

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par
Jessy PALCY
Né 17 Août 1988 à NANTES (44)

TITRE

Prescription des inhibiteurs de la pompe à proton par les médecins généralistes en Eure-et-Loir: étude des pratiques en 2019.

Présentée et soutenue publiquement le 12 juin 2020 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Thierry LECOMTE, Gastro-entérologie, hépatologie, Faculté de Médecine-Tours

Membres du Jury :

Professeur Laurent MEREGHETTI, Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière, Faculté de Médecine-Tours

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

Directeur de thèse : Docteur Anne HERBER-MAYNE, Gastro-entérologie, PH, Hôpital Louis-Pasteur-Les Hôpitaux de Chartres

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

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 VOURC'H, *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. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C.
MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – 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
HAILLLOT 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-vénéréologie
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 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise.....Chirurgie digestive
BERHOUET Julien.....Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAULT 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

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
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
GILOT 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

Je tiens, tout d'abord, à remercier Professeur LECOMTE Thierry de me faire l'honneur de présider ce jury et de bien vouloir juger mon travail dans un soucis d'amélioration et de partage de connaissances.

Je remercie, également, Professeur BEJAN-ANGOULVANT Théodora et Professeur MEREGHETTI Laurent, de me faire l'honneur d'être membre du jury. Mes sincères remerciements pour votre disponibilité et l'intérêt que vous portez à mon travail.

Je remercie particulièrement Docteur HERBER-MAYNE Anne d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Mes profonds remerciements pour son investissement et sa disponibilité ainsi que sa précieuse aide dans la réalisation de mon travail.

Mes remerciements vont également au Docteur TEIXEIRA Sofia, médecin conseil à la CPAM d'Eure-et-Loir, pour l'intérêt porté à mon travail et l'aide précieuse apportée dans l'élaboration de mon questionnaire de thèse.

Je remercie l'ensemble des médecins ayant pris le temps de répondre à mon questionnaire sans que l'élaboration de ce travail n'aurait pas été possible.

Un grand merci à mes parents et en particulier ma mère qui a toujours veillé sur moi et sans qui je ne serais pas l'homme que je suis devenu aujourd'hui.

Merci à mon frère Ti Joh, de son surnom, pour son soutien et son aide notamment pour les traductions en anglais.

Je remercie du plus profond de mon cœur la future mère de mon enfant et la femme de ma vie Alizée, pour l'amour qu'elle me porte, son soutien et son aide précieuse pour la réalisation de ce travail.

Merci à mes frères de cœur Miky a.k.a Solido et Ludo a.k.a JB et à la sista Mélissa pour toutes les années passées ensemble, depuis la Martinique et surtout les années étudiantes à Bordeaux, merci pour votre soutien et la motivation que vous m'avez donnée. Comme on dit chez nous : « an kou tombé ! ».

Je remercie également mon co-interne et ami Quentin, amateur, comme moi, de grosses cylindrées à la sonorité rauque. Merci pour ton aide précieuse et tes bons plans.

RÉSUMÉ

Introduction :

La prise en charge des maladies gastro-œsophagiennes en médecine générale nécessite la prescription d'inhibiteurs de la pompe à proton. De ce fait, ils sont au 3ème rang des médicaments les plus prescrits et les plus coûteux pour l'assurance maladie. Malgré l'émission, il y a 10 ans, de recommandations de la part de l'HAS, les IPP sont souvent prescrits en dehors des indications, ce qui participe à une surprescription de ceux-ci. Longtemps considérés comme dénués de toute toxicité, ils sont incriminés dans la survenue d'effets indésirables en rapport soit avec l'achlorydrie induite, soit avec des effets extra gastriques. L'objectif de cette étude était l'évaluation des connaissances des indications et des pratiques des médecins généralistes d'Eure et Loir des IPP en 2019 tout en abordant leurs notions sur les complications ainsi que la déprescription.

Matériel et méthode :

Une étude quantitative observationnelle à visée descriptive a été réalisée de juin à novembre 2019 auprès d'un échantillon de médecins généralistes d'Eure-et-Loir par le biais d'un questionnaire. Le but des questions étaient principalement d'évaluer les indications des IPP, les connaissances de leurs complications et la difficulté de les arrêter.

Résultats :

106 médecins ont été contactés et 49 ont répondu, soit une participation de 45 %. Sur l'ensemble des réponses, le taux de prescription non recommandées pour l'initiation du traitement concernant les principales indications était de 27 %.

Concernant la prise d'IPP non justifiée au long cours, 65,3 % des médecins présentaient des difficultés à mettre fin au traitement de leurs patients et 83,7 % des interrogés souhaitaient avoir un outil de désescalade thérapeutique. Concernant les connaissances des complications 59,2 % des médecins déclaraient les connaître et étaient capable de les citer.

Conclusion :

Les connaissances vis-à-vis des recommandations de bonnes pratiques sont partielles mais les principales indications semblent respectées. Néanmoins se pose le problème de la déprescription des IPP chez les patients chez qui ils ne sont pas nécessaires. Une meilleure connaissance des indications associée à un outil efficace de déprescription pourrait permettre de diminuer les coûts pour l'assurance maladie et éviter les complications.

