibrée, boire de l'eau, limiter la consommation de sucres rapides, d'alcool, de tabac...Les patients le confirment souvent eux même. En effet, ils préfèrent avoir recours à des médicaments qu'ils estiment comme sans dangers et courants plutôt que de changer leurs habitudes de vie au quotidien. Or, ces changements sont souvent nécessaires et doivent être menés de front par les professionnels de santé conjointement à la déprescription et une meilleure utilisation des thérapeutiques.

D. La déprescription au Québec

1. Mise à disposition d'outil pour les professionnels

La déprescription au Canada, et notamment au Québec, n'est pas récente et est beaucoup plus active qu'en France. De nombreuses recommandations et informations sur la façon de la réaliser sont disponibles pour les professionnels mais également pour les patients.

Des outils sont proposés pour les aider dans ces actions. L'article « Adieu aux IPP » publié sur le site *Choisir avec soin*, site national au Canada visant à la réduction des examens et traitements inutiles en santé, en est un parfait exemple. (51) Cet article propose un outil permettant d'appuyer l'adoption d'interventions visant à réduire la prescription d'IPP au long terme en l'absence d'indication contraire. Il est destiné principalement aux médecins de ville mais propose également la participation des autres professionnels de santé (pharmaciens) et paramédicaux (infirmières) dans cette initiative.

Cet outil suggère notamment, la création d'une alerte « réévaluation du traitement » dans le dossier médical électronique (DME) des patients à l'attention des praticiens de ville. Cette alerte cible les patients utilisant les IPP depuis plus de 8 semaines et chez qui un examen de santé périodique est prévu. Un outil de déprescription a également été rendu accessible aux professionnels dans ce même DME de façon à générer un second rappel et à guider les professionnels dans cette démarche. Grâce à cette étude, 43 des dossiers patients sur 46 ont pu être réévalués et 11 patients ont bénéficié d'un arrêt.

La documentation et les ressources disponibles sur internet sont aussi importantes.

Un des exemples de l'enjeu de la déprescription au Canada est la mise en place d'un site national entièrement dédié à la déprescription des médicaments : deprescribing.org. Ce site

est connu en France, et certains professionnels suivent les recommandations canadiennes ainsi que les lignes directives encore insuffisamment développées en France.

Ce site est développé et soutenu par deux docteurs spécialisés en gériatrie, en collaboration avec l'université de Montréal et l'institut de recherche Bruyère (Ottawa). Il s'adresse aux professionnels de santé leur permettant ainsi d'accéder à des ressources pratiques. Des informations utiles et adaptées sont aussi disponibles pour les patients.

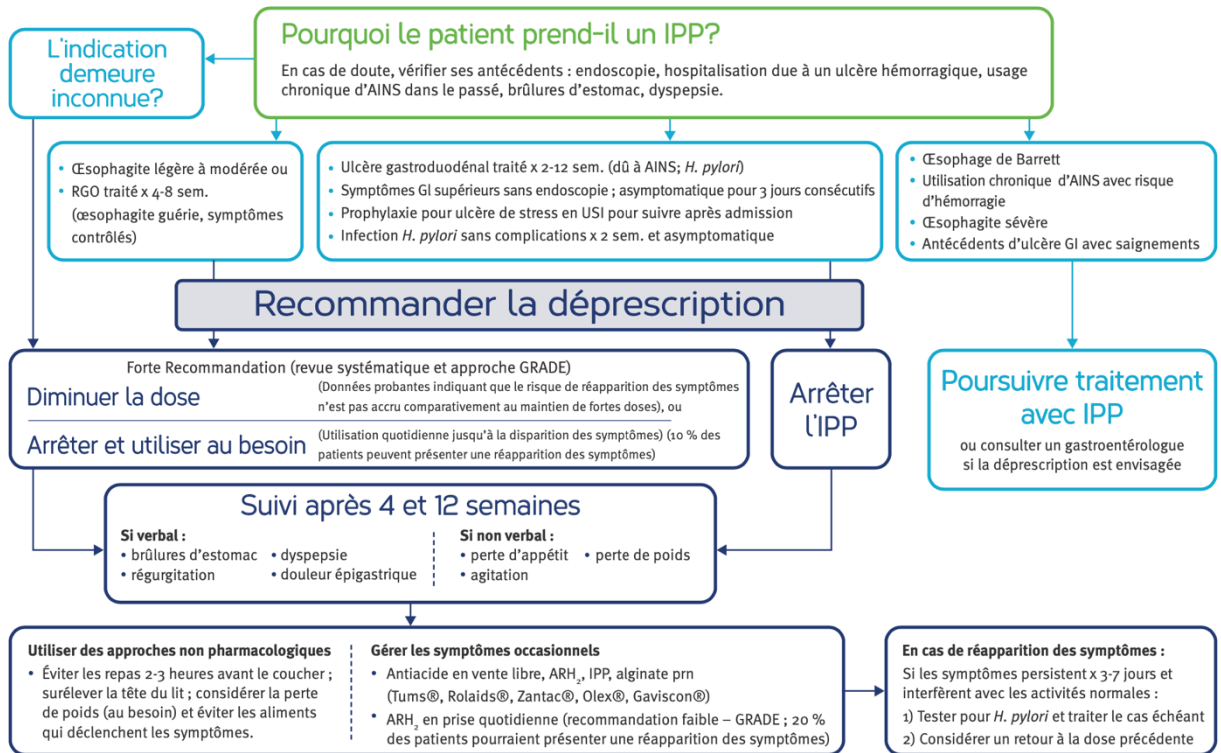
De plus, [le site du réseau canadien pour la déprescription](#) (il existe depuis 2015) propose aussi des algorithmes de déprescription, des brochures d'information destinées aux patients, des vidéos éducatives pour les cliniciens ou encore la mise à disposition de ressources utiles dans ce travail de déprescription.

