

Année 2019

N°

## **Thèse**

Pour le

### **DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'État

par

**Suzanne LEPOUTRE**

Née le 23 juin 1992 à Limoges (87)

---

**PRESCRIPTION DES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS :  
ÉVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES DES  
MÉDECINS GÉNÉRALISTES DE L'INDRE (36)**

---

Présentée et soutenue publiquement le **30 octobre 2019** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Etienne DANCHEQUIN-DORVAL, Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Théodora BEJAN-ANGOULVANT, Pharmacologie clinique, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Matthias BUCHLER, Néphrologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Laura FOUCAULT-FRUCHARD, Pharmacie, Faculté de Pharmacie – Tours

**Directeur de thèse : Docteur Sébastien MOREAU, Médecine Générale – Châteauroux**

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*  
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr Patrick VOUREH, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972  
Pr André GOUAZE – 1972-1994  
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON  
Pr Philippe ARBEILLE  
Pr Catherine BARTHELEMY  
Pr Gilles BODY  
Pr Jacques CHANDENIER  
Pr Alain CHANTEPIE  
Pr Pierre COSNAY  
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr. Dominique GOGA  
Pr Alain GOUDEAU  
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ  
Pr Gérard LORETTE  
Pr Roland QUENTIN  
Pr Elie SALIBA

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent .....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand .....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénérologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie
MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien.....Soins palliatifs  
POTIER Alain.....Médecine Générale  
ROBERT Jean.....Médecine Générale

## **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine.....Anglais

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BERHOUET Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....	Biostat, informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine.....	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille.....	Immunologie

IVANES Fabrice.....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BOREL Stéphanie.....	Orthophonie
NICOGLLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

---

RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

### **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

---

BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILLOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

#### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

#### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

#### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

# REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Etienne DANCHEQUIN-DORVAL,**

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury. Merci de votre intérêt pour mon travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

**A Madame la Professeur Théodora BEJAN-ANGOULVANT,**

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Soyez assurée de ma reconnaissance et de ma considération.

**A Monsieur le Professeur Matthias BUCHLER,**

Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury, soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A Madame la Docteur Laura FOUCAULT- FRUCHARD,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**A Seb,**

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour ta disponibilité et tes conseils avisés tout au long de l'écriture de cette thèse. Merci également pour ton soutien depuis 2 ans. Tu as également su me transmettre ta passion de la médecine.

**Aux médecins généralistes ayant participé à cette étude,**

Merci de m'avoir ouvert les portes de votre cabinet et de votre disponibilité, sans vous, ce travail n'aurait pas été possible.

**A Muriel, Marina et Ludo,**

Merci de m'avoir fait découvrir votre amour de la médecine générale durant ces 6 mois à vos côtés.

**A mes parents,**

Merci à vous de toujours être présents, de m'avoir soutenue tout au long de ma vie et d'avoir cru en moi jusqu'au bout. Je suis fière aujourd'hui de vous montrer ce que je suis devenue et, ça, grâce à vous.

**A mes sœurs, Nicole et Flo,**

Merci tout simplement à vous. Quand je pense à tout ce qui nous lie et à l'importance que vous avez pour moi, je me dis que j'ai de la chance d'avoir des sœurs comme vous.

Merci à toi Flo, de ton aide si précieuse et importante à mes yeux depuis toutes ces années.

Un merci spécial à toi Nicole, pour ton aide et d'avoir consacré autant de temps à lire ma thèse et à corriger les nombreuses imperfections. Merci également de m'avoir donné une petite nièce aussi belle et mignonne.

**Aux Zouzies, Léa, Clem, Gnoli, Bett, Chacha et Alien,**

Merci pour votre amitié inestimable, de tous ces beaux moments passés ensemble durant nos longues études et de toujours avoir été présentes dans les bons comme dans les mauvais moments malgré la distance de ces dernières années.

**A Ophélie et Margaux,**

Merci pour tous ces moments inoubliables passés ensemble, votre amitié est irremplaçable. Vous êtes de très belles personnes. Merci à toutes les 2 de faire le déplacement aujourd'hui.

**A Keke, JC, Raph, Belka, Aurélie, Amandine, Margaux, Greg et Emma,** vous êtes de belles rencontres durant mon internat, merci de votre soutien et votre bonne humeur à toute épreuve que ce soit en stage, à la coloc ou en soirée.

**A mes cointernes** avec qui on a partagé de bons moments, **aux équipes médicales et paramédicales** lors de mes stages.

# TABLE DES MATIERES

<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>16</b>
<b>II. RAPPELS.....</b>	<b>17</b>
1. LA CONSOMMATION DES IPP EN QUELQUES CHIFFRES .....	17
2. MECANISME D'ACTION .....	17
3. RECOMMANDATIONS .....	18
<b>III. MATERIEL ET METHODE.....</b>	<b>19</b>
1. TYPE D'ETUDE.....	19
2. POPULATION ETUDIEE.....	19
2.1. Critères d'inclusion.....	19
2.2. Critères d'exclusion .....	19
3. RECUEIL DE DONNEES.....	19
3.1. Données médecins.....	19
3.2. Données patients .....	20
4. CRITERES DE JUGEMENT .....	20
5. ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES .....	20
6. ACCORD COMITE D'ETHIQUE .....	21
<b>IV. RESULTATS.....</b>	<b>22</b>
1. POPULATION DES MEDECINS GENERALISTES .....	22
2. POPULATION ETUDIEE.....	22
3. PRESCRIPTEUR INITIAL .....	24
4. MOTIFS DE PRESCRIPTION.....	25
4.1. Co-prescription aux AINS.....	25
4.2. Ulcères gastroduodénaux.....	26
5. MOLECULES PRESCRITES ET POSOLOGIES .....	27
6. DUREE DE PRESCRIPTION INITIALE.....	28
7. PRESCRIPTION AU LONG COURS .....	29
7.1. Motif de la prescription au long cours.....	31
7.2. Durée de prescription au long cours.....	32
7.3. Pathologies rencontrées au cours de la prescription au long cours.....	33
<b>V. DISCUSSION.....</b>	<b>34</b>
1. FORCES ET FAIBLESSES DE L'ETUDE .....	34
2. POPULATIONS .....	34
3. CONFORMITE /NON-CONFORMITE DES PRESCRIPTIONS .....	35
3.1. RGO sans œsophagite .....	35
3.2. Co-prescription aux AINS.....	36
3.3. Ulcères gastro-duodénaux .....	37
3.4. Dyspepsie .....	37
3.5. Co-prescription antiagrégant plaquettaire et/ou anticoagulant.....	37
3.6. Chirurgie bariatrique.....	38

4. PRESCRIPTIONS AU LONG COURS .....	38
5. EVENEMENTS INDESIRABLES ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	39
<b>VI. CONCLUSION.....</b>	<b>42</b>
<b>VII. BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>43</b>
<b>VIII. ANNEXES .....</b>	<b>47</b>
1. <u>ANNEXE 1</u> : RECOMMANDATIONS HAS .....	47
2. <u>ANNEXE 2</u> : QUESTIONNAIRE MEDECIN .....	51
3. <u>ANNEXE 3</u> : QUESTIONNAIRE PATIENT.....	52
4. <u>ANNEXE 4</u> : ALGORITHME DE DEPRESCRIPTION .....	55

# ABBREVIATIONS

AAP : Antiagrégant Plaquettaire

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé

ANTI-H2 : Antihistaminique H2

EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

GER : Gastroesophageal reflux

GERD : Gastroesophageal reflux disease

HAS : Haute Autorité de Santé

HP : *Helicobacter Pylori*

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

MCS : Médecin Correspondant SAMU

PDS : Permanence Des Soins

PMO : Prescription Médicale Obligatoire

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

ROSP : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

SASPAS : Stage Ambulatoire en Soins Primaires en Autonomie Supervisée

SNDS : Système National des Données de Santé

UGD : Ulcère GastroDuodéal

# LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION DES MEDECINS GENERALISTES.....	22
TABLEAU 2 : GENRE DE LA POPULATION ETUDIEE.....	23
TABLEAU 3 : ETIOLOGIES ET CONFORMITE DES PRESCRIPTIONS DES ULCERES GASTRODUODENEAUX. ....	26
TABLEAU 4 : REPARTITION DES MOLECULES PRESCRITES EN FONCTION DE LA POSOLOGIE POUR LE MOTIF « RGO SANS ŒSOPHAGITE ». ....	27
TABLEAU 5 : RECAPITULATIF DES PATHOLOGIES EN LIEN AVEC LA PRESCRIPTION AU LONG COURS D'IPP. ....	33

# LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : DIAGRAMME DE FLUX .....	23
FIGURE 2 : DIAGRAMME EN BOITE REPRESENTANT LA REPARTITION DE L'AGE EN FONCTION DU SEXE DE LA POPULATION ETUDIEE. ....	24
FIGURE 3 : HISTOGRAMME INDIQUANT LES EFFECTIFS DES PATIENTS POUR CHAQUE MOTIF DE PRESCRIPTION. ....	25
FIGURE 4 : HISTOGRAMME REGROUPANT LES FACTEURS DE RISQUE QUI JUSTIFIENT UNE PRESCRIPTION D'IPP EN ASSOCIATION AUX AINS. ....	26
FIGURE 5 : DIAGRAMME CIRCULAIRE REPRESENTANT LA REPARTITION DES MOLECULES PRESCRITES. ....	27
FIGURE 6 : REPARTITION DES DUREES DE PRESCRIPTION INITIALE TOUTES MOLECULES CONFONDUES. ....	28
FIGURE 7 : DUREE DE PRESCRIPTION INITIALE DES IPP PAR LES MEDECINS GENERALISTES POUR LE « RGO SANS ŒSOPHAGITE ». ....	29
FIGURE 8 : DIAGRAMMES EN BOITE DONNANT LA REPARTITION DE L'AGE DES PATIENTS EN FONCTION DE LA PRESCRIPTION AU LONG COURS OU NON D'IPP. ....	30
FIGURE 9 : DIAGRAMMES EN BOITE DONNANT LA REPARTITION DE L'AGE DES PATIENTS EN FONCTION D'UN ESSAI OU NON DE L'ARRET DE LA PRISE D'IPP. ....	31
FIGURE 10 : HISTOGRAMME DONNANT LA REPARTITION DES MOTIFS DE PRESCRIPTION AU LONG COURS. ....	32
FIGURE 11 : REPARTITION DE LA DUREE DE PRESCRIPTION EN NOMBRE DE SEMAINES POUR LES PATIENTS AYANT UNE PRESCRIPTION AU LONG COURS. ....	32

# RESUME

**INTRODUCTION :** La prescription des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) suit des recommandations précises et semble bien tolérée. Pourtant, de récentes publications remettent en cause cette innocuité. Notre travail a donc voulu faire un état des lieux de la prescription chez les médecins généralistes dans l'Indre (36).

**METHODE :** Il s'agit d'une étude quantitative rétrospective observationnelle menée du 2 janvier 2018 au 31 janvier 2018 chez neuf médecins généralistes exerçant dans le département de l'Indre (36). Pour chaque patient inclus, un questionnaire anonyme a été rempli.

**RESULTATS :** L'étude inclut 394 patients. Les deux motifs de prescription principaux étaient le RGO (N=105) et la co-prescription AINS (N=72). Pour 317 patients, il s'agissait d'une prescription au long cours avec une durée moyenne de prescription de 4.6 ans. Nous avons constaté que 12 patients ont présenté une pathologie supplémentaire lors de prescription au long cours dont une insuffisance rénale chronique (N=3), de multiples fractures ou une ostéoporose (N=7) et une démence (N=3). Un patient a présenté une démence et de multiples fractures.

**DISCUSSION :** 16.8% des prescriptions d'IPP sont non conformes aux indications établies par la HAS soit pour une dyspepsie fonctionnelle sans RGO (N=35), soit pour co-prescription avec des antiagrégants plaquettaires (N=10). Dans l'indication « RGO », la conformité pour la posologie est de 36.2% et de 19% pour la durée de prescription initiale. Dans l'indication « prévention des lésions gastroduodénales liées aux AINS », les facteurs de risque justifiant la prescription sont présents dans 44.4%. Pour plus de deux tiers des prescriptions au long cours, nous observons un renouvellement systématique sans réévaluation du motif initial. Notons que nous n'avons pas retrouvé de résultats significatifs quant aux éventuels liens entre prescription d'IPP au long cours et démence, insuffisance rénale ou augmentation du risque fracturaire.