Mots clés : Inhibiteurs de la pompe à proton – médecin généraliste – prescriptions hors recommandations – déprescription – complications des IPP.

ABSTRACT

Introduction :

The treatment of gastroesophageal reflux diseases in general practice requires the prescription of proton-pump inhibitors. Consequently, they are the third most-prescribed medicines and also the most expensive medicines for national health insurance. Despite the issuing, ten years ago, of the guidelines of HAS, PPIs are often prescribed outside their indications, which contributes to their overprescribing. Long considered devoid of any toxicity, they are alleged to cause adverse effects in relation to either “induced” achlorhydria or extragastric effects. The objective of the study was the assessment of the knowledge of indications and the practice of general practitioners in Eure-et-Loir of PPIs in 2019 while tackling their knowledge of complications and deprescribing.

Instruments and methods:

A descriptive and observational quantitative study was undertaken from June to November 2019 among a sample of general practitioners in Eure-et-Loir with the help of a questionnaire. The objective of the questions was mainly to assess the indications of the PPIs, the knowledge of their complications and the difficulty to stop them.

Results:

106 doctors were contacted and 49 answered, that being a 45% participation. Considering all results, the rate for non-recommended prescriptions for treatment initiation regarding the main indications was 27%.

Regarding the unjustified taking of PPIs in the long term, 65.3% of the doctors found it difficult to end their patients' treatment and 83.7% wanted to have therapeutic de-escalation tools. Concerning the knowledge of complications, 59.2% of the doctors stated that they knew them and were able to name them.

Conclusion:

The knowledge about good practice recommendations are partial but the main indications seems respected. However, the issue of deprescribing PPIs has appeared among patients who do not need them. A better knowledge of indications linked to an effective deprescribing tools could enable the decrease of the costs for national health insurance and avoid complications.

Key words: proton-pump inhibitors, general practitioners, off-label prescriptions, deprescribing, complications of PPIs.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	10
PARTIE I : INTRODUCTION.....	12
I.1. Les inhibiteurs de la pompe à proton.....	12
I.1.1. Historique.....	12
I.1.2. Pharmacologie.....	12
I.1.2.1. Les différentes molécules.....	12
I.1.2.2. Effets attendus et mode d'action.....	13
I.1.2.3. Effets indésirables à court, moyen et long terme.....	13
I.1.2.4. Dépendance au IPP et effet rebond.....	15
I.1.3. Les principales indications et recommandations HAS.....	15
I.1.4. La notion de déprescription (<i>deprescribing</i>).....	16
I.2. État des lieux de la prescription des IPP de ces dernières années.....	17
I.2.1. Sur le territoire national, en Europe et dans le monde	17
I.2.2. Bassin de population concerné.....	17
I.2.3. Répartition des prescripteurs d'IPP en France.....	18
I.2.4. Evolution de la prescription des IPP en France depuis 2009.....	18
I.2.5. Coût de la prescription d'IPP en France, région Centre et Eure-et-Loir en 2018.....	18
I.3. Objectifs de l'étude.....	19
PARTIE II : MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	20
II.1. Type d'étude et période.....	20
II.2. Population étudiée.....	20
II.3. Matériel : le questionnaire.....	21
II.4. Méthode d'analyse des données.....	21
PARTIE III : RÉSULTATS.....	22
III.1. Taux de participation et caractéristiques démographiques des médecins ayant participé.....	22
III.2. Résultats de la prescription des IPP.....	23
III.2.1. Initiation du traitement.....	23
III.2.2. Situations de prescription.....	24
III.2.3. Réévaluation du traitement.....	27
III.2.4. Situations motivant la prescription d'examens complémentaires.....	28
III.2.5. Traitements non médicamenteux.....	29
III.2.6. Interactions médicamenteuses.....	30
III.2.7. La déprescription.....	31
III.2.8. Les complications des IPP au long cours.....	32
PARTIE IV : DISCUSSION.....	33
IV.1. Analyse des résultats.....	33
IV.1.1. Prescriptions hors recommandations et place des examens complémentaires.....	33
IV.1.2. Les IPP en pratique.....	34
IV.2. Limites et biais de l'étude.....	36
IV.3. Perspectives.....	36
CONCLUSION.....	38
BIBLIOGRAPHIE.....	39
ANNEXES.....	43

Liste des abréviations

AEG : Altération de l'état général

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ARS : Agence régionale de santé