Des formulaires d'opinion pharmaceutique sont disponibles pour les pharmaciens (voir Annexe 2 P77). Ces opinions permettent de faciliter la communication entre les pharmaciens et les médecins sur les stratégies de prise en charge du patient. (52)

2. Les IPP, cible de la déprescription au Canada

Au Canada, les IPP ont été sélectionnés selon un consensus national en tant que classe pour laquelle des lignes directrices de déprescription sont utiles, surtout au vu de la prévalence d'utilisation et de leur surutilisation. Les inhibiteurs de pompe à protons sont perçus comme des médicaments bien tolérés et, bien que l'incidence des effets indésirables soit faible, ils n'en demeurent pas moins préoccupants chez les personnes fragiles. Ils peuvent conduire à une polymédication qui s'accompagne d'un risque de non observance, de réactions indésirables, de risques d'erreurs pour le patient, d'accidents et d'hospitalisation s'ils sont prescrits de manière inappropriée ou sur des périodes d'utilisation trop longues.

Les lignes directrices et les recommandations établies s'adressent aux médecins, aux pharmaciens et aux infirmières dont les patients pourraient prendre un traitement par IPP. Elles sont des outils pour prendre des décisions et identifier la façon d'arrêter ces traitements sans danger. (53)



© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.

Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.
Contact : deprescribing@bruyere.org ou visiter le site deprescribing.org pour de plus amples renseignements.

Farrell B, Pottie K, Thompson W, Bozhossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à



Figure 32: Algorithme d'aide à la déprescription des IPP au Canada

V. Conclusion

Les inhibiteurs de la pompe à protons disponibles depuis les années 80, sont, des médicaments de grand intérêt thérapeutique dans la prise en charge de pathologies telles que les ulcères gastriques et duodénaux, l'éradication de la bactérie *Helicobacter Pylori* ou encore la prise en charge du syndrome de Zollinger-Ellison.

Utilisés suivant les recommandations formulées dans l'AMM et à posologie minimale efficace sur de courtes durées, ces médicaments possèdent un très bon rapport bénéfice/risque justifiant leur haut niveau de remboursement par l'assurance maladie.

Ces médicaments ne présentent pas d'effets indésirables majeurs immédiats mais, de nombreux débats et études sont en cours sur l'innocuité de ces traitements au long cours. La survenue d'infections intestinales, d'infections pulmonaires, de majoration du risque de fracture...sont préjudiciables pour des médicaments prenant en charge l'acidité gastrique.

Ce très bon rapport bénéfice/risque a conduit à de nombreuses prescriptions en population générale sur des périodes d'utilisation longues et à posologies élevées. Comme tout médicament, l'absence de risque n'existe pas. Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué régulièrement pour que les bénéfices restent maximaux et les risques minimes pour le patient.

Les personnes les plus exposées aux IPP restent les personnes de 65 ans et plus souvent poly pathologiques et polymédiquées. Ces patients, de par leur âge et leurs traitements, sont les plus fragiles et nécessitent une réévaluation régulière et la déprescription de certains traitements pouvant ne plus présenter les mêmes bénéfices qu'auparavant.

L'étude observationnelle en officine, présentée dans cette thèse, met en évidence un souci de réévaluation des traitements dans le temps, avec des indications qui ne sont parfois plus justifiées. L'utilisation des IPP doit être réévaluée pour tout patient les utilisant depuis plus de 8 semaines, les règles hygiéno-diététiques doivent être données et des solutions alternatives proposées. La réévaluation ainsi que la déprescription reste encore insuffisante en France, dans bon nombres de cas aucun arrêt n'est envisagé ou proposé.