**CONCLUSION :** Notre étude révèle un faible pourcentage de prescriptions conforme aux recommandations. Dans un contexte de rationalisation des coûts de santé et de maîtrise des événements liés aux soins, il semble qu'une plus grande sensibilisation des médecins à la prescription d'IPP soit nécessaire.

**Mots clés :** Inhibiteur de la pompe à protons – Médecins généralistes – Prescription au long cours – Renouvellement systématique – Effets indésirables.

# ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Proton-pump inhibitors (PPI), whose prescription follows specific recommendations, seem to be well tolerated. However, recent publications question their harmlessness. In this work, a state-of-the-art is proposed where their prescription by general practitioners from the department of Indre (France) is studied.

**METHOD:** A retrospective quantitative observational study has been conducted from January 2<sup>nd</sup>, 2018 to January 31<sup>st</sup>, 2018 among nine general practitioners from the department of Indre (36). For each included patient, an anonymized questionnaire has been filled out.

**RESULTS:** 394 patients were included in this study. The two main ground of prescribing PPIs were GER (N=105) and NSAID co-prescription (N=72). 317 patients have a long-term prescription with an average prescription duration of 4.6 years. We figured out that 12 patients had an additional pathology during their long-term prescription including a chronic renal failure (N=3), multiple fractures or osteoporosis (N=7), and dementia (N=3). One patient presented both dementia and multiple fractures.

**DISCUSSION:** 16.8% of PPI prescriptions are non-compliant with indications provided by the French HAS either for functional dyspepsia without GER (N=35) or for co-prescription with antiplatelet therapy (N=10). For the GERD indication, compliance for the dosage is 36.2% and 19% for the duration of initial prescription. For the indication "prevention of gastroduodenal lesions related to NSAIDs", risk factors that justify the prescription of PPIs are only present for 44.4% of the patients. In more than two-thirds of long-term prescriptions, there is a systematic renewal without any reevaluation of the initial reason. It should be noted that no significant results have been found regarding a possible link between the long-term PPIs prescription and dementia, renal failure or an increased fracture risk.

**CONCLUSION:** According to our study, a low percentage of PPIs prescriptions are in accordance with the recommendations. In a context of health costs' rationalization and control of events related to care, it seems that a greater awareness of doctors should be better informed and more aware about the prescription of PPIs.

**Key words:** Proton-pump inhibitor – General practitioners – Long-term prescription – Systematic renewal – Adverse effects.

# I. INTRODUCTION

La prescription des IPP fait partie de la pratique courante en médecine générale avec des recommandations précises. Une étude observationnelle, réalisée par l'ANSM en 2015 à partir des données du SNDS et publiée en décembre 2018 [1], rapporte que près d'un quart de la population française (24%), ce qui représente 15.8 millions de patients, ont utilisé au moins un IPP, obtenu sur prescription médicale. La très grande majorité des traitements par IPP délivrés en ville était prescrite par un médecin généraliste.

Leur balance bénéfice-risque est également favorable. Cependant, de récentes publications relatent des effets indésirables quant à la prescription au long cours. Les IPP pourraient avoir un retentissement sur le métabolisme osseux, majorer la survenue de démence ou d'insuffisance rénale chronique et être à l'origine d'interactions médicamenteuses.

Dans ce contexte, il nous a semblé pertinent de faire un état des lieux de la prescription des IPP chez les médecins généralistes du département de l'Indre.

## II. RAPPELS

### 1. La consommation des IPP en quelques chiffres

Selon le rapport de l'ANSM concernant l'analyse des ventes de médicaments en France en 2013 [2], avec actuellement cinq médicaments sur le marché (oméprazole, ésoméprazole, pantoprazole, rabéprazole et lansoprazole), les IPP occupent le quatrième rang de vente de médicaments en ville en 2013 soit 104 millions de boîtes vendues avec une croissance de 4.7% entre 2012 et 2013.

Trois des IPP figurent parmi les trente substances actives les plus vendues en ville, en terme de quantité, avec au 13<sup>ème</sup> rang l'ésoméprazole, au 15<sup>ème</sup> rang l'oméprazole et au 30<sup>ème</sup> rang le pantoprazole.

L'oméprazole est également au 4<sup>ème</sup> rang des génériques les plus vendus en officine en 2013 en quantité avec 20 millions de boîtes soit 2.4% du marché des génériques et au 3<sup>ème</sup> rang en valeur avec un coût de 84 millions d'euros.

L'ésoméprazole, quant à lui, représente 2.3% du marché des génériques en quantité soit 19 millions de boîtes vendues ou encore 81 millions d'euros.

Le pantoprazole était le premier IPP disponible en automédication, suivi de l'oméprazole avec la modification du statut de prescription médicale obligatoire (PMO) à prescription médicale facultative (PMF) en 2009.

### 2. Mécanisme d'action

Les pompes à protons ( $H^+/K^+/ATPase$ ) sont présentes au niveau des cellules pariétales gastriques mais également au niveau des ostéoclastes, du rein, du cerveau et du colon [3].

Chaque cycle transporte un ou deux hydrons  $H^+$  vers la lumière gastrique et un ou deux ions potassium  $K^+$  dans l'autre sens. L'échange ionique étant électriquement neutre, cet échange est couplé à un transport de l'anion chlorure  $Cl^-$  à travers un autre canal, le système produisant de l'acide chlorhydrique.

L'IPP, sous forme de pro-médicament inactif gastro-résistant, est absorbé au niveau de l'intestin grêle lors de l'administration orale et parvient sous forme non ionisée, via la circulation sanguine, jusqu'aux cellules pariétales gastriques pour atteindre sa cible pharmacologique sur la face luminale du canalicule sécrétoire. Sa transformation en forme sulfénamide active a lieu dans ce même canalicule au contact du milieu acide. Les IPPs ne sont pratiquement pas dissociés à pH neutre mais le sont totalement dans le canalicule sécrétoire de la cellule pariétale, qui est le seul compartiment biologique dont le pH soit suffisamment bas, voisin de 2, pour que l'activation de l'IPP puisse se produire. L'IPP est alors à l'origine d'une inhibition irréversible de la pompe à protons et donc d'une inhibition de la sécrétion d'acide chlorhydrique gastrique.

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

### **3. Recommandations**

La prescription des IPP fait l'objet de recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) dont les dernières mises à jour datent de décembre 2009 (Annexe 1).

Les trois indications principales sont :

- le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO,
- la prévention et le traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque, et
- l'éradication d'*Helicobacter pylori* et le traitement des ulcères gastroduodénaux.

# **III. MATERIEL ET METHODE**

## **1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude quantitative rétrospective descriptive menée auprès de neuf médecins généralistes exerçant dans un cabinet de médecine générale dans l'Indre.

## **2. Population étudiée**

### **2.1. Critères d'inclusion**

La population de cette étude inclut tous les patients qui :

- sont âgés de 18 ans ou plus,
- ont été vus en consultation au cabinet du 2 janvier 2018 au 31 janvier 2018, et qui
- ont reçu la prescription d'un IPP sur cette période.

Les patients vus à plusieurs reprises en consultation durant la période étudiée ont été considérés comme vus une seule fois.

### **2.2. Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- être âgé de moins de 18 ans en janvier 2018,
- avoir consulté en dehors de la période d'inclusion définie,
- avoir reçu une prescription d'IPP par un médecin remplaçant ou un interne, ou
- avoir été pris en charge en visite à domicile ou en maison de retraite.

## **3. Recueil de données**

### **3.1. Données médecins**

Le recrutement des médecins s'est fait par courrier et/ou par contact téléphonique. Il concernait uniquement le département de l'Indre. Les médecins ne possédant pas de dossier médical informatisé ne pouvaient participer à l'étude.

Nous nous sommes intéressés à l'âge des médecins, leur lieu d'exercice et leur mode d'exercice (Annexe 2).

### **3.2. Données patients**

Le recueil de données a été basé sur un questionnaire (Annexe 3) entièrement anonyme qui a été rempli pour chaque patient inclus dans l'étude.

Ce questionnaire comprend :

- les caractéristiques des patients telles que l'âge, le sexe et les antécédents médicaux,
- les traitements habituels,
- les conditions de prescription de l'IPP : la molécule prescrite, la posologie, la date de la première prescription, la durée de prescription initiale et le prescripteur initial (médecin généraliste ou spécialiste) et l'indication détaillée de la prescription,
- l'interrogation sur la réalisation ou non d'une fibroscopie œsogastroduodénale,
- l'interrogation sur l'essai d'un arrêt ou non du traitement par IPP,
- les motifs d'une éventuelle prescription au long cours, et enfin
- les événements rencontrés au cours du traitement au long cours par IPP comme une hyponatrémie, une pneumopathie, des fractures multiples ou une ostéoporose, une infection digestive à *Clostridium difficile*, une carence en vitamine B12 ou encore une démence.

## **4. Critères de jugement**

Le critère de jugement principal était la conformité des prescriptions d'IPP aux recommandations de la HAS. Nous nous sommes ensuite intéressés à l'existence d'un lien entre la prescription des IPP au long cours et la survenue d'évènements indésirables relatés dans la littérature médicale récente.

## **5. Analyse statistique des données**

L'ensemble des données recueillies a été regroupé dans une feuille dans le logiciel Microsoft Excel. Les calculs et tests statistiques ont été réalisés avec le logiciel R. A partir de là, la variable N indiquera l'effectif en question. Pour tester l'hypothèse selon laquelle les médianes de chacun des deux groupes sont bien distinctes, le test statistique non paramétrique de Mann-

Whitney a été privilégié. Les résultats de ces tests sont considérés comme significatifs lorsque le seuil de significativité, ou p-valeur, est inférieur à 0.05.

## **6. Accord comité d'éthique**

Suite à l'avis auprès du comité d'éthique, il n'a pas été nécessaire d'obtenir d'accord car il s'agissait d'une étude observationnelle descriptive, sans protocole d'expérimentation.

## IV. RESULTATS

### 1. Population des médecins généralistes

Les caractéristiques de ces neuf médecins généralistes sont résumées dans le Tableau 1.

Caractéristiques		Effectif
Sexe	Femmes	5
	Hommes	4
Age	30-44 ans	5
	45-59 ans	3
	Plus de 60 ans	1
Lieu d'exercice	Rural	5
	Semi-rural	2
	Urbain	2
Mode d'exercice	Seul	1
	En groupe	8

Tableau 1 : Caractéristiques de la population des médecins généralistes.

### 2. Population étudiée

#### Inclusion des patients dans notre étude

Dans la période allant du 2 janvier 2018 au 31 janvier 2018, 3504 patients ont été vus en consultation chez les neuf médecins généralistes interrogés. Dans la Figure 1, un organigramme détaillé décrit le processus de sélection ou d'exclusion des cas dans notre étude.

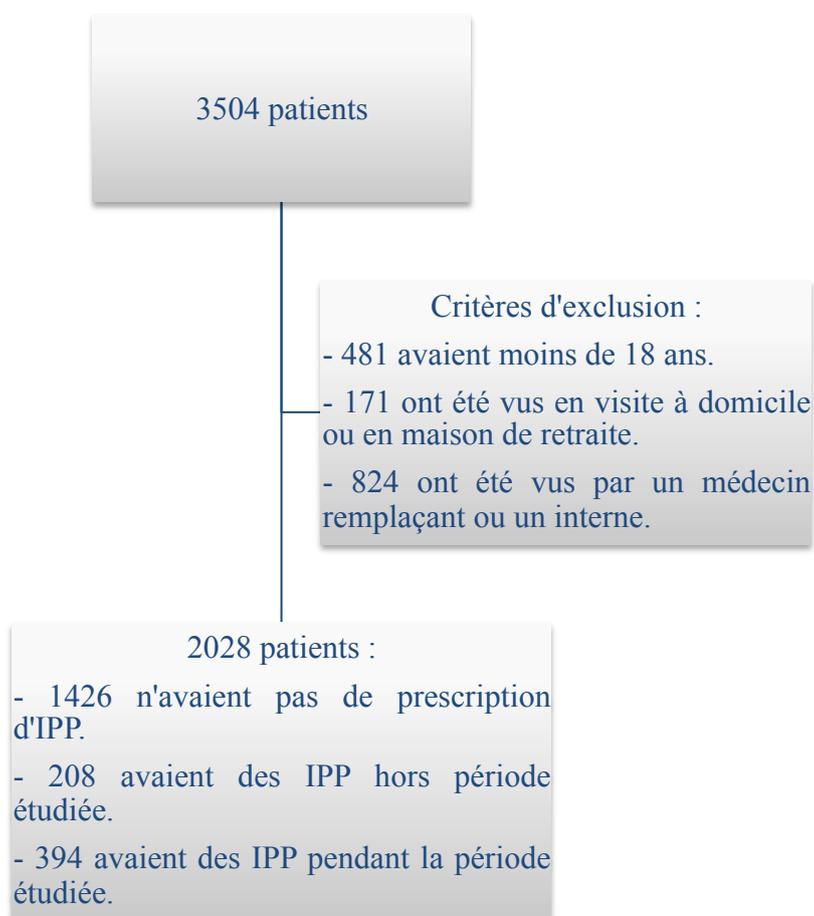


Figure 1 : Diagramme de flux

En appliquant les critères d’inclusion et d’exclusion, 394 patients ont été inclus dans notre étude. Cela représente 11.2% des patients vus en consultation au cours du mois de janvier 2018.