AVK : Anti-vitamine K

BLSE : Bêtalactamase à spectre étendu

CNAM : Caisse nationale d'assurance maladie

CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie

ECL : entérochromaffin-like

EHPAD : Établissement d'hébergement pour personne âgée dépendante

FOGD : Fibroscopie œso-gastro-duodénale

HAS : Haute autorité de santé

IPP : Inhibiteur de la pompe à proton

OMEDIT : Observatoire des médicaments, dispositif et innovation thérapeutique

RGO : Reflux gastro-œsophagien

RHD : Règle hygiéno-diététique

SNDS : Système national des données de santé

SNFGE : Société nationale française de gastro-entérologie

PARTIE I : INTRODUCTION

I.1. Les inhibiteurs de la pompe à proton

I.1.1. Historique

Depuis la découverte du rôle d'un excès de sécrétion acide dans l'apparition des ulcères gastro-duodénaux, différents traitements visant à réduire l'acidité ont été employés tels que l'utilisation d'alcalins (sel de bismuth, bicarbonate...) et la vagotomie mais ils étaient peu efficaces et provoquaient de nombreux effets secondaires. En 1972, la cimétidine, un antagoniste H₂ découvert par Sir James Black, a montré sa supériorité par rapport à tous ces traitements. En 1973, la découverte de la pompe à proton H⁺K⁺ATPase de la cellule pariétale et du lien de causalité entre infection à *H.pylori* et ulcère gastro-duodénal a révolutionné la prise en charge thérapeutique de la maladie ulcéreuse.

Les IPP sont apparus, en tant que nouvelle classe thérapeutique, à la fin des années 1980 dans l'indication de traitement des troubles peptiques gastro-duodénaux, principalement le reflux et les ulcères gastro-duodénaux. En France, la première molécule mise sur le marché est l'oméprazole en 1987 sous le nom commercial Mopral®, disponible uniquement sur ordonnance. Depuis juillet 2008, plusieurs molécules sont disponibles « over the counter », c'est-à-dire sans ordonnance, dans le but de réaliser des économies à l'échelle de l'assurance maladie malgré le risque d'entraîner des mésusages de celles-ci.

I.1.2. Pharmacologie

I.1.2.1. Les différentes molécules

Depuis l'apparition du premier inhibiteur de la pompe à proton, l'oméprazole, dans les années 80, différentes molécules sont arrivées progressivement sur le marché. On retrouve ainsi :

- le lansoprazole sous le nom commercial *Lanzor®* ou *Ogast®*
- le pantoprazole sous le nom commercial *Eupantol®* ou *Inipomp®*
- le rabeprazole sous le nom commercial *Pariet®*
- et la molécule la plus récente l'esoméprazole sous le nom *Inexium®*.

Ces médicaments sont tous génériques actuellement.

Ces cinq molécules possèdent différents dosages pour différentes indications. On parle alors de demi-dose et pleine dose en fonction des indications, ce qui peut être un facteur de confusion lors de leur prescription. Sans compter que les dosages diffèrent suivant les molécules.

Tableau 1. Molécules et dosages

Molécules	Demi-dose	Pleine-Dose
<u>Esoméprazole</u>	20mg	40mg
<u>Lansoprazole</u>	15mg	30mg
<u>Oméprazole</u>	10mg	20mg
<u>Pantoprazole</u>	20mg	40mg
<u>Rabéprazole</u>	10mg	20mg

I.1.2.2. Effets attendus et mode d'action

La sécrétion acide est régulée par différents mécanismes incluant une action coordonnée des réseaux neuroendocrines, hormonaux et paracrines. Ces réseaux peuvent être activés par des stimuli provenant du système nerveux central ou par réflexe à travers des stimuli provenant directement de l'estomac comme la distension, le contenu protéique et l'acidité [1].

L'acidité gastrique est induite par la présence d'ion H^+ dans la lumière de l'estomac, ce qui a pour effet la diminution du pH. Ceux-ci sont excrétés par le biais de la pompe à proton $H^+K^+ATPase$, enzyme située dans la membrane de la cellule pariétale faisant partie de la muqueuse de l'estomac [2].

Les molécules appelées à juste titre les *inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)* vont se fixer à cette enzyme et donc directement inhiber son action. Les IPP absorbés par voie digestive sous forme de comprimés ou gélules gastro-résistantes se retrouvent dans le milieu plasmatique. Ils sont sous forme déprotonée et peuvent donc diffuser à travers les cellules de l'organisme. Ils s'accumulent alors dans les espaces acides où le pH est inférieur à 4 et se retrouvent donc protonés à 99,9 % et piégés. Ainsi il vont se lier spécifiquement à la pompe $H^+K^+ATPase$ et l'inhiber [3].

I.1.2.3. Effets indésirables à court, moyen et long terme

Les inhibiteurs de la pompe à proton ont, pendant de longues années, été considérés comme dénués de toxicité en raison de leur mode d'action spécifique sur la cellule pariétale de l'estomac. Les effets secondaires fréquents sont plutôt bénins. On retrouve les troubles du transit transitoires à type de diarrhées, vomissements, et la polypose fundique. Mais certaines études tendent à démontrer l'apparition de complications plus graves lors d'une prise d'IPP au long cours :

- Complications infectieuses (en lien avec l'hypochlorhydrie)

L'acidité gastrique joue un rôle de barrière naturelle contre la colonisation bactérienne du tube digestif haut. Un $pH < 4$ pendant 15 minutes est bactéricide pour la plupart des bactéries. Dans une étude cas-contrôle menée au Danemark chez une trentaine de patients sous IPP pleine-dose pendant 3 mois, il a été observé une prolifération bactérienne chez 37 % des patients par rapport aux contrôles sous placebo [4]. D'autre part, une seconde étude rétrospective cas témoins menée dans un hôpital universitaire au Royaume-Uni a montré une association significative entre l'apparition d'une infection par des bactéries productrices et non productrices de BLSE et l'exposition aux IPP au cours des 6 mois précédents (OR 3,37 ; IC 1,84-6,18) [5].