De plus les lignes directrices officielles doivent être plus claires pour que les professionnels de santé et notamment les médecins généralistes en première ligne, puissent disposer d'outils d'aide à la déprescription. Le patient doit être informé de l'indication de son traitement, du caractère temporaire de ce dernier dans certains cas ainsi que des potentiels effets indésirables au long cours. Certaines indications ne sont pas justifiées et représentent un pourcentage de mésusage encore trop important notamment dans la prise en charge des dyspepsies et des préventions secondaires sous anti agrégant plaquettaires et anticoagulants chez les patients non à risque.

VI. Annexes

Questionnaire sur la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez les personnes de plus de 65 ans en officine de ville

Ce questionnaire est destiné à tous les patients de plus de 65 ans avec une prescription contenant un IPP (esoméprazole, oméprazole, lansoprazole, rabéprazole ou pantoprazole) au long court.

Il est à remplir par le pharmacien d'officine au comptoir avec le patient.

Ce questionnaire a pour but d'étudier les prescriptions des IPP chez les personnes de plus de 65 ans en officine de ville dans le cadre d'une thèse d'exercice officinale.

*Ce questionnaire est **anonyme**, et les données recueillies serviront **uniquement** à établir des statistiques et observations au sein de l'université de Bordeaux.*

Question 1 :

Quel est votre âge et votre sexe ?

Age :

Sexe :

Question 2 :

Prenez-vous un de ses 5 médicaments ? Si oui lequel ?

- Esoméprazole INEXIUM®
- Oméprazole MOPRAL®
- Lansoprazole LANZOR®, OGAST®, OGASTORO®
- Rabéprazole PARIET®
- Pantoprazole INIPOMP®, EUPANTOL®

Question 3 :

Quel est votre traitement en cours (ou copie de l'ordonnance des traitements) ? :

-
-
-
-
-
-
-
-
-

Question 4 :

Pour quelle indication prenez-vous ce médicament ?

Question 5 :

Depuis combien de temps prenez-vous ce médicament ?

- 1 mois
- 2 mois
- 6 mois
- >1 ans
- Plusieurs années

Question 6 :

Qui vous a prescrit ce médicament pour la première fois ?

Question 7 :

Avez-vous déjà dans votre vie :

- Consulté un gastroentérologue ? Oui / Non
- Réalisé un examen de type fibroscopie, Ph métrie ou test à l'urée marqué ? Oui / Non

Question 8 :

Discutez-vous lors du renouvellement de vos médicaments de votre IPP avec votre médecin généraliste ? Oui / Non

Question 9 :

Le traitement a t'il permis de soulager vos symptômes ?

Question 10 :

Avez-vous déjà essayé d'arrêter ou de diminuer les posologies de votre IPP ?
Si oui avez-vous observé une différence ?

Question 11 :

Un arrêt ou une diminution de dose a-t-elle déjà été évoquée par votre médecin ?

Question 12 :

Si un arrêt était possible, souhaiteriez-vous arrêter ce médicament ?
Et si oui pourquoi ?

Opinion pharmaceutique fondée sur des données probantes

Inhibiteurs de la pompe à protons

Informations sur le patient :

Nom : _____

DDN : _____

Nom de l'IPP et dose : _____

Date : _____ (méd.) (dose)

Prescripteur :

Tél : _____ Fax : _____

Pharmacien : _____

Pharmacie : _____

Tél : _____ Fax : _____

Pour la plupart des indications, l'utilisation d'IPP au-delà de 12 semaines apporte peu d'avantages et augmente le risque d'effets indésirables. **Les lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne de gastroentérologie recommandent d'initier la déprescription des IPP au moins une fois par an, sauf si le patient présente l'une des indications suivantes :**

- ✓ Usage chronique d'AINS avec risque de saignement
- ✓ L'oesophage de Barrett
- ✓ Antécédents documentés d'hémorragie gastro-intestinale
- ✓ L'oesophagite érosive sévère

L'utilisation à long terme d'IPP est associée à une augmentation des risques de carence en vitamine B12, d'infection causée par la bactérie *C. difficile*, de pneumonie acquise en communauté, de fractures, de complications rénales et d'hypomagnésémie.

Rapport du pharmacien (Indiquez tout ce qui s'applique en cochant les cases)

- Notre patient prend un IPP depuis plus de 12 semaines
- À ma connaissance, notre patient n'a pas d'indication valide pour un usage d'IPP à long terme
- Une brochure éducative sur la déprescription des IPP a été fournie au patient après une consultation avec le pharmacien
- Veuillez considérer ce patient comme candidat pour la déprescription des IPP

Commentaires ou recommandations du pharmacien (facultatif) :

Options pour minimiser les symptômes de rebond suite à la déprescription

- Utilisez l'IPP seulement si nécessaire
- Poursuivre l'IPP avec une dose réduite pour 4 semaines, puis cesser
- Passez à un antagoniste des récepteurs H2 (anti-H2), un antiacide ou un alginate au besoin