### Caractéristiques démographiques de la population étudiée

Parmi les 394 patients inclus dans cette étude, 56.1% sont des femmes (N=221) et 43.9% sont des hommes (N=173). Ces données sont rappelées dans le Tableau 2.

	Femmes	Hommes	Total
<b>Effectif</b>	221	173	394
<b>Proportion</b>	56.1%	43.9%	100%

Tableau 2 : Genre de la population étudiée.

La moyenne d'âge de la cohorte était de 66 ans, ce qui était également la moyenne d'âge des femmes et des hommes séparément. La répartition des âges en fonction du sexe de l'ensemble de la population étudiée est donnée par les histogrammes de la Figure 2.

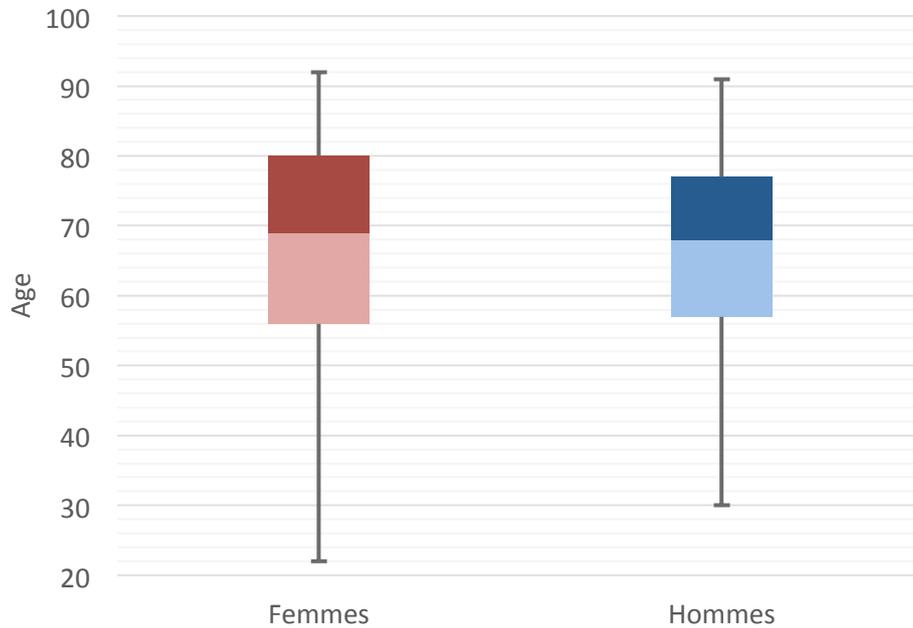


Figure 2 : Diagramme en boîte représentant la répartition de l'âge en fonction du sexe de la population étudiée.

### 3. Prescripteur initial

La répartition des prescripteurs initiaux est résumée dans Tableau 2. Dans un peu plus de 20% des cas, le prescripteur initial était inconnu (N=80). Les spécialistes ayant débuté une prescription d'IPP étaient cardiologues ou gastro-entérologues.

	<b>Médecin généraliste</b>	<b>Spécialiste</b>	<b>Inconnue</b>	<b>Total</b>
<b>Effectif</b>	285	29	80	394
<b>Proportion</b>	72.3%	7.36%	20.3%	100%

Tableau 2 : Répartition des prescripteurs initiaux.

## 4. Motifs de prescription

La Figure 3 recense l'ensemble des motifs de prescription pour l'ensemble de la population étudiée. Les motifs de prescription, pour lesquels la prescription d'IPP est recommandée par la HAS, sont représentés par des barres vertes. La barre est orange pour les 80 patients où nous n'avons pas retrouvé de motif de prescription dans le dossier médical. Les motifs hors recommandations HAS sont représentés en rouge.

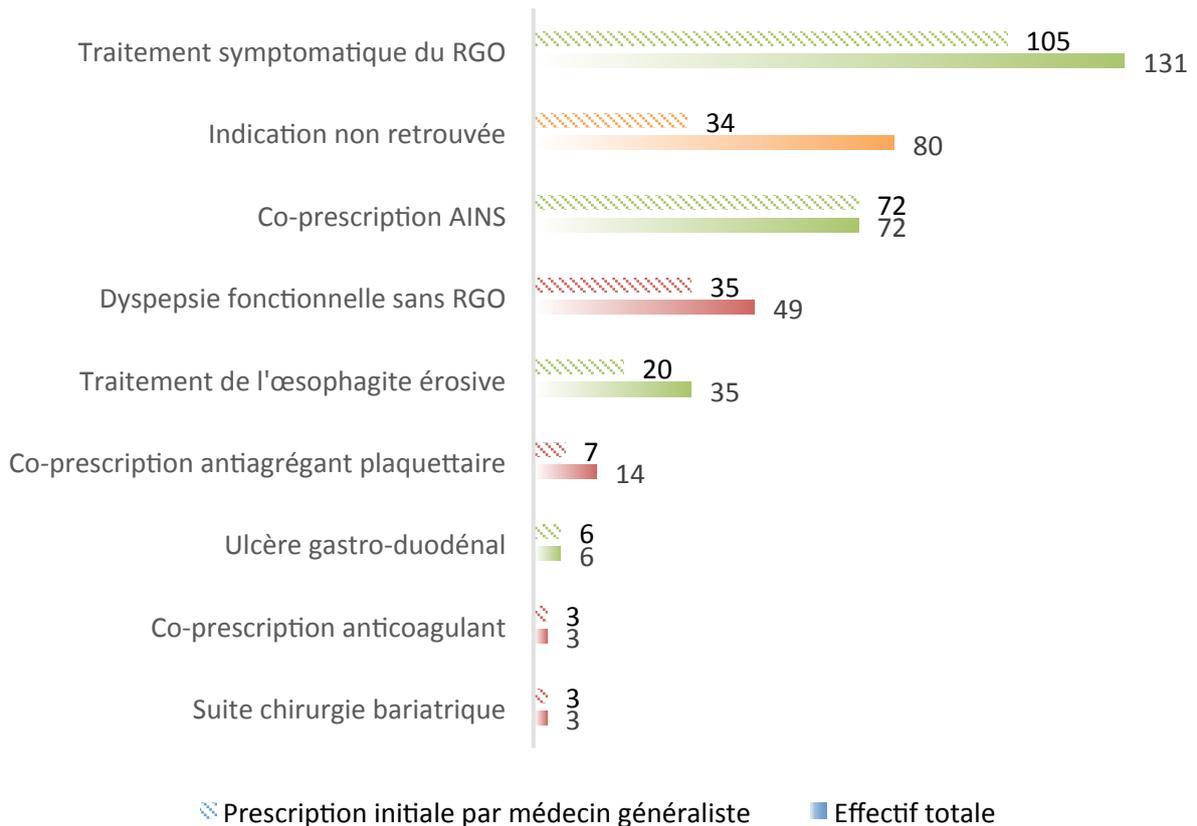


Figure 3 : Histogramme indiquant les effectifs des patients pour chaque motif de prescription.

### 4.1. Co-prescription aux AINS

Chez 72 patients, les IPP étaient prescrits en co-prescription des AINS. Seulement 44.4% de ces patients (N=32) présentaient des facteurs de risque justifiant une telle prescription alors que 52.8% (N=38) de ces patients n'en présentaient aucun. Dans deux cas, les données étaient manquantes. Notons que parmi les patients sous antiagrégant plaquettaire, deux avaient du Clopidogrel.

La répartition de ces facteurs de risque pour les patients de notre étude est représentée dans la Figure 4. Certains patients présentaient plusieurs facteurs de risque.

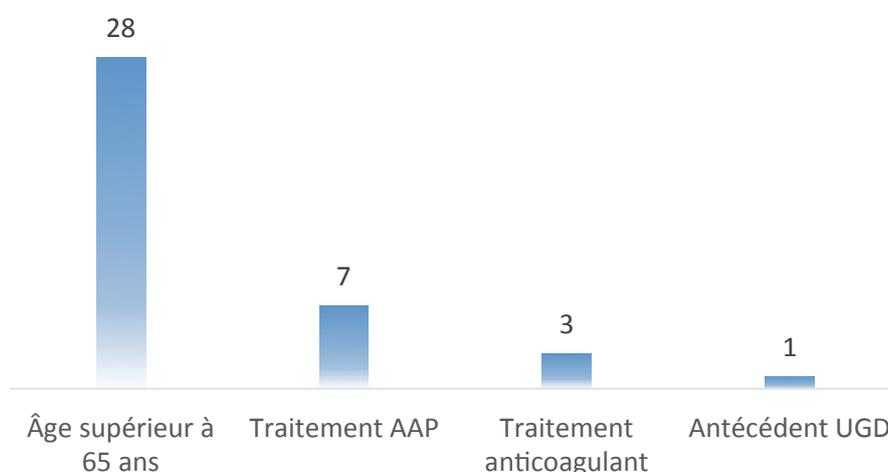


Figure 4 : Histogramme regroupant les facteurs de risque qui justifient une prescription d'IPP en association aux AINS.

#### 4.2. Ulcères gastroduodénaux

Six patients avaient une prescription d'IPP pour ulcère gastroduodénal avec une co-infection à *Helicobacter pylori* retrouvée dans 33.3% (N=2). Le pourcentage de conformité des prescriptions en fonction de l'étiologie est présenté dans le Tableau 3.

	Co-infection à HP	Absence de co-infection à HP
<b>Effectif</b>	2	4
<b>Posologie et molécules adaptées</b>	100%	25%

Tableau 3 : Etiologies et conformité des prescriptions des ulcères gastroduodénaux.

## 5. Molécules prescrites et posologies

Les cinq molécules qui peuvent être prescrites sont l'ésoméprazole, l'oméprazole, le pantoprazole, le lansoprazole et le rabéprazole. Le diagramme circulaire de la Figure 5 donne la répartition de ces molécules lorsque la prescription initiale est faite par un médecin généraliste.

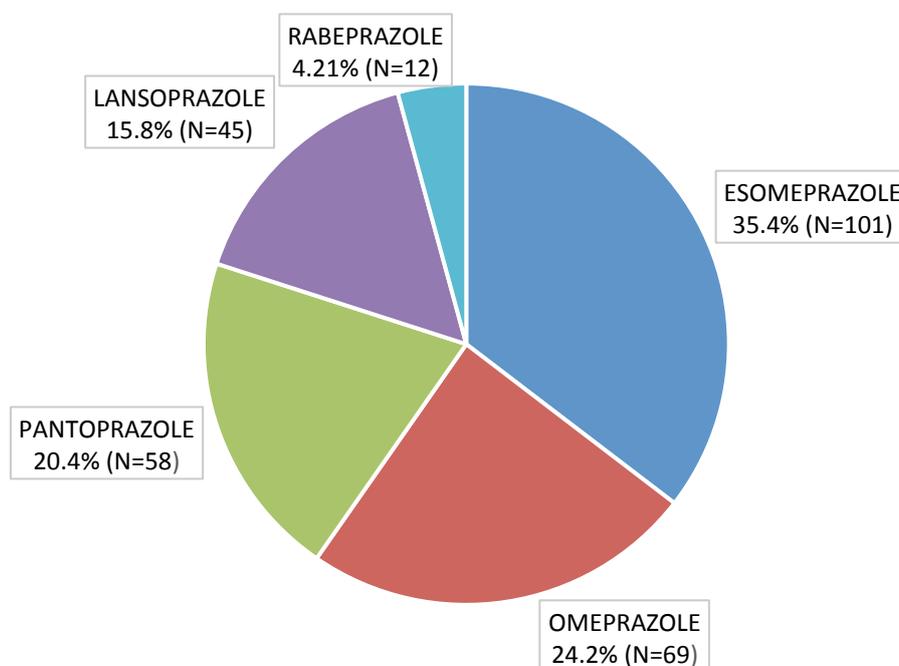


Figure 5 : Diagramme circulaire représentant la répartition des molécules prescrites.