L'exposition aux IPP augmenterait également le risque de pneumopathie lié au phénomène de translocation bactérienne par micro-aspiration de liquide gastrique enrichi en bactérie dans un contexte d'hypochlorhydrie [6]. On retrouve également un risque d'infection du liquide d'ascite chez des patients cirrhotiques sous IPP par translocation de bactéries pullulant dans l'intestin grêle [7].

Ces complications infectieuses sont la conséquence d'un déséquilibre du microbiote intestinal, qui voit l'augmentation de la présence de bactéries pathogènes, telle que les streptocoques et les entérocoques favorisant entre-autres les infection à C.difficile [8,9]. Ce déséquilibre que l'on appelle dysbiose est directement liée à l'hypochlorhydrie induite par les IPP.

- Complications osseuses

Une augmentation du risque de fracture est possible en lien avec la diminution de l'acidité entraînant ainsi la réduction de l'absorption du calcium au niveau du tube digestif. Mais il s'agit là d'une explication intuitive car les différentes études portant sur le risque fracturaire chez les patients sous IPP au long court sont souvent contradictoires. Certains auteurs incrimineraient le rôle de l'hypergastrinémie induite par les IPP pour expliquer la malabsorption de la vitamine B12 et du calcium [10].

- Malabsorption

Une malabsorption concernant la vitamine B12 pourrait être secondaire à l'hypochlorhydrie induite, ainsi que le magnésium, par le même mécanisme, et, dans une moindre mesure, le fer, en particulier chez les individus ayant des apports alimentaires faibles en fer [11].

- Complications rénales

La néphrite interstitielle aiguë reste une complication rare des IPP et touchant particulièrement les sujets âgés [12]. Certains auteurs ont démontré également le rôle des IPP dans la survenue d'une insuffisance rénale chronique [13].

- Complications coliques

Elles seraient à type de colites microscopiques lymphocytaires et responsables de diarrhée chronique [14].

- Complications néoplasiques

Il existerait un risque de développer un *cancer gastrique* suite à l'évolution de l'atrophie de la muqueuse gastrite induite par les IPP vers une dysplasie, le plus souvent en association avec une infection à *Helicobacter pylori* [15]. Concernant les tumeurs neuroendocrines du tube digestif, il n'existe pas, en l'état actuel des connaissances, de preuves quant au rôle des IPP dans leur survenue, malgré l'hyperplasie des cellules ECL qu'ils induisent [16].

- Troubles neuro-psychiatriques

L'apparition de démence a été évoquée mais les études sur le sujet sont controversées [17].

Par ailleurs, les IPP peuvent interagir avec d'autres médicaments[18], soit en modifiant leur absorption par l'augmentation du pH intra-gastrique, soit en affectant leur métabolisme par l'intermédiaire des cytochromes. Les IPP sont principalement métabolisés par le cytochrome P450 2C19 et peuvent donc diminuer les concentrations plasmatiques de certaines molécules comme le clopidogrel, la thyroxine et le mycophénolate mofétil, et augmenter celles du diazépam, phénytoïne, citalopram, clomipramine, methotrexate et coumadine. De plus, la diminution de l'absorption peut affecter certains médicaments tels que l'itraconazole, l'étoconazole, l'atazanavir, indinavir, nelfinavir, et midazolam.

I.1.2.4. Dépendance au IPP et effet rebond

Peu après la commercialisation du premier IPP, l'oméprazole, des études ont montré que ce médicament pouvait provoquer un rebond de l'acidité gastrique à l'arrêt du traitement [2]. Celui-ci durerait quelques jours à quelques semaines.

La physiopathologie proposée pour expliquer l'effet rebond est la suivante : les IPP diminuent de façon stable et profonde l'acidité gastrique induisant ainsi une hypergastrinémie. La gastrine a une action trophique sur les cellules entéro-chromaffin-like (ECL) qui sécrètent de l'histamine. Cette dernière va activer les récepteurs H2 des cellules pariétales responsables de l'acidité gastrique. Ainsi, à l'arrêt des IPP les cellules pariétales stimulées par l'histamine produisent une grande quantité d'acide gastrique ce qui expliquerait la symptomatologie [18].