Commentaires du prescripteur au pharmacien (facultatif) :

À RETOURNER À LA PHARMACIE _____ AU NUMÉRO DE FAX (_____) _____

Annexe 2 : Exemple fiche d'opinion pharmaceutique présente sur le site du réseau canadien pour la déprescription

| Patient | Sexe | Age | JPP prescrit | TTI en cours | Indication | Temps | Prescripteur | Consultation gastro | ATCD | Renouvellement | symptôme | Arrêt ou diminution | Souhait | Nombre médicament |
|---------|------|-----|-------------------|--------------------|-------------------|--------|--------------|---------------------|---------|----------------|---------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| 1 | F | 86 | Esoméprazole 40mg | / | RGO | PA | MG | non | non | oui | jamais arrêté | oui | non | 4 |
| 2 | F | 79 | Esoméprazole 20mg | / | RGO | PA | MG | oui | non | non | pas de spt | non | oui, si arrêt AINS | 6 |
| 3 | F | 66 | Pantoprazole 20mg | Celebrex200mg | Prévention | PA | Rhumato | non | non | non | pas de spt | non | non | 5 |
| 4 | H | 78 | Esoméprazole 40mg | / | RGO et dyspepsie | PA | Gastro | oui | non | non | pas de spt | non | non | 3 |
| 5 | F | 81 | Esoméprazole 20mg | Eliquis 5mg | Prévention | 1an | Cardio | oui | oui, PA | non | pas de spt | non | oui, moins médicament | 6 |
| 6 | F | 93 | Esoméprazole 20mg | Previscan 20g | Hernie hiatale | PA | Gastro | oui | oui, PA | non | oui | non | non | 4 |
| 7 | F | 94 | Oméprazole 20mg | Kardegic 75mg | Prévention | PA | MG | non | non | non | pas de spt | non | oui | 4 |
| 8 | F | 83 | Esoméprazole 40mg | / | RGO | PA | MG | non | non | non | oui | non | Ne sait pas | 2 |
| 9 | F | 68 | Pantoprazole 40mg | / | Ulceere gastrique | 6 mois | Gastro | oui | oui | non | oui | non | Ne sait pas | 3 |
| 10 | H | 77 | Esoméprazole 20mg | / | dyspepsie | PA | MG | non | non | non | oui | oui 1j sur 2 | oui | 4 |
| 11 | H | 73 | Esoméprazole 20mg | / | RGO | PA | MG | oui | non | non | oui | non | non | 9 |
| 12 | H | 77 | Pantoprazole 20mg | Kardegic 160mg | Prévention | PA | Cardio | non | non | non | pas de spt | oui | oui, moins médicament | 8 |
| 13 | F | 78 | Esoméprazole 40mg | / | dyspepsie | PA | MG | non | non | non | oui | non | non | 7 |
| 14 | H | 77 | Oméprazole 40mg | / | RGO | PA | MG | non | non | non | oui | oui 1j sur 2 | non | 6 |
| 15 | F | 77 | Oméprazole 20mg | aspegic 1000mg | RGO | PA | MG | non | non | non | pas de spt | oui | non | 7 |
| 16 | F | 91 | Oméprazole 20mg | / | RGO | PA | MG | non | non | non | pas de spt | non | non car prise AINS | 5 |
| 17 | F | 83 | rabéprazole 20mg | Kardegic 75mg | Prévention | PA | MG | non | non | non | pas de spt | non | oui | 8 |
| 18 | F | 75 | Esoméprazole 20mg | Kardegic 75mg | Prévention + RGO | PA | MG | non | non | non | oui | oui si arrêt des AINS | oui | 5 |
| 19 | H | 70 | Esoméprazole 80mg | Diclofenac Lp 75sr | Prévention + RGO | PA | MG | non | non | non | oui | non | non | 8 |
| 20 | H | 80 | Oméprazole 20mg | / | RGO | PA | Gastro | oui | non | non | oui | non | oui | 2 |
| 21 | F | 86 | Pantoprazole 40mg | / | RGO + fistule | PA | MG | oui | oui | non | oui | non | oui | 5 |
| 22 | F | 72 | Esoméprazole 40mg | / | RGO | PA | MG | non | non | non | oui | non | Ne sait pas | 3 |
| 23 | F | 66 | Esoméprazole 40mg | / | RGO | PA | Gastro | oui | oui, PA | non | oui | oui 1j sur 2 | non | 7 |
| 24 | F | 67 | Esoméprazole 40mg | / | RGO | PA | MG | non | non | oui | oui | oui | oui | 6 |
| 25 | H | 76 | Pantoprazole 40mg | Duoplavin | Ne sait pas | 2 mois | MG | non | non | non | pas de spt | non applicable | oui | 7 |
| 26 | F | 66 | Esoméprazole 40mg | Raloxifene 40mg | dyspepsie | PA | Gastro | oui | non | non | oui | oui | oui | 4 |
| 27 | H | 73 | Lanzoprazole 30mg | / | RGO et dyspepsie | 1 mois | Gastro | oui | non | non applicable | non applicabi | non applicable | Ne sait pas | 7 |
| 28 | F | 76 | Esoméprazole 40mg | Kardegic 75mg | RGO | PA | MG | non | non | oui | oui | non | non | 9 |
| 29 | F | 84 | Pantoprazole 40mg | / | RGO | PA | MG | non | non | non | oui | non | non | 5 |
| 30 | F | 86 | rabéprazole 20mg | / | dyspepsie | PA | Gastro | oui | oui | non | pas de spt | non | Ne sait pas | 11 |
| 31 | H | 82 | Lanzoprazole 30mg | / | RGO | PA | MG | oui | non | non | oui | non | non | 9 |
| 32 | H | 93 | Oméprazole 20mg | Kardegic 75mg | dyspepsie | PA | MG | oui | non | non | oui | oui | non | 6 |
| 33 | H | 85 | Pantoprazole 20mg | dopidogrel 75mg | RGO | PA | Gastro | oui | oui | non | oui | oui | non | 9 |
| 34 | F | 80 | Esoméprazole 20mg | / | dyspepsie | PA | MG | non | non | non | oui | non | Ne sait pas | 8 |
| 35 | F | 77 | Pantoprazole 80mg | / | RGO et dyspepsie | PA | MG | non | non | non | oui | non | non | 3 |
| 36 | F | 67 | rabéprazole 20mg | / | dyspepsie | PA | MG | oui | non | oui | oui | oui | non | 7 |
| 37 | F | 83 | Oméprazole 20mg | ketoprofene 50mg | RGO | PA | MG | oui | oui, PA | non | oui | oui | oui, moins médicament | 4 |