Pour chacune de ces molécules, une posologie est à respecter en fonction de l'indication. Celle-ci peut être à demi-dose, à pleine dose ou encore à double dose. Pour le motif de prescription « RGO sans œsophagite », la répartition des molécules données en fonction de la posologie est résumée dans le Tableau 4.

	Pleine dose	Demi-dose	Double dose	Total
<b>Esoméprazole</b>	24	17	2	43 (40.9%)
<b>Oméprazole</b>	14	3	2	19 (18.1%)
<b>Rabéprazole</b>	5	1	1	7 (6.7%)
<b>Pantoprazole</b>	9	6	0	15(14.3%)
<b>Lansoprazole</b>	10	11	0	21 (20%)

Tableau 4 : Répartition des molécules prescrites en fonction de la posologie pour le motif « RGO sans œsophagite ».

De même, pour un traitement symptomatique du RGO sans œsophagite, 85.7% (N=90) des prescriptions étaient continues et 14.3% (N=15) discontinues, c'est-à-dire un jour sur deux ou seulement si nécessaire.

## 6. Durée de prescription initiale

Les durées de prescription initiale par les médecins généralistes montrent une grande variation au sein de l'ensemble des cas comme l'illustre l'histogramme dans la Figure 6. Les prescriptions fluctuent entre une semaine pour 3.55% des cas (N=14) et une durée maximale d'un an chez un seul patient.

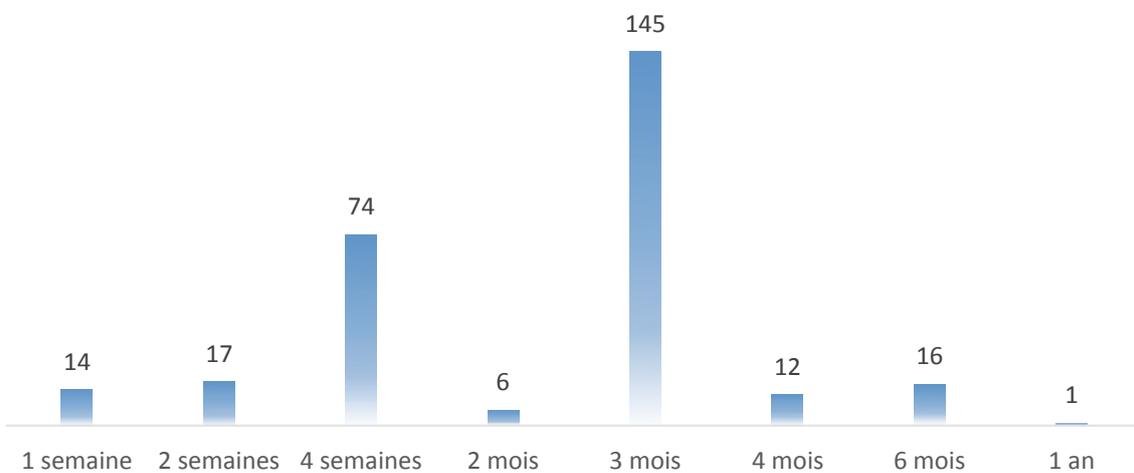


Figure 6 : Répartition des durées de prescription initiale toutes molécules confondues.

Pour l'indication « RGO sans œsophagite », la durée de prescription initiale des IPP préconisée par la HAS est de 4 semaines. L'histogramme de la Figure 7 donne la répartition de la durée initiale de prescription par les médecins généralistes pour les 105 patients ayant cette indication.

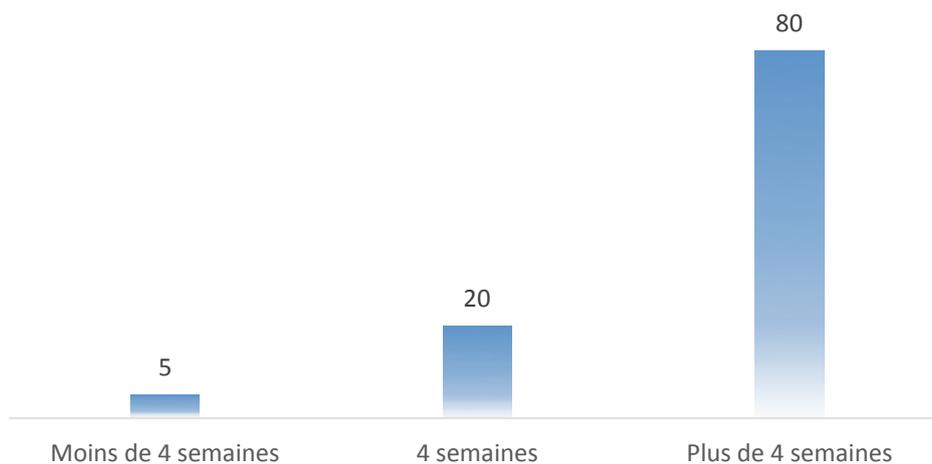


Figure 7 : Durée de prescription initiale des IPP par les médecins généralistes pour le « RGO sans œsophagite ».

## 7. Prescription au long cours

Chez 141 patients, une tentative d'arrêt de traitement par IPP a été réalisée avec 65 échecs. Pour 252 patients, près de 65% des cas, la prescription était au long cours sans essai d'arrêt retrouvé dans le dossier. Des données étaient manquantes pour un patient.

Les diagrammes en boîte de la Figure 8 montrent la répartition de l'âge des patients en fonction de la prescription au long cours ou non.

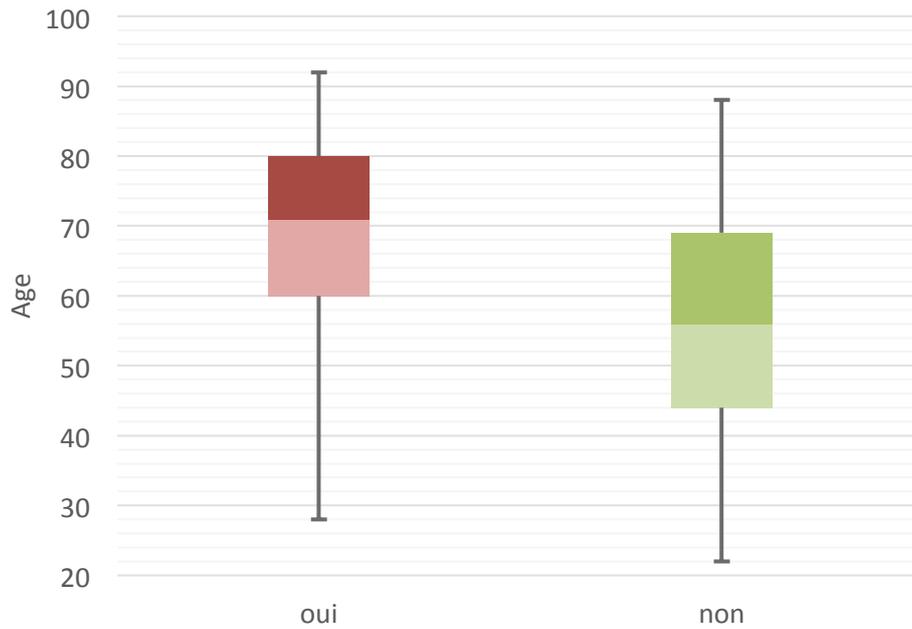


Figure 8 : Diagrammes en boîte donnant la répartition de l'âge des patients en fonction de la prescription au long cours ou non d'IPP.

La moyenne d'âge de ceux ayant une prescription au long cours, 68.7 ans, était supérieure à ceux n'ayant pas de prescription au long cours, 55.7 ans. Ce résultat est significatif par le test non paramétrique de Mann-Whitney, avec une p-valeur de  $2.98 \times 10^{-10}$ .

La Figure 9 donne la répartition de l'âge des patients en fonction d'un essai ou non de l'arrêt de la prise d'IPP. Les patients pour lesquels il y avait eu un essai d'arrêt du traitement par IPP étaient plus jeunes que ceux n'en ayant pas. Ce résultat est également confirmé par le test de Mann-Whitney avec une p-valeur de  $3.13 \times 10^{-10}$ .

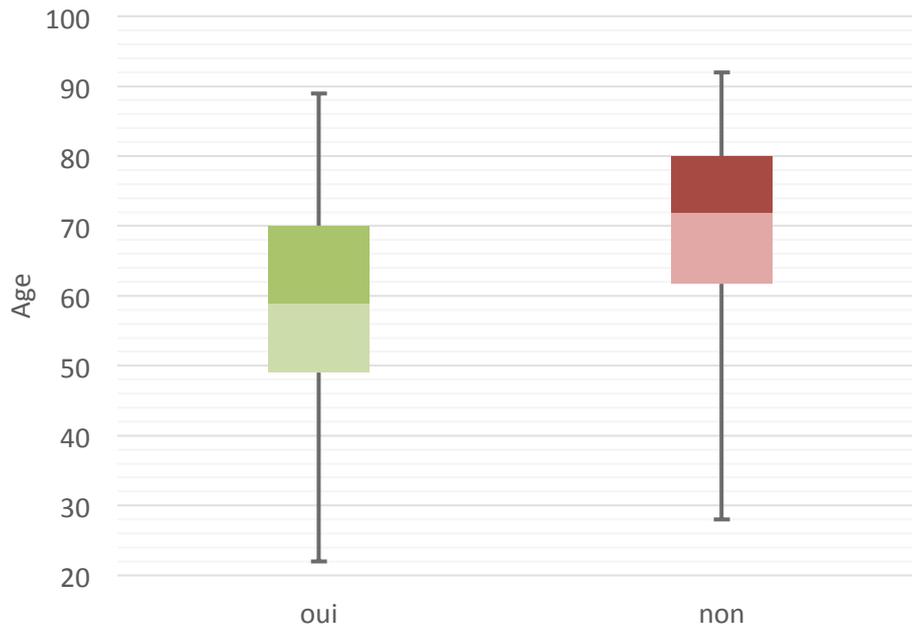


Figure 9 : Diagrammes en boîte donnant la répartition de l'âge des patients en fonction d'un essai ou non de l'arrêt de la prise d'IPP.

### 7.1. Motif de la prescription au long cours

Une prescription d'IPP au long cours a été retrouvée pour 317 patients.

Toute prescription présente sur chaque renouvellement d'ordonnance, sans modification de posologie et sans essai d'arrêt retrouvé, a été considérée comme un renouvellement systématique.

Les effectifs pour chacun des motifs de prescription au long cours sont donnés dans l'histogramme de la Figure 10.

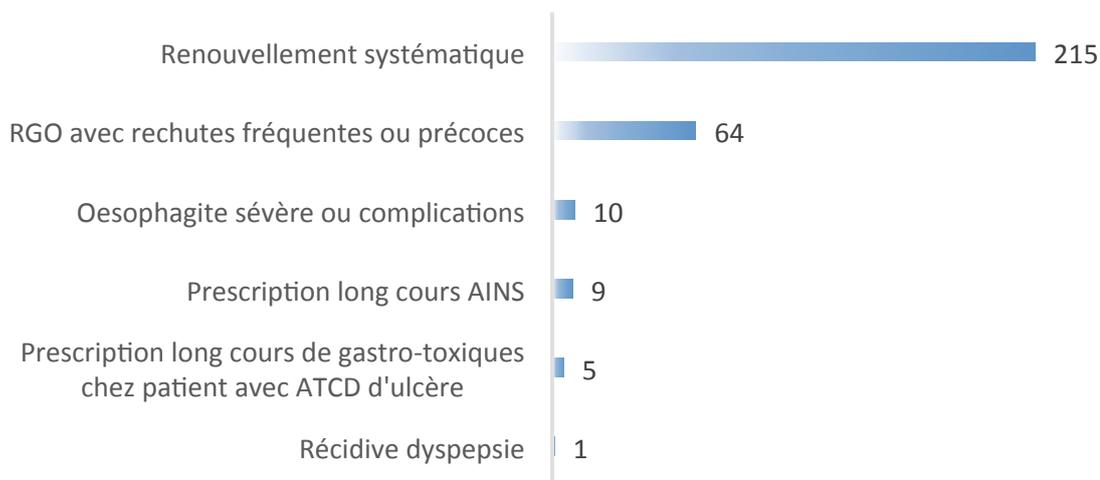


Figure 10 : Histogramme donnant la répartition des motifs de prescription au long cours.