Néanmoins, toutes les études sur le sujet n'affirment pas l'existence d'un rebond d'acidité. En effet, *Hunfeld et al.* [19], dans une revue de littérature de 2006, concluent que des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse. Plus récemment, en 2018, une autre revue de littérature de *Rochoy et al.* [20] portant sur une dizaine d'études montre qu'un effet rebond est susceptible de se produire dans les 15 jours suivant l'arrêt d'un IPP pris pendant plus de 4 semaines et d'une durée de quelques jours à plusieurs semaines en fonction de la durée totale d'exposition. De plus, la colonisation par *H.pylori* serait un facteur protecteur masquant l'apparition du rebond.

Cet « effet rebond » pourrait être par conséquent l'une des raisons expliquant la réticence des patients à arrêter les IPP.

I.1.3. Les principales indications et recommandations HAS

La prescription des IPP en France fait l'objet de recommandations de la part de la Haute Autorité de Santé [21] sur la base d'une analyse critique de la littérature et des études cliniques. La dernière réévaluation de l'utilisation des IPP date de 2009 et trois indications sont principalement retenues :

- Le **reflux gastro-œsophagien** (RGO) pour lequel un traitement demi-dose de courte durée (2 à 6 semaines) ou à la demande est recommandé en absence d'œsophagite. S'il y a œsophagite, un traitement pleine dose est recommandé pendant 4 à 8 semaines puis demi-dose ou pleine dose pour la prévention des récurrences sachant que la dose minimale efficace doit être recherchée systématiquement. La gastroscopie est indiquée dans plusieurs situations : chez les patients de plus de 50 ans qui présentent

pour la première fois un RGO, en cas de RGO résistant à 4 semaines de traitement et d'existence de signes d'alarme (perte de poids, dysphagie, anémie ferriprive, vomissements, hémorragie digestive).

- **La prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS** pour les sujets à risques, c'est-à-dire les patients de plus de 65 ans, les patients présentant des antécédents d'ulcère gastroduodénal ou traités par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïdes. Une demi-dose est recommandée sauf pour l'oméprazole (pleine-dose), jusqu'à la fin du traitement par AINS. Le rabéprazole n'a pas l'AMM pour cette indication. Concernant le traitement des lésions induites par les AINS chez les patients pour lesquels cet AINS doit être poursuivi, il est recommandé une pleine-dose pendant 4 à 8 semaines pour le lansoprazole et l'oméprazole mais demi-dose pour l'esoméprazole. Le pantoprazole et le rabéprazole n'ont pas l'AMM pour cette indication.
- **L'ulcère gastrique et duodénal** pour lesquels il est recommandé, en cas d'infection par *H.pylori*, un traitement pleine-dose associé à un antibiotique durant 7 jours suivi d'une demi-dose pendant 4 semaines si l'ulcère n'est pas compliqué. Pour l'ulcère gastrique ou duodénal sans *H.pylori*, il est recommandé un traitement pleine dose pendant 4 à 8 semaines. L'esoméprazole n'a pas cette indication.

Malgré certaines pratiques, les recommandations de l'AFSSAPS de 2007, toujours d'actualité, expliquent qu'il n'y a pas d'argument suffisant pour associer systématiquement un antisécrétoire lors de l'utilisation isolée d'aspirine à faible dose (< 300 mg) ou d'un autre antiagrégant plaquettaire [22].

I.1.4. La notion de déprescription (*deprescribing*)

Face au mésusage et à la surconsommation des IPP en France et ailleurs dans le monde, notamment au Canada, des recommandations pratiques ont été proposées afin de réduire le taux de prescription de cette classe médicamenteuse. La déprescription est le processus planifié et supervisé de réduction de la dose ou d'arrêt d'un médicament qui pourrait causer un tort ou ne plus être bénéfique [23].

Dans un article d'une revue canadienne de 2017, *Pizzola et al.* [24] ont émis des *guide lines* concernant la déprescription des IPP en se basant sur une revue de la littérature. Selon les différentes études, la déprescription n'a pas entraîné de complications cliniques notables. Il recommandent donc de réduire la dose, de mettre fin au traitement ou passer à l'administration « sur demande » des IPP chez les adultes qui ont terminé un traitement d'au moins 4 semaines ayant fait disparaître les symptômes digestifs hauts, à savoir le RGO, l'œsophagite ou le pyrosis. Un algorithme d'appui décisionnel a été établi à l'attention des prescripteurs afin qu'ils soient accompagnés dans leur pratique.

En France la déprescription des IPP ne fait pas l'objet de recommandations nationales officielles, notamment de la HAS, contrairement à d'autres médicaments tels que les benzodiazépines, par exemple. Mais l'OMEDIT, organisme régional d'évaluation et d'expertise indépendant placé auprès de l'ARS, s'est inspiré, en partie, des travaux canadiens afin de rédiger une fiche pratique destinée aux médecins dans le but de mesurer le rapport bénéfice/risque de la poursuite des IPP [25].