Annexe 3 : Tableau regroupant les résultats obtenus au cours de l'étude

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|----|-------------------|------------------|-------------|--------|---------|-----|-----|----------------|-----|----------------|----------------|---------------------|-------------|------------------|----|
| 38 H | 77 | Esoméprazole 20mg | aspirine 100mg | RGO | PA | MG | non | non | non | non | oui | oui | non | non | non | 4 |
| 39 F | 84 | Omeprazole 20mg | Eliquis 2.5mg | RGO | 2 mois | MG | non | non | non | non | oui | oui | non | Ne sait pas | non | 7 |
| 40 H | 76 | Esoméprazole 20mg | Kardégic 75mg | Ne sait pas | PA | MG | non | non | non | non | oui | oui | non | ne sait pas | non | 11 |
| 41 F | 73 | omeprazole 20mg | / | dyspepsie | >1 ans | MG | non | non | non | non | oui | oui | non | Ne sait pas | non | 6 |
| 42 H | 79 | Esoméprazole 40mg | / | RGO | PA | Gastro | oui | oui | non | non | oui | oui | non | non | non | 5 |
| 43 H | 84 | Esoméprazole 40mg | Kardégic 75mg | dyspepsie | PA | MG | non | non | non | non | non | oui | non | Ne sait pas | non | 7 |
| 44 F | 69 | omeprazole 20mg | / | RGO | PA | MG | non | non | non | non | oui | oui | oui | oui | oui | 2 |
| 45 F | 84 | Lanzoprazole 15mg | Eliquis 5mg | dyspepsie | 6 mois | MG | non | non | non | non | non | pas de spt | non | oui | pas de spt | 8 |
| 46 H | 70 | omeprazole 20mg | Billique | Prévention | PA | Cardio | non | non | non | non | non | pas de spt | non | oui | moins médicament | 9 |
| 47 H | 70 | omeprazole 20mg | / | RGO | 6 mois | MG | non | non | non | non | oui | oui | non | non | non | 2 |
| 48 H | 83 | Pantoprazole 40mg | / | dyspepsie | 2 mois | Gastro | oui | oui | non | non | non | non applicable | non | ne sait pas | non | 2 |
| 49 F | 67 | Pantoprazole 40mg | Previscan 20mg | Prévention | 6 mois | MG | non | non | non | non | oui | oui | non | oui | moins médicament | 10 |
| 50 H | 65 | Esoméprazole 40mg | Kardégic 75mg | RGO | 2 mois | MG | non | non | non | non | non | oui | oui | oui | oui | 8 |
| 51 H | 78 | Esoméprazole 40mg | Kardégic 75mg | Prévention | PA | Cardio | non | non | non | non | non | pas de spt | non | oui | oui | 6 |
| 52 F | 82 | Esoméprazole 40mg | / | RGO | PA | Gastro | oui | oui | PA | non | oui | oui | non | non | non | 9 |
| 53 H | 65 | Esoméprazole 40mg | / | dyspepsie | PA | MG | non | non | non | non | non | oui | ne sait pas | oui | oui | 7 |
| 54 F | 70 | Esoméprazole 20mg | Kardégic 75mg | Prévention | PA | Cardio | non | non | non | non | oui | pas de spt | non | Ne sait pas | non | 8 |
