



**HAL**  
open science

**Évaluation des pratiques de prescription des inhibiteurs de la pompe à protons en soins primaires ambulatoires. Étude quantitative transversale descriptive menée par observation des médecins maitres de stage en situation réelle de soins par les internes de phase socle, en 2021 en Aquitaine (étude AQUIPP)**

Étienne Faucher

► **To cite this version:**

Étienne Faucher. Évaluation des pratiques de prescription des inhibiteurs de la pompe à protons en soins primaires ambulatoires. Étude quantitative transversale descriptive menée par observation des médecins maitres de stage en situation réelle de soins par les internes de phase socle, en 2021 en Aquitaine (étude AQUIPP). Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03736222

**HAL Id: dumas-03736222**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03736222>**

Submitted on 22 Jul 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.

---

**EVALUATION DES PRATIQUES DE PRESCRIPTION DES INHIBITEURS DE LA  
POMPE A PROTONS EN SOINS PRIMAIRES AMBULATOIRES. ETUDE  
QUANTITATIVE TRANSVERSALE DESCRIPTIVE MENEES PAR OBSERVATION  
DES MEDECINS MAITRES DE STAGE EN SITUATION REELLE DE SOINS PAR  
LES INTERNES DE PHASE SOCLE, EN 2021 EN AQUITAINE (ETUDE AQUIPP).**

---

**THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Spécialité : MEDECINE GENERALE

Présentée et soutenue publiquement le 08 juillet 2022

Par

**Etienne FAUCHER**

Né le 15 août 1995 à Suresnes (92)

<b>PRESIDENT DU JURY :</b>	Monsieur le Professeur Pierre-Olivier GIRODET
<b>RAPPORTEUR :</b>	Monsieur le Docteur Jean-Baptiste DE GABORY
<b>MEMBRES DU JURY :</b>	Monsieur le Professeur Jean-Philippe JOSEPH Madame le Docteur Sylvie GROSLERON
<b>DIRECTEUR DE THESE :</b>	Monsieur le Professeur William DURIEUX

# TABLES DES MATIERES

---

TABLES DES MATIERES .....	2
REMERCIEMENTS .....	5
ABREVIATIONS .....	7
TABLEAUX ET FIGURES .....	8
1 INTRODUCTION.....	9
2 CONNAISSANCES ACTUELLES .....	10
2.1 Présentation de la classe médicamenteuse .....	10
2.2 Quelle est la place des IPP au sein du marché pharmaceutique ? .....	12
2.3 Quelle est la place des IPP en thérapeutique ? .....	12
2.3.1 Indications validées en médecine générale .....	13
2.3.1.1 Ulcère gastro-duodéal et infection à <i>Helicobacter pylori</i> .....	13
2.3.1.1.1 Ulcère gastro-duodéal sans infection à <i>Helicobacter pylori</i> .....	13
2.3.1.1.2 Ulcère gastro-duodéal avec infection à <i>Helicobacter pylori</i> .....	14
2.3.1.2 Reflux gastro-œsophagien (RGO) .....	16
2.3.1.2.1 RGO sans œsophagite.....	16
2.3.1.2.2 RGO avec œsophagite .....	16
2.3.1.3 Traitement des lésions induites par les AINS .....	17
2.3.1.4 Prévention des lésions induites par les AINS .....	17
2.3.1.5 Syndrome de Zollinger-Ellison.....	17
2.3.2 Indications non validées en médecine générale .....	18
2.3.2.1 Manifestations extra-digestives prédominantes ou isolées du RGO.....	18
2.3.2.2 Dyspepsie fonctionnelle.....	18
2.3.2.3 Traitement d'épreuve d'une douleur abdominale aiguë non typique d'ulcère .....	18
2.3.2.4 Prévention des lésions gastro-duodénales dans le cas d'une prescription au long-cours d'un antiagrégant plaquettaire .....	18
2.4 L'innocuité des IPP remise en question.....	19
2.4.1 Interactions médicamenteuses.....	19
2.4.2 Effets indésirables digestifs.....	20
2.4.2.1 Infections digestives.....	20
2.4.2.2 Pullulation microbienne entérique .....	21
2.4.2.3 Colite microscopique .....	21
2.4.2.4 Infection du liquide d'ascite.....	21
2.4.2.5 Cancer gastrique.....	22

2.4.3	Pneumopathies .....	22
2.4.4	Risque de fracture osseuse .....	22
2.4.5	Carence en vitamine B12 .....	23
2.4.6	Hypomagnésémie .....	23
2.4.7	Effets indésirables néphrologiques.....	23
2.4.8	Démence.....	24
2.5	Un véritable enjeu de prescription : justification de l'étude .....	24
3	L'ETUDE AQUIPP .....	27
3.1	Matériel et Méthode .....	27
3.1.1	Type d'étude .....	27
3.1.2	Population de l'étude.....	27
3.1.3	Fiche de recueil des données .....	28
3.1.4	Analyse des résultats .....	29
3.1.5	Aspects éthiques et réglementaires .....	30
3.2	Résultats .....	30
3.2.1	Statistiques descriptives .....	31
3.2.1.1	Données socio-démographiques .....	31
3.2.1.1.1	Sexe .....	31
3.2.1.1.2	Age.....	32
3.2.1.2	Données générales relatives à la prescription d'IPP.....	33
3.2.1.2.1	Molécule prescrite .....	33
3.2.1.2.2	Type de prescription et durée.....	33
3.2.1.2.3	Motif de prescription et conformité aux données de la littérature.....	34
3.2.1.2.4	Informations délivrées pendant la consultation .....	41
3.2.1.3	Données propres aux cas de renouvellement d'IPP .....	42
3.2.1.3.1	Connaissance du motif de prescription par le patient.....	42
3.2.1.3.2	Spécialité du primo-prescripteur .....	44
3.2.1.3.3	Réévaluation de la prescription .....	44
3.2.2	Analyses univariées.....	46
3.2.2.1	Informations délivrées et types de prescriptions.....	46
3.2.2.2	Conformité du motif de prescription à la littérature et type de prescriptions .....	47
3.2.2.3	Statut du primo-prescripteur et connaissance de la véritable indication par le patient.....	47
3.2.2.4	Statut du primo-prescripteur et conformité du motif de prescription à la littérature.....	48
3.2.2.5	Conformité du motif de prescription à la littérature et informations délivrées.....	48

4	DISCUSSION .....	49
4.1	Principaux résultats .....	49
4.2	Discussion de la méthodologie.....	49
4.2.1	Forces de l'étude .....	49
4.2.1.1	Nature de l'étude.....	49
4.2.1.2	Recrutement des patients et recueil des données .....	50
4.2.1.3	Fiche de recueil de données .....	50
4.2.2	Limites et biais de l'étude .....	51
4.2.2.1	Recrutement des patients et recueil des données .....	51
4.2.2.2	Fiche de recueil de données .....	51
4.2.2.3	Analyse des résultats.....	52
4.3	Discussion des résultats.....	53
4.3.1	Statistiques descriptives .....	53
4.3.1.1	Données socio-démographiques .....	53
4.3.1.2	Données générales relatives à la prescription d'IPP .....	53
4.3.1.2.1	Molécule prescrite .....	53
4.3.1.2.2	Type de prescription et durée.....	53
4.3.1.2.3	Motif de prescription et conformité aux données de la littérature.....	54
4.3.1.2.4	Informations délivrées pendant la consultation .....	56
4.3.1.2.5	Données propres aux cas de renouvellement d'IPP.....	57
4.3.2	Analyses univariées.....	58
4.4	Impact, axes d'amélioration et perspectives.....	60
4.4.1	Promouvoir et développer la formation en recherche clinique en médecine générale.....	60
4.4.2	Améliorer les pratiques relatives aux prescriptions d'IPP .....	61
5	CONCLUSION .....	63
6	BIBLIOGRAPHIE .....	64
7	ANNEXES .....	71
7.1	Annexe 1 : fiche de recueil.....	71
7.2	Annexe 2 : e-mails d'échange avec le délégué pour les données personnelles.....	74
7.3	Annexe 3 : distribution des réponses.....	75
7.4	Annexes 4 à 18 : tableaux de contingence .....	75
7.5	Annexe 19 : Résumé de l'étude en anglais (abstract) .....	78
	SERMENT D'HIPPOCRATE.....	80
	RESUME.....	81

# REMERCIEMENTS

---

## **Au jury de thèse :**

A Monsieur le Professeur Pierre-Olivier Girodet (médecin pneumologue, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de Pharmacologie à l'Université de Bordeaux). Merci de me faire l'honneur de présider le jury de thèse, soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jean-Baptiste De Gabory (médecin généraliste, Enseignant au Département de Médecine Générale de Bordeaux). Merci d'avoir accepté d'être mon rapporteur de thèse, merci pour l'attention portée à ce travail et pour vos remarques pertinentes ayant permis de l'améliorer.

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe Joseph (médecin généraliste, Professeur des Universités, Directeur et Coordonnateur du DES de Médecine Générale de Bordeaux). Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse et pour votre intérêt porté à ma thèse.

A Madame le Docteur Sylvie Grosleron (médecin interniste au Centre Hospitalier Agen-Nérac). Merci de me faire le plaisir d'être membre du jury. Merci pour tout ce que tu m'as appris, me permettant de devenir un meilleur médecin. J'ai adoré travailler à tes côtés. Merci pour ta bienveillance et ta bonne humeur au quotidien.

A Monsieur le Professeur William Durieux (médecin généraliste, Professeur associé et Directeur adjoint au Département de Médecine Générale de Bordeaux). Merci de m'avoir proposé de diriger ce travail de thèse, c'était un plaisir de travailler avec vous. Votre expérience, votre esprit critique, votre écoute et votre ouverture à la discussion m'ont été précieux pour parvenir à réaliser ce travail.

## **A tous les internes ayant permis de recueillir les données de ce travail de recherche.**

### **A mes maîtres de stages :**

A tous les enseignants et maîtres de stage de mes premières années jusqu'à l'ECN.

A toute l'équipe des Urgences d'Agen (particulièrement Yann [objectif 200], Jérémie, Paulo, Clément).

A Véronique, Guillaume et Jérémy pour la découverte de la médecine générale.

Aux PH des urgences pédiatriques du CHU de Pellegrin qui m'ont permis de ne plus faire pleurer les enfants en les examinant.

A l'équipe de médecine interne d'Agen : Sylvie, Elise, Joelle et Yves qui ont fait de moi un médecin plus complet et qui ont contribué à confirmer mon attrait pour la transversalité de la médecine.

A toute l'équipe de gynécologie-obstétrique de Libourne.

### **Remerciements personnels :**

A toi Maman, merci pour ton écoute, ton empathie, ton sens de la justesse, ton dévouement,...

A toi Papa, merci pour ton calme, ton pragmatisme, ta sagesse, ton humour,...

A toi Lizno, merci pour notre complicité et amitié, ton soutien, ton enthousiasme, tes conseils avisés,...

A tous les trois, merci de m'avoir toujours soutenu et cru en mes capacités à réussir. Merci pour la stabilité du cadre familial dans lequel j'ai grandi.

A Mamou, merci de m'avoir accompagné jusque-là de mes premières heures à aujourd'hui, pensée pour toi et à très vite.

A Dadou, Francette et Bob, je n'ai pas été assez rapide pour vous permettre d'assister à cet événement, je pense à vous.

A mes tantes, oncles et cousins qui m'ont accompagné et qui comptent pour moi.

### **Depuis mon plus jeune âge :**

A Leo, Loulou, Vlad et Gab, mes alliés à jamais. Sans oublier Flav, Elsa, Béné.

A Raph pour cette belle amitié et ce projet pro grandissant. A Julie, Diane, Nono.

Merci à tous les perdus de vue qui ont aussi compté pour moi.

### **Me voilà arrivé en médecine :**

A mes amis de médecine de Paris, en espérant n'oublier personne : Chach, Guim, Victor, Nico, Léa, Apo, Boiss, Pauline, Bapt, Wolf, Louis, Cloth, Hub, Anna, Agathe, Anto, Charles, Keito, Pitchoune, Elisa, Leonard, Kantoche (on saute), Quentin, Grégoire, la team Medicus Musica et plus particulièrement Seb, Val et Oliny (ces petits répèt

qui me manquent tellement), la grande famille Solem.

Je n'oublie bien évidemment pas Gabi et Lolo, et le petit Ferdi (future star du tennis français), qui font partie des principales pierres posées sous mon avenir.

Puis je débute mon « Rendez-vous en terre inconnue » dans le Sud-Ouest, qui était censé durer 3 ans...ahem :

Merci à mes premiers repères d'Agen et qui perdure(reront) : Gigi sans toi je serais duper, Guigui pour tes saucisses perpétuelles qui régulent, Auriane et ta sagesse, Estelle et ta générosité, Clara et ta bonté, Alice et ta légèreté, Ber et Bren mes parents adoptifs, Flav, Val, Adèle et ceux que je vois moins souvent mais qui comptent quand même. Merci à mes autres repères d'Agen même si vous n'avez pas perduré.

Mais aussi à ceux qui se sont intercalés et qui rendent aussi ma vie bordelaise meilleure : Adri l'artère collatérale devenue aorte, mes niglos grillés Ilias et Rob, Guette et Totor, Hamza et Boubou, Juliette, Suzanne, Manon et tous les autres qui se reconnaîtront.

Mais aussi à la team agenaise numéro deux (par ordre chronologique j'entends), et pour ne citer que les principaux car il s'agit là d'un travail de thèse et pas d'un étalage de vie sur une tartine : Carlos, Bertrand, Fabien, Ana, Emmy, Mathilde, Léna, Amin, Camille, Aurore, Pauline.

A tous mes co-internes.

A tous les autres...

# ABREVIATIONS

---

**AFSSAPS** : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

**AquIPP** : Aquitaine Inhibiteur de la Pompe à Protons

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

**Anti-H2** : anti-histaminiques-H2

**CPP** : Comité de Protection des Personnes

**CNIL** : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

**CNPHGE** : Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie

**DES** : Diplôme d'Etudes Spécialisées

**DSS** : Direction de la Sécurité Sociale

**ECN** : Epreuves Classantes Nationales

**EOGD** : Endoscopie oeso-gastro-duodénale

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**IPP** : Inhibiteurs de pompe à protons

**MSU** : Maîtres de Stage Universitaires

**NFS** : Numération formule sanguine

**RGO** : Reflux gastro-oesophagien

**ROSP** : Rémunération sur Objectif de Santé Publique

**SIMGA** : Syndicat des Internes en Médecine Générale d'Aquitaine

**TSH** : Thyroid Stimulating Hormone

# TABLEAUX ET FIGURES

---

## Figures :

*Figure 1 - Arbre décisionnel du traitement de l'infection par Helicobacter Pylori chez l'adulte (recommandations HAS 2017)*

*Figure 2 - Diagramme de flux de l'étude AquIPP*

*Figure 3 - Répartition en fonction du sexe*

*Figure 4 - Pyramide des âges*

*Figure 5 - Type d'IPP prescrit*

*Figure 6 - Type de prescription et durée*

*Figure 7 – Cas de figure en cas de prescription d'IPP dans un contexte de coprescription avec un AINS*

*Figure 8 – Proportion des prescriptions conformes aux données de la littérature, sur le motif de prescription*

*Figure 9 - Diagramme illustrant la conformité des prescriptions aux données de la littérature sur l'indication, la durée et la posologie*

*Figure 10 - Informations sur les effets bénéfiques attendus*

*Figure 11 - Informations sur les effets indésirables potentiels*

*Figure 12 – Connaissance du motif de prescription d'IPP annoncée par le patient, parmi les renouvellements*

*Figure 13 – Connaissance du véritable motif de prescription d'IPP par le patient, parmi les renouvellements*

*Figure 14 – Spécialité du primo-prescripteur en cas de renouvellement d'IPP*

*Figure 15 – Renouvellement d'IPP sans réévaluation*

*Figure 16 – Justifications invoquées par les MSU en cas de non réévaluation*

## Tableaux :

*Tableau 1 – Différents dosages selon le type d'IPP*

*Tableau 2 – Motifs de prescriptions d'IPP*

*Tableau 3 – Motifs de prescriptions non conformes aux données de la littérature*

*Tableau 4 – Prescriptions non conformes du fait de la durée/ou de la posologie alors que l'indication est conforme*

# 1 INTRODUCTION

---

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) font aujourd'hui partie des stars de l'industrie pharmaceutique mondiale, tant leur efficacité a été démontrée maintes et maintes fois dans diverses pathologies liées à l'acidité gastrique. Longtemps considérés comme des médicaments avec peu voire pas d'effet indésirable, il semblerait que la littérature scientifique commence à déconstruire ce mythe depuis quelques années.

De ce fait, la balance bénéfice-risque jusqu'alors souvent considérée comme incontestablement favorable par les médecins, pourrait voir sa suprématie remise en question.

Les autorités sanitaires françaises en ont d'ailleurs bien pris conscience, à tel point que la Direction de la Sécurité Sociale (DSS) a dénoncé un « mésusage » des IPP en août 2019 et a demandé à la Haute Autorité de Santé (HAS) de redéfinir la place des IPP dans la stratégie thérapeutique (1). Ainsi, la commission de transparence de la HAS s'est réunie le 9 juillet 2020 pour répondre à la requête de la DSS. Ce n'était pas pour déplaire à l'Assurance Maladie, pour qui cette classe médicamenteuse représente un pilier de son déficit financier chaque année.

Dans ce contexte tumultueux, il nous semblait intéressant de réaliser, via notre étude AquIPP, un état des lieux des prescriptions d'IPP en médecine générale sur le territoire aquitain. Par facilité, nous utiliserons le terme de « territoire aquitain », qui correspond au regroupement des zones de stages des internes en médecine générale issus de l'Université de Bordeaux, qui inclut les départements suivants : Dordogne (24), Gironde (33), Landes (40), Lot-et-Garonne (47), Pyrénées-Atlantiques (64). Notre étude n'analyse donc pas les pratiques de l'ensemble des départements de la région Nouvelle-Aquitaine.

Nous allons tout d'abord étudier plus en détails les connaissances générales dont nous disposons actuellement sur les IPP, puis nous décrirons la méthodologie et les résultats de notre étude AquIPP.

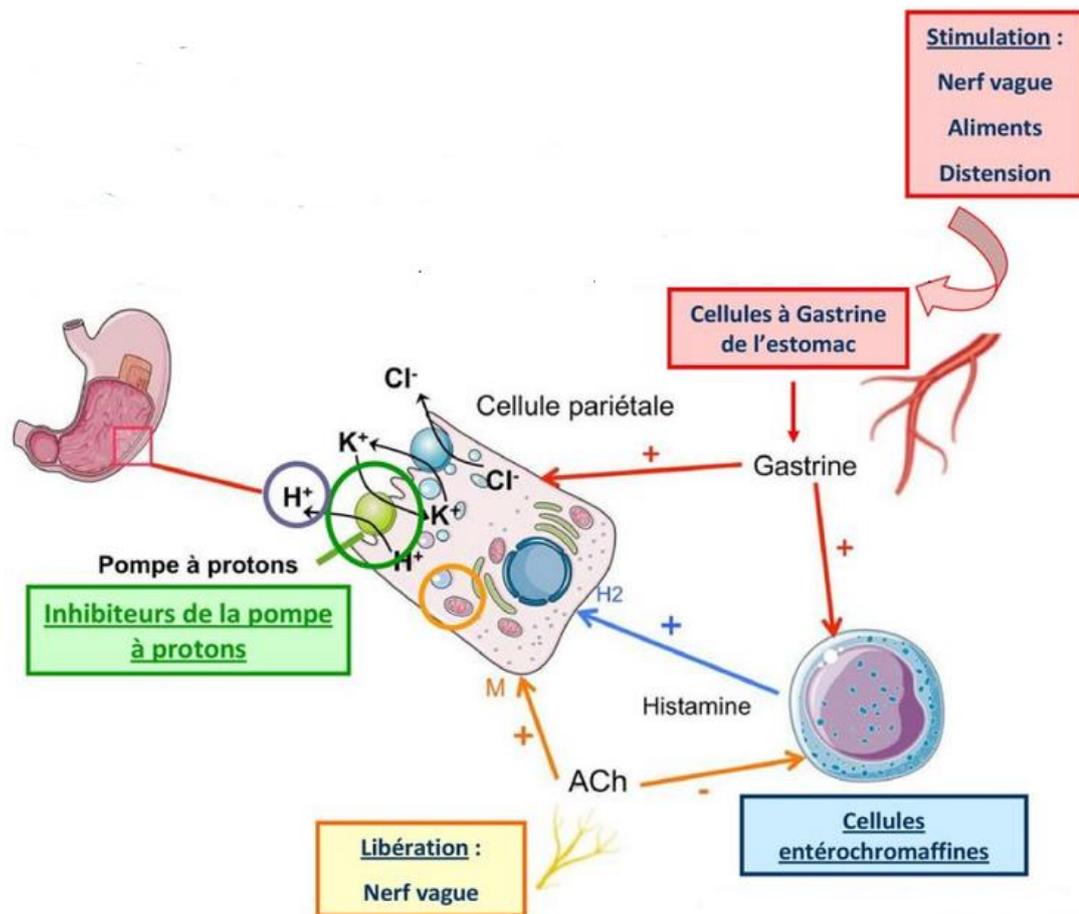
## 2 CONNAISSANCES ACTUELLES

---

### 2.1 Présentation de la classe médicamenteuse

En 1989, alors que le traitement des pathologies gastro-œsophagiennes acides était dominé par les anti-histaminiques-H2 (ou anti-H2) depuis une bonne dizaine d'années malgré leurs effets indésirables potentiellement graves, est commercialisé le premier inhibiteur de la pompe à protons (IPP), l'oméprazole (2). D'autres molécules de la même classe médicamenteuse verront le jour peu de temps après. Les IPP révolutionneront la prise en charge de ce type de pathologies en prenant progressivement la place des anti-H2. Ils restent indétrônables encore aujourd'hui.

La sécrétion d'acide gastrique est médiée par l'enzyme  $H^+/K^+-ATPase$ , aussi appelée pompe à protons. Elle se situe au sein des canalicules des cellules pariétales gastriques, et est responsable de la sécrétion active d'acide chlorhydrique via la libération de proton  $H^+$  dans la lumière gastrique, au prix de l'entrée d'un ion  $K^+$  et de la consommation d'une molécule d'ATP. Son activation est stimulée par l'histamine, la gastrine et l'acétylcholine. Il est donc théoriquement possible de limiter la sécrétion intragastrique de protons via l'inhibition de ces molécules, et ce de façon réversible, comme le font les anti-H2. Les IPP quant à eux, agissent en « bout de chaîne » et bloquent l'ATPase, permettant une inhibition totale et irréversible des pompes à proton. Une nouvelle production de pompes à protons est nécessaire pour retrouver une sécrétion d'acide gastrique (3).