I.2. État des lieux de la prescription des IPP de ces dernières années

I.2.1. Sur le territoire national, en Europe et dans le monde

Les IPP sont parmi les médicaments les plus prescrits en France, en ville ou à l'hôpital. En 2006, ils occupaient le 3ème rang des dépenses de l'assurance maladie avec 1 milliard d'euros remboursés. Dans une étude observationnelle menée par l'ANSM sur l'année 2015, on évaluait à 15,8 millions le nombre de patients ayant reçu au moins une fois une délivrance d'IPP, soit 1/4 quart de la population française [26]. Ainsi, la France se retrouvait à la deuxième place du classement du nombre de comprimés par habitant par an avec 22 comprimés. Les autres pays européens ne sont pas en reste. En effet, les espagnols, en 2006, étaient premiers du classement avec 29 comprimés par habitants, et le Royaume-Uni juste derrière la France avec 19 comprimés par habitants. Néanmoins, le coût moyen par habitants était plus élevé en France à raison de 16,5 euros par habitant et par an contre 9,6 euros pour l'Espagne. Ceci est expliqué par le fait que le prix moyen à l'unité est plus élevé en France et que les espagnols consommaient plus de génériques (85 % versus 50 % pour les français) [27].

En 2009, dans le monde, le coût de la prescription des IPP était estimé à 24 milliards de dollars dont 13,5 milliards rien que pour les États-Unis d'Amérique qui eux aussi sont confrontés à la sur-prescription de cette spécialité médicamenteuse [28].

I.2.2. Bassin de population concerné

La population la plus concernée par la prescription d'IPP est celle des patients de plus de 60 ans. Il s'agit également de la population chez qui ces médicaments sont prescrits le plus longtemps (consommation supérieure à 6 semaines) avec un risque accru d'éventuelles complications.

En effet, en Eure-et-Loir en 2018, selon les données du SNDS concernant les bénéficiaires du régime générale de l'assurance maladie, 10 % des patients prenaient ce traitement en continu (plus de 6 semaines) et l'âge moyen était de 64 ans [29]. Cette population est aussi exposée aux risques d'interactions médicamenteuses de part la polymédication dont elle fait souvent l'objet.

La prescription des IPP dans la population générale et en particulier chez les plus de 60 ans ne suit pas toujours les recommandations de bonne pratique. En effet, une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) a été menée dans la région Centre-Val de Loire par l'OMEDIT en 2015 dans 27 établissements comprenant des centres hospitaliers et des EHPAD. La prescriptions des IPP a été évaluée dans les dossiers médicaux de 1087 patients de 65 ans et plus. Sur les 492 résidents d'EHPAD, l'indication des IPP a été retrouvée dans 51 % des dossiers et 66 % des prescriptions étaient inappropriées. Pour les 595 patients des hôpitaux, l'indication a été retrouvée dans 68 % des dossiers et 72 % des prescriptions ne respectaient pas les recommandations [30].

I.2.3. Répartition des prescripteurs d'IPP en France

Les médecins généralistes sont les plus gros prescripteurs d'IPP en France compte-tenu de leurs indications principales, à savoir le reflux gastro-œsophagien et la prévention des lésions induites par les AINS, affections fréquemment rencontrées en cabinet. Entre 2008 et 2009, le nombre de boîtes d'IPP par médecin s'établissaient à 859 pour les médecins généralistes. Il s'en suivait les rhumatologues avec 838, les gastro-entérologues avec 810, puis les cardiologues et les ORL avec respectivement 245 et 215 boîtes [31].

I.2.4. Evolution de la prescription des IPP en France depuis 2009

Devant la sur-prescription des IPP en France, l'HAS a émis en 2009 des recommandations de bonne pratique dans le but notamment de réduire les dépenses de santé liées à ce médicament. Une étude française, basée sur les données de l'assurance maladie, montrait, qu'entre 2006 et 2016, le nombre de patient ayant eu, au moins, une prescription d'IPP avait augmenté, passant de 16,5 % à 19,5 %. Le nombre moyen de dose quotidienne définie (DQD) délivrée par patient et par an a augmenté de 30%, passant de 82,9 DQD en 2006 à 115,1 en 2016, cette augmentation étant particulièrement forte chez les 75 ans et plus, avec une élévation à la fois de la durée du traitement et du dosage sur l'ensemble de la période évaluée [32].

Ce sujet demeure ainsi d'actualité en 2019. En effet, parmi les propositions de la CNAM publiée en juillet de cette même année, les limitations des durées et posologies des IPP pour éviter la iatrogénie constituent l'une des pistes d'économies de santé pour 2020, ce qui permettrait d'économiser 40 millions d'euros sur cette année [33].

I.2.5. Coût de la prescription d'IPP en France, région Centre et Eure-et-Loir en 2018

Chaque année les IPP représentent 423 millions d'euros de remboursement pour l'Assurance Maladie, ce qui représente un coût important pour la société [33]. Selon les bases de données de l'assurance maladie, 16,3 millions de Français ont reçu au moins une boîte d'IPP en 2018, pour un coût global de 377 441 429 euros. Le coût moyen pour 1000 habitants en Eure-et-Loir était ainsi de 5734 euros pour les bénéficiaires du régime général qui représente 78 % des assurés du département. Il était de 6193 euros en Région Centre-Val de Loire et 5688 euros à l'échelle nationale soit 9 % de plus [29].