| 55 H | 84 | Esoméprazole 40mg | Kardégic 75mg | Prévention | >1 ans | MG | oui | oui | non | non | non | pas de spt | non | oui | oui | 5 |
| 56 H | 89 | Esoméprazole 40mg | / | RGO | >1 ans | Gastro | oui | oui | non | non | non | oui | oui | non | non | 12 |
| 57 H | 67 | Esoméprazole 20mg | Resitune 100mg | Prévention | >1 ans | Cardio | non | non | non | non | non | pas de spt | non | Ne sait pas | non | 12 |
| 58 H | 77 | Esoméprazole 20mg | aspirine 100mg | Prévention | PA | MG | non | non | non | non | non | pas de spt | non | oui | si arrêt AINS | 11 |
| 59 F | 73 | Lanzoprazole 30mg | / | dyspepsie | PA | MG | oui | oui | non | non | non | oui | oui | oui | oui | 7 |
| 60 F | 83 | Esoméprazole 40mg | Kardégic 75mg | Prévention | >1 ans | Cardio | non | non | non | non | non | pas de spt | non | oui | oui | 10 |
| 61 H | 68 | Esoméprazole 40mg | / | ttt UG | 1 mois | Gastro | oui | oui | non applicable | oui | non applicable | oui | oui | oui | oui | 6 |
| 62 H | 66 | Lanzoprazole 15mg | ibuprofene 400mg | Prévention | 2 mois | MG | non | non | non | non | oui | pas de spt | oui | oui | oui | 6 |
| 63 H | 65 | omeprazole 20mg | / | RGO | >1 ans | MG | non | non | non | non | non | oui | oui | Ne sait pas | non | 5 |
| 64 F | 78 | omeprazole 20mg | / | RGO | 6 mois | Gastro | oui | oui | non | non | non | oui | oui | oui | oui | 4 |
| 65 H | 81 | omeprazole 20mg | Eliquis 5mg | Prévention | PA | Cardio | non | non | non | non | non | pas de spt | non | non | non | 11 |
| 66 F | 83 | omeprazole 20mg | ketoprofene 50mg | Prévention | >1 ans | Rhumato | non | non | non | non | non | pas de spt | oui | oui | si arrêt AINS | 7 |
| 67 F | 69 | Esoméprazole 40mg | ibuprofene 400mg | Prévention | 6 mois | Rhumato | non | non | non | non | non | pas de spt | prise si prise AINS | oui | si arrêt AINS | 8 |
| 68 H | 66 | Omeprazole 20mg | / | ttt UG | 6 mois | Gastro | oui | oui | oui | oui | oui | oui | oui | oui | oui | 3 |
| 69 H | 84 | omeprazole 20mg | / | dyspepsie | >1 ans | MG | non | non | non | non | oui | oui | 3j sur 2 | non | non | 7 |
| 70 F | 71 | Esoméprazole 40mg | aspirine 100mg | Prévention | PA | MG | non | non | non | non | non | oui | oui | non | non | 6 |
| 71 H | 82 | Esoméprazole 20mg | / | RGO | >1 ans | MG | oui | oui | non | non | non | oui | oui | non | non | 6 |
| 72 H | 66 | omeprazole 20mg | / | RGO | PA | MG | non | non | non | non | non | oui | oui | non | non | 4 |
| 73 H | 89 | Esoméprazole 20mg | Kardégic 75mg | Prévention | PA | MG | non | non | non | non | non | pas de spt | non | non | Ne sait pas | 11 |
| 74 H | 78 | rabéprazole 20mg | Kardégic 160mg | Prévention | PA | cardio | non | non | non | non | non | pas de spt | non | oui | oui | 8 |