*Figure 1 – Schéma de la régulation de la pompe à protons (4)*

Les IPP effectuent leur rôle d'inhibition sur les pompes à protons actives, qui sont essentiellement présentes lors de la prise alimentaire et par conséquent en journée. La prise de l'IPP le matin à jeun, 30 minutes avant le repas, permet un meilleur contrôle de la sécrétion acide sur 24 heures. En cas de prise biquotidienne, la deuxième prise doit survenir avant le dîner plutôt qu'au coucher (5).

Les IPP constituent une classe médicamenteuse parmi laquelle on distingue cinq molécules commercialisées en France : l'ésoméprazole, l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole. Depuis 2009, toutes ont des génériques. Toutes sont disponibles par voie per os, et certaines par voie intraveineuse (ésoméprazole, oméprazole et pantoprazole) (1).

Il existe trois-types de dosage, propre à chaque molécule, communément prescrit en pratique courante : la demi-dose, la pleine-dose et la double-dose. Lorsque nous emploierons l'un de ces trois termes, cela fera référence à la dose quotidienne.

Molécule (DCI)	Demi-dose	Pleine-dose	Double-dose
Esoméprazole	20 mg	40 mg	80 mg
Pantoprazole	20 mg	40 mg	80 mg
Lansoprazole	15 mg	30 mg	60 mg
Oméprazole	10 mg	20 mg	40 mg
Rabéprazole	10 mg	20 mg	40 mg

*Tableau 1 – Différents dosages selon le type d'IPP*

Le choix de la posologie prescrite n'est pas influencé par l'âge, le poids, la fonction rénale ni la fonction hépatique. Celui-ci dépend uniquement de l'indication pour laquelle l'IPP est prescrit (6) .

Les IPP sont inscrits sur liste II, et sont remboursés à 65% par l'Assurance Maladie (1).

## **2.2 Quelle est la place des IPP au sein du marché pharmaceutique ?**

Les IPP font partie des classes médicamenteuses les plus consommées et les plus remboursées en France, représentant un coût conséquent pour l'Assurance Maladie.

En France en 2013, parmi les vingt-cinq génériques les plus vendus en officine, l'oméprazole, l'ésoméprazole, et le pantoprazole occupaient respectivement la 4<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> et 19<sup>ème</sup> place du classement (7). Cette consommation a même tendance à s'accroître, puisqu'entre 2010 et 2015 en France, les ventes annuelles d'IPP sont passées de 67 millions de boîtes vendues à plus de 85 millions, soit une augmentation d'environ 27% (8). Grâce à la fin du brevet et la mise sur le marché des génériques de la plupart des molécules, les montants de remboursements diminuent malgré l'augmentation du volume de ventes. Néanmoins, les IPP représentaient tout de même un coût total de remboursement de 423 millions d'euros pour l'Assurance Maladie en 2019 (9). En 2020, les prescriptions d'IPP concernaient 17 millions de personnes dont plus de la moitié était âgée de plus de 65 ans (10). On estime que si l'on diminuait le nombre de prescriptions d'IPP de 10%, on aboutirait un à bénéfice de 40 millions d'euros d'économies par an (9).

## **2.3 Quelle est la place des IPP en thérapeutique ?**

En France, les dernières recommandations au sujet des IPP ont été publiées en 2007 par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) (11), puis

réévaluées en 2009 par la HAS via la fiche de « bon usage du médicament » (12). Le 02 août 2019, la Direction de la Sécurité Sociale (DSS) a réalisé une saisine souhaitant que la HAS précise « pour chaque indication le service médical rendu, la place des IPP dans la stratégie thérapeutique et si les pratiques peuvent être améliorées en utilisant pour les différentes situations cliniques des doses les plus basses possible et des traitements courts » (1). Cela fait suite à la constatation de prescriptions d'IPP très fréquentes dont une partie ne correspond pas aux recommandations de la HAS, alors que « ce mésusage expose pourtant les patients à des risques sanitaires importants ». Suite à cela, la commission de transparence de la HAS s'est réunie le 9 juillet 2020 après un travail bibliographique, afin de répondre aux questions de la DSS et de réévaluer les recommandations de 2009 (la dernière réévaluation de la HAS à ce jour). Nous allons passer en revue les indications pour lesquelles l'emploi d'un IPP est validé en médecine générale, et celles pour lesquelles il ne l'est pas. Il est important de savoir qu'il n'a globalement pas été montré de différence d'efficacité ni de tolérance entre tous les IPP (sauf lorsque nous l'avons précisé)(1).

### 2.3.1 Indications validées en médecine générale

#### 2.3.1.1 Ulcère gastro-duodéal et infection à *Helicobacter pylori*

On distingue deux types d'ulcères : l'ulcère sans infection à *Helicobacter pylori* (volontiers associés aux AINS) et celui associé à cette infection. La majorité des ulcères gastro-duodéaux sont associés à la présence d'*Helicobacter pylori* (environ 81.2% des ulcères duodéaux entre 1999 et 2008, avec une tendance à la diminution)(13). Notons que la prise en charge des hémorragies digestives d'origine haute, outre la prise en charge initiale nécessitant un traitement par IPP intraveineux, équivaut au traitement d'un ulcère gastro-duodéal (du moins jusqu'à l'obtention de l'endoscopie oeso-gastro-duodénale (EOGD)).

##### 2.3.1.1.1 Ulcère gastro-duodéal sans infection à *Helicobacter pylori*

En cas d'ulcère avec recherche d'infection par *Helicobacter pylori* négative, le traitement médicamenteux repose sur les IPP (ou les anti-H2, bien qu'ils semblent d'efficacité inférieure dans les dernières études). Il doit être instauré à pleine dose pendant 4 semaines en cas d'ulcère duodéal (1). Certains auteurs ont mis en évidence de bons résultats avec un traitement par demi-dose (14), mais nous garderons la pleine dose comme référence pour

l'étude AquIPP. En cas d'ulcère gastrique, le traitement doit être mené à pleine dose pendant 4 à 8 semaines, et peut être prolongé s'il existe des facteurs de retard de cicatrisation, comme un ulcère de taille supérieur à 10mm (1).

#### 2.3.1.1.2 *Ulcère gastro-duodéal avec infection à Helicobacter pylori*

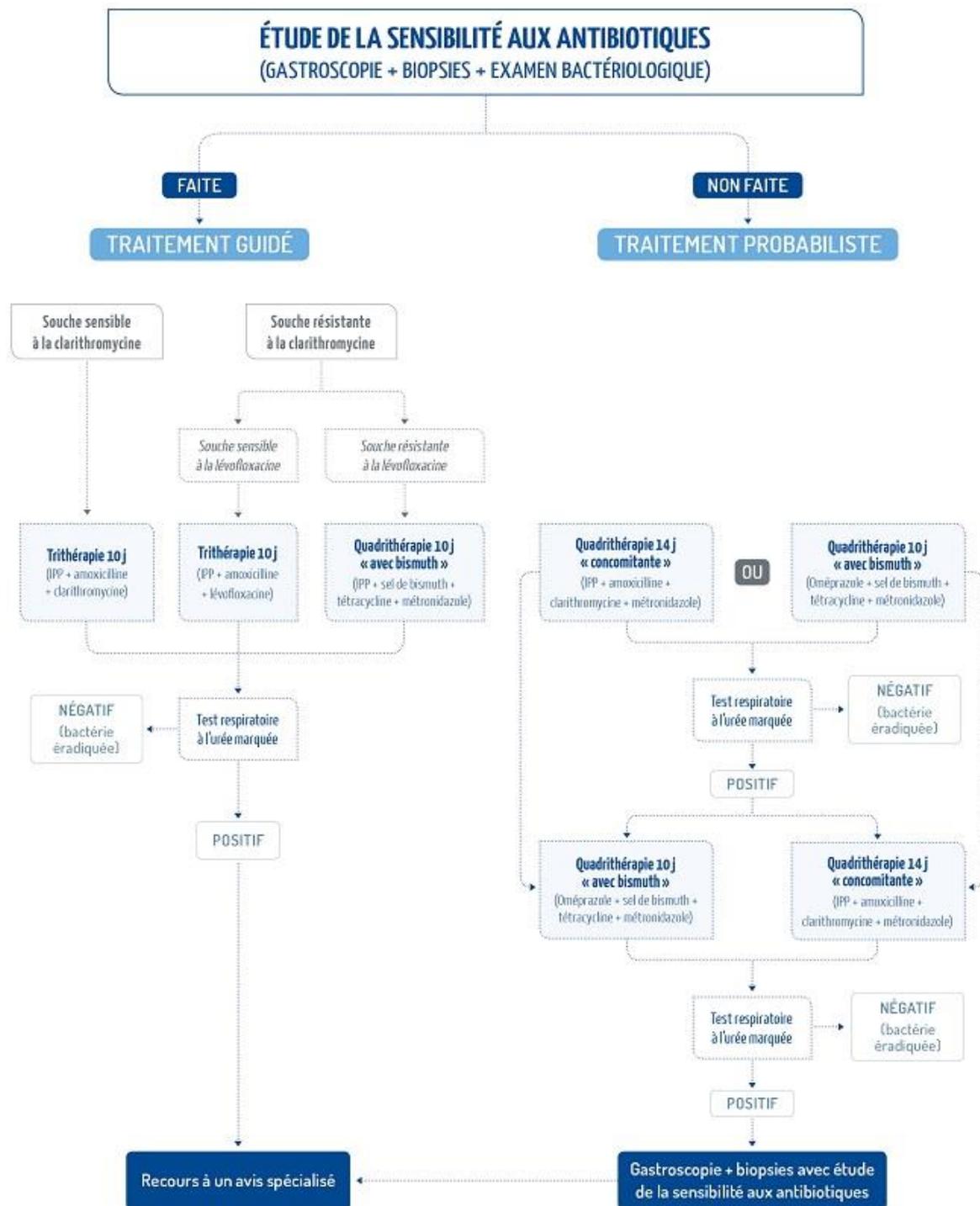
En présence d'une infection à *Helicobacter pylori*, l'éradication de cette bactérie suffit à la guérison de l'ulcère, sans nécessité de traitement par IPP ultérieurement (15) (16) (17).

La HAS, en collaboration avec le Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie (CNPHGGE) a mis à jour en 2017 ses recommandations concernant l'éradication d'*Helicobacter pylori* (18). Un arbre décisionnel de prise en charge a été proposé (Figure 1) Elle recommande de réaliser un traitement guidé par l'étude de sensibilité de la bactérie aux antibiotiques lorsqu'une biopsie gastrique est réalisée. Si l'antibiogramme met en évidence la sensibilité de la souche à la clarithromycine, alors une trithérapie à base d'IPP + amoxicilline + clarithromycine pendant 10 jours doit être initiée. Si la souche est résistante à la clarithromycine mais sensible à la lévofloxacine, alors une trithérapie à base d'IPP + amoxicilline + lévofloxacine pendant 10 jours doit être proposée. Si la souche est résistante à la clarithromycine ainsi qu'à la lévofloxacine, alors une quadrithérapie « avec bismuth » doit être initiée pendant 10 jours (IPP + sels de bismuth + tétracycline + métronidazole).

Lorsqu'aucune étude de la sensibilité aux antibiotiques n'est réalisée, la HAS recommande d'opter pour un traitement probabiliste en première intention. Il peut s'agir d'une quadrithérapie dite « concomitante » (IPP + amoxicilline + clarithromycine + métronidazole) pendant 14 jours, ou bien d'une quadrithérapie « avec bismuth » (IPP + sels de bismuth + tétracycline + métronidazole) pendant 10 jours. Lorsque l'une de ces deux stratégies échoue, la deuxième doit être essayée. Si cette deuxième échoue également, alors une étude de la sensibilité aux antibiotiques est recommandée, menant ainsi à un traitement incluant de la clarithromycine ou bien de la lévofloxacine en fonction de l'antibiogramme.

Dans toutes ces situations, la dose quotidienne d'IPP recommandée est la double-dose répartie en deux prises pour le lansoprazole, l'oméprazole, le pantoprazole et le rabéprazole et la pleine-dose répartie en deux prises pour l'ésoméprazole.

Il est important de noter que le traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* recommandé en l'absence d'ulcère associé est identique.



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

*Figure 1 - Arbre décisionnel du traitement de l'infection par Helicobacter Pylori chez l'adulte (recommandations HAS 2017)*

### 2.3.1.2 Reflux gastro-œsophagien (RGO)

De nouveau, deux entités s'opposent et diffèrent en termes de prise en charge : le RGO sans œsophagite et le RGO avec œsophagite.

#### 2.3.1.2.1 RGO sans œsophagite

On parle de RGO sans œsophagite lorsqu'aucune endoscopie oeso-gastro-duodénale (EOGD) n'est réalisée ou bien lorsqu'elle est réalisée mais qu'elle ne révèle pas de lésion d'œsophagite.

Dans ce cas, un traitement d'attaque par IPP est recommandé par la HAS à demi-dose (sauf pour l'oméprazole à pleine-dose) pendant 4 semaines (1). Ensuite, un traitement d'entretien par IPP en prise quotidienne lorsque les symptômes sont présents est recommandé (aussi appelé traitement « à la demande ») (1). Aucune dose n'est précisée par les auteurs des recommandations, mais la dose minimale efficace semble s'imposer.

#### 2.3.1.2.2 RGO avec œsophagite

Le traitement est différent lorsqu'une EOGD est réalisée et met en évidence des lésions d'œsophagite associées au RGO. Ces lésions sont décrites par la classification endoscopique de Los Angeles de l'œsophagite peptique (*grade 0 : anamnèse typique de reflux sans lésion muqueuse détectables à l'endoscopie ; grade A : Une ou plusieurs lésions muqueuses, inférieures ou égales à 5 mm ; grade B : Au moins une lésion muqueuse de plus de 5 mm mais sans aucune confluence entre les sommets des 2 plis ; grade C : au moins une érosion continue entre les sommets de 2 plis ou plus, mais non circonférentielle ; grade D : lésion muqueuse circonférentielle.*).

Ainsi, la HAS recommande de réaliser un traitement symptomatique des œsophagites de grade A et B (1). Celui-ci doit commencer par un IPP à demi-dose pendant 4 semaines.

En cas d'œsophagite peptique de grade C et D, un traitement d'attaque par IPP à pleine-dose pendant 8 semaines est nécessaire. Afin de prévenir les récurrences, un traitement d'entretien est désormais toujours recommandé, sous la forme d'un traitement continu à dose minimale efficace (demi-dose si possible) (1).

### 2.3.1.3 Traitement des lésions induites par les AINS

La HAS recommande en 2020 de traiter les lésions digestives hautes induites par AINS par IPP à pleine dose (sauf ésoméprazole à demi-dose) pendant 4 à 8 semaines, lorsque la poursuite du traitement par AINS est justifiée (1).

### 2.3.1.4 Prévention des lésions induites par les AINS

En cas de nécessité de traitement par AINS, les lésions induites par ce dernier doivent être prévenues par IPP uniquement dans certaines situations à risques. Ces cas particuliers sont inscrits dans l'AMM des IPP et figurent à l'identique dans les recommandations depuis celles de l'AFSSAPS de 2007 (11) :

- âge supérieur ou égal à 65 ans ;
- antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal, compliqué ou non compliqué, associé à *Helicobacter pylori* ou non ;
- association à un traitement par antiagrégant plaquettaire (notamment l'aspirine à faible dose et le clopidogrel), et/ou par corticoïdes, et/ou par anticoagulant (quel qu'en soit le type).

Dans cette indication, le traitement par IPP doit être conduit à demi-dose (sauf pour l'oméprazole qui doit être prescrit à pleine dose) tant que l'AINS est administré (1).

### 2.3.1.5 Syndrome de Zollinger-Ellison

Le traitement par IPP est recommandé dans le syndrome de Zollinger-Ellison depuis 2004, basé sur une conférence de consensus se référant aux résultats d'un essai clinique (19). Les recommandations de l'AFSSAPS de 2007 (11) n'ont pas fait mention du syndrome de Zollinger-Ellison. Les recommandations HAS en 2009 (12) ont de nouveau fait référence à la conférence de consensus de 2004. La commission de transparence de la HAS en juillet 2020 a indiqué ne pas avoir trouvé de nouvelles données pertinentes à ce sujet, et continue de recommander un traitement par IPP dans cette indication (1).

## 2.3.2 Indications non validées en médecine générale

### 2.3.2.1 Manifestations extra-digestives prédominantes ou isolées du RGO

Un certain nombre de symptômes sont attribués au RGO, qu'ils soient isolés ou associés à un RGO qui n'est pas au premier plan. La HAS ne recommande pas l'emploi d'antisécrétoires gastriques dont font partie les IPP pour le soulagement de ces symptômes (1).

La littérature semble discordante à ce sujet, et aucune preuve formelle n'est pour le moment avérée. Un traitement par IPP ne semble pas efficace en cas d'asthme (20) ni de laryngite (21), mais il pourrait avoir une efficacité en cas de toux chronique et de douleur thoracique (22).

Compte-tenu du faible niveau de preuve dans la littérature, de certaines discordances entre les études et de l'absence d'avis favorable de la HAS à ce sujet, nous avons considéré pour notre étude que les IPP n'étaient pas un traitement valable dans cette indication.

### 2.3.2.2 Dyspepsie fonctionnelle

La dyspepsie fonctionnelle (pesanteur gastrique, ballonnements, éructations, etc.) ne justifie pas de traitement par IPP selon la HAS (1).

### 2.3.2.3 Traitement d'épreuve d'une douleur abdominale aiguë non typique d'ulcère

La HAS ne se prononce pas sur le sujet, mais l'association française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie considère qu'un traitement par IPP n'est pas pertinent dans cette indication (23).

### 2.3.2.4 Prévention des lésions gastro-duodénales dans le cas d'une prescription au long-cours d'un antiagrégant plaquettaire

La nécessité d'associer un IPP au traitement par anti-agrégant plaquettaire dans la prévention des lésions gastro-duodénales acides a été réévaluée en 2020 lors de la commission de la transparence de la HAS, à la lumière des dernières études parues (1). Notons que l'usage d'un IPP n'était pas recommandé dans cette situation jusqu'alors. En se basant sur trois essais contrôlés randomisés, il semblerait que les IPP puissent réduire le taux d'évènements gastro-duodénaux (ulcère, gastrite, hémorragie ou autre complication liée) (24) (25) (26). Toutefois,

on constate une réduction du risque absolu très faible (voire absente), et cela nécessiterait un nombre de sujets à traiter élevé, proche de 1000. Il est donc retenu qu'il n'est pas recommandé en routine de prescrire un IPP en association avec une antiagrégation plaquettaire, bien qu'elle puisse se discuter au cas par cas en présence de patients à haut risque gastro-duodéal (patients de plus de 65 ans ou avec un antécédent d'ulcère) avec une double anti-agrégation plaquettaire. Cette non-recommandation est d'ailleurs renforcée par l'hypothèse d'une possible interaction médicamenteuse entre les IPP et le clopidogrel, pouvant être à l'origine d'une majoration du risque d'évènement cardio-vasculaire (cf. partie 2.4.1 Interactions médicamenteuses).

## **2.4 L'innocuité des IPP remise en question**

Une indication valable est nécessaire mais pas suffisante pour justifier une prescription médicale. En effet, celle-ci doit bien entendu s'accompagner d'une balance bénéfice-risque favorable et personnalisée pour chaque patient faisant l'objet de la prescription. Il est indéniable que les IPP soient dotés d'efficacité clinique sur certaines pathologies, comme nous venons de le voir. Toutefois, la description d'effets indésirables associés aux IPP émerge progressivement dans la littérature.

Une étude française issue de la faculté de médecine de Limoges parue en 2020, menée par K.Rudelle et ML. Laroche, s'est intéressée à la connaissance de 232 médecins généralistes au sujet des principaux effets indésirables associés aux IPP décrits dans la littérature (27). Plus de 70% des médecins généralistes interrogés ne connaissaient aucun de ces effets indésirables. De plus, 75,7% ont reconnu avoir besoin d'informations à ce sujet tandis que 80,4% étaient prêts à « déprescrire » les IPP. Une part non négligeable de médecins généralistes français pourraient donc avoir une vision erronée de la balance bénéfice-risque des IPP lorsqu'ils en prescrivent.

### **2.4.1 Interactions médicamenteuses**

Les IPP sont sujets à une métabolisation par des cytochromes de la famille des CYP450 (CYP2C19 et CYP3A4 pour l'essentiel), principalement exprimés dans le foie. Toutefois, alors que les IPP subissent la loi de certains cytochromes de cette famille, ils sont paradoxalement capables d'en inhiber d'autres (CYP2C19 et CYP2C8 principalement). Cela est vrai pour toutes les molécules de cette classe, mais plus particulièrement pour l'oméprazole. On comprend donc pourquoi les inhibiteurs de la pompe à protons interagissent avec le métabolisme d'autres

médicaments (3).

Un autre mécanisme pouvant expliquer la présence d'interactions médicamenteuses avec d'autres molécules est la diminution de la sécrétion d'acide gastrique. En effet, les IPP augmentent le pH intragastrique alors que ce dernier influence la dissolution et la biodisponibilité de certains médicaments, voire l'activation de prodrogues en drogues actives (28). Ces mécanismes peuvent donc aboutir à une interaction médicamenteuse entre les IPP et différents médicaments, à l'origine d'une concentration plasmatique augmentée ou diminuée ou bien d'une diminution de l'absorption. En voici quelques exemples : le kétoconazole (28), l'itraconazole (28), le mycophenolate mofetil (28), l'atazanavir (28) le nelfinavir (28), le raltégravir (28), le ritonavir (28), le midazolam (23), le citalopram (23), le methotrexate (29) ou encore le clopidogrel (28). Cette dernière interaction est intéressante lorsque l'on sait que les antiagrégants plaquettaires nécessitent la coprescription d'un IPP dans certaines situations (cf. partie 2.3 Quelle est la place des IPP en thérapeutique ?). Des études récentes de bon niveau de preuve alertent sur cette interaction et les conséquences qu'elles pourraient avoir. Il s'agit de méta-analyses comparant des sujets sous Clopidogrel + IPP versus Clopidogrel seulement, regroupant des études interventionnelles et des essais contrôlés randomisés (30) (31) (32) (33). Bien que leurs résultats présentent des différences statistiquement significatives plus ou moins marquées et une certaine hétérogénéité, ces études convergent vers la même direction : la coprescription d'un IPP avec le Clopidogrel pourrait augmenter le risque de mortalité totale, la mortalité cardiovasculaires ainsi que les évènements cardio-vasculaires majeurs (infarctus du myocarde, AVC).