Le motif n'a pas été retrouvé pour 8 patients et les données étaient manquantes pour 5 patients.

## 7.2. Durée de prescription au long cours

La durée moyenne de prescription chez les 317 patients qui reçoivent une prescription au long cours a été analysée. Celle-ci était de 1683 jours soit 4.61 années. La Figure 11 indique la répartition du nombre de semaines depuis la première prescription pour ces patients.

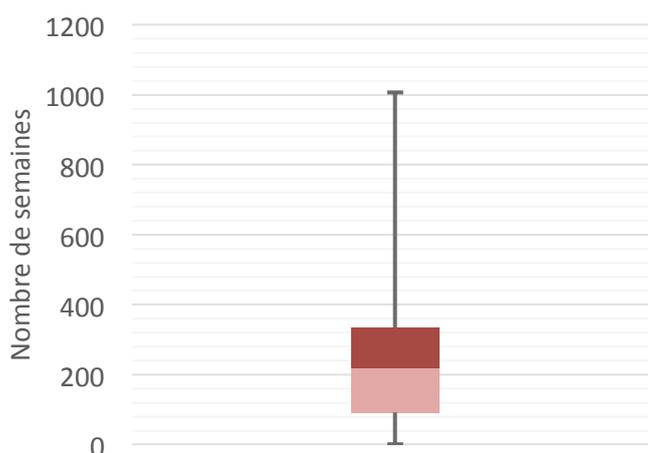


Figure 11 : Répartition de la durée de prescription en nombre de semaines pour les patients ayant une prescription au long cours.

### 7.3. Pathologies rencontrées au cours de la prescription au long cours

Douze patients avaient présenté un événement pouvant être en lien avec une prescription au long cours d'IPP. Il s'agissait de l'insuffisance rénale chronique, de fractures multiples ou ostéoporose et de démence. Ces résultats sont rappelés dans le Tableau 5.

	<b>Effectif</b>	<b>Proportion</b>
<b>Démence</b>	3	25%
<b>Fractures multiples ou ostéoporose</b>	7	58,3%
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	3	25%

Tableau 5 : Récapitulatif des pathologies en lien avec la prescription au long cours d'IPP.

Un patient présentait deux événements indésirables pouvant être en lien avec la prescription d'IPP : une démence et des fractures multiples.

## V. DISCUSSION

### 1. Forces et faiblesses de l'étude

Il s'agit à notre connaissance de la deuxième étude à évaluer la prescription des IPP chez les patients de plus de 18 ans en ambulatoire. Plusieurs études ont été réalisées sur ce sujet mais elles s'intéressaient aux sujets de plus de 75 ans et/ou étaient réalisées en milieu hospitalier ou en EHPAD [4-8].

Notre travail a un faible niveau de preuve scientifique par son caractère rétrospectif, le faible échantillon de médecins généralistes exerçant en plus tous dans le même département et la faible cohorte. La sélection des médecins via notre carnet d'adresse est également une faiblesse.

Cette étude présente des limites. Il existe un biais d'informations. En effet, nous nous sommes basés sur le dossier médical informatisé de chaque praticien pour relever l'ensemble des informations. Or, nous pouvons supposer que ces derniers ne sont pas complètement renseignés. Nous avons également choisi d'exclure les visites à domicile ou en maison de retraite pour minimiser ce biais. Cela rajoute un biais de sélection car de nombreux sujets âgés sont exclus. En effet, selon les chiffres de l'INSEE en 2013 et les résultats de l'enquête EHPA 2015 [9], 10% des personnes âgées de 75 ans ou plus et un tiers de celles âgées de 90 ans ou plus fréquentent un établissement d'hébergement pour personnes âgées.

### 2. Populations

La sélection des médecins généralistes est peu représentative de la démographie de l'Indre. Dans notre étude, nous avons 55.6% de femmes médecins généralistes versus 44.4% d'hommes tandis que la démographie des médecins généralistes est composée à 75% d'hommes [10]. La sélection des médecins âgés de 30 à 45 ans dans plus de 50%, est également peu représentative de la population des médecins généralistes de l'Indre où 75% des médecins ont plus de 50 ans [10].

Dans notre cohorte, 394 patients ont reçu une prescription d'IPP au cours de la période sélectionnée et 208 patients ont eu des IPP en dehors de cette période, ce qui représente 602 patients sur un panel de 2028 patients consultés au cabinet de plus 18 ans, soit 29.7% des

patients. Des données de l'ANSM, publiées en décembre 2018, rapportent que près d'un quart de la population française (24%) ont utilisé au moins un IPP, obtenu sur prescription médicale [1]. Nous constatons qu'il y a un pourcentage de patients avec des IPP plus important dans notre étude.

Notre étude révèle aussi une nette prédominance féminine (59.2% vs 41.8%) qui diffère de celle de la population française (51.6% vs 48.4%) [11] sans explication retrouvée.

### **3. Conformité /non-conformité des prescriptions**

Les recommandations concernant la prescription d'IPP ont pour but d'uniformiser les pratiques médicales en se basant sur des données scientifiques. Dans notre étude, 67.4% des prescriptions initiales de médecine générale n'étaient pas conformes aux recommandations de bonnes pratiques.

Parmi les prescriptions non conformes, nous avons observé des erreurs d'indication dans 16.8% des cas (N=48). Ce résultat est inférieur à l'étude de Roblin *et al.* avec une non-conformité de prescription liée à l'indication dans 46.3% [12]. Le taux de prescription conforme aux indications est donc meilleur. Malgré cette amélioration, des efforts restent à fournir puisque près de 30% des indications sont erronées.

#### **3.1. RGO sans œsophagite**

La prescription d'IPP pour le traitement symptomatique du RGO sans œsophagite est retrouvée chez 33.33% des patients de notre cohorte (N=131). Parmi eux, 105 patients avaient une prescription initiale par le médecin généraliste. La durée du traitement est de 4 semaines puis au long cours en cas de rechutes fréquentes ou précoces. Or, cette durée initiale est respectée dans seulement 19% des prescriptions (N=20).

Une posologie est également recommandée en fonction de la molécule prescrite. Pour chacune d'entre elles, les recommandations de la HAS indiquent que la prescription d'une demi-dose est préférable. Ces instructions sont seulement respectées dans 39.5% des cas pour l'ésoméprazole (N=17), 15.8% pour l'oméprazole (N=3), 52.4% pour le lansoprazole (N=11), 40% pour le pantoprazole (N=6) et 14.3% pour le rabéprazole (N=1). L'ésoméprazole,

molécule la plus prescrite à demi-dose, est celle dont le coût journalier est le plus important (0,78€ versus 0,36€ pour le lansoprazole) alors qu'aucune différence d'efficacité n'a été mise en évidence. La HAS, dans un manuel pratique [13], cite l'ésoméprazole comme exemple de l'importance actuelle des influences commerciales sur la prescription. L'impact des activités de marketing de l'industrie pharmaceutique peut expliquer cette sur-prescription d'ésoméprazole ainsi que la possibilité de prescrire uniquement de l'ésoméprazole dans les hôpitaux indriens.

Concernant les prescriptions au long cours, le caractère « dose minimale efficace » était difficile à définir. En effet, il était impossible de savoir si la posologie d'entretien dispensée était la plus petite dose efficace prescrite.

### 3.2. Co-prescription aux AINS

Pour 25.3% des prescriptions (N=72), les IPP étaient en co-prescription des AINS. Seulement 44.4% de ces patients (N=32) présentaient au moins un facteur de risque justifiant une telle prescription.

Le principal facteur de risque était un âge supérieur à 65 ans, ce qui a été retrouvé chez 28 patients. La présence d'un traitement antiagrégant plaquettaire (N=7) ou anticoagulant (N=3) ou un antécédent d'ulcère gastroduodéal (N=1) étaient moins fréquents. Six patients présentaient deux à trois facteurs de risque. Une étude faisant l'état des lieux de la prescription des AINS chez les médecins généralistes de l'Indre retrouve une prescription non indiquée d'IPP associée à la prescription d'AINS dans 78% [14]. Ces résultats sont supérieurs à ceux de notre cohorte mais cette étude étudiait la conformité des prescriptions des AINS révélant mieux l'erreur d'association et, nous, plus la sur-prescription d'IPP.

La posologie recommandée par la HAS est une demi-dose. Or, pour les patients présentant des facteurs de risque justifiant une prescription d'IPP, seulement 40.6% avaient une prescription d'IPP à demi-dose (N=13).

La durée de prescription des IPP était identique à la durée de prescription des AINS pour tous les patients.

### 3.3. **Ulcères gastro-duodénaux**

La prescription d'IPP pour l'indication « traitement des ulcères gastroduodénaux » n'est retrouvée que dans 2.1% des cas (N= 6). Une co-infection à *Helicobacter pylori* est retrouvée dans 33.3% (N=2). Les prescriptions étaient adaptées aux recommandations lors de la présence de cette co-infection. L'ésoméprazole n'a pas d'indication dans le traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif sans signe d'infection à *Helicobacter pylori* (Annexe 1). Néanmoins, il a été prescrit dans 75% (N=3).

### 3.4. **Dyspepsie**

La dyspepsie fonctionnelle sans RGO, motif pour lequel les IPP ne constituent pas le traitement de 1ère intention, est le troisième motif de prescription le plus retrouvé avec 12.3% (N=35) après le RGO sans œsophagite et la co-prescription aux AINS. Ce taux s'apparente à celui de l'étude menée par Roblin *et al.* qui retrouvait un taux de prescriptions pour dyspepsie à 11.4% (12).

### 3.5. **Co-prescription antiagrégant plaquettaire et/ou anticoagulant**

Dans 3.5% des cas (N=10), les IPP étaient prescrits en co-prescription aux antiagrégants plaquettaires (N=7) et aux anticoagulants (N=3). Une enquête observationnelle prospective de 2011 menée chez 560 cardiologues libéraux français révèle que la prévalence des facteurs de risque de complication digestive et de signes digestifs hauts est élevée sous AAP [15]. Cependant, l'AFSSAPS recommande l'utilisation d'un traitement par IPP en prévention des lésions digestives sous aspirine à faible dose (<300mg/jour) ou un autre AAP uniquement en cas d'antécédent d'hémorragie digestive sous AAP, après avoir recherché, et traité si nécessaire, une infection par *Helicobacter pylori* (Grade A) [16]. Malgré un niveau de preuve peu élevé, une diminution du risque d'hémorragie digestive sous IPP chez les patients traités par AAP sans antécédent d'hémorragie digestive est au contraire rapportée par l'étude menée par Bretagne *et al.* [17]. L'utilisation des IPP chez des patients ayant une prescription d'AAP sans antécédent d'hémorragie digestive sous APP reste donc controversée mais hors recommandations.

### 3.6. Chirurgie bariatrique

Pour trois patients, les IPP étaient prescrits suite à une chirurgie bariatrique. Un traitement par inhibiteur de la pompe à proton (IPP) est prescrit en post opératoire pour une durée de 3 à 6 mois en prophylaxie d'un ulcère post-opératoire [18]. Or, la prescription pour ces 3 patients était une prescription au long cours.

## 4. Prescriptions au long cours

Les patients pour lesquels il y avait un essai d'arrêt du traitement étaient plus jeunes que les patients pour lesquels aucun arrêt de traitement n'avait été proposé ( $p < 10^{-4}$ ). Les patients ayant une prescription au long cours étaient plus âgés que ceux n'en ayant pas ( $p < 10^{-4}$ ). Dans une revue de la littérature regroupant des études réalisées en ambulatoire [19], Raghunath *et al.* montrent que la consommation chronique d'IPP augmente avec l'âge. Nos résultats vont également dans ce sens.

Dans notre étude, 317 patients (80%) avaient une prescription au long cours avec une durée médiane de prescription à 1522 jours soit supérieure à 4 ans. Un renouvellement systématique du traitement a été retrouvé dans 67.8% (N=215). Dans une étude comparative rétrospective de patients de plus de 75 ans hospitalisés de 2016 [5], plus de la moitié des prescriptions conformes était réévaluée à chaque consultation contre seulement le quart des prescriptions non conformes. Les médecins avaient déjà essayé d'arrêter le traitement dans plus de la moitié des prescriptions d'IPP conformes et dans seulement 20% des prescriptions non conformes. Nous pouvons donc penser qu'une réévaluation régulière des indications de la poursuite du traitement permettrait une meilleure conformité des prescriptions.