Annexe 3 bis : Tableau regroupant les résultats obtenus au cours de l'étude

VII. Bibliographie

1. Inhibiteur de la pompe à protons. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 8 juill 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Inhibiteur_de_la_pompe_%C3%A0_protons&oldid=183280902
2. Pr Muller. Les médicaments antiulcéreux. :11.
3. Inhibiteurs de la pompe à protons : les recommandations de la HAS pour endiguer leur mésusage [Internet]. VIDAL. [cité 16 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26227-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-les-recommandations-de-la-has-pour-endiguer-leur-mesusage.html>
4. Inhibiteurs de la pompe à proton [Internet]. [cité 16 juill 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-pompe-a-proton>
5. AFSSAPS. Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte.
6. Inhibiteurs de la pompe à proton [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-pompe-a-proton>
7. [inhibiteurs_de_la_pompe_a_protons__augmentation_de_la_mortalite.pdf](#)
8. Dial S, Delaney J a. C, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. JAMA. 21 déc 2005;294(23):2989-95.
9. Soiree-du-19-Janvier-2021-v2-AD.pdf [Internet]. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.urps-pharmaciens-paca.fr/wp-content/uploads/2021/01/Soiree-du-19-Janvier-2021-v2-AD.pdf>
10. [b533f783-9c98-4241-9214-13a7adb67e33.pdf](#) [Internet]. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/b533f783-9c98-4241-9214-13a7adb67e33>
11. Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. janv 2016;27(1):339-47.
12. Effets secondaires des IPP au long cours [Internet]. FMC-HGE. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/effets-secondaires-des-ipp-au-long-cours/>
13. boss. Les inhibiteurs de la pompe à protons, les risques à long terme [Internet]. RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE. 2020 [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-les-risques-a-long-terme/>
14. Effets secondaires des IPP au long cours [Internet]. FMC-HGE. [cité 26 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/effets-secondaires-des-ipp-au-long-cours/>
15. Fiches de recommandations : Colites Microscopiques [Internet]. CREGG. [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/fiches-recommandations/colites-microscopiques/>
16. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med. 18 avr 1996;334(16):1018-22.
17. Fossmark R, Qvigstad G, Martinsen TChr, Hauso Ø, Waldum HL. Animal Models to Study the Role of Long-Term Hypergastrinemia in Gastric Carcinogenesis. J Biomed Biotechnol. 2011;2011:975479.

18. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter L-M, Multhaup G, Lleó A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PloS One*. 2013;8(3):e58837.
19. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol*. avr 2016;73(4):410-6.
20. Résumé des caractéristiques du produit - ESOMEPRAZOLE BIOGARAN 20 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69047251&typedoc=R>
21. rapport-etude-utilisation-ipp-2018.pdf.
22. ct031315.pdf [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031315.pdf>
23. ipp_adulte_juin_2009.pdf.
24. Définition, symptômes et causes de la dyspepsie [Internet]. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/dyspepsie-mauvaise-digestion/definition-causes-symptomes-dyspepsie>
25. Cours [Internet]. [cité 5 août 2021]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/semilogie/enseignement/esemio2/site/html/7.html>
26. L'intestin grêle - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 5 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/small-intestine/small-intestine-cancer/the-small-intestine/?region=ns>
27. Ulcère gastro-duodénal : Les fonctions de l'estomac [Internet]. [cité 5 août 2021]. Disponible sur: http://hepatoweb.com/Estomac_fonction.php
28. Ulcère gastro-duodénal : Physiopathologie des ulcères [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: http://hepatoweb.com/ulcere_physiopathologie.php
29. Reflux Gastro-œsophagien - CNPHGE [Internet]. [cité 11 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cnp-hge.fr/reflux-gastro-oesophagien/>
30. Reflux gastro-œsophagien de l'adulte : symptômes et causes [Internet]. [cité 10 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rgo-adulte/definition-symptomes-causes>
31. Reflux gastro-œsophagien (RGO) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 11 août 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/reflux-gastro-oesophagien-rgo>
32. reflux_gastro-oesophagien_chez_un_adulte_-_Premiers_Choix_Prescrire_actualisation_juin_2020.pdf.
33. Ulcère de l'estomac ou du duodénum : définition et causes [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/ulcere-estomac-duodenum/definition-causes>
34. Cancers et ulcères gastriques [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cancers-ulceres-gastriques>
35. Toxicité intestinale des AINS [Internet]. FMC-HGE. 2004 [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2004-paris/toxicite-intestinale-des-ains/>
36. Helicobacter_pylori_argumentaire.pdf [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: http://hepatoweb.com/dossierconsensus/Helicobacter_pylori_argumentaire.pdf
37. Tabagisme chronique et ulcères, sur la voie de la compréhension des mécanismes... [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.esanum.fr/today/posts/tabagisme-chronique-et-ulceres>