## 2.4.2 Effets indésirables digestifs

### 2.4.2.1 Infections digestives

Depuis les années 1990, est décrite dans la littérature une association statistiquement significative entre les IPP et la survenue d'infection digestive à *Clostridium difficile*. Une dizaine de méta-analyses l'ont mise en évidence, reprenant des études observationnelles (études cas-témoin et de cohorte) IPP versus placebo. Les plus probantes sont une méta-analyse de 2012 réunissant 313 000 patients (34), et l'autre de 2017 réunissant 356 683 patients (35).

Ceci pourrait être dû à une majoration de la colonisation bactérienne de la partie supérieure du tube digestif, en lien avec la diminution de l'acidité gastrique par l'action des IPP (34).

Les IPP semblent aussi favoriser la survenue d'infections digestives à d'autres germes (*Campylobacter jejuni* et *Salmonelle* principalement) si l'on en croit les résultats de deux revues systématiques de la littérature publiées en 2011 (36) et 2018 (37).

#### 2.4.2.2 Pullulation microbienne entérique

Probablement du fait de la même explication physiopathologique que celle citée précédemment, la pullulation microbienne de l'intestin grêle pourrait également être favorisée par les IPP. Ceci est principalement portée par une méta-analyse réunissant 19 articles pour un total de 755 sujets inclus, montrant une association statistiquement significative entre la consommation d'IPP et la pullulation microbienne entérique (38).

#### 2.4.2.3 Colite microscopique

Une étude cas-témoin nichée dans une cohorte hollandaise incluant 218 cas de colite microscopique comparés à 15520 témoins retrouve une association statistiquement significative avec la consommation d'IPP dans les 3 mois précédents la survenue de la maladie (39). Du fait du faible taux d'incidence de cette maladie en population générale, il semblerait que les études s'intéressant à cette problématique souffrent de petits effectifs. Par ailleurs, l'explication physiopathologique de la colite microscopique étant incertaine, le rôle des IPP dans la survenue de cette pathologie est inconnu.

#### 2.4.2.4 Infection du liquide d'ascite

Les patients cirrhotiques consommant des IPP présenteraient un risque plus important d'infection de liquide d'ascite par rapport aux patients cirrhotiques n'en consommant pas. Cette hypothèse est sous-tendue par une méta-analyse très récente, publiée en 2021, reprenant 23 études observationnelles pour 10 386 patients analysés (40). Ceci est expliqué par la réduction de l'acidité gastrique, participant à la prolifération et à la translocation bactérienne pouvant faciliter l'infection du liquide d'ascite. Il est à noter qu'une certaine hétérogénéité a été retrouvée dans les études incluses selon les auteurs.

#### 2.4.2.5 Cancer gastrique

Deux méta-analyses publiées en 2019 et 2021, de grande envergure avec respectivement 943 070 et 1 662 881 sujets inclus, et réalisées du fait de la présence de méta-analyses antérieures montrant déjà ces résultats, décrivent une association statistique entre l'exposition aux IPP et la survenue de cancer gastrique (41) (42). Toutefois, la première étude retrouve cette association pour les expositions courtes (inférieure à un an seulement), tandis que la seconde retrouve une association plus forte pour le sous-groupe exposé depuis plus de 3 ans. De multiples facteurs physiopathologiques semblent mis en cause (hypergastrinémie induite, atrophie gastrique, pullulation microbienne gastrique, etc.), mais le mécanisme précis reste incertain (41).

#### 2.4.3 Pneumopathies

Le risque de pneumopathies induites par la consommation d'IPP semble également préoccupant. Une méta-analyse publiée en 2019 et basée sur des 48 études observationnelles et 10 essais contrôlés randomisés pour un total de 7 643 981 patients inclus a permis de montrer un lien statistiquement significatif entre ces deux entités (43). Ce travail confirme les résultats d'autres méta-analyses d'envergure plus modeste (44) (45) (46) (47). Selon ces études, il semblerait que ce risque soit plus important lors des premiers mois d'utilisation des IPP. Cela paraît plausible sur le plan physiopathologique, puisque la prolifération bactérienne induite par la baisse du pH gastrique liée aux IPP pourrait favoriser la progression des bactéries vers le tractus pulmonaire lors du RGO ou de micro-inhalations (43).

#### 2.4.4 Risque de fracture osseuse

Le système osseux ne semble pas non plus épargné par les IPP. La plus grande méta-analyse s'étant intéressée au sujet a mis en évidence un lien statistique entre exposition aux IPP et fracture de hanche (sur un total de 319 568 cas), cette association étant caractérisée par une relation de type dose-effet (48). Ceci est décrit dans d'autres méta-analyses, décrivant également ce risque pour les fractures vertébrales, des os de l'avant-bras et les fractures osseuses sans distinction de zone anatomique (49) (50) (51). La relation dose-effet apparaît moins évidente dans les résultats de ces études, de même que la durée d'exposition majorant

davantage le risque de fracture.

Selon ces auteurs, la fragilité osseuse pourrait être en lien avec une diminution de l'activité ostéoclastique et avec la diminution de l'absorption digestive de calcium induites par les IPP.

#### 2.4.5 Carence en vitamine B12

L'usage à long terme d'IPP est également associé à la carence en vitamine B12 selon une méta-analyse d'études cas-témoin (4254 cas et 19 228 témoins)(52). L'acide gastrique étant nécessaire à la transformation en vitamine B12 libre après son ingestion, les IPP diminueraient cette réaction chimique et entraverait son absorption dans l'intestin grêle.

#### 2.4.6 Hypomagnésémie

L'hypomagnésémie fait également partie des effets indésirables liés aux IPP décrit dans la littérature. Quelques méta-analyses d'études observationnelles en font état, dont principalement deux parues en 2019, incluant respectivement 129 347 et 131 507 patients (avec bien entendu des études communes entre ces deux méta-analyses) (53) (54). Les IPP, en diminuant l'acidité intestinale, réduiraient l'activité d'un transporteur entérocytaire permettant l'absorption de magnésium (53).

#### 2.4.7 Effets indésirables néphrologiques

Les IPP présenteraient également une action néphrotoxique. D'une part, l'insuffisance rénale aiguë est statistiquement associée à l'usage des IPP selon les auteurs d'une méta-analyse publiée en 2017, se basant sur 7 études observationnelles pour 513 696 patients exposés aux IPP parmi 2 404 236 participants inclus (55).

De façon similaire, est décrit une association statistique entre la consommation d'IPP et la survenue de néphrite interstitielle aiguë, notamment au sein d'une étude de cohorte incluant 581 184 patients suivis pendant 9 ans (56). Celle-ci pourrait être expliquée par une réaction immunitaire d'hypersensibilité aux IPP (57).

D'autre part, l'insuffisance rénale chronique non terminale et l'insuffisance rénale terminale sont aussi statistiquement associées aux IPP selon une méta-analyse ayant inclus 536 902 participants (58). La physiopathologie de cet effet n'est pas clairement établie (mais plusieurs hypothèses demeurent : dysfonction endothéliale via l'hypomagnésémie, stress

oxydatif via la dysfonction lysosomale, déséquilibre de la flore intestinale limitant la capacité régénérative du rein (57)).

#### 2.4.8 Démence

La démence est également évoquée parmi les effets indésirables des IPP depuis quelques années. Ceci a été mis en évidence dans quelques études observationnelles. Une méta-analyse publiée en 2020 et incluant 166 146 participants a appuyé ces résultats (59). Toutefois, plusieurs méta-analyses très récentes et de plus grande envergure n'ont pas retrouvé d'association statistique entre IPP et démence (60) (61) (62). A la lumière de ces études, associer démence et IPP semble donc discutable voire réfutable.

Au total, de nombreux effets indésirables sont décrits dans la littérature mais la plupart sont mis en évidence dans des études observationnelles, bien qu'elles réunissent un grand nombre de patients inclus. Il existe peu de données d'essais contrôlés randomisés comparant IPP versus placebo. Le principal, ayant inclus près de 9000 patients dans chaque groupe (pantoprazole versus placebo) pour un suivi médian de 3 ans, n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les deux groupes sur le plan de la tolérance (26). En effet, il n'est pas mis en évidence de surmortalité ni d'incidence plus élevée d'effets indésirables graves (sans précision de leur nature) dans le groupe IPP. Toutefois, l'accent est mis sur les effets indésirables gastro-duodénaux et il n'est pas mentionné dans cet essai la recherche spécifique d'autres effets indésirables comme ceux que nous avons cité dans la partie 2.4 L'innocuité des IPP remise en question. Ainsi, nous disposons à ce jour de nombreuses études observationnelles rapportant une association statistique entre consommation d'IPP et effets indésirables, mais nous manquons d'essais contrôlés randomisés s'attachant à les rechercher pour étayer avec robustesse ces hypothèses. Il est donc de mise de rester précautionneux et de prendre en considération ces potentiels effets indésirables dans l'estimation de la balance bénéfique/risque.

### 2.5 Un véritable enjeu de prescription : justification de l'étude

Les IPP, incontestablement efficaces dans bon nombre de pathologies, voient de plus en plus leur suprématie contestée et n'apparaissent plus comme un « médicament qui ne peut pas faire de mal » comme il a souvent été considéré. Son impact économique loin d'être anecdotique renforce la nécessité de repenser la façon dont il est communément prescrit,

essentiellement en médecine générale.

Ces constatations émergentes ont servi de tremplin à certaines études françaises (essentiellement des thèses d'exercice) curieuses de comprendre les moteurs et les points d'amélioration des prescriptions d'IPP en soins de premiers recours.

Il a d'abord été montré que l'on retrouve en médecine générale de ville une proportion de prescriptions d'IPP pour un motif non conforme aux recommandations de la HAS se situant entre 17% et 79% (63) (64) (65) (66), et de 49% chez les résidents d'EHPAD (67). Certaines études qualitatives ont montré que les prescriptions abusives d'IPP étaient principalement expliquées par le manque de temps, la pression mise par le patient sur le prescripteur, la difficulté pour le médecin généraliste de se coordonner avec le spécialiste, l'expérience du médecin et le principe de précaution (68) (69). L'absence de réévaluation du traitement par IPP concerne 39% des cas (70), et cela pourrait être lié à la méconnaissance des recommandations de la HAS, à la méconnaissance des effets indésirables, au manque de temps, à la difficulté d'arrêter une prescription primo-prescrite par un collègue, à la pression du patient, à l'absence de considération du coût de santé (70) (71).

Deux études se sont intéressées à la proportion de patients connaissant la raison pour laquelle ils prennent un IPP et montrent deux résultats bien différents : 38% des cas (64) et 74% des cas (72).

Ainsi, quelques études se sont déjà intéressées aux prescriptions d'IPP en médecine générale, mais en se focalisant le plus souvent sur un seul aspect de la problématique globale. Nous avons jugé intéressant de réévaluer et de réunir au sein d'une même étude, réalisée en situation réelle en 2021, les données existantes dans la littérature. Nous souhaitons également nous intéresser à d'autres entités qui, à notre connaissance, n'ont pas encore été explorées (qualité de l'information délivrée au patient et spécialité du primo-prescripteur notamment).

La question de recherche est donc la suivante : quelles sont les indications, les modalités et les déterminants des prescriptions d'IPP en médecine générale ambulatoire sur le territoire aquitain ?

L'objectif principal est de réaliser un état des lieux global des prescriptions d'IPP par les médecins généralistes sur le territoire aquitain. Ceci permettrait d'identifier des leviers d'action et de mettre au point des outils adaptés pour aboutir à des prescriptions plus raisonnées et plus

justes. Cela aboutirait à une optimisation de la prise en charge médicale individuelle et à une diminution des coûts de santé publique.

L'objectif secondaire est de promouvoir et développer la recherche en médecine générale auprès des internes sur les terrains de stage de médecine de ville.

Pour ce faire, nous avons conduit l'étude AquIPP (Aquitaine Inhibiteurs de la Pompe à Protons), une enquête de pratique transversale quantitative descriptive en situation réelle auprès des médecins généralistes Maîtres de Stage Universitaires (MSU).

# 3 L'ETUDE AQUIPP

---

## 3.1 Matériel et Méthode

### 3.1.1 Type d'étude

Notre étude, que nous avons nommée AquIPP, était une enquête de pratique transversale, quantitative, descriptive, multicentrique, en situation réelle, réalisée sur le territoire aquitain.

### 3.1.2 Population de l'étude

La population cible de l'étude était constituée des individus de 18 ans ou plus faisant l'objet d'une prescription d'IPP, qu'elle soit une primo-prescription ou un renouvellement, réalisée par un médecin généraliste de ville.

Le recrutement de notre échantillon a été réalisé par les internes de deuxième semestre de médecine générale de la faculté de médecine de Bordeaux, en stage praticien de niveau 1 de mai à octobre 2021 sur le territoire aquitain.

Pour rappel, leur stage se décompose en trois phases :

- **la phase d'observation active**, privilégiée lors des deux premiers mois, pendant laquelle l'interne observe la pratique de son maître de stage universitaire (MSU) ;
- **la phase de supervision directe**, qui fait suite à la phase d'observation active, pendant laquelle l'interne réalise les consultations en présence de son MSU ;
- **la phase de de supervision indirecte**, qui est idéalement la technique utilisée en 3<sup>e</sup> partie de semestre, pendant laquelle l'interne réalise les consultations seul en autonomie, avec une possibilité de recours à son MSU en cas de besoin, avec un temps dédié de rétroaction en fin de journée avec le MSU.

Le recueil des données a eu lieu pendant la phase d'observation active uniquement, soit du 03 mai 2021 au 02 juillet 2021.

Ce recueil de données participait à la formation pratique à la recherche clinique, obligatoire pour la validation de la phase socle du DES de médecine générale des internes. Ceci complète

la formation théorique aux bonnes pratiques cliniques, également réalisée par chaque interne de médecine générale lors de la phase socle, via le site du Groupement Interregional de Recherche Clinique et d'Innovation Sud-Ouest Outre-Mer Hospitalier (GIRCI-SOHO).

Cette méthode de recueil de données originale tend à se développer au sein de la faculté de médecine de Bordeaux. Elle a déjà été employée à de multiples reprises pour de précédents travaux de thèse, telle que pour l'étude AquinFS (73).

Ainsi, était éligible au recrutement dans l'étude AquIPP tout patient de 18 ans ou plus se présentant en consultation de médecine générale auprès d'un MSU du territoire aquitain, et ressortant de la consultation avec une ordonnance d'IPP, qu'il s'agisse d'une primo-prescription ou d'un renouvellement.

Les critères de non inclusion étaient les patients de moins de 18 ans ou bien les patients ayant été recrutés en dehors de la phase d'observation active.

Il s'agissait donc d'un échantillon non aléatoire et non tiré au sort.

### 3.1.3 Fiche de recueil des données

La fiche de recueil des données a été élaborée au décours d'une analyse de la littérature, et en concertation avec le directeur de thèse.

Elle était composée de deux grandes parties : une première partie concernant les informations sur l'interne en stage recueillant les données (prénom, nom ainsi qu'initiales du MSU), et une seconde partie concernant les informations liées à la prescription de l'IPP. Les réponses étaient secondairement anonymisées par le chercheur.

La deuxième partie était elle-même constituée de 10 questions, présentées dans l'ordre logique de survenue lors d'une consultation :

- 1) nom de l'IPP prescrit
- 2) dosage
- 3) posologie
- 4) durée prévue de la prescription
- 5) sexe du patient
- 6) âge du patient
- 7) indication principale de la prescription
- 8) présence d'informations délivrées quant aux effets bénéfiques attendus
- 9) présence d'informations délivrées quant aux effets indésirables potentiels
- 10) informations complémentaires en cas de renouvellement : indication selon le patient,

spécialité du primo-prescripteur, date de la primo-prescription, présence d'une réévaluation de la prescription par le MSU et raisons invoquées par le MSU en cas d'absence de réévaluation. La fiche de recueil a été testée avant utilisation par un externe en stage chez le directeur de thèse, lors de quelques consultations.

Elle se trouve dans la partie Annexes.

Notre étude a été présentée aux internes lors de la réunion de choix de stage en avril 2021 (qui s'est déroulée en visioconférence). Il leur a été proposé pendant cette réunion de pouvoir obtenir les informations au sujet de l'étude via le groupe AquIPP créé pour l'occasion sur le réseau social Facebook® (diffusé via le SIMGA - Syndicat des Internes en Médecine Générale d'Aquitaine) ou bien via l'adresse mail dédiée [etude.aquipp@gmail.com](mailto:etude.aquipp@gmail.com). Les internes ont donc pu disposer à l'avance de la fiche de recueil de données en version papier (qu'ils nous ont secondairement retournée par mail à l'adresse dédiée [etude.aquipp@gmail.com](mailto:etude.aquipp@gmail.com) ou bien par l'application Messenger®) ou en version informatisée (réalisée sur le logiciel GoogleForms®, dont les résultats sont envoyés automatiquement en ligne via le même logiciel).

Des relances régulières sur le groupe Facebook® ont permis d'augmenter le taux de participation des internes.

La fiche était complétée par l'interne via l'observation de la consultation ou bien étaient obtenues en questionnant le MSU ou directement le patient. L'objectif était de remplir 5 fiches de recueil de données par interne. Il leur a été précisé de ne pas divulguer au MSU, dans la mesure du possible, les questions de la fiche ni leurs réponses.

#### 3.1.4 Analyse des résultats

L'analyse descriptive des résultats (effectifs et pourcentages) a été réalisée via le logiciel Microsoft Excel 2019®.

Les données manquantes ont été conservées et décrites dans les analyses ; aucune technique d'imputation n'a été employée.

L'analyse univariée des résultats a été réalisée via le logiciel BiostaTGV®.

### 3.1.5 Aspects éthiques et réglementaires

Aucune autorisation du Comité de Protection des Personnes (CPP) n'était nécessaire, puisqu'aucune intervention sur les patients n'a eu lieu et que toutes les données étaient anonymisées (l'identité des patients n'étaient pas connues du thésard ni du directeur de thèse).

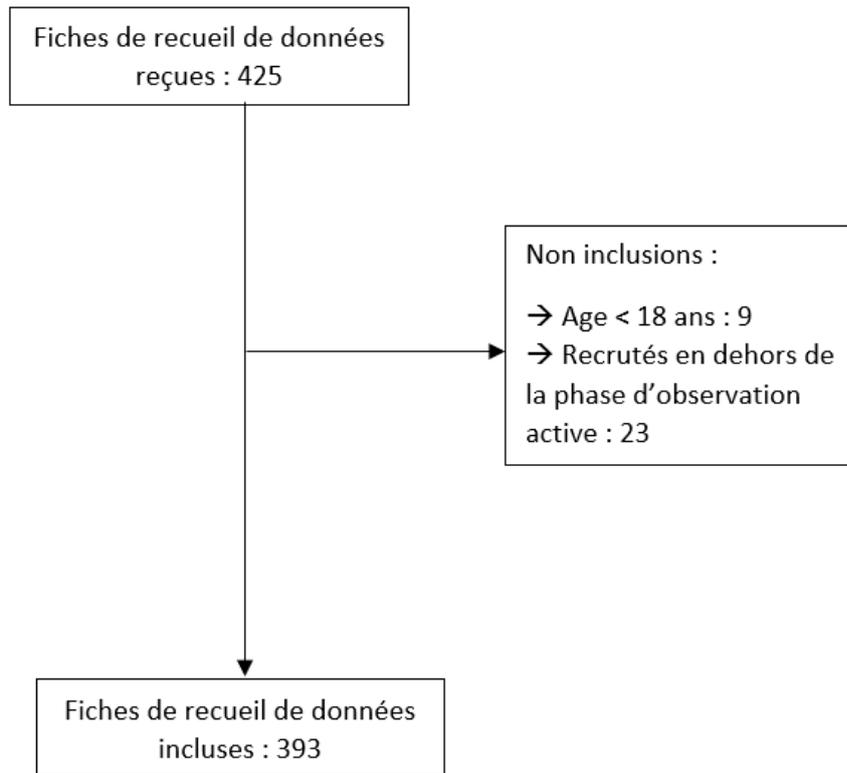
En revanche, ce travail de recherche a nécessité une déclaration de type MR004 auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), via l'envoi d'une fiche de renseignements auprès du Délégué pour les données personnelles de l'Université de Bordeaux, le professeur Xavier Daverat. Nous avons rempli et validé avec le Pr Daverat la fiche de renseignements relatifs à la conformité au règlement général sur la protection des données, dans le cadre d'un traitement de données à caractère personnel. Nous n'avons pas encore reçu l'attestation d'enregistrement au registre, car le traitement est encore en cours. Les e-mails d'échange avec le Pr Daverat se trouvent dans la partie Annexes.

## 3.2 Résultats

Nous avons reçu les réponses de 100% des internes, soit 82 internes, pour un total de 425 fiches de recueil de données remplies, ce qui équivaut à une moyenne de 5,2 fiches par interne, proche de l'objectif fixé (qui était pour rappel à 5 fiches par interne). Ces réponses ont concerné les patients de 173 MSU. Le graphique de distribution du nombre d'internes répondants en fonction du nombre de fiches de recueil remplies se trouve en Annexe 3.

Parmi les réponses, il y avait 274 fiches de recueil de données remplies en version informatisée et 151 remplies en version papier (dont 47 envoyés par Messenger® et 104 par e-mail).

Sur les 425 fiches reçues, 9 n'ont pas été incluses dans les analyses du fait de l'âge du patient inférieur à 18 ans, tandis que 23 n'ont pas été incluses car elles n'ont pas été recueillies lors de la phase d'observation active. Au total, les résultats de 393 fiches de recueil de données ont été inclus dans les analyses. Le diagramme de flux est présenté en Figure 2.