Dans notre cohorte, parmi les patients ayant une prescription au long cours, 20% avaient une prescription au long pour « RGO avec rechutes fréquentes ou précoces », cela peut être expliqué par un rebond d'acidité précoce à l'arrêt du traitement par IPP. Le rebond d'acidité a été documenté dans une étude randomisée versus placebo menée chez 118 adultes sains asymptomatiques. A l'arrêt du traitement, les taux de symptômes de reflux étaient significativement plus élevés dans le groupe IPP comparés au groupe placebo (44% versus 15%;  $p < 10^{-4}$ ) [20]. Une autre étude contrôlée randomisée en double aveugle versus placebo documente la dépendance au traitement par IPP induite par l'hypersécrétion gastrique

réactionnelle à son arrêt [21]. Or, le rebond acide, survenant à l'arrêt de l'IPP et durant plusieurs semaines, a été bien établi chez des volontaires sains. Les conséquences cliniques chez les malades souffrant de RGO demeurent très incertaines [22].

## **5. Evènements indésirables et interactions médicamenteuses**

Durant leur prescription au long cours, 12 patients inclus dans notre étude ont présenté un événement pouvant être en lien avec une prescription longue d'IPP. Il s'agissait de l'insuffisance rénale chronique (N=3), de fractures multiples ou ostéoporose (N=6), de démence (N=2). Un patient avait eu des fractures multiples et une démence.

Concernant l'insuffisance rénale, Xie *et al.* ont comparé deux cohortes de malades traités par anti-H2 ou IPP après 5 ans de suivi [23]. Comparés aux malades sous anti-H2, ceux sous IPP avaient un risque significatif de développer une insuffisance rénale chronique avec diminution du débit de filtration glomérulaire de plus de 30 % et de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale. Il n'y a actuellement pas de recommandation sur la nécessité et les modalités d'une surveillance régulière de la fonction rénale lors de la prescription au long cours des IPP. Une surveillance annuelle de la fonction rénale pourrait donc être intéressante.

Dans une méta-analyse d'études observationnelles, les patients traités par IPP au long cours avaient une augmentation du risque de fracture du col fémoral de 31% et de fracture vertébrale de 56% [24]. Inversement, dans une autre méta-analyse incluant 4 études de cohortes et 6 études cas-contrôles, aucune association entre la posologie et/ou la durée du traitement par IPP et le risque de fracture osseuse n'avait été trouvée [25].

Dans deux études épidémiologiques rétrospectives allemandes, la prise prolongée d'IPP augmentait le risque de développer une démence. La première, portant sur l'analyse du dossier médical de 3 000 patients âgés de plus de 75 ans [26], a montré que la prise prolongée d'IPP augmentait de 38% le risque de développer une démence. La seconde basée sur l'analyse d'une banque de données médicales portant sur plus de 73 000 patients suivis entre 2004 et 2011, confirme qu'à âge identique, le risque de développer une démence était augmenté de 44% chez les consommateurs réguliers d'IPP par rapport au groupe contrôle [27]. Cependant une méta-analyse de six cohortes publiée en 2019 suggère qu'il n'y a pas d'association statistique entre l'utilisation des IPP et un risque accru de démence ou de Maladie d'Alzheimer [28].

D'autres évènements liés au soin ont été rapportés dans une revue de la littérature de 2016 comme des complications infectieuses ou métaboliques [29]. Le risque de développer une infection à *Clostridium difficile* était 74% plus élevé chez les patients sous IPP. Le risque de pneumopathie communautaire était 34% plus élevé chez les utilisateurs d'IPP, sans augmentation du risque d'hospitalisation. Cette méta-analyse de neuf études observationnelles constatait que les consommateurs d'IPP avaient un risque de 40% de hypomagnésémie par rapport aux non-utilisateurs. Nous n'avons pas retrouvé ce type de cas dans notre étude.

Aux effets indésirables s'ajoutent des interactions médicamenteuses. En 2009, les autorités de santé émettaient une alerte concernant le Clopidogrel et les IPP avec une diminution de l'activité anti-agrégante [30]. Celle-ci a été retirée en 2012. L'ANSM émet toutefois une réserve dans ses dernières recommandations en préconisant d'éviter l'association Clopidogrel–Oméprazole et Clopidogrel–Esomeprazole. Pourtant, les différentes études réalisées n'ont pas permis de conclure à une augmentation du risque d'événement coronarien chez les patients conjointement traités par IPP et Clopidogrel [31-34]. Dans notre cohorte, aucun patient ne présentait cette association.

Malgré la liste importante d'effets secondaires potentiels liés à la prescription au long cours des IPP, les nombreuses publications de ces dernières années sont discordantes et la qualité de certaines preuves rapportées dans la littérature demeure faible. Notre étude est également non significative dans ces liens supposés.

## **Perspectives d'amélioration de la prescription des IPP**

### **\*Consultation dédiée à la réévaluation de l'ordonnance avec valorisation de l'acte.**

La mise en place d'une consultation dédiée et étiquetée comme telle pourrait être une des réponses pour motiver la réévaluation.

### **\*Amélioration des formations sur les recommandations de prescription des IPP.**

Une formation sur les modalités des prescriptions d'IPP à visée préventive peut être nécessaire auprès des médecins généralistes lors d'une formation médicale continue.

### **\*Inciter la déprescription des IPP.**

La diminution progressive semble être l'approche la plus efficace pour un arrêt des IPP [35]. Un algorithme de déprescription (Annexe 4) a été proposé par une équipe de professionnels de santé [36].

### **\*Evaluation par la caisse primaire d'assurance maladie.**

La rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP), créée en 2011, contribue à faire évoluer les pratiques pour atteindre les objectifs de santé définis par la convention. Une modification des indicateurs, en ajoutant la prescription des IPP, pourrait permettre une diminution des prescriptions d'IPP.

## VI. CONCLUSION

Notre étude, qui avait pour objectif de faire l'état des lieux des prescriptions des IPP chez l'adulte par les médecins généralistes, retrouve une prévalence d'utilisation de ce médicament de près d'un tiers des patients avec 67.4% de prescriptions non conformes aux recommandations. Cette sur-prescription soulève des questions en termes d'iatrogénie. Le bénéfice-risque de tout traitement par IPP doit être considéré à l'introduction et être réévalué régulièrement.

Les perspectives envisagées pour améliorer les prescriptions sont multiples : une amélioration des formations sur les recommandations, une réévaluation des prescriptions lors de consultation dédiée et/ou une évaluation par la caisse primaire d'assurance maladie.

Il serait intéressant de savoir s'il s'agit d'une méconnaissance des recommandations ou d'une difficulté à les appliquer.

## VII. BIBLIOGRAPHIE

- [1] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Près de 16 millions de personnes ont eu une prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en 2015 en France - Point d'Information* - <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Pres-de-16-millions-de-personnes-ont-eu-une-prescription-d-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-IPP-en-2015-en-France-Point-d-Information>
- [2] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Analyse des ventes de médicaments en France en 2013*. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf)
- [3] G. Macaigne. *Effets secondaires des IPP au long cours*. Disponible sur : [https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2018/03/177\\_188\\_Macaigne.pdf](https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2018/03/177_188_Macaigne.pdf), 2018.
- [4] R. Van Overloop. *Étude de la consommation chronique d'inhibiteurs de la pompe à protons en EHPAD: indications documentées et médications associées pour 134 résidents*. Thèse d'exercice, Université de Bordeaux, 2015.
- [5] P. Malandain. *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 d'exercice, Université de Rennes 1, 2016.
- [6] L. Pioro. *Evaluation de la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons chez les personnes âgées de 75 ans et plus : étude observationnelle, prospective, réalisée dans le service de Médecine Interne Gériatrie du Centre Hospitalier*. Thèse d'exercice, Université de Dijon-Bourgogne, 2016.
- [7] L. Corsin. *Facteurs explicatifs de la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons hors recommandations chez les sujets de plus de 75: méthode qualitative*. Thèse d'exercice, Université Paris-Est Créteil, 2015.
- [8] S. Lafaye de Micheaux. *Inhibiteurs de la pompe à proton chez les sujets âgés, évaluation des pratiques professionnelles en médecine générale*. Thèse d'exercice, Université Joseph Fourier, Grenoble, 2014.
- [9] DREES : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. *728 000 résidents en établissements d'hébergement pour personnes âgées en 2015*. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er1015.pdf>

- [10] T. Keller. *Démographie des Médecins de Famille – Département de l'Indre*. [https://www.sante-centre.fr/portail\\_v1/gallery\\_files/site/133/996/3064/4355.pdf](https://www.sante-centre.fr/portail_v1/gallery_files/site/133/996/3064/4355.pdf)
- [11] INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. *Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2019, France – Bilan démographique 2018*. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>
- [12] E. Germain, X. Roblin, O. Levy-Neumand, B. Bonaz. *JFHOD | Utilisation des IPP en première intention en médecine générale: une éducation à faire*. Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive (JFHOD), 2006.
- [13] OMS : Organisation mondiale de la Santé. *Comprendre la promotion pharmaceutique et y répondre - un manuel pratique*, 2009.
- [14] A. Louis. *Etat des lieux de la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez des patients de 18 à 75 ans par des médecins généralistes de l'Indre*. Thèse d'exercice, Université de Tours, 2019.
- [15] G. Ducrocq, M.-A. Bigard, S. Marouene, P.-H. Delaage, C. Fabry, P. Barthelemy, et al. *Facteurs de risque de complications digestives des patients sous antiagrégant plaquettaire suivis en cardiologie de ville : description et prise en charge*. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 61(4) :245-51, Août 2012.
- [16] AFSSAPS. *Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte* Nov 2007. <http://www.snfge.org/download/file/fid/341>
- [17] J.-F. Bretagne. *Prévenir les saignements digestifs dus aux antiagrégants plaquettaires : le labyrinthe !* *Presse Médicale*, 38(12) :1722-6, Décembre 2009.
- [18] M. Robert. *Chirurgie de l'obésité : risques et gestion des complications*. [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/chirurgie-de-lobesite-risques-et-gestion-des-complications/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/chirurgie-de-lobesite-risques-et-gestion-des-complications/)
- [19] A.S. Raghunath, C. O'Morain, R.C. McLoughlin. *Review article: the long-term use of proton pump inhibitors*. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 22(1) :55-63, Août 2005.
- [20] C. Reimer, B. Sondergaard, L. Hilsted, P. Bytzer. *Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy*. *Gastroenterology*, 137(1) :80-7, Juillet 2009.

- [21] A. Niklasson, L. Lindström, M. Simrén *et al.* *Dyspeptic symptoms development after discontinuation of a proton pump inhibitor: A double-blind placebo-controlled trial.* American Journal of Gastroenterology, 105(7) :1531-7, Juillet 2010.
- [22] A.B. Lødrup, C. Reimer, P. Bytzer. *Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment.* American Journal of Scandinavian Journal of Gastroenterology, 48(5) :515-22, Mai 2013.
- [23] Y. Xie, B. Bowe, T. Li, H. Xian, Y. Yan, Z. Al-Aly. *Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intevrening acute kidney injury.* Kidney International, 91(6) :1482-94, Juin 2017.
- [24] C.S. Eom, S.M. Park, S.K. Myung *et al.* *Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analyse of observational studies.* Annals of Family Medicine, 9(3) :257-67, Mai-Juin 2011.
- [25] S. Ngamruengphong, G.I. Leontiadis, S. Radhi *et al.* *Proton pump inhibitors and risk of fracture: a sytematic reviewandméta-analysis ofobservationnal studies.* American Journal of Gastroenterology, 106(7) :1209-18, Juillet 2011.
- [26] B. Haenisch, K; von Holt, B. Wiese *et al.* *Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors.* European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 265(5) :418-28, Août 2015.
- [27] W. Gomm, K. von Holt, F. Thomé *et al.* *Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia : A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis.* JAMA Neurology, 73(4) :410-6, Avril 2016.
- [28] M. Li, Z. Luo, S. Yu, Z. Tang. *Proton pump inhibitor use and risk of dementia.* Medicine (Baltimore), 98(7), Février 2019.
- [29] A.J. Schoenfeld, D. Grady. *Adverse Effects Associated With Proton Pump Inhibitors.* JAMA Internal Medicine, 176(2) :172-4, Février 2016.
- [30] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Interaction entre clopidogrel et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) - Lettre aux professionnels de santé.* <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Interaction-entre-clopidogrel-et-les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-IPP-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
- [31] D.L. Bhatt, B.L. Cryer, C.F. Constant *et al.* *Clopidogrel with and wihout omeprazole in coronary artery disease.* New England Journal of Medicine, 363(20) :1909-17, Novembre 2010.