I.3. Objectifs de l'étude

Nous sommes partis de l'hypothèse que les IPP faisaient l'objet d'un mésusage de la part des médecins généralistes du département d'Eure-et-Loir, à l'origine d'une surprescription. Nous avons supposé que ce mésusage était, en partie, dû à un défaut de connaissance des recommandations officielles, notamment de l'HAS, mais aussi des complications pouvant être attribuées à leur utilisation au long cours.

L'objectif principal de ce travail de thèse était d'évaluer les connaissances et les pratiques des médecins généralistes concernant la prescription des IPP en 2019.

Les objectifs secondaires étaient d'apprécier les connaissances concernant les interactions médicamenteuses des IPP, leurs complications ainsi que leur déprescription lorsqu'ils sont pris au long cours, hors recommandations.

PARTIE II : MATÉRIEL ET MÉTHODE

II.1. Type d'étude et période

Il s'agit d'une étude quantitative observationnelle à visée descriptive, menée auprès d'un échantillon de médecins généralistes euréliens par le biais d'un questionnaire en ligne. Un questionnaire papier a été édité pour ceux qui ne souhaitaient pas être contactés par mail.

L'étude a été réalisée sur une période allant du 19 juin 2019 au 19 novembre 2019 inclus. Trois relances ont été effectuées afin d'obtenir un maximum de réponses.

II.2. Population étudiée

La population étudiée représentait les médecins généralistes du département d'Eure-et-Loir (28).

Les critères d'inclusion étaient :

- médecins généralistes exerçant en libéral en Eure-et-Loir (28)
- médecins thésés et installés en cabinet quelque soit le mode d'exercice (exercice de groupe type maison médicale ou cabinet seul)
- médecine générale comme pratique principale

Les critères d'exclusion étaient :

- médecins généralistes salariés exerçant dans un établissement hospitalier à plein temps
- médecins généralistes pratiquant principalement une autre spécialité (médecine vasculaire, médecine du sport, allergologie, urgences,...)

La totalité des médecins généralistes d'Eure-et-Loir n'a pas pu être sollicitée en raison de la difficulté à obtenir leurs adresses mails. En effet, en raison du « Règlement général sur la protection des données » et de la loi « informatique et liberté » l'accès aux données informatiques est davantage restreint. Ainsi, au total, 109 médecins généralistes, sur tout le département, ont été inclus dans l'étude.

Les questionnaires ont été envoyés par courriel aux médecins généralistes dont nous détenions les adresses mails. D'autres ont été contactés par téléphone et dans les deux cas le sujet de thèse et la nature de l'intervention ont été exposés. Le lien menant au questionnaire était présent dans le courriel.

Le Conseil de l'Ordre des médecins d'Eure-et-Loir a également été sollicité afin de diffuser le questionnaire, en vain. Le Conseil départemental du 28 a, lui, accepté de diffuser le questionnaire auprès d'une cinquantaine de médecins dont il possédait les adresses mail. D'autres médecins, qu'il était difficile de contacter par téléphone ou par mail, se sont vus remettre le questionnaire en version papier.

II.3. Matériel : le questionnaire

Le questionnaire a été établi à l'aide du logiciel en ligne Google Form. Un texte de présentation était intégré en début de questionnaire afin d'exposer les objectifs de l'étude, le mode d'interrogation et le temps moyen nécessaire pour y répondre. Un rappel des différentes molécules et leurs dosages était également disponibles dans un tableau à la fin du texte de présentation. Enfin, le lien menant au questionnaire était présent dans le courriel.

Ce questionnaire a fait l'objet de quelques corrections de la part des enseignants du Département de Médecine Générale de la faculté de médecine de Tours. Il y a, également, été apporté des améliorations de la part d'un des médecins conseil de la CPAM d'Eure-et-Loir, intéressée par les résultats de cette enquête. Pour finir, ce questionnaire a été testé auprès d'un maître de stage afin d'évaluer sa pertinence, sa faisabilité et le temps nécessaire pour y répondre.

Il comportait 17 questions sous forme de questionnaire à choix multiples et deux questions étaient ouvertes, nécessitant des réponses courtes (question 2 et 6). Parmi les QCM, certaines réponses menaient à des questions ouvertes (questions 4 et 5, 7 à 11, 13 et 14, 16 et 17).

Les caractéristiques des questions étaient les suivantes :

- Les questions 1, 2 et 3 traitaient respectivement du sexe, de l'âge et du mode d'exercice
- Les questions 5 à 8 visaient à évaluer les connaissances concernant les recommandations HAS de 2009
- Les questions 4 et 9 à 11 interrogeaient sur les pratiques concernant la prescription des IPP en fonction de certaines situations
- Les questions 12 et 13 traitaient des interactions médicamenteuses entre IPP et les autres médicaments
- Les questions 14 et 15 abordaient la notion de déprescription
- Les questions 16 et 17 traitaient des complications des IPP sur le long terme.