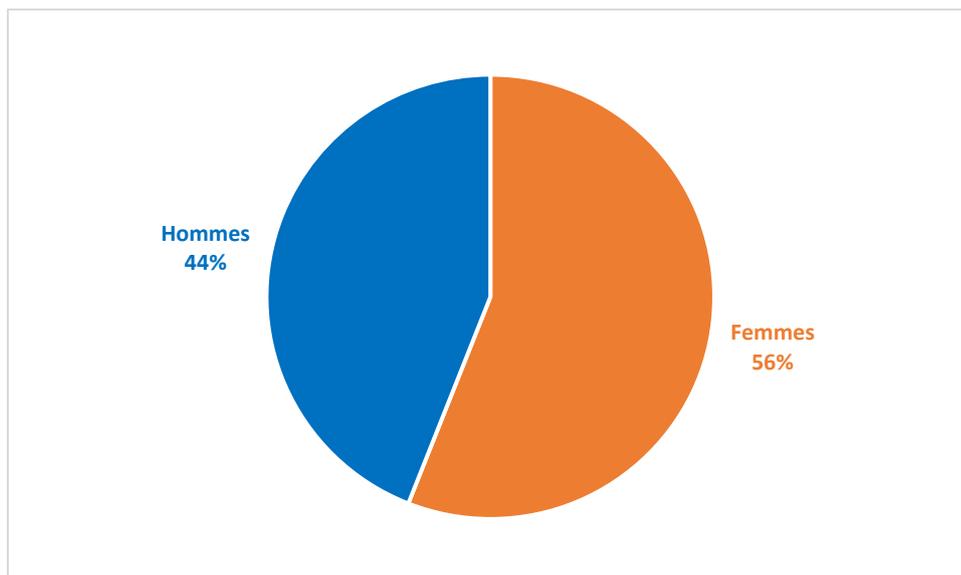
*Figure 2 - Diagramme de flux de l'étude AquIPP*

### 3.2.1 Statistiques descriptives

#### 3.2.1.1 Données socio-démographiques

##### 3.2.1.1.1 Sexe

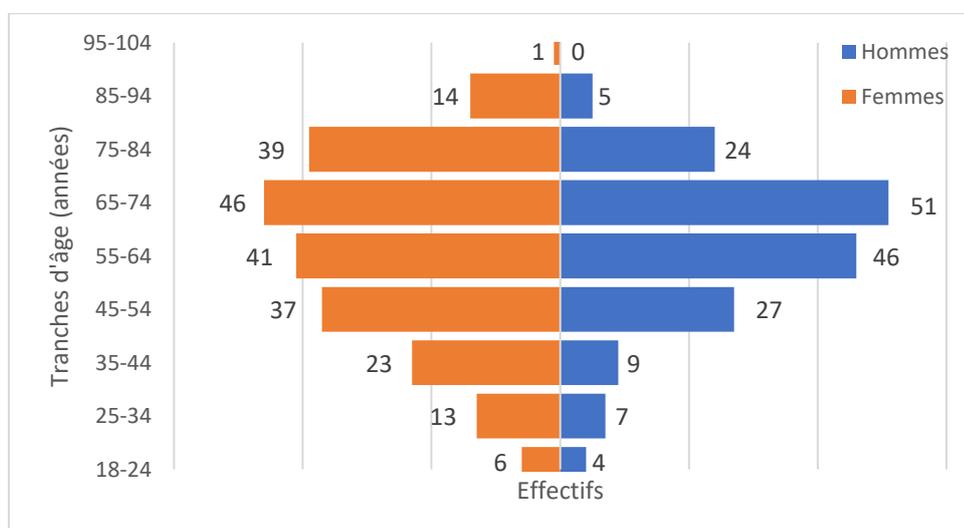
L'échantillon était constitué de 220 individus féminins (56% de l'effectif total) et de 173 individus masculins (44% de l'effectif total) (Figure 3).



*Figure 3 - Répartition en fonction du sexe. Etude AquIPP (n=393).*

### 3.2.1.1.2 Age

L'âge moyen des patients était de 60,9 ans, tandis que la médiane se situait à 62 ans. La répartition des patients (effectifs) par tranche d'âge est présentée en Figure 4.



*Figure 4 - Pyramide des âges. Etude AquIPP (n = 393).*

### 3.2.1.2 Données générales relatives à la prescription d'IPP

#### 3.2.1.2.1 Molécule prescrite

Les IPP les plus prescrits étaient l'ésoméprazole (n = 160 soit 41%) et l'oméprazole (n = 147 soit 37%), loin devant le pantoprazole (n = 41 soit 11%), le lansoprazole (n = 29 soit 7%) et le rabéprazole (n = 16 soit 4%) (Figure 5).

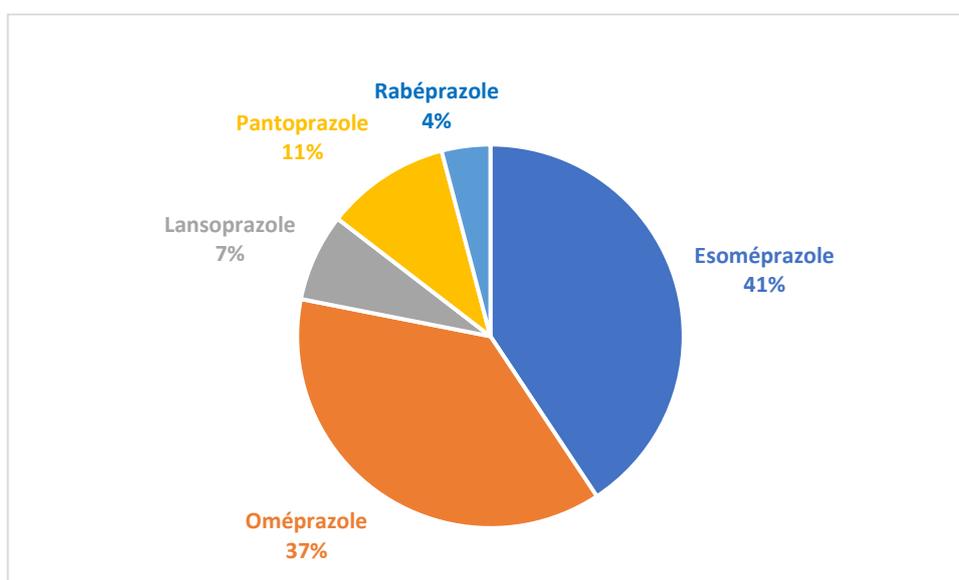


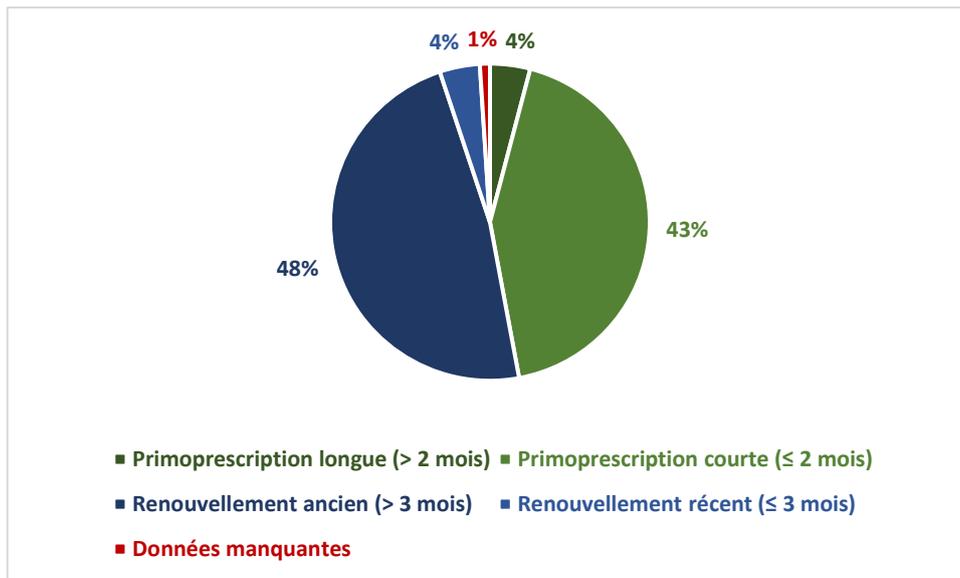
Figure 5 – Répartition en fonction du type d'IPP prescrit. Etude AquIPP (n = 393).

#### 3.2.1.2.2 Type de prescription et durée

Il y avait parmi les prescriptions d'IPP 185 primo-prescriptions (soit 47% de l'effectif total), 204 renouvellements (soit 52% de l'effectif total) et 4 données manquantes (soit 1% de l'effectif total).

Parmi les primo-prescriptions, on en distinguait 16 dites « longues » (prescrites pour une durée supérieure à 2 mois) et 169 dites « courtes » (prescrites pour une durée inférieure ou égale à 2 mois). Nous avons arbitrairement choisi cette limite de 2 mois pour englober les primo-prescriptions correspondant aux durées recommandées de traitement d'attaque ; la limite supérieure étant le traitement d'attaque d'un ulcère gastrique sans *Helicobacter pylori* censé durer 2 mois.

Parmi les renouvellements, 188 étaient dits « anciens » (pour lesquels la primo-prescription date d'il y a plus de 3 mois) et 16 étaient dits « récents » (pour lesquels la primo-prescription date d'il y a 3 mois ou moins). Ces résultats sont présentés en Figure 6.



*Figure 6 – Répartition en fonction du type et de la durée de prescription. Etude AquIPP (n = 393).*

### *3.2.1.2.3 Motif de prescription et conformité aux données de la littérature*

Parmi les motifs de prescription retrouvés dans les fiches de recueil de données, trois étaient particulièrement récurrents : le traitement du RGO sans lésion d'œsophagite, la prévention des complications gastro-duodénales dans le cas d'une prescription d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ainsi que la suspicion clinique (sans EOGD réalisée) de gastrite ou d'ulcère gastro-duodéal. Les motifs de prescription sont présentés dans le Tableau 2.

Motif de prescription	Effectifs (%)
Traitement du RGO sans EOGD réalisée ou bien avec EOGD normale (= sans œsophagite objectivée)	108 (27,48)
Prévention des complications gastro-duodénales dans le cas d'une prescription d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)	101 (25,70)
Suspicion clinique (sans EOGD réalisée) de gastrite ou d'ulcère gastro-duodéal	47 (11,96)
Dyspepsie fonctionnelle (pesanteur gastrique, ballonnements, éructations, etc.)	27 (6,87)
Prévention dans le cas d'une prescription au long-cours d'un antiagrégant plaquettaire	25 (6,36)
Traitement des manifestations atypiques du RGO (= manifestations ORL / pulmonaires : toux, asthme, dysphonie, pharyngite, etc.)	24 (6,11)
Traitement de l'œsophagite sur RGO, objectivée en EOGD	21 (5,34)
Traitement d'ulcère gastro-duodéal ou de gastrite objectivé(s) par EOGD	17 (4,33)
Traitement d'épreuve d'une douleur abdominale aiguë non typique d'ulcère	9 (2,29)
Eradication d' <i>Helicobacter pylori</i>	4 (1,02)
Hémorragie digestive non explorée ou en cours d'exploration	2 (0,51)
Prévention des complications gastro-duodénales dans le cas d'une coprescription corticoïdes + antiagrégant plaquettaire	1 (0,25)
Prévention des complications gastro-duodénales dans le cas d'une prescription d'un anticoagulant	1 (0,25)
Prévention des complications gastro-duodénales dans le cas d'une prescription d'un traitement par Bevacizumab	1 (0,25)
Prévention des complications gastro-duodénales dans un contexte d'antécédent d'ulcère	1 (0,25)
Antécédent d'anneau gastrique	1 (0,25)
Inconnue par le médecin	1 (0,25)
Halitose	1 (0,25)
Œsophagite radique	1 (0,25)
<b>TOTAL</b>	<b>393 (100)</b>

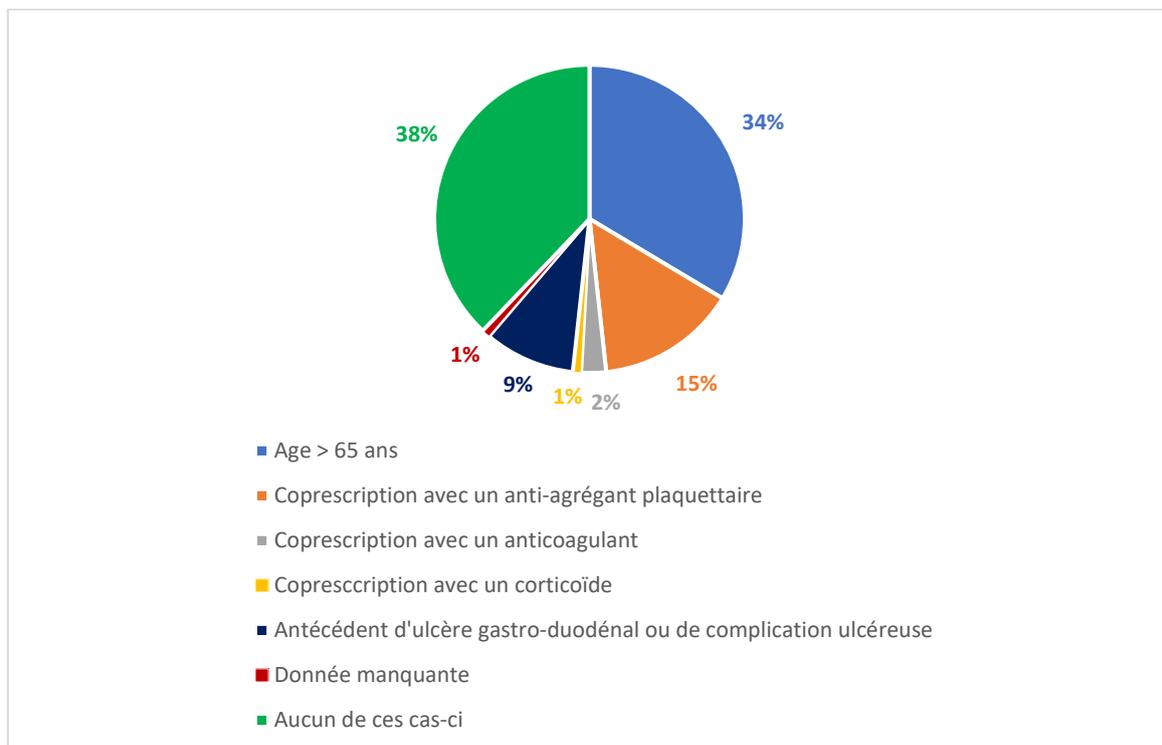
EOGD : Endoscopie oeso-gastro-duodénale ; RGO : Reflux gastro-œsophagien

*Tableau 2 – Motifs de prescription d'IPP. Etude AquIPP (n = 393).*

On constate à travers ces résultats que des lésions ont été observées à l'EOGD chez 38 patients parmi les 393 ayant reçu une prescription d'IPP, ce qui représente 9,7% des cas. Nous ne sommes pas en mesure d'estimer la proportion de patients ayant bénéficié d'une EOGD (que

son résultat soit normal ou non), car la question n'a pas été posée telle quelle dans la fiche de recueil de données.

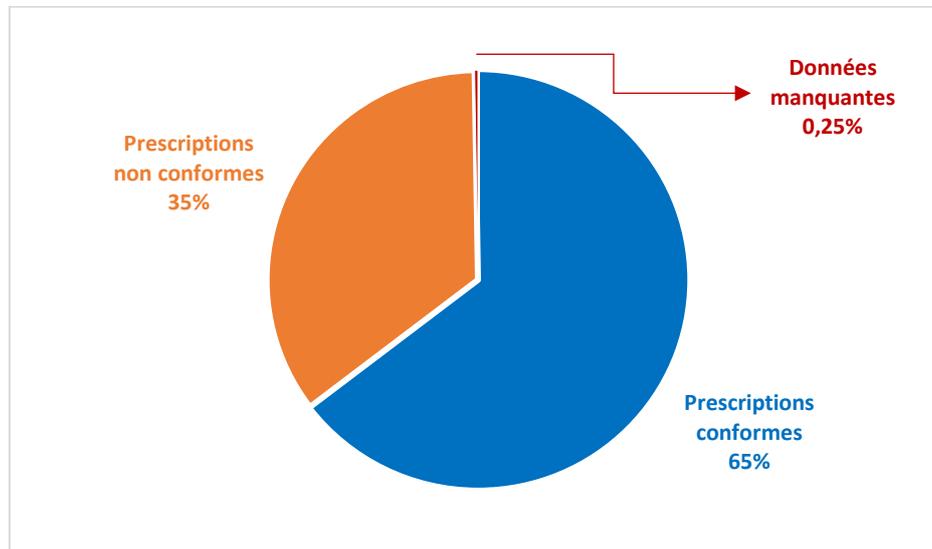
Parmi les prescriptions réalisées pour prévenir les complications gastro-duodénales dans le cas d'une prescription d'un AINS, on retrouvait plusieurs cas de figure justifiant cette prescription (certaines situations regroupent plusieurs justifications) (Figure 7). Le plus souvent, il s'agissait de patients de plus de 65 ans (39 cas soit 34%). On retrouvait 17 cas de coprescription avec un anti-agrégant plaquettaire (15% des cas), 11 cas d'antécédent d'ulcère gastro-duodéal ou de complication ulcéreuse (9% des cas), 3 cas de coprescription avec un anticoagulant (3% des cas), 1 cas de coprescription avec un corticoïde (1% des cas). Il n'y avait aucun de ces éléments dans 44 cas (38% des cas), correspondant à des prescriptions en dehors des recommandations HAS. Il y avait une donnée manquante.



*Figure 7 – Répartition des cas de figure en cas de prescription d'IPP dans un contexte de coprescription avec un AINS. Etude AquIPP (n = 101).*

Dans un premier temps, nous avons recherché pour chaque prescription d'IPP la présence ou non d'une indication conforme aux données de la littérature en médecine générale (sur la base de notre recherche bibliographique (cf. partie 2. Connaissances actuelles sur les IPP)). Ainsi, si l'on s'intéresse uniquement au motif de prescription, on retrouvait 254 prescriptions (65%) avec un motif de prescription conforme contre 138 prescriptions (35%)

avec un motif non conforme aux recommandations (à noter, la présence d'une donnée manquante) (Figure 8).



*Figure 8 – Proportion des prescriptions avec une indication non conforme aux recommandations. Etude AquIPP (n = 393).*

Voici la liste des prescriptions avec une indication non conforme aux recommandations (Tableau 3) :

Prescriptions avec une indication non conforme aux recommandations	Effectifs (%)
Prévention avec AINS (hormis les cas justifiés)	44 (31,88)
Dyspepsie fonctionnelle	27 (19,57)
Prévention des complications gastro-duodénales dans le cas d'une prescription au long-cours d'un antiagrégant plaquettaire	25 (18,12)
Traitement des manifestations atypiques du RGO	24 (17,39)
Traitement d'épreuve d'une douleur abdominale aiguë non typique d'ulcère	9 (6,52)
Prévention des complications gastro-duodénales dans un contexte d'antécédent d'ulcère	1 (0,72)
Prévention des complications gastro-duodénales dans le cas d'une coprescription corticoïdes + antiagrégant plaquettaire	1 (0,72)
Prévention des complications gastro-duodénales dans le cas d'une prescription d'un anticoagulant	1 (0,72)
Prévention des complications gastro-duodénales dans le cas d'une prescription d'un traitement par Bevacizumab	1 (0,72)
Antécédent d'anneau gastrique	1 (0,72)
Inconnue par le médecin	1 (0,72)
Halitose	1 (0,72)
Œsophagite radique	1 (0,72)
Donnée manquante	1 (0,72)
<b>TOTAL</b>	<b>138 (100)</b>

*Tableau 3 – Prescriptions avec une indication non conforme aux recommandations. Etude AquIPP (n = 138).*

Si l'on s'intéresse aux prescriptions avec des posologies et/ou des durées de prescription hors AMM mais avec des indications conformes aux recommandations, on retrouve les données suivantes (Tableau 4) :

Indication	Effectifs	Pourcentage (%)*
Suspicion clinique (sans EOGD réalisée) de gastrite ou d'ulcère gastro-duodéal	32	68
Traitement du RGO sans EOGD réalisée ou bien avec EOGD normale (= sans œsophagite objectivée)	30	28
Prévention des complications gastro-duodénales dans le cas d'une prescription d'un AINS, lorsque l'indication est justifiée	24	42
Traitement d'ulcère gastro-duodéal ou de gastrite objectivé(s) par EOGD	14	82
Eradication d' <i>Helicobacter Pylori</i>	1	25

\*Les pourcentages présentés correspondent à la proportion de prescriptions hors-AMM parmi la totalité des prescriptions de même indication

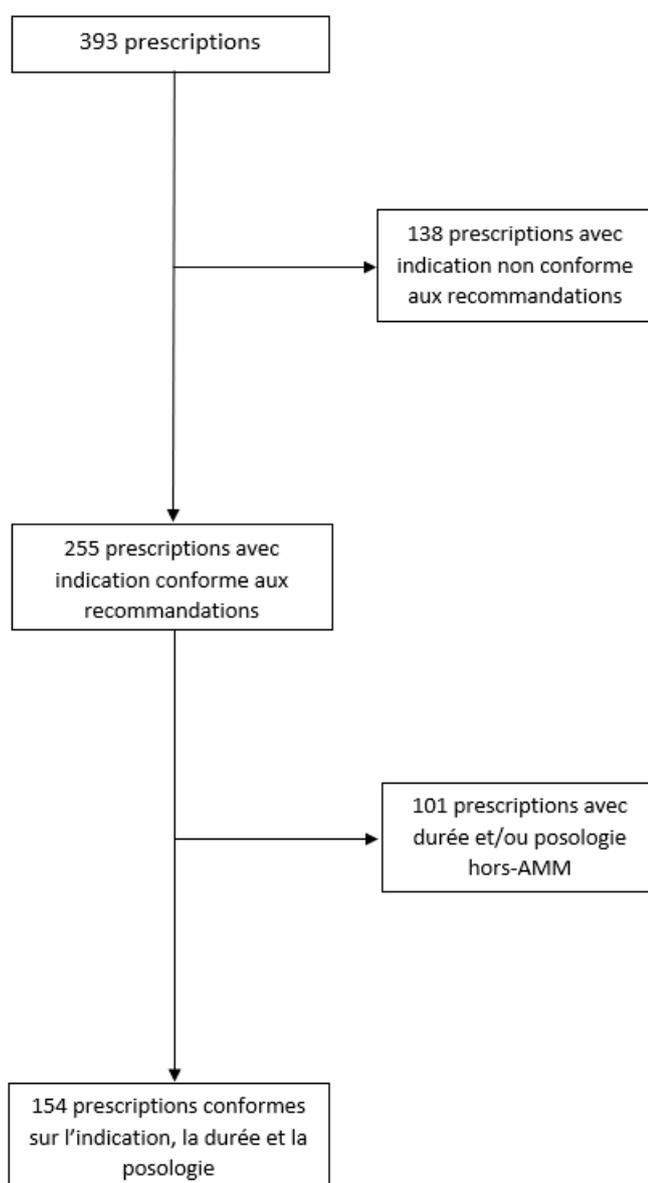
*Tableau 4 – Prescriptions d'IPP dans des indications conformes aux recommandations mais avec des posologies et/ou durées hors AMM. Etude AquIPP (n = 101).*

Nous avons repris les données de la littérature citées dans la partie Connaissances actuelles sur les IPP pour définir la conformité de la durée et de la posologie dans chacune des indications.