38. Développement et Santé | Ulcère gastrique et duodéal [Internet]. [cité 16 sept 2021].
Disponible sur: <https://devsante.org/articles/ulcere-gastrique-et-duodenal>
39. Zerbib PF. Dr Jean-Michel ROUILLON (Carcassonne). :2.
40. Dr Grellet. UE OFF-4. Système Digestif. :19.
41. Recommandations Ulcère gastroduodéal [Internet]. VIDAL. [cité 7 sept 2021].
Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/ulcere-gastroduodenal-1498.html>
42. helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf
43. Traitement de l'ulcère gastroduodéal [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/ulcere-estomac-duodenum/traitement>
44. reflux_gastro-oesophagien_snfge-cregg_2017.pdf [Internet]. [cité 26 août 2021].
Disponible sur:
https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Bibliotheque_scientifique/reflux_gastro-oesophagien_snfge-cregg_2017.pdf
45. De la recherche Aboca, NeoBianacid, une nouvelle façon de soigner l'acidité, le reflux et la digestion difficile | ABOCA NeoBianacid [Internet]. NeoBianacid Aboca - FR. [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.neobianacid.fr/>
46. ESOXX ONE gel buvable - Parapharmacie [Internet]. VIDAL. [cité 20 sept 2021].
Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/esoxx-one-gel-buvable-135687.html>
47. La déprescription [Internet]. Réseau canadien pour la déprescription. [cité 5 oct 2021].
Disponible sur: <https://www.reseaudeprescription.ca/deprescription>
48. Legrain PS. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. 2005;16.
49. getNoticePDF.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://bdsp-ehesp.inist.fr/vibad/controllers/getNoticePDF.php?path=Hcsp/ADSP/27/ad274143.pdf>
50. inhibiteurs_de_la_pompe_a_protons___savoir_eviter_des_risques_injustifies_et_savoir_pdf.
51. Association canadienne de gastroentérologie. Adieu aux IPP. :15.
52. Communication pharmacien-médecin [Internet]. Réseau canadien pour la déprescription. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.reseaudeprescription.ca/opinions>
53. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons: Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. Can Fam Physician. 1 mai 2017;63(5):e253-65.

Résumé

Les IPP sont des médicaments indispensables dans de nombreuses indications. L'absence d'effets indésirables immédiats a, cependant conduit à une exposition importante en population générale. Dans beaucoup de cas, ces traitements sont utilisés sur de très longues périodes. Depuis plusieurs années, certaines études mettent en évidence l'augmentation du risque de fractures osseuses, d'infections digestives, ou d'insuffisance rénale... En 2019, la HAS a rendu son avis sur l'utilisation des IPP en France et certaines directives sur les principaux mésusages observés. Des efforts de prescription et de déprescription de ces médicaments doivent être réalisés de façon pluriprofessionnelle dans l'objectif de maintenir un rapport bénéfice/risque optimal pour le patient. L'étude réalisée porte sur l'observation des habitudes de prescription et d'utilisation des IPP chez les personnes âgées de 65 ans et plus en officine. La majeure partie des patients utilisent les IPP au long cours, pour des indications hors AMM ou injustifiées. Les règles hygiéno-diététiques sont un atout dans la prise en charge des pathologies digestives, notamment les dyspepsies et les RGO permettant, dans nombre de cas, de ne pas avoir recours à un traitement ou de permettre l'arrêt d'un IPP. Certains pays tels que le Canada sont plus avancés dans la réévaluation des traitements instaurés et notamment les IPP. Des algorithmes de déprescriptions sont proposés et de nombreux outils sont mis à disposition pour réévaluer le traitement par IPP chez les patients les utilisant au long cours. Les IPP sont des traitements dont l'efficacité est plus que démontrée. Comme tous médicaments, ils exposent le patient à un risque potentiel si leur utilisation n'est pas raisonnée et justifiée. Il est donc nécessaire que le traitement soit réévalué dans le temps et supprimé si nécessaire. En effet, le rapport bénéfice/risque doit être un objectif principal, et cela sans perte de chance d'amélioration de la santé du patient.

Abstract

PPIs are indispensable medicines in many indications. The absence of immediate adverse effects has, however, led to significant exposure in the general population. In many cases, these treatments are used over very long periods of time. For several years, some studies have shown the increased risk of bone fractures, digestive infections, or kidney failure... In 2019, the HAS issued its opinion on the use of PPIs in France and some guidelines on the main observed misuses. Efforts to prescribe and de-prescribe these drugs must be made in a multi-professional manner with the aim of maintaining an optimal benefit/risk ratio for the patient. The study examined the pattern of prescribing and use of PPIs in people 65 years of age and older in informal settings. The majority of patients use PPIs over the long term, for non-MA or unwarranted indications. The hygieno-dietetic rules are an asset in the management of digestive pathologies, including dyspepsia and GERD allowing, in many cases, not to use a treatment or to allow the cessation of a PPI. Some countries, such as Canada, are more advanced in re-evaluating existing treatments, including PPIs. Deprescription algorithms are proposed and many tools are made available to re-evaluate the treatment by IPP in patients using them long term. PPIs are treatments that are more than proven to be effective. Like all drugs, they expose the patient to a potential risk if their

use is not reasoned and justified. It is therefore necessary that the treatment be re-evaluated over time and deleted if necessary. Indeed, the benefit/risk ratio must be a primary objective, without losing the chance of improving the patient's health.

Mots-clés

Inhibiteurs de la pompe à protons ; personne âgée de 65 ans et plus ; étude observationnelle en officine ; déprescription ; algorithme de déprescription ; ulcère gastrique ; ulcère duodéal ; RGO