- [32] O.S Van Boxel, M.G. Van Oijen, M.P. Hagens *et al.* *Cardiovascular and gastrointestinal outcomes in clopidogrel users on proton pump inhibitors: results of a large Dutch cohort study.* American Journal of Gastroenterology, 105(11) :2430-6, Novembre 2010.
- [33] V. Besse, E. Gerstel. *Faut-il croire à l'interaction entre les inhibiteurs de la pompe à protons et le clopidogrel ?* Revue Médicale Suisse, 2010. <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-N-267/Faut-il-croire-a-l-interaction-entre-les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-et-le-clopidogrel>
- [34] J. Szymezak, P. Gaussem. *Inhibiteurs de la pompe à protons et clopidogrel (Plavix®) : une liaison dangereuse ?* Revue de Médecine Interne, 34(2) :99-104, Février 2013.
- [35] P. Haastrup, M.S. Paulsen, L.M. Begtrup, J.M. Hansen, D.E. Jarbøl. *Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review.* Family Practice, 31(6) :625-30, Décembre 2014.
- [36] B. Farrell, K. Pottie, W. Thompson, T. Boghossian, L. Pizzola, F.J. Rashid *et al.* *Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons.* Canadian Family Physician, 63(5) :253-65, Mai 2017.

# VIII. ANNEXES

## 1. Annexe 1 : Recommandations HAS



### Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte

La HAS a réévalué l'utilisation chez l'adulte des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) à partir d'une analyse critique de la littérature et des études cliniques les plus récentes.

- **Cinq molécules** sont actuellement disponibles, dont trois sont **génériquées**.
  - Ésoméprazole (Inexium®). *Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.*
  - Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Ogastoro® et génériques). *Demi-dose : 15 mg. Pleine dose : 30 mg.*
  - Oméprazole (Mopral®, Zoltum®, génériques). *Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.*
  - Pantoprazole (Eupantol®, Inipomp® et génériques). *Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.*
  - Rabéprazole (Pariet®). *Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.*
- **Les IPP ont trois indications principales**<sup>1</sup> :
  - traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO ;
  - prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque ;
  - éradication d'*Helicobacter pylori* et traitement des ulcères gastroduodénaux.

Le libellé exact des indications et la posologie diffèrent selon les produits.

#### L'ESSENTIEL

##### Pas de différence d'efficacité et de tolérance entre les IPP

- **La réévaluation de la HAS n'a pas démontré de différence d'efficacité cliniquement pertinente entre les IPP. Elle n'a pas mis en évidence de différence entre les IPP pour la survenue d'effets indésirables.**
- Rien ne permettant de recommander un IPP plutôt qu'un autre dans une indication donnée et les coûts de traitement étant différents, la prescription doit toujours observer la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

##### ⚠ De nombreuses prescriptions injustifiées

- Un nombre important de prescriptions d'IPP sont faites dans des situations cliniques hors AMM. En l'état actuel des connaissances, ces prescriptions sont **injustifiées**, notamment dans :
  - **la dyspepsie fonctionnelle** (sauf si un RGO est associé) ;
  - **la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque** (moins de 65 ans, sans antécédent ulcéreux et n'étant traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïde).

1. Tous les IPP sont aussi indiqués dans le syndrome de Zollinger-Ellison, maladie grave et rare qui n'est pas évoquée dans ce document.

## 1. Reflux gastro-œsophagien et œsophagite par reflux

- **Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO) sans œsophagite**, à court terme (2 à 6 semaines) ou à long terme (entretien en cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement) : il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les IPP.

IPP	RGO sans œsophagite (dose quotidienne)
Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Ésoméprazole Rabéprazole	<b>Demi-dose pendant 4 semaines</b> (ou pleine dose en cas de réponse insuffisante pour le lansoprazole et l'oméprazole), <b>puis, éventuellement, traitement à la demande</b> (à long terme)

- **Traitement de l'œsophagite par RGO (cicatrisation)** : il n'y a pas en général de différence d'efficacité entre les IPP.

Dans une étude, 40 mg/j d'ésoméprazole ont été plus efficaces que 20 mg/j d'oméprazole sur la cicatrisation au bout de 4 semaines. Mais la différence est minime et sa pertinence clinique discutable. D'autant qu'après 4 semaines de traitement, il est recommandé de passer à 40 mg/j d'oméprazole en cas d'inefficacité. Aucune étude comparant directement cette posologie d'oméprazole à l'ésoméprazole n'est disponible.

IPP	Cicatrisation de l'œsophagite par RGO (dose quotidienne)
Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Ésoméprazole Rabéprazole	<b>Pleine dose pendant 4 à 8 semaines</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ pour l'oméprazole, en cas d'œsophagite sévère résistante au bout de 4 semaines, passer à double dose pendant 4 semaines</li> <li>▶ pour le pantoprazole, demi-dose en cas d'œsophagite légère</li> </ul>

- **Traitement d'entretien et prévention des récurrences de l'œsophagite par RGO** : après 6 mois de traitement, il n'y a pas en général de différence d'efficacité entre les IPP.

Des résultats discordants ont été rapportés :

- une plus grande efficacité de l'ésoméprazole (20 mg/j) que du lansoprazole (15 mg/j) ou du pantoprazole (20 mg/j) ;
- une non-infériorité du pantoprazole (20 mg/j) comparé à l'ésoméprazole (20 mg/j).

IPP	Prévention des récurrences d'œsophagite par RGO (dose quotidienne)
Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Ésoméprazole Rabéprazole	<b>Demi-dose ou pleine dose au long cours (la dose minimale efficace doit être recherchée)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ pour le pantoprazole, toujours pleine dose en cas de récurrence</li> <li>▶ pour l'ésoméprazole, toujours demi-dose</li> </ul>

- **Les IPP n'ont pas d'AMM dans le soulagement de manifestations extradiigestives isolées pouvant être liées à un RGO**, telles que symptômes ORL, toux chronique, asthme ou douleurs thoraciques d'origine non cardiaque. Il n'y a pas d'intérêt à les prescrire dans ces situations, sauf en cas de RGO documenté (par pHmétrie par exemple), mais non en traitement d'épreuve ou test thérapeutique.

## 2. Lésions gastroduodénales dues aux AINS

- Dans la **prévention et le traitement des lésions digestives hautes induites par les AINS**, il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les IPP.
  - **Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risque** (patients sous AINS de plus de 65 ans, ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal, ou traités par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde). Cette prévention doit être arrêtée en même temps que le traitement par AINS.

IPP	Prévention des lésions dues aux AINS (dose quotidienne)
Oméprazole	Pleine dose jusqu'à la fin du traitement par AINS
Lansoprazole Pantoprazole Ésoméprazole	Demi-dose jusqu'à la fin du traitement par AINS
	▶ Le rabéprazole n'a pas cette indication

- **Traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS** (chez les patients pour lesquels un traitement par AINS doit être poursuivi).

IPP	Traitement des lésions dues aux AINS (dose quotidienne)
Lansoprazole Oméprazole	Pleine dose pendant 4 à 8 semaines
Ésoméprazole	Demi-dose pendant 4 à 8 semaines
	▶ Le pantoprazole et le rabéprazole n'ont pas cette indication

## 3. Ulcère gastrique et duodéal

- **Éradication d'*Helicobacter pylori*** en association à une antibiothérapie appropriée, en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale avec infection par *H. pylori*.  
 Dans la **trithérapie de l'ulcère gastroduodéal associé à *Helicobacter pylori***, il n'a pas en général été montré de différence d'efficacité entre les IPP en termes d'éradication d'*H. pylori*.  
 Dans une étude sur l'éradication d'*H. pylori*, l'ésoméprazole (40 mg/j) a été plus efficace que le pantoprazole (40 mg/j), mais non différent de l'oméprazole (20 mg/j) ou du rabéprazole (40 mg/j).

IPP	Éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> (dose quotidienne)	
Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Rabéprazole	Pleine dose x 2/jour pendant 7 jours	Pour un ulcère duodéal compliqué (hémorragie, perforation) ou associé à un traitement par AINS, corticoïde ou antiagrégant, ou pour un ulcère gastrique (compliqué ou non), poursuivre le traitement à pleine dose (1/jour) pendant 3 à 7 semaines selon les symptômes (douleurs, saignements) et la taille de l'ulcère à l'endoscopie.
Ésoméprazole		

### Antibiothérapie associée en première intention (7 jours de traitement)\*

Cas général	Clarithromycine 1 g/j et amoxicilline 2 g/j
Contre-ind. à la clarithromycine	Amoxicilline 2 g/j et métronidazole ou tinidazole 1 g/j
Contre-ind. aux bêtalactamines	Clarithromycine 1g/j et métronidazole ou tinidazole 1 g/j

\* En cas d'échec du traitement initial, on recommande en seconde intention d'associer IPP, amoxicilline et imidazole pendant 14 jours.

- Dans le **traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal évolutif sans infection à *Helicobacter pylori***, il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les IPP.

IPP	Ulceré gastrique (dose quotidienne)
<b>Lansoprazole</b>	<b>Pleine dose pendant 4 à 8 semaines</b>
<b>Oméprazole</b>	▶ 4 à 6 semaines pour l'oméprazole
<b>Pantoprazole</b>	▶ 6 à 12 semaines pour le rabéprazole
<b>Rabéprazole</b>	
	▶ L'ésoméprazole n'a pas cette indication

IPP	Ulceré duodénal (dose quotidienne)
<b>Lansoprazole</b>	<b>Pleine dose pendant 4 semaines</b>
<b>Oméprazole</b>	▶ 2 semaines pour le lansoprazole si la cicatrisation est complète
<b>Pantoprazole</b>	▶ 4 à 8 semaines pour le rabéprazole
<b>Rabéprazole</b>	
	▶ L'ésoméprazole n'a pas cette indication

- **Traitement d'entretien (au long cours) de l'ulcère duodénal** chez les patients non infectés par *H. pylori*, ou chez qui l'éradication n'a pas été possible.
  - Oméprazole (seul à avoir l'AMM dans cette indication) : demi-dose ou pleine dose après échec d'un traitement par anti-H2.

#### 4. Doses et coûts de traitement

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

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

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

## 2. Annexe 2 : Questionnaire médecin

### Questionnaire Praticien

Identité (Nom/Prénom):

Âge:

Moins de 35 ans     entre 30 et 44 ans     entre 45 et 59 ans     plus de 60 ans

Genre:

Masculin     Féminin

Depuis combien de temps exercez-vous?

Moins de 10 ans     entre 10 et 20 ans     entre 20 et 30 ans     plus de 30 ans

Où exercez-vous?

En ville     en milieu semi-rural     en milieu rural

Exercez-vous?

Seul     En groupe

Êtes-vous maître de stage universitaire?  Oui

Non

Avez-vous une activité médicale hors cabinet?

Oui     Non

Si oui, laquelle?

Médecin correspondant du SAMU     Médecin du sport     Autre: .....

### 3. Annexe 3 : Questionnaire patient

#### Grille de recueil de données

Identification du patient\* :

\*3 premières lettres du nom de famille du médecin- M si homme/F si femme- numéro patient)  
Exemple: Abc-M-56

Age du patient :

Antécédents:

•Facteurs de risque cardiovasculaires:

HTA      tabagisme actif      Dyslipidémie      Diabète

ATCD familiaux cardiovasculaires précoces

•ATCD cardiovasculaire(s):      Oui      Non

•ATCD neurologique(s)      Oui      Non

•ATCD pneumologique(s)      Oui      Non

•ATCD rhumatologique(s)      Oui      Non

•ATCD oncologique(s)      Oui      Non

•Autres:

Traitements habituels :

Molécule prescrite:

Esomeprazole   Lansoprazole   Oméprazole   Pantoprazole   Rabéprazole

Posologie:

Pleine dose      Demi dose      Double dose

Prescripteur initial:

Médecin généraliste      Médecin spécialiste

Date de la première prescription:

Durée de prescription initiale du traitement:

Indications de prescription:

Dyspepsie fonctionnelle sans RGO

Traitement symptomatique du RGO sans oesophagite

Traitement de l'oesophagite érosive par reflux

Ulcère gastrique et/ou duodéal

Prévention des récives précoces des hémorragies digestives d'origine haute après hémostase

Co prescription des AINS en prévention des lésions gastroduodénales hautes hautes

Autres: ...