Pour le traitement d'une suspicion clinique de gastrite ou d'ulcère gastro-duodéal sans EOGD réalisée, nous avons jugé conforme la primo-prescription d'une pleine dose pour une durée de 4 semaines ; il n'est théoriquement pas censé y avoir de renouvellement une fois l'ulcère traité (sauf si autre diagnostic associé). Pour le traitement d'un ulcère gastro-duodéal ou d'une gastrite objectivé(s) par EOGD, le même traitement était considéré comme conforme. Pour le traitement du RGO sans œsophagite constatée, nous avons considéré comme conforme l'emploi d'une demi-dose pendant 4 semaines pour une primo-prescription ; et n'avons pas jugé la conformité d'un renouvellement puisque la dose minimale efficace s'impose et dépend de l'évolution de la symptomatologie du patient. Lorsque des lésions d'œsophagite associées au RGO étaient constatées en EOGD, nous n'avons pas jugé la conformité des prescriptions car la posologie varie en fonction du stade d'œsophagite pour la primo-prescription (information que nous n'avons pas), tandis que la règle de la dose minimale efficace est de mise en cas de renouvellement. Pour la prévention des complications gastro-duodénales en cas de prescription d'AINS associée, nous avons jugé non conforme une prescription ne se basant pas sur une demi-dose, tandis que la durée n'a pas été considérée comme un critère de conformité (car cela dépend de la durée de prescription de l'AINS). Pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*, était jugé

conforme l'emploi d'une double-dose (sauf pour l'ésoméprazole nécessitant une pleine dose) pour une durée de 10 ou 14 jours (la durée dépend du schéma thérapeutique utilisé).

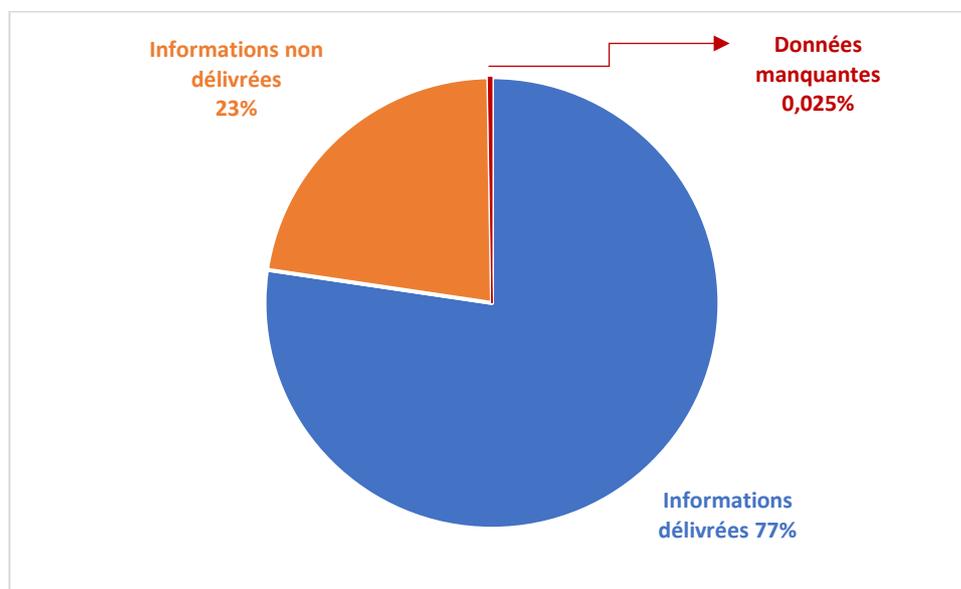
Ainsi, en combinant les données des deux tableaux précédents, on obtenait 138 prescriptions dont l'indication n'est pas conforme aux recommandations (ce qui représente 138/393 soit 35,1% des prescriptions totales). On retrouvait par ailleurs 101 prescriptions hors AMM du fait de la durée et/ou de la posologie prescrite (ce qui représente 101/393 soit 25,7% des prescriptions totales ou encore 101/255 soit 39,6% des prescriptions dont l'indication est conforme aux recommandations). Au total, 239 prescriptions parmi les 393 de notre étude n'étaient pas conformes aux données de la littérature du fait de leur indication et/ou posologie et/ou durée de prescription (ce qui représente 60,8%). Voici un schéma illustrant ces données :



*Figure 9 - Diagramme illustrant la conformité des prescriptions aux données de la littérature sur l'indication, la durée et la posologie*

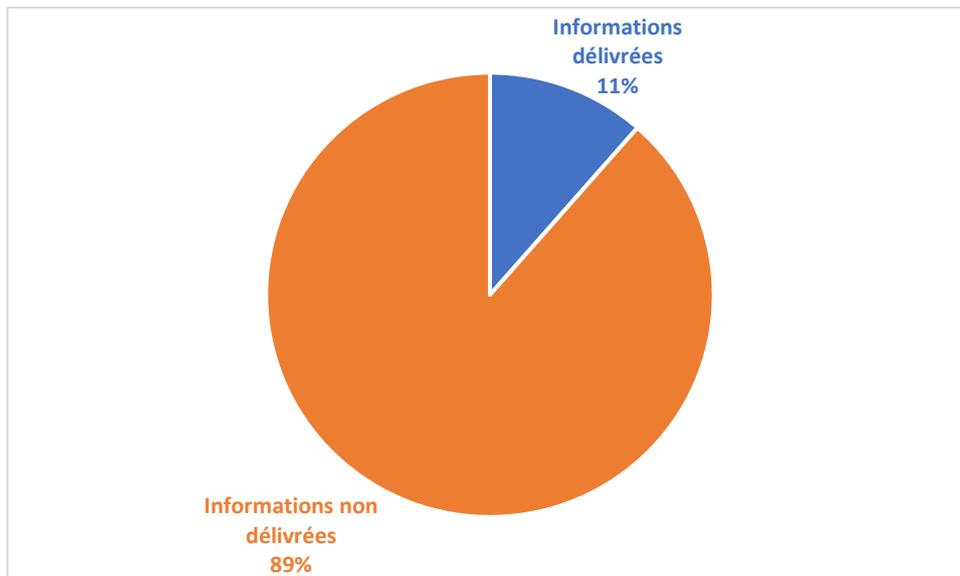
#### *3.2.1.2.4 Informations délivrées pendant la consultation*

Pendant la consultation, des informations sur les effets bénéfiques attendus étaient délivrées au patient pour la majorité des consultations (304 prescriptions soit 77% des cas), alors que ce n'était pas le cas pour 88 prescriptions (soit 23% des cas). A noter la présence d'une seule donnée manquante sur toutes les fiches de recueil de données remplies (Figure 9).



*Figure 10 – Répartition des informations sur les effets bénéfiques attendus. Etude AquIPP (n = 393).*

Concernant les effets indésirables potentiels, ils étaient annoncés au patient par les praticiens dans seulement 45 des 393 consultations, ce qui représente 11% des consultations. Il n'y avait pas de donnée manquante pour cette question (Figure 10).



*Figure 11 – Répartition des informations sur les effets indésirables potentiels. Étude AquIPP (n = 393).*

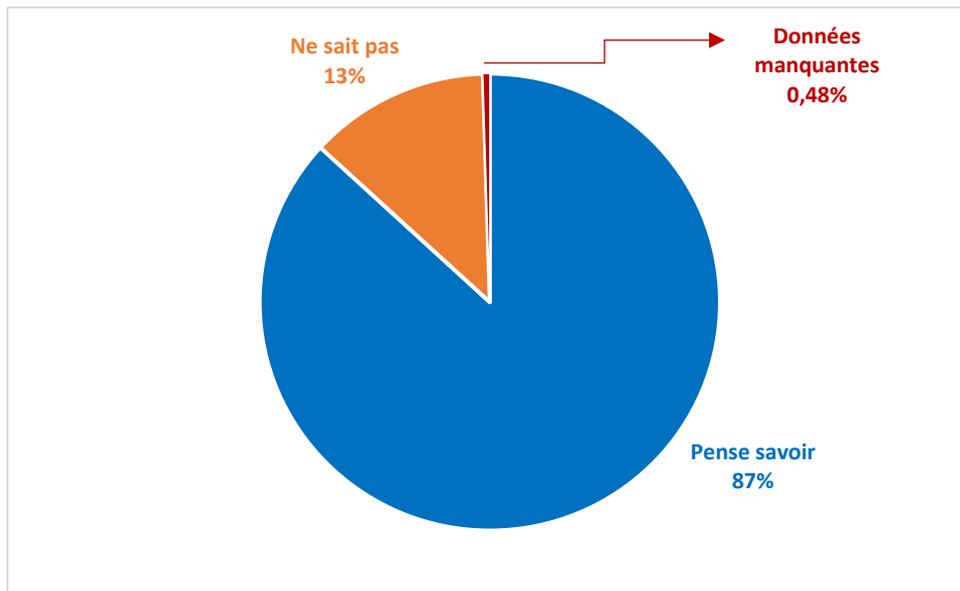
### 3.2.1.3 Données propres aux cas de renouvellement d'IPP

Comme décrit précédemment, parmi les 204 renouvellements d'IPP, 188 étaient dits « anciens » (pour lesquels la primo-prescription date d'il y a plus de 3 mois) et 16 étaient dits « récents » (pour lesquels la primo-prescription date d'il y a 3 mois ou moins).

Nous avons étudié plus en détails ces cas de renouvellements d'IPP.

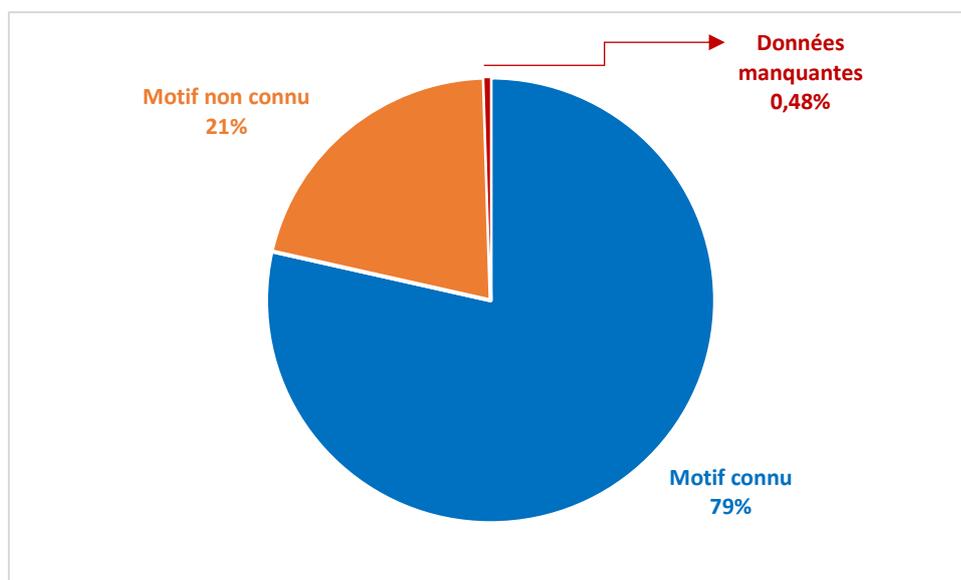
#### 3.2.1.3.1 Connaissance du motif de prescription par le patient

En cas de renouvellement du traitement par IPP, 178 patients (soit 87%) disaient connaître la raison pour laquelle ils prenaient ce médicament lorsqu'on leur posait la question, alors que 26 (soit 13%) annonçaient ne pas savoir (Figure 11).



*Figure 12 – Répartition de la connaissance du motif de prescription d'IPP annoncée par le patient, parmi les renouvellements. Etude AquIPP (n = 204).*

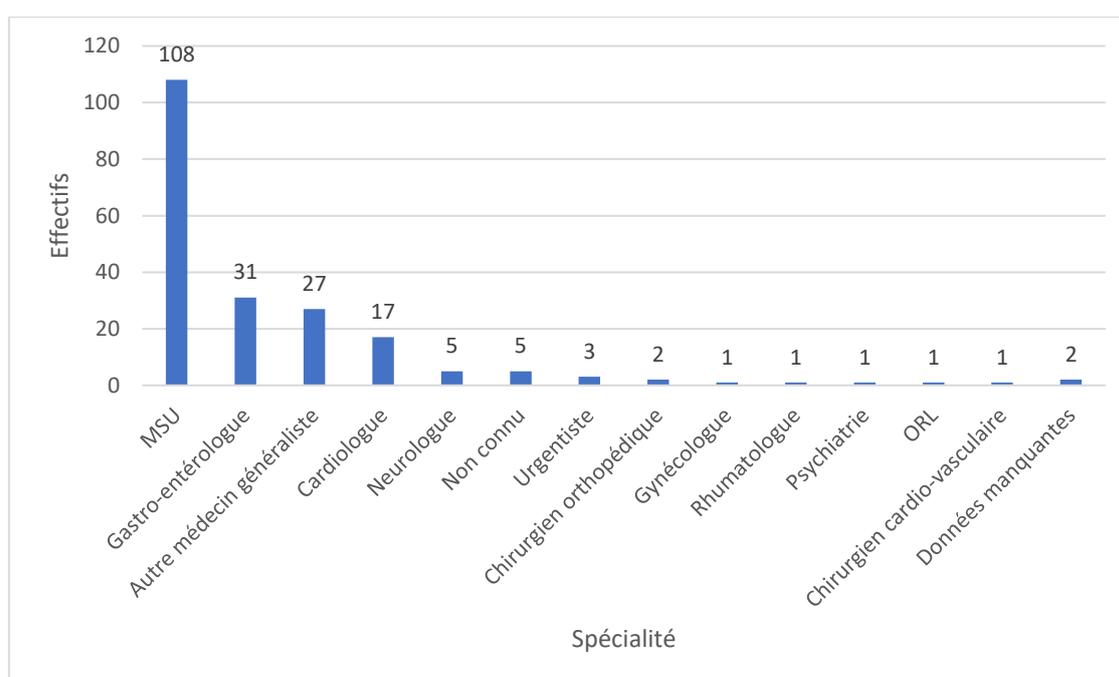
En confrontant le motif de prescription énoncé par le patient à la véritable indication établie par le médecin généraliste prescripteur, on retrouvait une concordance entre les deux pour 161 patients (soit 79% des cas). Autrement dit, 79% des patients ayant un renouvellement d'IPP connaissaient le véritable motif de prescription de celui-ci. En revanche, 43 patients (soit 21% des patients) ne connaissaient pas le véritable motif de prescription, soit parce qu'ils n'en avaient aucune idée (26 patients soit 13% des cas), soit parce qu'ils se trompaient sur le motif de prescription (17 patients soit 8% des cas) (Figure 12).



*Figure 13 – Répartition de la connaissance du véritable motif de prescription d’IPP par le patient, parmi les renouvellements. Etude AquIPP (n = 204).*

### 3.2.1.3.2 Spécialité du primo-prescripteur

Les renouvellements d’IPP retrouvés dans notre étude provenaient d’une multitude de primo-prescripteurs. Le plus souvent, le primo-prescripteur était le MSU renouvelant la prescription d’IPP lui-même (108 cas soit 53%). Les autres spécialités les plus représentées étaient les gastro-entérologues (31 cas soit 15%), les autres médecins généralistes (27 cas soit 13%) et les cardiologues (17 cas soit 8%). Les autres spécialités représentaient une part plus anecdotique. Au total, on retrouvait donc 135 primoprescripteurs médecins généralistes (soit 66% des cas). On retrouvait 2 données manquantes pour cette question (Figure 13).

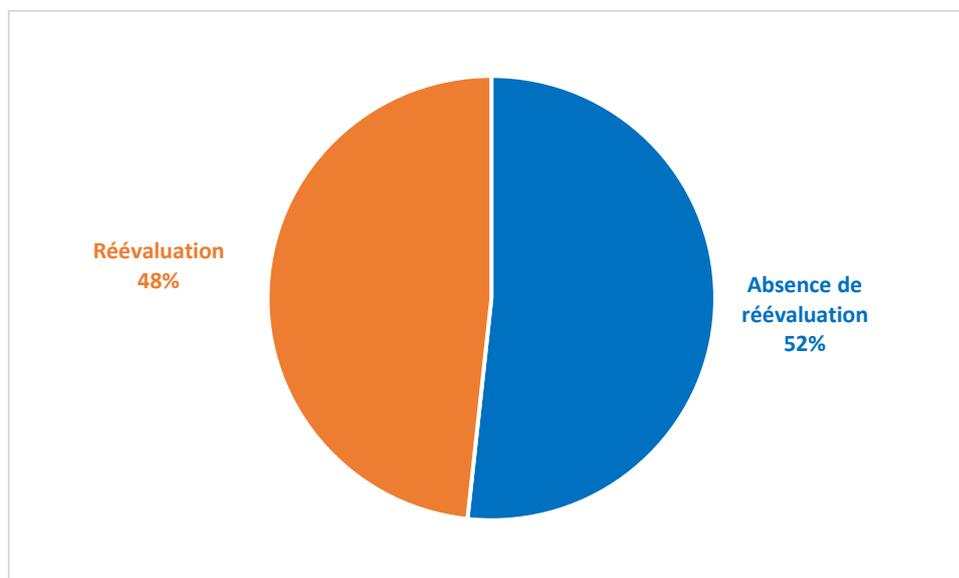


*Figure 14 – Distribution des types de spécialité du primo-prescripteur en cas de renouvellement d’IPP. Etude AquIPP (n = 204).*

### 3.2.1.3.3 Réévaluation de la prescription

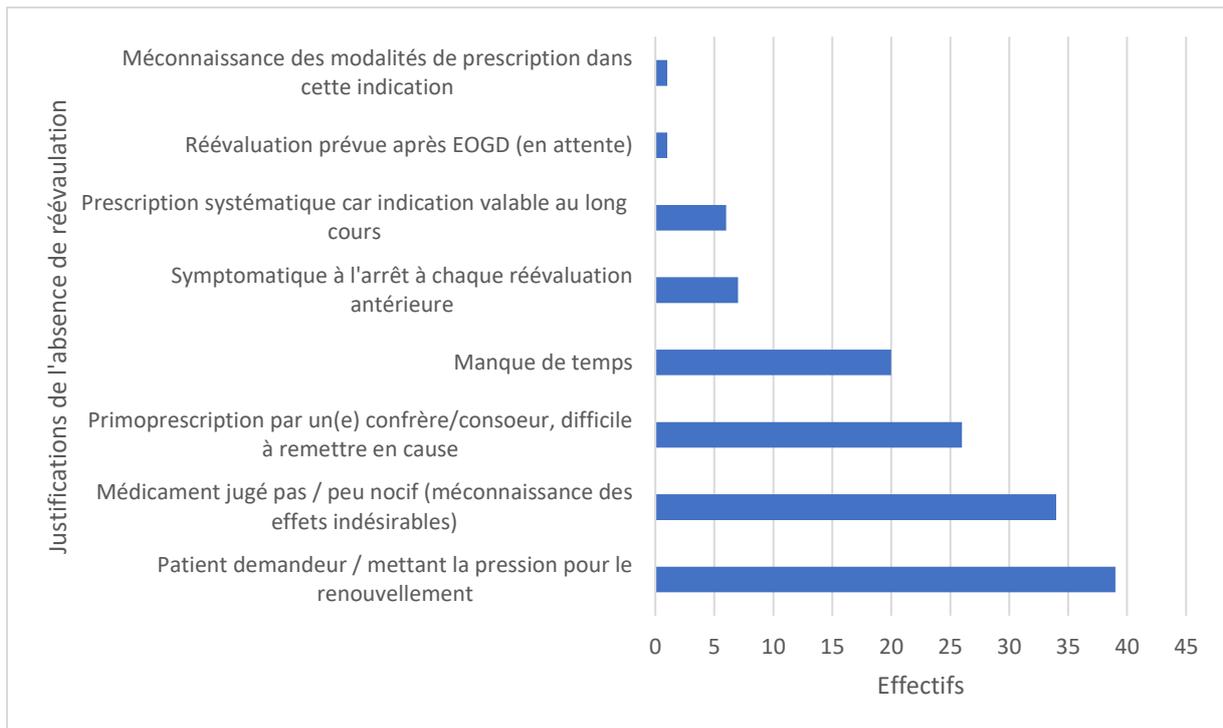
Pour déterminer la proportion de renouvellements d’IPP sans réévaluation de la part du MSU prescripteur, l’interne remplissant la fiche de recueil de données devait répondre à la question suivante par oui ou par non : « Avez-vous eu l’impression d’un « renouvellement

automatique » sans réévaluation de la part de votre maître de stage ? ». Parmi les 205 renouvellements, 106 (soit 52%) ont été jugés comme réalisés sans réévaluation, contre 99 (soit 48%) réalisés avec réévaluation (Figure 14).



*Figure 15 – Répartition de la réévaluation de la prescription d'IPP parmi les renouvellements. Etude AquIPP (n = 204).*

Parmi les renouvellements sans réévaluation, les MSU ont été interrogés sur les raisons invoquées justifiant l'absence de réévaluation. Certains MSU ont évoqué plusieurs justifications (Figure 15), dont les principales étaient : la pression mise par le patient pour obtenir son renouvellement (39 cas), la méconnaissance des effets indésirables (34 cas), la difficulté à remettre en cause une primo-prescription réalisée par un autre médecin (26 cas) et le manque de temps (20 cas).



*Figure 16 – Distribution des justifications invoquées par les MSU en cas de non réévaluation du renouvellement d'IPP. Etude AquIPP (n = 204).*

### 3.2.2 Analyses univariées

Même si ce n'était pas l'objectif principal de l'étude, nous avons réalisé des analyses univariées afin de tenter d'expliquer certains résultats de nos statistiques descriptives. Pour rappel, étaient considérés comme statistiquement significatif un résultat avec  $p < 0,05$  (le terme de « statistiquement significatif » est aussi à prendre avec précaution car l'étude AquIPP n'a pas été designée pour ces analyses univariées). Les tableaux de contingence se trouvent dans la partie Annexes.

#### 3.2.2.1 Informations délivrées et types de prescriptions

On pourrait penser que le type d'informations délivrées est différent selon qu'il s'agisse d'une primo-prescription ou d'un renouvellement d'IPP.

En effet, les informations sur les effets bénéfiques attendus étaient plus souvent délivrées lorsqu'il s'agissait de primo-prescriptions plutôt que de renouvellements, et ce de façon statistiquement significative ( $p < 0,001$  avec le test du Chi<sup>2</sup>) (cf. Annexe 4).

Il n'existait cependant pas d'association significative entre le type de prescription (primo-prescriptions et renouvellements) et l'information sur les effets indésirables potentiels, puisqu'on retrouve un  $p = 0,45$  avec le test du  $\text{Chi}^2$  (cf. [Annexe 5](#))

Nous nous sommes également demandé s'il pouvait y avoir une différence d'information selon que la prescription ait été introduite récemment ou non.

Les informations sur les effets bénéfiques attendus étaient davantage associées aux prescriptions récentes – regroupant les primo-prescriptions et les renouvellements récents – qu'aux renouvellements anciens ( $p < 0,001$  avec le test du  $\text{Chi}^2$ ) (cf. [Annexe 6](#)).

Nous n'avons pas retrouvé d'association statistiquement significative entre le type de prescriptions (récentes versus renouvellements ancien) et l'information délivrée sur les effets indésirables potentiels ( $p = 0,18$  avec le test du  $\text{Chi}^2$ ) (cf. [Annexe 7](#)).

### 3.2.2.2 Conformité du motif de prescription à la littérature et type de prescriptions

Les prescriptions récemment introduites (primo-prescriptions courtes, primo-prescriptions longues et renouvellements récents) étaient davantage associées à des indications non conformes aux recommandations par rapport aux renouvellements anciens ( $p = 0.028$  selon  $\text{Chi}^2$ ) (cf. [Annexe 8](#)).

En revanche, on ne retrouvait pas de différence statistique entre les primo-prescriptions (courtes et longues) et les renouvellements (récents et anciens) quant à la conformité de l'indication aux recommandations ( $p = 0.064$  selon  $\text{Chi}^2$ ), bien qu'une forte tendance se dessinait dans ce sens (cf. [Annexe 9](#)).

### 3.2.2.3 Statut du primo-prescripteur et connaissance de la véritable indication par le patient

Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre le statut du primo-prescripteur (qu'il soit médecin généraliste ou spécialiste) et la connaissance de la véritable indication de la prescription de l'IPP par le patient ( $p = 0.266$  selon  $\text{Chi}^2$ ) (cf. [Annexe 10](#)).

Cependant, les patients connaissaient davantage la véritable indication de prescription (et ce de façon statistiquement significative,  $p = 0,031$  selon Fisher) lorsque le primo-prescripteur était un gastro-entérologue plutôt qu'un autre médecin. (cf. [Annexe 11](#))

#### 3.2.2.4 Statut du primo-prescripteur et conformité du motif de prescription à la littérature

Il n'a pas été montré de différence statistiquement significative entre les primo-prescriptions des médecins généralistes comparées aux autres primo-prescripteurs vis-à-vis de la conformité de l'indication aux recommandations ( $p = 0,89$  selon  $\text{Chi}^2$ ) (cf. [Annexe 12](#)).

De façon identique, les primo-prescriptions des gastro-entérologues avaient un motif de prescription davantage conforme aux recommandations en comparaison avec celles des médecins généralistes ( $p = 0,003$  selon Fisher) (cf. [Annexe 13](#)).

En revanche, lorsque l'on comparait les primo-prescriptions faites par les médecins généralistes à celles faites par les spécialistes autres que les gastro-entérologues, on retrouvait des indications de prescription plus souvent conformes aux recommandations chez les médecins généralistes ( $p = 0,015$  selon  $\text{Chi}^2$ ) (cf. [Annexe 14](#)).

#### 3.2.2.5 Conformité du motif de prescription à la littérature et informations délivrées

Il n'existait pas d'association statistiquement significative entre la conformité du motif de prescription aux données de la littérature et l'information sur les effets bénéfiques attendus ( $p = 0,410$  selon  $\text{Chi}^2$ ) (cf. [Annexe 15](#)). De même, il n'existait pas d'association statistiquement significative entre la conformité du motif de prescription aux données de la littérature et l'information délivrée sur les effets indésirables potentiels des IPP ( $p = 0,327$  selon  $\text{Chi}^2$ ) (cf. [Annexe 16](#)).

Lorsque l'on réalisait la même analyse dans le sous-groupe des primo-prescriptions, on ne retrouvait pas d'association statistiquement significative entre la conformité de l'indication aux recommandations et l'information sur les effets bénéfiques attendus ( $p = 0,714$  selon  $\text{Chi}^2$ ) (cf. [Annexe 17](#)). Dans le même sous-groupe, il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre la conformité de l'indication aux recommandations et l'information sur les effets indésirables potentiels ( $p = 0,729$  selon  $\text{Chi}^2$ ) (cf. [Annexe 18](#)).

# 4 DISCUSSION

---

## 4.1 Principaux résultats

L'étude AquIPP a permis de réaliser un large recueil de données à propos des prescriptions d'IPP en médecine générale sur le territoire aquitain.

On retrouve un nombre important de prescriptions se situant en dehors du cadre posé par la littérature médicale sur le sujet, que ce soit du fait du motif, de la posologie ou de la durée de prescription. En outre, on met en évidence un important manque d'informations sur les effets indésirables potentiels envers les patients.

Par ailleurs, seulement la moitié environ des renouvellements sont réévalués dans notre étude, alors qu'approximativement un patient sur cinq ne connaît pas le motif de renouvellement de l'IPP.

Ces résultats sont intéressants puisqu'ils laissent supposer que la globalité des prescriptions d'IPP peuvent être améliorées si l'on aide les médecins généralistes à lever certains obstacles et freins menaçant la justesse de ces prescriptions.

## 4.2 Discussion de la méthodologie

### 4.2.1 Forces de l'étude

#### 4.2.1.1 Nature de l'étude

Le caractère transversal et la réalisation en temps réel du recueil des données constituent une force de l'étude. Ils permettent de s'affranchir du biais de mémorisation (présent lorsque le recueil de données se base sur la sollicitation de la mémoire), qui bien souvent constitue un biais de classement différentiel que l'on retrouve volontiers dans les études rétrospectives. Cela permet aussi de limiter le nombre de données manquantes puisque la fiche de recueil de données est remplie entièrement en présence du patient et du MSU.

#### 4.2.1.2 Recrutement des patients et recueil des données

La méthode originale du recrutement, réalisé par les internes de médecine générale en stage praticien de niveau 1 a permis d'obtenir un grand nombre de données en peu de temps. Le caractère obligatoire du recueil de données par les internes, contrairement aux thèses de l'Université de Bordeaux précédemment menées sur le même format et notamment l'étude AquinFS (73), a permis d'assurer un nombre d'inclusions important, aboutissant à des résultats statistiques intéressants. Les relances régulières des internes sur le groupe Facebook®, adaptées au rythme de recrutement, ont contribué à garantir l'objectif fixé de 5 fiches de recueil de données remplies par interne. De la même façon, l'information faite aux internes lors de la réunion de choix de stage, la possibilité d'être informé secondairement par Facebook ou par e-mail, la pluralité des supports de recueil de données (informatisé ou papier) ont permis d'accroître le nombre d'internes participant au recueil de données. En effet, nous avons obtenu les réponses de 100% des internes concernés.

A notre connaissance, notre étude fait partie des études françaises sur le sujet ayant inclus le plus de patients et celle ayant exploré le plus de dimensions relatives aux prescriptions d'IPP.

Le caractère multicentrique de l'étude, avec un nombre important de médecins généralistes impliqués dans l'étude, augmente la représentativité des résultats et donc la validité externe de l'étude.

Enfin, le remplissage de la fiche de recueil de données par une tierce personne indépendante (l'interne), et non par le MSU directement, a permis de limiter le biais de classement. En effet, le MSU aurait pu influencer ses réponses pour les tourner « à son avantage » s'il avait à répondre lui-même aux questions. Nous avons bien sûr précisé aux internes qu'il fallait dans la mesure du possible ne pas divulguer au MSU le contenu de la fiche, ni les réponses aux questions, afin que le recueil de données ait lieu en aveugle.

#### 4.2.1.3 Fiche de recueil de données

La fiche de recueil de données était composée principalement de questions fermées, avec des cases à cocher. Cela rend sa réalisation plus rapide et réduit le risque de données

manquantes. Par ailleurs, la version informatisée de la fiche a drastiquement limité le nombre de données manquantes, du fait de la nécessité absolue de répondre à toutes les questions avant de pouvoir la valider. Notre étude comprend un faible taux de données manquantes au regard du grand nombre de données récoltées, rendant ses résultats plus robustes.

## 4.2.2 Limites et biais de l'étude

### 4.2.2.1 Recrutement des patients et recueil des données

Le mode de recrutement des patients, bien qu'avantageux sous certains aspects, expose nos résultats au risque de biais de sélection. En effet, l'objectif de chaque interne participant étant de remplir 5 fiches de recueil de données, et les prescriptions d'IPP étant fréquentes en médecine générale, il est possible que les internes aient délibérément choisi les patients faisant l'objet d'un recueil de données.

D'autre part, les médecins généralistes prescripteurs dans cette étude étant des MSU, on peut penser que ces derniers soient plus au fait de la littérature scientifique sur le sujet des IPP, car plus enclins à la formation continue et à l'obtention de diplômes complémentaires (74) (75). En ce sens, notre échantillon perd sans doute en validité externe, puisqu'il n'est pas parfaitement représentatif des prescriptions de la globalité des médecins généralistes français. En outre, le MSU peut être amené à modifier sa façon de prescrire, se sachant observé par une tierce personne, et qui plus est un interne répondant à une étude visant à évaluer sa façon de prescrire. De plus, les internes sont enclins à connaître les dernières recommandations du fait de l'exigence théorique du concours des ECN (Epreuves Classantes Nationales), apportant une pression supplémentaire pour le MSU de concordance des prescriptions aux recommandations.

Dans le même ordre d'idée, la limitation de l'étude à un seul territoire de la France diminue la représentativité et l'extrapolation des résultats à toute la France, et donc sa validité externe.

### 4.2.2.2 Fiche de recueil de données

La fiche de recueil de données, bien qu'explorant un nombre important de paramètres de prescription d'IPP, manquait probablement de certaines informations importantes.

Notamment, la question de la réalisation ou non d'une EOGD et de son résultat manquait, alors qu'elle aurait pu être utile pour comprendre certaines prescriptions. C'est le cas par exemple lors de l'évaluation de la conformité des prescriptions d'IPP vis-à-vis de la posologie dans le cas d'une œsophagite constatée en EOGD (la posologie dépend du stade de l'œsophagite).

Par ailleurs, nous n'avons pas réalisé de contrôle qualité par vérifications indépendantes dans les dossiers de la véracité des données recueillies. Nous pouvons supposer que le recueil des données a été réalisé avec rigueur, par des internes sérieux en début d'internat. Nous pouvons espérer que le faible nombre de fiches à remplir par interne et la facilité d'accessibilité des données ont laissé peu de place à un remplissage expéditif et négligé de la fiche de recueil de données.

Enfin, même si ce mode de recueil de données est moins sujet aux biais qu'un questionnaire directement adressé au médecin faisant l'objet de l'enquête, il persiste un potentiel biais de classement du fait que le MSU se sache observé par l'interne voire même interrogé (ceci pouvant induire un biais de déclaration).

#### 4.2.2.3 Analyse des résultats

Prescrire un IPP de façon juste pour le patient et concordante avec les données de la littérature n'est pas chose facile en médecine générale. Il existe bon nombre de molécules, de posologies et d'indications possibles, ce qui laisse facilement place à la confusion lorsqu'il s'agit de prescrire. De plus, chaque situation clinique est différente, et beaucoup d'éléments de contexte ajoutent une difficulté supplémentaire au moment de rédiger l'ordonnance d'un patient.

Dans l'étude AquIPP, nous avons réalisé une analyse statistique des prescriptions d'IPP en médecine générale de façon relativement « brute » et « scolaire ». Cela donne certes un bon aperçu des points d'amélioration potentiels, mais tous ces résultats sont à nuancer car ils se heurtent à la réalité de la pratique d'un médecin généraliste qui doit s'adapter non sans difficulté à la situation de chaque patient (cf. partie [4.3 Discussion des résultats](#)).

## 4.3 Discussion des résultats

### 4.3.1 Statistiques descriptives

#### 4.3.1.1 Données socio-démographiques

Notre échantillon était constitué de 56% de femmes et de 44% d'hommes, pour un âge moyen de 60,9 ans et un âge médian de 62 ans.

L'ANSM a analysé les remboursements d'IPP de l'ensemble de la population française au cours de l'année 2015, via le Système National des Données de Santé (SNDS) (76). L'échantillon de l'étude comprend 15,8 millions de patients, parmi lesquels 56% de femmes et 44% d'hommes. L'âge moyen des remboursements d'IPP était de 49 ans.

L'étude AquIPP retrouve donc une proportion identique de femmes et d'hommes dans son échantillon, mais une moyenne d'âge plus élevée. Cette dernière donnée peut s'expliquer par le fait que la région Nouvelle-Aquitaine possède une part importante de sujets âgés au 1<sup>er</sup> janvier 2022 (31,7% de plus de 60 ans contre 27,1% sur l'ensemble de la France, et 12% de plus de 75 ans contre 9,8% sur l'ensemble de la France) (77) (78). Un biais de sélection, du fait du caractère non aléatoire du recrutement, peut également expliquer cette différence. Du fait de cette différence d'âge, notre étude AquIPP perd en validité externe, en lien avec la diminution de la représentativité des résultats vis-à-vis de la population générale.

#### 4.3.1.2 Données générales relatives à la prescription d'IPP

##### 4.3.1.2.1 *Molécule prescrite*

Les molécules les plus prescrites dans notre échantillon étaient l'ésoméprazole, l'oméprazole et le pantoprazole avec respectivement 41%, 37% et 11% des prescriptions. Nous retrouvons des données proches de celle de l'étude de l'ANSM qui recense les mêmes molécules en tête, avec respectivement 44%, 30% et 14% des prescriptions (76).

##### 4.3.1.2.2 *Type de prescription et durée*

Notre échantillon est composé à parts quasi égales de primo-prescriptions et de renouvellements. Cela permet de conserver une puissance statistique suffisamment satisfaisante pour tirer des conclusions robustes dans l'un ou l'autre des groupes. On retrouve toutefois une

grande majorité de primo-prescriptions courte et de renouvellements anciens. Cela est probablement davantage dû à la fréquence naturelle des prescriptions en médecine générale qu'à un biais de sélection. Il est cependant nécessaire de nuancer ces propos, en rappelant que les limites de 3 mois pour les renouvellements (aboutissant à un renouvellement ancien ou récent) et de 2 mois pour les primo-prescriptions (aboutissant à une primo-prescription longue ou courte) ont été choisies arbitrairement. Nous avons notamment choisi la borne de 2 mois pour englober les primo-prescriptions correspondant aux durées recommandées de traitement d'attaque ; la limite supérieure étant le traitement d'attaque d'un ulcère gastrique sans *Helicobacter pylori*, censé durer 2 mois. Cette catégorisation ne correspond donc pas forcément à une adéquation entre un diagnostic et une prescription adaptée. Mais cela nous a permis de nous faire rapidement une idée de la proportion de prescriptions semblant fortement inadéquates du fait de la durée de prescription, avec nécessité de réévaluer l'efficacité et l'utilité du traitement au long cours pour le patient.

#### *4.3.1.2.3 Motif de prescription et conformité aux données de la littérature*

Les motifs de prescription les plus fréquents au sein de l'étude AquIPP étaient le traitement du RGO sans œsophagite objectivée (27,48%), la prévention des complications gastro-duodénales dans le cas d'une prescription d'AINS (25,70%) et la suspicion clinique de gastrite ou d'ulcère gastro-duodéal (11,96%). A noter que nous avons inclus dans cette dernière indication les lésions gastro-duodénales survenues sous AINS (5 cas). Nous n'avons en effet pas posé la question (bien que cela aurait été intéressant pour statuer sur la fréquence d'association entre les deux entités) mais cette information était spontanément précisée dans certaines fiches de recueil de données. Nous n'avons pas fait de distinction car la fiche n'était pas conçue pour cela. Quoi qu'il en soit, le traitement est le même, que les lésions soient induites par un AINS ou non.

Nous retrouvons des résultats proches d'une des études françaises s'étant intéressée au sujet, ayant inclus 394 patients et retrouvant comme principales indications le traitement symptomatique du RGO (33%), la co-prescription avec un AINS (18%) et la dyspepsie fonctionnelle (12%) (66) .

Parmi ces motifs de prescriptions, 35% se trouvent en dehors des indications validées par la littérature dans notre étude. Comme nous l'avons vu dans la partie 2.5 Un véritable enjeu de prescription : justification de l'étude, cette proportion varie selon les études entre 17% et

79%. Il est difficile d'en tirer une conclusion fiable car notre résultat se trouve au sein de cette fourchette, bien que notre étude fasse partie de celles ayant l'échantillon le plus grand. Cela dit, il est clair que ce taux n'est pas anodin. Il est nécessaire d'améliorer les pratiques pour davantage prescrire en accord avec les données de la littérature scientifique.

Les principales indications non conformes aux recommandations dans notre étude sont les suivantes : cas non justifiés de co-prescriptions avec les AINS dans un but de prévention des complications gastro-duodénales (31,88%), dyspepsie fonctionnelle (19,57%), prévention des complications gastro-duodénales dans le cas d'une prescription au long cours d'un antiagrégant plaquettaire (18,12%), traitement des manifestations atypiques du RGO (17,39%). Les motifs de prescriptions se situant en dehors des recommandations HAS les plus fréquemment retrouvées dans les études françaises sont similaires : prévention des complications gastro-duodénales dans le cas d'une prescription au long cours d'un antiagrégant plaquettaire ( (63) (66) (79) (80), prévention des lésions gastro-duodénales dans le cas d'une co-prescription avec un AINS (65), dyspepsie fonctionnelle (66) ou encore pour des épigastralgies de cause indéterminée (65) . On comprend que la proportion de prescriptions hors recommandations du fait de l'indication est principalement portée par un spectre relativement étroit de motifs de prescriptions. Un changement des pratiques semble donc accessible si l'on informe correctement les médecins généralistes et les incite à prêter une importance particulière dans ces situations.

Dans notre étude, nous avons considéré les indications hors recommandations comme non conformes aux données de la science actuelle. Il est important de rappeler que les recommandations jugent des indications non pertinentes lorsque les études n'ont pas montré de bénéfice contre placebo, lorsque la balance bénéfice/risque globale est jugée défavorable à l'échelle des échantillons de patients étudiés ou encore selon l'avis consensuels de collègues de spécialistes à la lumière de données plus ou moins précises de la littérature. Chaque patient est un cas particulier et les recommandations donnent des lignes conductrices globales sans prendre en compte toutes les particularités de chaque malade ni le ressenti du médecin pouvant influencer sa propre prescription (expérience personnelle, discussion avec les pairs, techniques promotionnelles de l'industrie, avis de leaders d'opinion, etc.). Le caractère « hors-recommandation » est donc à prendre avec du recul. Cela dit, il semble nécessaire de modifier certaines habitudes de prescriptions lorsqu'elles semblent largement non justifiées du fait d'un niveau de preuve scientifique élevé. Les données statistiques de l'étude AquIPP montrent les tendances de prescription d'IPP par les médecins généralistes, mais aussi celles de certains

spécialistes à travers les renouvellements ; il s'agit d'une première étape d'évaluation des points possibles d'amélioration de prescription en médecine générale. Une étude s'intéressant uniquement aux patients qui n'ont jamais consulté de gastro-entérologue, et donc représentative de la patientèle uniquement prise en charge par les médecins généralistes, pourrait permettre d'analyser plus précisément la situation afin d'amorcer un changement des pratiques davantage centré autour du médecin généraliste. Ceci est d'autant plus vrai que dans notre étude, le primo-prescripteur était un médecin généraliste dans « seulement » 135 cas sur 204, soit 2/3 des cas.

A noter que nous retrouvons un taux de prescriptions injustifiées d'IPP lorsqu'il est co-prescrit avec un AINS dans 38% des cas, contrastant avec le taux de 80% mis en évidence dans l'étude de l'ANSM, bien plus important (76). Le taux de notre étude n'était déjà pas anodin, il pourrait être sous-estimé du fait d'un manque de puissance ou d'un biais de sélection. Il s'agit là également d'un point d'amélioration accessible et impactant en termes de santé publique.

Les prescriptions non conformes aux données de la littérature du fait de la durée ou de la posologie concernent 25,7% des prescriptions totales dans notre étude. Cette donnée est difficilement comparable aux données de la littérature, puisqu'aucune étude s'intéressant à ces données combinées n'a été retrouvée. Cette donnée est relativement élevée, mais compréhensible au vu du nombre d'indications, de molécules et de dosages d'IPP différents. Un référentiel clair et facilement accessible aux médecins généralistes pourrait aider à aboutir à des prescriptions plus proches des données de la littérature.

#### *4.3.1.2.4 Informations délivrées pendant la consultation*

La transmission d'informations au sujet des effets bénéfiques attendus concerne 77% des prescriptions. Cela semble satisfaisant, d'autant plus qu'en cas de renouvellement, ces informations ont pu avoir été données précédemment sans nécessité de les répéter si le MSU considère que le patient a bien enregistré l'information. La véritable proportion de patients informés sur les effets bénéfiques pourrait donc être plus élevée.

Les informations sur les effets indésirables potentiels ont été annoncées dans 11% des cas seulement. Une explication majeure est sans doute la faible proportion de médecins connaissant ces effets indésirables potentiels (27). Cela remet en question le consentement éclairé d'un patient, où l'estimation de la balance bénéfice-risque est alors erronée (et ce bien

souvent à l'insu du médecin généraliste prescripteur également). De l'information aux médecins généralistes à ce sujet semble souhaitable, dans un but d'optimisation des prescriptions.

Ces données n'ont pas été retrouvées dans d'autres études et ne nous permettent pas de les comparer.

#### *4.3.1.2.5 Données propres aux cas de renouvellement d'IPP*

Dans notre étude, 87% des patients pensent savoir le véritable motif de prescription, alors que 79% le connaissent vraiment. Il existe donc une faible proportion de patients se trompant sur le motif, et la grande majorité des patients savent pour quelle raison ils prennent l'IPP. Cette donnée est plutôt rassurante, permettant de relativiser quant à la possibilité de renouvellements qui n'ont pas lieu d'être puisque la plupart des indications des IPP sont basés sur des symptômes.

Les données retrouvées au sein de la littérature ayant étudié la proportion de patients qui connaissent le motif de prescription de l'IPP sont hétérogènes : une étude retrouve 38% (64), tandis que l'autre retrouve 74% (72). Notre étude ajoute donc une donnée qui tend à aller dans le sens de la seconde étude, avec un nombre de patients inclus plus de deux fois supérieur à ces deux études.

Cette faible proportion de patients ne connaissant pas l'indication de l'IPP reflète probablement la proportion de patients n'ayant pas les capacités cognitives ou ne souhaitant pas s'impliquer dans leur prise en charge et se remettant totalement aux mains de leur médecin généraliste, en qui ils ont confiance. On peut donc penser qu'il n'y a pas d'urgence à informer et agir pour modifier les pratiques dans ce domaine, car ces dernières semblent déjà satisfaisantes. En revanche, il est nécessaire d'identifier les patients ne connaissant pas l'indication de l'IPP afin de réévaluer régulièrement leurs symptômes, puisque la démarche de réévaluation ne sera pas spontanément initiée par ces malades.