**Si l'indication est un RGO:**

**Prescription à dose minimale efficace:**  Oui  Non

**Prescription:**  Continue  Discontinue

**Si l'indication est un ulcère gastro duodénale:**

**Cause de l'UGD:**

Helicobacter P.  AINS  Syndrome de Zollinger- Ellison  Cancer

Maladie de Crohn  Autres: .....

**Une éradication de l'Helicobacter P. a t-elle été possible?**

Oui  Non

**Si l'indication est la co-prescription en prévention des lésions gastroduodénales hautes:**

**Le patient est il un sujet à risque:**  Oui  Non

**Quel(s) facteur(s) de risque est(sont) présent(s)?**

Âge supérieur à 65 ans

Antécédent d'UGD

Traitement antiagrégant plaquettaire associé

Traitement par anticoagulant associé

Traitement par corticoïdes associé

**Le patient a t-il déjà bénéficié d'une fibroscopie gastro duodénale?**

Oui  Non

**Si oui, résultats:**

**Le traitement par IPP a essayé d'être arrêté ?:**  Oui  Non

**Le traitement est il prescrit au long cours?**  Oui  Non

**Si prescription au long cours, quelle en est la raison?:**

Traitement d'un RGO avec rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt des IPP.

Traitement d'une oesophagite sévère ou présence de complications de l'oesophagite telle qu'une sténose peptique.

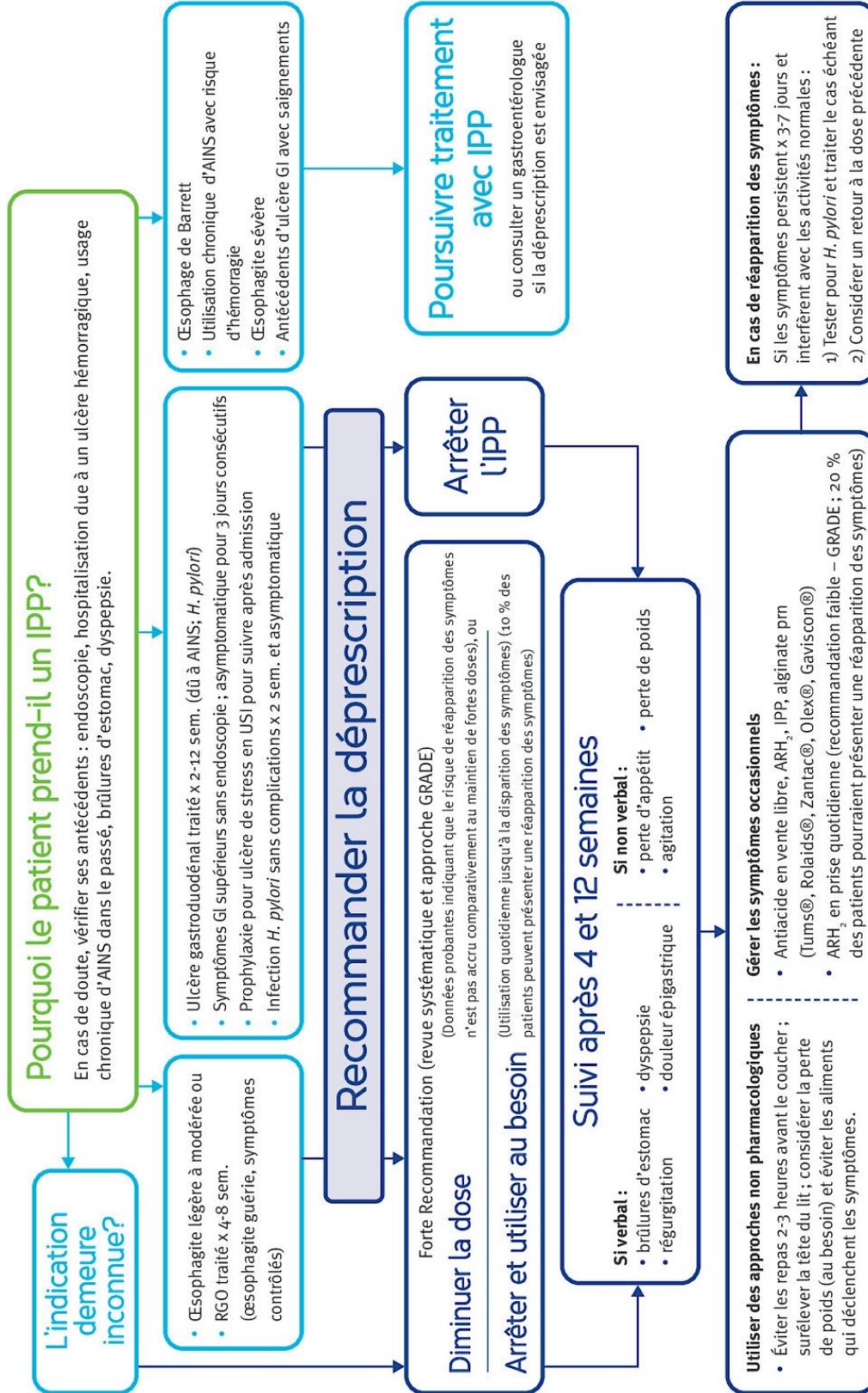
Impossibilité d'obtenir l'éradication de l'*Helicobacter Pylori*.

Nécessité de prescrire au long cours des médicaments gastro toxiques chez un patient avec un ulcère gastro duodéal.

- Prescription d'aspirine au long cours chez un patient ayant eu un antécédent d'hémorragie digestive.
- Renouvellement systématique.
- Autres: .....

**Le patient a-t-il présenté une de ces pathologies depuis l'instauration du traitement par IPP?**

- Aucune
- Infections digestives: *C. Difficile/Salmonella/Campylobacter/ Autres*
- Infections pulmonaires: pneumopathie communautaire ou nosocomiale
- Infections chez le patient cirrhotique: infection spontanée du liquide d'ascite/autres
- Fractures multiples ou ostéoporose
- Déficit en vitamine B12
- Hypomagnésémie
- Carence martiale
- Néphrite interstitielle aiguë
- Insuffisance rénale chronique
- Colite microscopique
- Adénocarcinome gastrique
- Démence
- Encéphalopathie hépatique (chez le patient cirrhotique)



© **Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.**  
Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.  
Contact : [deprescribing@bruyere.org](mailto:deprescribing@bruyere.org) ou visiter le site [deprescribing.org](http://deprescribing.org) pour de plus amples renseignements.  
Farrell B., Pottier K., Thompson W., Boghossian T., Pizzola L., Rashid F.J., et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. *Can Fam Physician* 2017;63:54-64 (ang). e253-65 (fr).



## Disponibilité de l'IPP

IPP	Dose standard (guérison) (1 fois/jour)*	Faible dose (maintien) (1 fois/jour)
Oméprazole (Losec®) - Gélule	20 mg <sup>a</sup>	10 mg <sup>a</sup>
Esoméprazole (Nexium®) - Comprimé	20 <sup>a</sup> ou 40 <sup>b</sup> mg	20 mg
Lansoprazole (Prevacid®) - Gélule	30 mg <sup>a</sup>	15 mg <sup>a</sup>
Dexlansoprazole (Dexilant®) - Comprimé	30 <sup>c</sup> ou 60 <sup>d</sup> mg	30 mg
Pantoprazole (Tecta®, Pantoloc®) - Comprimé	40 mg	20 mg
Rabéprazole (Pariet®) - Comprimé	20 mg	10 mg

## Légende

- a** Reflux gastro-œsophagien non érosif
  - b** Œsophagite secondaire au reflux
  - c** Reflux gastro-œsophagien symptomatique non érosif
  - d** Œsophagite érosive en voie de guérison
  - +** Peut être saupoudré sur les aliments
- \* Dose standard d'IPP à prise BID seulement indiqué pour le traitement de l'ulcère peptique causé par *H. pylori*; la prise d'IPP devrait généralement être arrêtée lorsque la thérapie d'éradication est complétée, à moins de présence de facteurs de risque nécessitant la poursuite de la prise d'IPP (consulter les lignes directrices pour les détails).

## Acronymes

- RGO** : reflux gastro-œsophagien
- AHR<sub>2</sub>** : Antagoniste du récepteur H<sub>2</sub>
- GRADE** : Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
- AINS** : anti-inflammatoires non stéroïdiens

## Participation des patients et soignants/aidants naturels

Les patients et/ou les soignants seront plus aptes à s'engager dans la déprescription s'ils en comprennent les raisons (risques liés à l'usage continu de l'IPP ; thérapie à long terme non nécessaire) et le processus.

## Effets secondaires des IPP

- Lorsque l'indication n'est pas claire, les risques d'effets secondaires peuvent surpasser les bénéfices potentiels.
- Les IPP ont été associés à un risque accru de fractures, infections à *C. difficile* et diarrhées, pneumonie d'origine communautaire, carence en vitamine B12 et hypomagnésémie.
- Les effets secondaires courants incluent : maux de tête, nausées, diarrhées, éruptions cutanées.

## Réduction des doses

- Aucune donnée n'indique qu'une approche de réduction des doses est supérieure à une autre.
- La réduction des doses d'IPP (p.ex. de 2x à 1x/jour, moitié de dose, prise un jour sur deux) OU l'arrêt de l'IPP et son utilisation au besoin sont toutes des options fortement recommandées.
- Choisir ce qui convient le mieux au patient, ce qui lui paraît le plus acceptable.

## Prise au besoin : définition

La prise quotidienne de l'IPP pendant une période suffisante à la disparition des symptômes liés au reflux, après quoi la prise d'IPP par l'individu est arrêtée. Si les symptômes réapparaissent, recommencer la prise quotidienne du médicament jusqu'à disparition des symptômes.

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

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



Farrall B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. *Can Fam Physician* 2017;63:354-64 (ang), e253-65 (fr).



**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le**

LEPOUTRE Suzanne

59 pages – 5 tableaux – 11 figures

### **Résumé :**

**INTRODUCTION :** La prescription des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) suit des recommandations précises et semble bien tolérée. Pourtant, de récentes publications remettent en cause cette innocuité. Notre travail a donc voulu faire un état des lieux de la prescription chez les médecins généralistes dans l'Indre (36).

**METHODE :** Il s'agit d'une étude quantitative rétrospective observationnelle menée du 2 janvier 2018 au 31 janvier 2018 chez neuf médecins généralistes exerçant dans le département de l'Indre (36). Pour chaque patient inclus, un questionnaire anonyme a été rempli.

**RESULTATS :** L'étude inclut 394 patients. Les deux motifs de prescription principaux étaient le RGO (N=105) et la co-prescription AINS (N=72). Pour 317 patients, il s'agissait d'une prescription au long cours avec une durée moyenne de prescription de 4.6 ans. Nous avons constaté que 12 patients ont présenté une pathologie supplémentaire lors de prescription au long cours dont une insuffisance rénale chronique (N=3), de multiples fractures ou une ostéoporose (N=7) et une démence (N=3). Un patient a présenté une démence et de multiples fractures.

**DISCUSSION :** 16.8% des prescriptions d'IPP sont non conformes aux indications établies par la HAS soit pour une dyspepsie fonctionnelle sans RGO (N=35), soit pour co-prescription avec des antiagrégants plaquettaires (N=10). Dans l'indication « RGO », la conformité pour la posologie est de 36.2% et de 19% pour la durée de prescription initiale. Dans l'indication « prévention des lésions gastroduodénales liées aux AINS », les facteurs de risque justifiant la prescription sont présents dans 44.4%. Pour plus de deux tiers des prescriptions au long cours, nous observons un renouvellement systématique sans réévaluation du motif initial. Notons que nous n'avons pas retrouvé de résultats significatifs quant aux éventuels liens entre prescription d'IPP au long cours et démence, insuffisance rénale ou augmentation du risque fracturaire.

**CONCLUSION :** Notre étude révèle un faible pourcentage de prescriptions conforme aux recommandations. Dans un contexte de rationalisation des coûts de santé et de maîtrise des événements liés aux soins, il semble qu'une plus grande sensibilisation des médecins à la prescription d'IPP soit nécessaire.

**Mots clés:** Inhibiteur de la pompe à protons – Médecins généralistes – Prescription au long cours – Renouvellement systématique – Effets indésirables.

### **Jury :**

Président du Jury : Professeur Etienne DANCHEQUIN-DORVAL

Directeur de thèse : Docteur Sébastien MOREAU

Membres du Jury : Professeur Théodora BEJAN-ANGOULVANT

Professeur Matthias BUCHLER

Docteur Laura FOUCAULT- FRUCHARD

Date de soutenance : 30 octobre 2019