Près d'un renouvellement sur deux (48%) n'est pas réévalué dans notre étude, ce qui paraît beaucoup en regard du nombre important de prescriptions non conformes aux données de la littérature. Nous avons donc trouvé un taux proche de 39%, qui correspond à la proportion retrouvée par une étude française s'étant intéressée à cette problématique (70).

Parmi les raisons invoquées par les MSU pour justifier l'absence de réévaluation dans l'étude AquIPP, certaines avaient déjà été mises en évidence dans la littérature via des thèses

d'exercice : la pression du patient, la méconnaissance des effets indésirables, la difficulté à remettre en cause une primo-prescription réalisée par un(e) confrère/consœur ou encore le manque de temps (70) (71). Ces raisons majoritaires ne semblent pas fondées sur des justifications médicales mais plutôt liées à de la négligence ou à des adaptations de comportement à un contexte difficile (qui font partie de la difficulté de l'exercice de la médecine générale). En revanche, nous avons mis en évidence d'autres raisons invoquées, telles que l'arrêt de la réévaluation systématique du fait de la persistance de symptômes à chaque tentative d'arrêt antérieure, la prescription systématique car indiquée au long cours ou encore l'attente d'une EOGD pour réaliser la réévaluation. Ces dernières raisons, qui sont certes considérées comme des cas d'absence de réévaluation dans nos statistiques, traduisent toutefois une prise de position réfléchie et non une négligence dans la nécessité de réévaluer un traitement prescrit au long cours. On peut donc penser que le taux d'absence de réévaluation alors qu'une réévaluation aurait été nécessaire est surestimé dans notre étude.

#### 4.3.2 Analyses univariées

Bien qu'elles ne constituent qu'un critère de jugement secondaire, les analyses univariées mettent en avant quelques tendances statistiques intéressantes. Nous devons toutefois préciser que l'étude AquIPP n'a pas été conçue pour cela, et que nos variables intégrées dans nos analyses univariées n'ayant pas été annoncées *a priori*, ces résultats sont sujets au biais des comparaisons multiples (bien que nous ayons choisi de comparer des variables pertinentes cliniquement).

Tout d'abord, les informations sur les effets bénéfiques attendus sont plus souvent délivrées lorsqu'il s'agit de primo-prescriptions plutôt que de renouvellements. Dans le même ordre d'idée, les informations sur les effets bénéfiques attendus sont davantage associées aux prescriptions récentes – regroupant les primo-prescriptions et les renouvellements récents – qu'aux renouvellements anciens. Il paraît intuitif que le médecin informe le patient essentiellement lors de la primo-prescription et des premiers renouvellements, et le fasse de moins en moins au fil des renouvellements. Bien qu'il semble naturel de ne pas le faire, le fait d'informer sur les effets bénéfiques attendus au moment des renouvellements plus tardifs est néanmoins une façon indirecte de réévaluer les symptômes.

On ne retrouve pas cette corrélation pour l'information sur les effets indésirables potentiels. Ceci peut être simplement liée à la méconnaissance des effets indésirables par la majorité des médecins généralistes, comme nous l'avons vu précédemment.

Les prescriptions récemment introduites (primo-prescriptions courtes, primo-prescriptions longues et renouvellements récents) sont davantage associées à des indications non conformes aux recommandations par rapport aux renouvellements anciens. Ceci peut être expliqué par le fait que lors des renouvellements qui se prolongent, les prescriptions sont davantage réévaluées et donc statistiquement plus enclines à être jugées non pertinentes puis arrêtées. Une autre explication possible est que les primo-prescriptions dont les renouvellements se prolongent peu dans le temps concernent un plus grand nombre de motifs de prescription, constituant une source d'erreur potentielle plus grande. De plus, il semble plus facile d'apporter une réponse thérapeutique médicamenteuse « facile à prescrire » (telle qu'un IPP) en réponse à des symptômes évoluant depuis peu de temps, plutôt que de considérer des alternatives thérapeutiques non médicamenteuses.

Les patients connaissent davantage la véritable indication de prescription lorsque le primo-prescripteur est un gastro-entérologue plutôt qu'un autre médecin. On peut aisément comprendre qu'un patient consultant un spécialiste pour une pathologie retienne davantage les informations, et notamment la raison pour laquelle lui a été introduit l'IPP (et ce d'autant plus si le gastro-entérologue a réalisé une EOGD). D'autre part, les médecins généralistes prennent en charge les symptômes non spécifiques sans énoncer de diagnostic précis plus longtemps, sans avoir recours au gastro-entérologue.

Les primo-prescriptions des gastro-entérologues présentent une indication davantage conforme aux données de la littérature en comparaison avec celles des médecins généralistes. Ce n'est pas non plus étonnant puisque les gastro-entérologues sont spécialistes en la matière. Les primo-prescriptions des médecins généralistes sont quant à elles davantage conformes aux données de la littérature vis-à-vis de l'indication, comparées aux primo-prescriptions introduites par des spécialistes autres que les gastro-entérologues. Or nous l'avons vu précédemment, l'un des freins à réévaluer et donc remettre en question un renouvellement d'IPP est la présence d'une primo-prescription réalisée par un(e) confrère/consœur. C'est donc potentiellement une source de renouvellements non justifiés si la primo-prescription n'est pas

faite par un médecin généraliste ni un gastro-entérologue ; il serait judicieux d'accorder une attention particulière lors du renouvellement de ce type de prescription.

## **4.4 Impact, axes d'amélioration et perspectives**

### **4.4.1 Promouvoir et développer la formation en recherche clinique en médecine générale**

Le modèle de l'étude AquIPP, comme celui des études précédemment réalisées avec la même méthodologie, tend à se développer au sein de la faculté de médecine de Bordeaux. En effet, un travail de thèse d'exercice est mis à l'honneur chaque semestre, avec un recueil de données exclusivement réalisé par les internes de médecine générale en stage praticien de niveau 1. Depuis l'étude AquINFS (73), au sein de laquelle le taux de participation a été jugé trop faible, ce type de recueil a été rendu obligatoire au sein du cursus des internes de médecine générale. Outre l'augmentation d'inclusions de patients, cette méthodologie permet un recueil rapide, efficace, proche de la réalité car réalisé en situation réelle, permettant une analyse directe des comportements avec moins de biais que via des questionnaires remplis de façon indirecte comme il est souvent coutume. Cela semble particulièrement adapté pour les études centrées patient autour des prescriptions de traitements et d'examens complémentaires. Ce type de travail sera poursuivi chaque semestre au sein de la faculté de médecine de Bordeaux, avec possiblement de nouveaux champs d'exploration à venir autre que des prescriptions. On pourrait imaginer un travail à réaliser par chaque interne en stage praticien de niveau 2 pour évaluer leur propre pratique ou encore un travail visant à recueillir le ressenti du patient après chaque consultation.

De plus, cela permet d'initier la quasi-totalité des internes de médecine générale à la recherche clinique.

La recherche est peu inculquée au sein du cursus, comme en témoigne une étude réalisée par l'InterSyndicale Nationale Autonome Représentative des Internes de Médecine Générale (ISNAR-IMG): en moyenne, 12,3% des internes de médecine générale sont sensibilisés au recueil de données en cabinet et 12,8% ont participé à des travaux de recherche en médecine générale (que ce soit pour leur travail de thèse ou pour une autre étude) (81). Ces résultats varient beaucoup en fonction des villes, avec des écarts d'au moins 25% entre la ville la plus performante et la ville la moins performante.

Le développement de cette discipline apparaît comme un outil crucial pour améliorer les pratiques des médecins généralistes. L'incorporer comme une obligation au sein du cursus d'un

interne de médecine générale, puis secondairement la faire rentrer dans les mœurs, permettrait de rendre la recherche clinique plus accessible car déjà pratiquée, et inciter les futurs médecins généralistes à conduire d'autres études pendant leur carrière.

#### 4.4.2 Améliorer les pratiques relatives aux prescriptions d'IPP

Ainsi, l'étude AquIPP a permis de mettre en évidence les points d'amélioration potentiels de prescription d'IPP :

- s'assurer que l'indication est justifiée et ce particulièrement dans les cas fréquemment retrouvés de prescriptions hors recommandation du fait du motif de prescription ;
- prêter une attention particulière à la posologie et la durée de prescription, car la multitude d'indications, de dosages et de posologies mène facilement à la confusion ;
- informer les patients au sujet des effets indésirables potentiels voire les traquer pour les patients consommateurs d'IPP au long cours ;
- penser à réévaluer régulièrement la pertinence du renouvellement (et ce d'autant plus si la primo-prescription émerge d'un spécialiste non gastro-entérologue), car la plupart des situations de non réévaluation ne se fondent pas sur un raisonnement médical mais sont plutôt liées à de la négligence ou à des adaptations de comportement à un contexte difficile à gérer ;
- ne pas hésiter à rappeler aux patients les effets bénéfiques attendus de la prise de l'IPP au long cours, pour les inciter à les rendre acteurs de leur santé et pour permettre une réévaluation indirecte de l'efficacité du traitement.

Les points d'améliorations étant désormais connus, grâce aux études préalablement menées et à l'étude AquIPP, il est nécessaire de mettre en œuvre les outils pouvant permettre aux médecins généralistes d'améliorer leur pratique.

La première étape indispensable est d'informer les praticiens sur ces données, pour leur permettre de connaître ces points d'améliorations et de tenter de les corriger spontanément. Ceci peut passer par la publication des données dans des revues de médecine générale indépendantes de l'industrie pharmaceutique, par des présentations en congrès ou autres événements de formation continue, par des communications de l'ARS ou de l'Assurance Maladie voire par l'enseignement auprès des internes de médecine générale.

Mettre à jour recommandations de la HAS, qui n'ont pas été officiellement remises à jour depuis 2011 (et bien qu'elles n'aient pas beaucoup changé), pourrait relancer l'actualité autour des IPP

et amener les médecins généralistes à se former davantage sur le sujet. Publier une fiche mémo remise à jour sur le type de posologie et de durée recommandé pour chaque indication serait à l'évidence un bon outil afin que chaque médecin généraliste puisse se retrouver facilement dans cette « jungle gastro-entérologique ».

Une étude de type avant/après pourrait être intéressante pour juger l'impact de ce type d'actions de santé publique.

Pour inciter les médecins généralistes à modifier leur pratique, il pourrait être intéressant d'élargir les mesures introduites dans la Rémunération sur Objectif de Santé Publique (ROSP) relatives aux IPP. Actuellement, n'y figurent que les prescriptions d'IPP en association aux AINS (1). Ceci dit, ce moyen incitatif est discutable car il induit des prescriptions qui ne sont pas toujours justifiées par une conviction scientifique mais plutôt par une motivation pécuniaire.

## 5 CONCLUSION

---

L'étude AquIPP avait pour but de réaliser un état des lieux des prescriptions d'IPP en médecine générale sur le territoire aquitain.

Le résultat phare de l'étude est la proportion relativement élevée de prescriptions non conformes aux données de la littérature du fait de l'indication, de la posologie et/ou de la durée, symbole du progrès qu'il reste à accomplir en termes d'optimisation de prescriptions. D'autres données sont intéressantes à noter afin d'améliorer les pratiques, comme le manque d'informations apportées au patient sur les effets bénéfiques attendus ou encore le manque de réévaluation des renouvellements.

A la lumière des résultats des études sur les effets indésirables associés aux IPP et des études mettant en exergue l'imperfection des prescriptions d'IPP en médecine générale, il semble primordial, tant pour la santé des patients que pour les comptes financiers de l'Assurance Maladie, de modifier et d'optimiser les pratiques.

L'exercice de la médecine générale est complet et périlleux. Il est nécessaire de rappeler qu'il n'est pas aisé de se tenir informé en permanence de l'évolution des connaissances en médecine, et que les recommandations ne sont qu'un guide de conduites à tenir et non un référentiel ultime sachant tenir compte des réalités du terrain. Ainsi, développer des outils d'information et d'aide à la modification des pratiques pour les médecins généralistes et autres spécialistes prescripteurs pourrait permettre d'aboutir à des prescriptions plus justes d'IPP, afin d'améliorer la prise en charge médicale des patients.

Enfin, notre étude a de nouveau permis de mettre en avant cette méthodologie originale de recueil de données réalisée par les internes en stage praticien de niveau 1, via deux atouts : la promotion de la recherche au sein des internes de médecine générale et la récolte efficace de données de santé en situation réelle. Le caractère obligatoire du recueil de données pour la validation de la phase socle du DES a montré son efficacité, et pourra être reconduite pour les études à venir basées sur le même modèle.

## 6 BIBLIOGRAPHIE

---

1. HAS (Haute autorité de santé). Commission de la transparence. Rapport d'évaluation des inhibiteurs de la pompe à protons (spécialités et génériques) [Internet]. 2020 [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport\\_reevaluation\\_ipp\\_avisdef\\_cteval493.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf)
2. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques Les ventes d'anti-acides et d'anti-ulcéreux depuis vingt ans : des substitutions en faveur des médicaments les plus récents [Internet]. [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/etudes-et-resultats/les-ventes-danti-acides-et-danti-ulcereux-depuis-vingt-ans-des>
3. Roche VF. The chemically elegant proton pump inhibitors. Am J Pharm Educ. 15 oct 2006;70(5):101.
4. Chauzit E. Cibles thérapeutiques [Internet]. [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: [http://docplayer.fr/docs-images/44/23201869/images/page\\_15.jpg](http://docplayer.fr/docs-images/44/23201869/images/page_15.jpg)
5. Guérin MJ. Quel est le moment optimal pour administrer les IPP ? Pharmactuel. Quand administrer l'IPP. 2003;36(1):48-49.
6. ANSM. Inexium 10mg - Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0228320.htm>
7. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. [Internet]. 2014 [cité 27 janv 2022]. Disponible sur: [https://uspo.fr/wp-content/uploads/2014/06/ANSM\\_Analyse-Ventes-Medicaments\\_2013.pdf](https://uspo.fr/wp-content/uploads/2014/06/ANSM_Analyse-Ventes-Medicaments_2013.pdf)
8. ANSM. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Etude observationnelle à partir du SNDS, France, 2015. [Internet]. Décembre 2018. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2020/04/EPI-PHARE\\_2018\\_utilisation\\_IPP.pdf](https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2020/04/EPI-PHARE_2018_utilisation_IPP.pdf)
9. Ameli. Propositions de l'Assurance maladie pour 2020. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses[Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/sites/default/files/rapport-charges-et-produits-2020.pdf>
10. Ameli. Propositions de l'Assurance maladie pour 2021. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses[Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: [https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2020-07\\_rapport-propositions-pour-2021\\_assurance-maladie\\_1.pdf](https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2020-07_rapport-propositions-pour-2021_assurance-maladie_1.pdf)11. Charles et al. - 2007 - COMITE DE VALIDATION.pdf.
11. Afssaps. Recommandations de bonne pratique. Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. - 2007.

12. HAS. Bon usage du médicament. Les inhibiteurs de la pompe à protons. ipp\_adulte\_juin\_2009.pdf [Internet]. 2009 [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp\\_adulte\\_juin\\_2009.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf)
13. Gisbert JP, Calvet X. Review article: Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther. 15 oct 2009;30(8):791-815.
14. Hu ZH, Shi AM, Hu DM, Bao JJ. Efficacy of proton pump inhibitors for patients with duodenal ulcers: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc. févr 2017;23(1):11-9.
15. Goh KL, Navaratnam P, Peh SC, Wong NW, Chuah SY, Rahman NA, et al. Helicobacter pylori eradication with short-term therapy leads to duodenal ulcer healing without the need for continued acid suppression therapy. Eur J Gastroenterol Hepatol. mai 1996;8(5):421-3.
16. Marzio L, Cellini L, Angelucci D. Triple therapy for 7 days vs. triple therapy for 7 days plus omeprazole for 21 days in treatment of active duodenal ulcer with Helicobacter pylori infection. A double blind placebo controlled trial. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. janv 2003;35(1):20-3.
17. Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? Aliment Pharmacol Ther. 1 avr 2005;21(7):795-804.
18. HAS. Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte. [Internet]. Mai 2017 [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter\\_fiche\\_pertinence\\_traitement.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf)
19. HAS. Commission de la transparence Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 3 mars 2000 (JO du 11/03/00 ) pour PARIET 10 mg et arrêté du 15 septembre 1999 (JO du 23/09/99) pour PARIET 20 mg [Internet]. 2004 [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct031700.pdf>
20. Coughlan JL, Gibson PG, Henry RL. Medical treatment for reflux oesophagitis does not consistently improve asthma control: a systematic review. Thorax. mars 2001;56(3):198-204.
21. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JP, Wo JM, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Gastroenterol. nov 2006;101(11):2646-54.
22. Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJPM, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. Gut. juill 2014;63(7):1185-93.
23. Macaigne G. FMC-HGE. Effets secondaires des IPP au long cours [Internet] [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/effets-secondaires-des-ipp-au-long-cours/>
24. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. N Engl J Med. 11 nov 2010;363(20):1909-17.

25. Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, Katelaris PH, Lanas A, Veldhuyzen van Zanten S, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart Br Card Soc.* mai 2011;97(10):797-802.
26. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Pantoprazole to Prevent Gastroduodenal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* août 2019;157(2):403-412.e5.
27. Rudelle K, Laroche ML. Connaissances et attitudes des médecins généralistes à l'égard des effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons. *Therapies.* mai 2020;75(3):253-60.
28. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf.* avr 2014;37(4):201-11.
29. Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, Jappar D, Korvick J. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *The Oncologist.* 2012;17(4):550-4.
30. Farhat N, Fortin Y, Haddad N, Birkett N, Mattison DR, Momoli F, et al. Systematic review and meta-analysis of adverse cardiovascular events associated with proton pump inhibitors used alone or in combination with antiplatelet agents. *Crit Rev Toxicol.* mars 2019;49(3):215-61.
31. Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, Huang WQ. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012 - 2016). *BMC Cardiovasc Disord.* 5 janv 2017;17(1):3.
32. Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, Loke YK. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: meta-analysis. *Int J Cardiol.* 10 août 2013;167(3):965-74.
33. Serbin MA, Guzauskas GF, Veenstra DL. Clopidogrel-Proton Pump Inhibitor Drug-Drug Interaction and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among PCI-Treated ACS Patients: A Meta-analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* août 2016;22(8):939-47.
34. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* juill 2012;107(7):1011-9.
35. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 21 sept 2017;23(35):6500-15.
36. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther.* déc 2011;34(11-12):1269-81.

37. Hafiz RA, Wong C, Paynter S, David M, Peeters G. The Risk of Community-Acquired Enteric Infection in Proton Pump Inhibitor Therapy: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* juill 2018;52(7):613-22.
38. Su T, Lai S, Lee A, He X, Chen S. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol.* janv 2018;53(1):27-36.
39. Masclee GMC, Coloma PM, Kuipers EJ, Sturkenboom MCJM. Increased risk of microscopic colitis with use of proton pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol.* mai 2015;110(5):749-59.
40. Alhumaid S, Al Mutair A, Al Alawi Z, Zaidi ARZ, Rabaan AA, Elhazmi A, et al. Proton pump inhibitors use and risk of developing spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A systematic review and meta-analysis. *Gut Pathog.* 19 mars 2021;13(1):17.
41. Jiang K, Jiang X, Wen Y, Liao L, Liu FB. Relationship between long-term use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: A systematic analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* nov 2019;34(11):1898-905.
42. Segna D, Brusselaers N, Glaus D, Krupka N, Misselwitz B. Association between proton-pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review with meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol.* 2021;14:175-62.
43. Wang CH, Li CH, Hsieh R, Fan CY, Hsu TC, Chang WC, et al. Proton pump inhibitors therapy and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Expert Opin Drug Saf.* mars 2019;18(3):163-72.
44. Nguyen PA, Islam M, Galvin CJ, Chang CC, An SY, Yang HC, et al. Meta-analysis of proton pump inhibitors induced risk of community-acquired pneumonia. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care.* 17 juin 2020;32(5):292-9.
45. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2015;10(6):e0128004.
46. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* mai 2012;5(3):337-44.
47. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 22 févr 2011;183(3):310-9.
48. Poly TN, Islam MM, Yang HC, Wu CC, Li YCJ. Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* janv 2019;30(1):103-14.
49. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.* juill 2011;106(7):1209-18; quiz 1219.

50. 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.
51. Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med*. juin 2011;9(3):257-67.
52. Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, Eslick GD. Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J*. avr 2015;45(4):409-16.
53. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. nov 2019;98(44):e17788.
54. Liao S, Gan L, Mei Z. Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of hypomagnesemia: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. mars 2019;98(13):e15011.
55. Yang Y, George KC, Shang WF, Zeng R, Ge SW, Xu G. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1291-9.
56. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open*. juin 2015;3(2):E166-171.
57. Paquot DF. Inhibiteurs de la pompe à protons et risque d'insuffisance rénale. *Rev MÉDICALE SUISSE*. 2017;4.
58. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Chesdachai S, Panjawatanana P, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Associations of Proton-Pump Inhibitors and H2 Receptor Antagonists with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. oct 2017;62(10):2821-7.
59. Zhang Y, Liang M, Sun C, Song EJ, Cheng C, Shi T, et al. Proton pump inhibitors use and dementia risk: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Pharmacol*. févr 2020;76(2):139-47.
60. Desai M, Nutalapati V, Srinivasan S, Fathallah J, Dasari C, Chandrasekhar VT, et al. Proton pump inhibitors do not increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 12 oct 2020;33(10):doaa041.
61. Song YQ, Li Y, Zhang SL, Gao J, Feng SY. Proton pump inhibitor use does not increase dementia and Alzheimer's disease risk: An updated meta-analysis of published studies involving 642305 patients. *PloS One*. 2019;14(7):e0219213.
62. Khan MA, Yuan Y, Iqbal U, Kamal S, Khan M, Khan Z, et al. No Association Linking Short-Term Proton Pump Inhibitor Use to Dementia: Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Am J Gastroenterol*. mai 2020;115(5):671-8.

63. Malandain P. Facteurs de non conformité des prescriptions par inhibiteurs de la pompe à protons en médecine générale : une étude comparative rétrospective chez une série de patients de plus de 75 ans hospitalisés. Thèse de médecine, Université de Rennes 1; 2016
64. Demeestere T. Analyse de la pertinence des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons chez une population de patients hospitalisés à l'hôpital du Bouscat. Thèse de médecine, Université de Bordeaux; 2020.
65. Corsia E. Primo prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons: les médecins généralistes parisiens respectent-ils l'AMM ? Thèse de médecine, Université Paris 13; 2018.
66. Lepoutre S. Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons : évaluation des pratiques professionnelles des médecins généralistes de l'Indre. Thèse de médecine, Université de Tours; 2019.
67. Van Overloop R. Étude de la consommation chronique d'inhibiteurs de la pompe à protons en EHPAD : indications documentées et médications associées pour 134 résidents. Thèse de médecine, Université de Bordeaux; 2015.
68. Caraveo C. Prescriptions hors AMM des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : croyances et représentations des médecins généralistes des Alpes-Maritimes. Thèse de médecine, Université de Nice; 2017.
69. Baget A. Comprendre les déterminants de la prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons au long cours en soins premiers. Thèse de médecine, Université de Montpellier ; 2018.
70. Simon E. La réévaluation des traitements par inhibiteur de la pompe à proton chez les patients traités au long cours en médecine générale dans l'Ille et Vilaine. Thèse de médecine, Université de Rennes 1; 2015.
71. Marquet M. Étude des déterminants du renouvellement des inhibiteurs de la pompe à protons en médecine générale. Thèse de médecine, Université Toulouse 3; 2019.
72. Baudin A. Evaluation du niveau de connaissance des patients vis à vis de leur inhibiteur de la pompe à protons, admis au sein de l'unité d'hospitalisation de courte durée de l'hôpital de la Croix-Rousse à Lyon. Thèse de Pharmacie, Université de Lyon; 2014.
73. Bersani M. État des lieux des pratiques de prescription de la NFS par les médecins généralistes: étude prospective en situation réelle auprès des médecins généralistes Maîtres de Stage des Universités de Bordeaux. Thèse de médecine, Université de Bordeaux ; 2021.
74. Grayson MS, Klein M, Lugo J, Visintainer P. Benefits and costs to community-based physicians teaching primary care to medical students. *J Gen Intern Med.* juill 1998;13(7):485-8.
75. Bouton C, Leroy O, Huez JF, Bellanger W, Ramond-Roquin A. Representativeness of general practice university lecturers. *Sante Publique (Bucur).* 24 mars 2015;27(1):59-67.
76. Lassalle M, Dray-Spira R, Dumarcet N. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Etude observationnelle à partir des données du SNDS, France, 2015. ANSM ; 2018, 77p.

77. INSEE. Estimations de population par sexe et âge au 1er janvier 2022.[Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012692#tableau-TCRD\\_021\\_tab1\\_departements](https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012692#tableau-TCRD_021_tab1_departements)
78. INSEE. Population par sexe et groupe d'âges. [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474#figure1\\_radio2](https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474#figure1_radio2)
79. Lorient FX. Évaluation de la non-conformité des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons en médecine générale par rapport aux recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2009, en Ile-et-Vilaine: étude du ressenti des médecins et de la perception des patients. 2018. 130 p.
80. Cubilié A. Caractéristiques de la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons chez les sujets > 65 ans: enquête à l'officine. Thèse de pharmacie. Université de Toulouse ; 2016.
81. ISNAR-IMG. Enquête nationale sur la formation des internes de Médecine Générale. [Internet]. [cité 13 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.isnar-img.com/wp-content/uploads/formation-des-img.pdf>

# 7 ANNEXES

---

## 7.1 Annexe 1 : fiche de recueil

### Fiche de recueil – Etat des lieux des prescriptions d'IPP en médecine générale



#### Informations sur l'interne en stage

- 1) Votre prénom et NOM :
- 2) Initiales des prénom et nom de votre maître de stage :

#### Informations médicales concernant la prescription d'IPP

- 1) Nom de l'IPP prescrit :
- 2) Dosage de l'IPP prescrit (en mg) :
- 3) Posologie (nombre de prises par jour, *ou précisez si prise intermittente ou à la demande*) :
- 4) Durée prévue de la prescription :
- 5) Sexe du patient : F / M
- 6) Age du patient :
- 7) Indication principale selon vous, en demandant à votre maître de stage si doute :

Prévention des complications gastro-duodénales dans le cas d'une prescription d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), *préciser raison(s)* :

*âge > 65 ans*

*coprescription d'un antiagrégant plaquettaire*

*coprescription d'un anticoagulant*

*coprescription d'un corticoïde*

*antécédent d'ulcère gastro-duodéal ou de complication ulcéreuse*

*aucun de ces cas-ci*

Suspicion clinique (sans fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) réalisée) de gastrite ou d'ulcère gastro-duodéal

Traitement d'ulcère gastro-duodéal ou de gastrite objectivé(s) par FOGD

Traitement du reflux-gastro-œsophagien (RGO) sans FOGD réalisée ou bien avec FOGD normale (= sans œsophagite objectivée)

Traitement de l'œsophagite sur RGO, objectivée en FOGD

Traitement des manifestations atypiques du RGO (= manifestations ORL / pulmonaires : toux, asthme, dysphonie, pharyngite, etc.)

Dyspepsie fonctionnelle (pesanteur gastrique, ballonnements, éructations, etc.)

Traitement d'épreuve d'une douleur abdominale aiguë non typique d'ulcère

Eradication d'*Helicobacter Pylori*

Prévention des lésions gastro-duodénales dans le cas d'une prescription au long-cours d'un antiagrégant plaquettaire

Autre (*préciser*) :

8) Des informations ont-elles été données au patient sur les effets bénéfiques attendus ? OUI / NON

9) Des informations ont-elles été données sur les effets indésirables potentiels des IPP ?

OUI / NON

10) Il s'agit d'un(e) :  primo-prescription  renouvellement

→ *S'il s'agit d'un renouvellement :*

10.1) Indication selon le patient (« Mme ou Mr : savez-vous pourquoi vous prenez ce traitement par IPP ? ») :

10.2) Spécialité du primo-prescripteur (votre praticien lui-même, gastro-entérologue, cardiologue, rhumatologue, autre médecin généraliste, etc.) :

10.3) Date de la primo-prescription (le plus précis possible) :

10.4) Avez-vous eu l'impression d'un « renouvellement automatique » sans réévaluation de la part de votre maître de stage? OUI / NON

→ Si OUI :

10.4.1) Après avoir discuté avec votre maître de stage après la consultation, raison(s) invoquée(s) de la non réévaluation (*ci-dessous, les motifs les plus fréquemment retrouvés dans la littérature*) :

- Manque de temps
- Patient demandeur / mettant la pression pour le renouvellement
- Primo-prescription par un confrère/consoeur, difficile à remettre en cause
- Médicament jugé pas / peu nocif (méconnaissance des effets indésirables)
- Autre(s) (*préciser*) :

⇒ *Vérifiez que vous avez répondu à toutes les questions. Merci pour votre participation.*

## 7.2 Annexe 2 : e-mails d'échange avec le délégué pour les données personnelles

**De:** "Etienne Faucher" <etienne.faucher@u-bordeaux.fr>  
**À:** "Xavier Daverat" <xavier.daverat@u-bordeaux.fr>  
**Envoyé:** Mercredi 16 Février 2022 16:49:04  
**Objet:** Re: Thèse et protection des données

Bonjour,

Je me permets de vous relancer quant à cette nécessité de déclaration de protection des données personnelles dans le cadre de ma thèse. Quelles sont les formalités administratives pour ce faire ?  
Merci d'avance,  
Cordialement.

Etienne Faucher.

---

**De:** "Etienne Faucher" <etienne.faucher@u-bordeaux.fr>  
**À:** "Xavier Daverat" <xavier.daverat@u-bordeaux.fr>  
**Envoyé:** Jeudi 20 Janvier 2022 16:35:29  
**Objet:** Thèse et protection des données

Bonjour,

Je suis actuellement interne en 5ème semestre de médecine générale au sien de l'Université de Bordeaux. Je réalise actuellement ma thèse d'exercice avec le professeur Durieux sur la prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons en région Aquitaine. Les données de patients recueillies concerne leur âge (sans date de naissance), leur sexe, les initiales du médecin prescripteur et des informations propres à la prescription d'IPP (indication, durée, informations délivrées pendant la consultation sur la prescription, etc.). Vous trouverez en pièces jointes ma fiche de thèse pour en avoir une idée plus précise. Après m'être renseigné sur le site de la CNIL, je n'étais pas sûr d'être en présence de données "personnelles" de patients. Après avoir posé la question au Pr Joseph, il semblerait que ce soit en fait le cas. Ainsi, une déclaration à visée de protection des données personnelles semble nécessaire, a priori de type MR004. Je pensais que cela devait se faire directement à la CNIL (ou via l'intervenant CNIL de la faculté de Bordeaux), mais le Pr Joseph m'a indiqué que je devais plutôt vous contacter. Quelle est donc la marche à suivre ?

Merci d'avance,  
Cordialement.

Etienne Faucher.



**Re: Thèse et protection des données**

4 Mars 2022 11:12

Expéditeur : Etienne Faucher

À : Xavier Daverat

Cc : dpo

Fiche de recueil AquIPP.docx (35,5 ko) [Télécharger](#) | [Supprimer](#)  
Renseignements ...tienne FAUCHER.docx (71,4 ko) [Télécharger](#) | [Supprimer](#)  
[Télécharger toutes les pièces jointes](#)  
[Retirer toutes les pièces jointes](#)

Bonjour,

Comme demandé, vous trouverez en pièces jointes le questionnaire rempli ainsi que la fiche de recueil de données de mon étude afin de visualiser concrètement les données collectées.

Merci d'avance,  
Cordialement.

Etienne Faucher.

---

**De:** "Xavier Daverat" <xavier.daverat@u-bordeaux.fr>  
**À:** "Etienne Faucher" <etienne.faucher@u-bordeaux.fr>  
**Envoyé:** Mercredi 16 Février 2022 17:15:18  
**Objet:** Re: Thèse et protection des données

Bonjour Monsieur Faucher,

Je n'ai pas oublié votre thèse qui est "dans la file". Du fait du nombre de dossiers relatifs aux données personnelles en cours, les délais sont malheureusement longs. Toutes les démarches sont internes à l'Université : il ne faut en aucun cas engager directement une demande d'autorisation à la CNIL. Il n'y a plus de "réfèrent CNIL". Il faut également attendre que le dossier ait été instruit avant de débiter la recherche. Vous trouverez ci-joint le questionnaire à nous retourner avec les pièces demandées (il n'y avait pas de PJ avec votre précédent mail). Bien à vous,

---

**De:** "Xavier Daverat" <xavier.daverat@u-bordeaux.fr>  
**À:** "Etienne Faucher" <etienne.faucher@u-bordeaux.fr>  
**Envoyé:** Mardi 17 Mai 2022 15:01:21  
**Objet:** Thèse

Monsieur,

Je reviens vers vous à propos de votre projet de thèse.

Seriez-vous disponible pour un bref entretien en visio [mardi 24 9:15-9:30](#) ?

Je suis navré des délais d'instruction, dus à l'absence personne-ressource pour traiter des thèses d'exercice.

Bien à vous,

**Xavier DAVERAT**

Professeur de droit privé

*Droit de la propriété intellectuelle, de l'informatique et de la culture*

Responsable du master Droit de la propriété intellectuelle

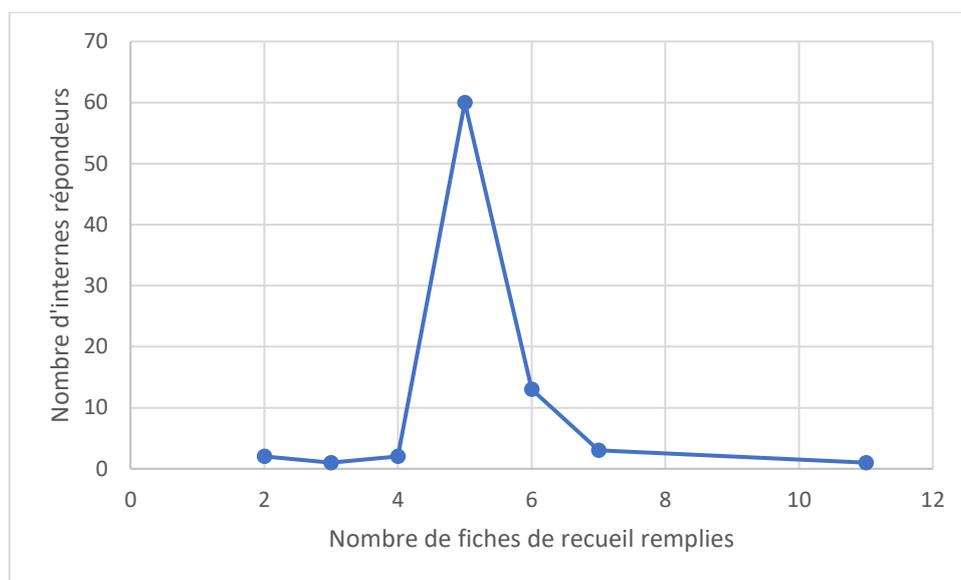
Délégué pour les données personnelles (DPO)

[xavier.daverat@u-bordeaux.fr](mailto:xavier.daverat@u-bordeaux.fr)

T +33(0)5 56 84 40 77

*Annexe 2 – Captures d'écran des e-mails échangés avec le délégué pour les données personnelles*

### 7.3 Annexe 3 : distribution des réponses



*Annexe 3 – Graphique représentant le nombre d'internes répondants en fonction du nombre de fiches de recueil remplies. Etude AquIPP (n = 425).*

### 7.4 Annexes 4 à 18 : tableaux de contingence

Informations sur les effets bénéfiques attendus :			
Type de prescriptions :	NON	OUI	TOTAL général
Primo-prescriptions	19	165	184
Renouvellements	69	135	204
TOTAL général	88	300	388

*Annexe 4 – Tableau de contingence : type de prescriptions (primo-prescriptions et renouvellements) et informations sur les effets bénéfiques attendus (1 donnée manquante). Etude AquIPP (n = 388).*

Informations sur les effets indésirables potentiels :			
Type de prescriptions :	NON	OUI	TOTAL général
Primo-prescriptions	166	19	185
Renouvellements	178	26	204
TOTAL général	344	45	389

*Annexe 5 – Tableau de contingence : type de prescriptions (primo-prescriptions et renouvellements) et informations sur les effets indésirables potentiels. Etude AquIPP (n = 389).*

Informations sur les effets bénéfiques attendus :			
Type de prescriptions :	NON	OUI	TOTAL général
Prescriptions récentes	22	178	201
Renouvellements ancien	66	122	188
TOTAL général	88	300	389

*Annexe 6 – Tableau de contingence : type de prescriptions (récentes et anciennes) et informations sur les effets bénéfiques attendus. Etude AquIPP (n = 389).*

Informations sur les effets indésirables potentiels :			
Type de prescriptions :	NON	OUI	TOTAL général
Prescriptions récentes	182	19	201
Renouvellements ancien	162	26	188
TOTAL général	344	45	389

*Annexe 7 - Tableau de contingence : type de prescriptions (récentes et anciennes) et informations sur les effets indésirables potentiels. Etude AquIPP (n = 388).*

Indication conforme aux recommandations :			
Type de prescriptions :	NON	OUI	TOTAL général
Prescriptions récentes	82	118	200
Renouvellements ancien	57	131	188
TOTAL général	139	249	388

*Annexe 8 – Tableau de contingence : type de prescriptions (récentes et anciennes) et indication conforme aux recommandations. Etude AquIPP (n = 388).*

Indication conforme aux recommandations :			
Type de prescriptions :	NON	OUI	TOTAL général
Primo-prescriptions	75	110	185
Renouvellements	64	139	203
TOTAL général	139	249	388

*Annexe 9 - Tableau de contingence : type de prescriptions (primo-prescriptions et renouvellements) et indication conforme aux recommandations. Etude AquIPP (n = 388).*

Connaissance du véritable motif de prescription par le patient :			
Statut du primo-prescripteur :	NON	OUI	TOTAL général
Médecin généraliste	25	110	135
Spécialiste	16	47	63
TOTAL général	41	157	198

*Annexe 10 – Tableau de contingence : statut du primo-prescripteur (médecin généraliste et spécialiste) et connaissance du véritable motif de prescription par le patient, parmi les renouvellements. Etude AquIPP (n = 198).*

Connaissance du véritable motif de prescription par le patient :			
Statut du primo-prescripteur :	NON	OUI	TOTAL général
Gastro-entérologue	2	29	31
Autre	39	128	167
TOTAL général	41	157	198

*Annexe 11 - Tableau de contingence : statut du primo-prescripteur (gastro-entérologue et autre) et connaissance du véritable motif de prescription par le patient. Etude AquIPP (n = 198).*

Indication conforme aux recommandations :			
Primo-prescripteur :	NON	OUI	TOTAL général
Médecin généraliste	43	93	136
Spécialiste	19	43	62
TOTAL général	62	136	198

*Annexe 12 – Tableau de contingence : statut du primo-prescripteur (médecin généraliste et spécialiste) et indication conforme aux recommandations, parmi les renouvellements. Etude AquIPP (n = 198).*

Indication conforme aux recommandations :			
Primo-prescripteur :	NON	OUI	TOTAL général
Médecin généraliste	43	93	136
Gastro-entérologue	2	29	31
TOTAL général	45	122	167

*Annexe 13 – Tableau de contingence : statut du primo-prescripteur (médecin généraliste et gastro-entérologue) et indication conforme aux recommandations, parmi les renouvellements. Etude AquIPP (n = 167).*

Indication conforme aux recommandations :			
Primo-prescripteur :	NON	OUI	TOTAL général
Médecin généraliste	43	93	136
Spécialiste (autre que gastro-entérologue)	17	14	31
TOTAL général	60	107	167

*Annexe 14 - Tableau de contingence : statut du primo-prescripteur (médecin généraliste et spécialiste autre que gastro-entérologue) et indication conforme aux recommandations, parmi les renouvellements. Etude AquIPP (n = 167).*

Informations sur les effets bénéfiques attendus :			
Indication conforme aux recommandations :	NON	OUI	TOTAL général
NON	35	106	141
OUI	53	197	250
TOTAL général	88	303	391

*Annexe 15 – Tableau de contingence : indication conforme aux recommandations et informations sur les effets bénéfiques attendus. Etude AquIPP (n = 391).*

Informations sur les effets indésirables potentiels :			
Indication conforme aux recommandations :	NON	OUI	TOTAL général
NON	126	13	139
OUI	221	32	253
TOTAL général	347	45	392

*Annexe 16 – Tableau de contingence : indication conforme aux recommandations et informations sur les effets indésirables potentiels. Etude AquIPP (n = 392).*

Informations sur les effets bénéfiques attendus :			
Indication conforme aux recommandations parmi les primo-prescriptions :	NON	OUI	TOTAL général
NON	7	68	75
OUI	12	97	109
TOTAL général	19	165	184

*Annexe 17 – Tableau de contingence : indication conforme aux recommandations et informations sur les effets bénéfiques attendus, parmi les primo-prescriptions. Etude AquIPP (n = 184).*

Informations sur les effets indésirables potentiels :			
Indication conforme aux recommandations parmi les primo-prescriptions :	NON	OUI	TOTAL général
NON	68	7	75
OUI	98	12	110
TOTAL général	166	19	185

*Annexe 18 – Tableau de contingence : indication conforme aux recommandations et informations sur les effets bénéfiques attendus, parmi les primo-prescriptions. Etude AquIPP (n = 185).*

## 7.5 Annexe 19 : Résumé de l'étude en anglais (abstract)

**Introduction:** Proton pump inhibitors (PPIs), effective in the treatment of acid gastro-esophageal pathologies, represent a huge cost for the Assurance Maladie due to the reimbursements. However, the description of serious side effects is emerging in the medical literature. In the meantime, some French investigators showed a large rate of PPI prescriptions not compliant with the French guidelines in general medicine, whereas there is a lack of reevaluation before renewing prescriptions. The purpose of AquIPP study is to establish a global evaluation of the PPI prescription in general medicine in Aquitaine.

**Methods:** We conducted a cross-sectional quantitative descriptive in real time study. Data have been collected by the interns of general medicine in internship level 1, when a PPI prescription was made by their internship teacher during the observation phase of the clinics.

**Results:** We analyzed 393 filled in forms. About 35% of the prescriptions were not compliant with the HAS guidelines regarding the indication, and about 26% were not either due to the duration and/or the posology. In total, about 61% of all the prescriptions were not compliant

with the guidelines done on the basis of the scientific studies. Moreover, only 11% of the prescribers informed their patients about the side effects. Half of the prescriptions was not reconsidered before being prescribed again.

**Conclusion:** A lot of PPIs prescriptions are not compliant with the French guidelines, and there is a lack of reevaluation before renewing prescriptions and of side effects information. It could cause side effects to patients who take PPI where no benefit is expected, and it represents a huge economical cost. It could be interesting to improve the information and develop tools for general practitioners to help them to optimize their PPI prescriptions.

**Key-words:** proton pump inhibitors ; adverse effects ; general practice ; guidelines.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

---

“Au moment d’être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité. J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité. Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j’y manque.”

# RESUME

---

**Introduction :** Les IPP, efficaces dans le traitement des pathologies gastro-œsophagiennes acides, sont à l'origine de remboursements massifs de l'Assurance Maladie. Cependant, de plus en plus d'effets indésirables leur sont attribués dans la littérature scientifique. De plus, quelques études françaises ont montré qu'une part non négligeable des prescriptions n'est pas conforme aux recommandations HAS et qu'une proportion importante de renouvellements n'est pas réévaluée en médecine générale. Le but de l'étude AquIPP est de réaliser un état des lieux global des prescriptions d'IPP en médecine générale en territoire aquitain.

**Matériels et méthodes :** Nous avons réalisé une étude transversale quantitative descriptive en temps réel. Les données ont été recueillies par les internes de médecine générale en stage praticien de niveau 1, en observant les prescriptions d'IPP réalisées par leur MSU.

**Résultats :** Nous avons analysé 393 fiches de recueil de données. Environ 35% des prescriptions n'étaient pas conformes aux recommandations HAS du fait de l'indication, et environ 26% hors-AMM du fait de la durée et/ou de la posologie. Au total, environ 61% des prescriptions n'étaient pas conformes aux données de la littérature. Par ailleurs, seulement 11% des MSU informaient leurs patients des effets indésirables potentiels. La moitié des renouvellements d'IPP n'était pas réévaluée.

**Conclusion :** De nombreuses prescriptions ne sont pas conformes aux données de la littérature, et beaucoup de renouvellements manquent de réévaluation et d'information sur les effets indésirables. Ceci expose les patients à de potentiels effets indésirables sans bénéfice attendu, et induit un coût économique important. Il serait pertinent d'améliorer l'information et le développement d'outils pour les médecins généralistes, afin de les aider à optimiser leurs prescriptions d'IPP.

**Mots-clés :** inhibiteurs de la pompe à protons ; effets indésirables ; médecine générale ; recommandations.