A la fin de l'étude, les médecins contactés ont été remerciés de leur participation. Dans le même temps, les recommandations HAS concernant la prescription des IPP ainsi qu'un algorithme de déprescription leur ont été remis afin de les accompagner dans leur pratique.

II.4. Méthode d'analyse des données

Les réponses des médecins ayant répondu en ligne ont été recueillies de façon anonyme dans la feuille de calcul du logiciel Google form, puis transférées dans le logiciel Excel afin d'être traitées. Les réponses au questionnaire papier ont été intégrées manuellement dans ce logiciel. Toutes les réponses ont été analysées de façon descriptive et quantitative. Les analyses statistiques ont été effectuées sur le site (<https://www.pvalue.io>).

PARTIE III : RÉSULTATS

III.1. Taux de participation et caractéristiques démographiques des médecins ayant participé

Parmi les 109 médecins généralistes que nous avons pu solliciter, seulement 49 ont répondu au questionnaire, soit un taux de participation de 45 %. Le sex-ratio homme/femme était de 1,23 (27 hommes pour 22 femmes). Et l'âge moyen des médecins interrogés était de 53,2 ans, le plus jeune ayant 30 ans et le plus âgé 67 ans. Les femmes étaient en moyenne significativement plus jeunes que les hommes (49,4 vs 56,4 ans ; $p < 0,01$).

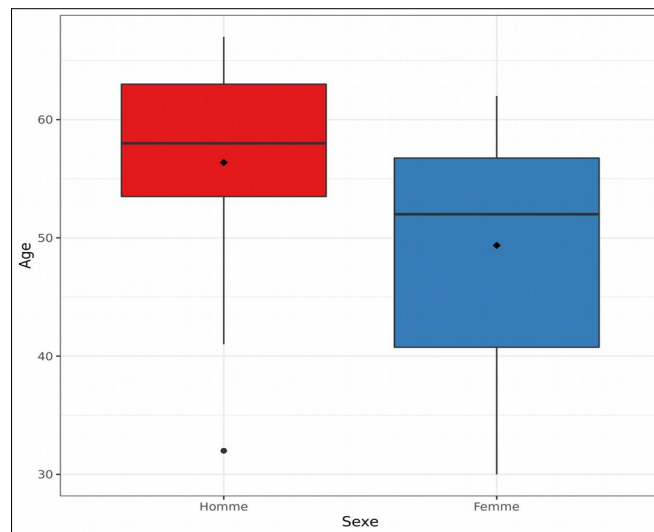


Figure 1. Distribution de l'âge en fonction du sexe.

La majorité des médecins exerçait en cabinet de groupe (maison médicale, maison de santé pluridisciplinaire) plutôt qu'en cabinet seul (69 % vs 31 %). La répartition du mode d'exercice en fonction du sexe n'était pas statistiquement significative ($p = 0.65$).

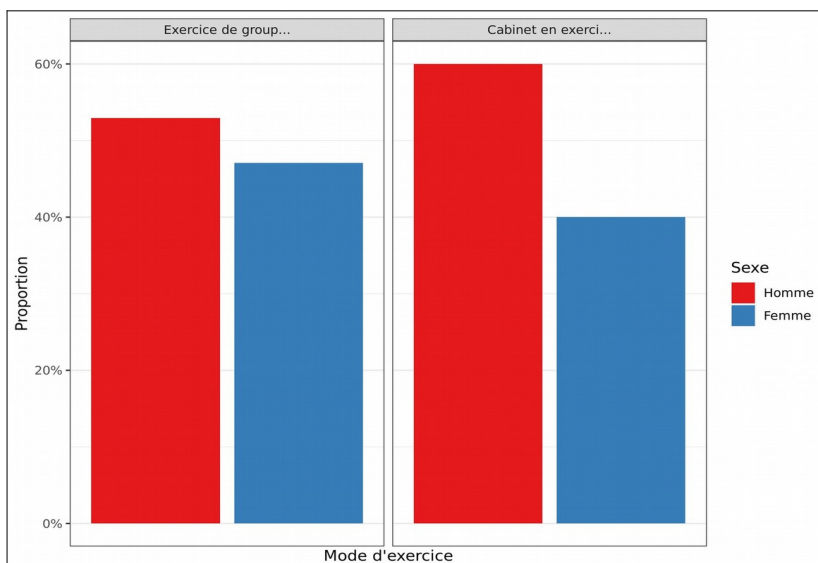


Figure 2. Répartition des deux modes d'exercice en fonction du sexe.

III.2. Résultats de la prescription des IPP

III.2.1. Initiation du traitement

La question n°4 avait pour but de savoir qui était l'initiateur du traitement par IPP et 59,2 % des médecins ont déclaré être à l'origine de cette prescription contre 40,8 %. Dans le cas où l'initiateur n'était pas le médecin généraliste (40,8%), le cardiologue et le gastro-entérologue étaient, dans la majorité des cas, à l'origine de la prescription (35 % pour les deux). Le rhumatologue arrivait en dernière position avec 5 % des cas.

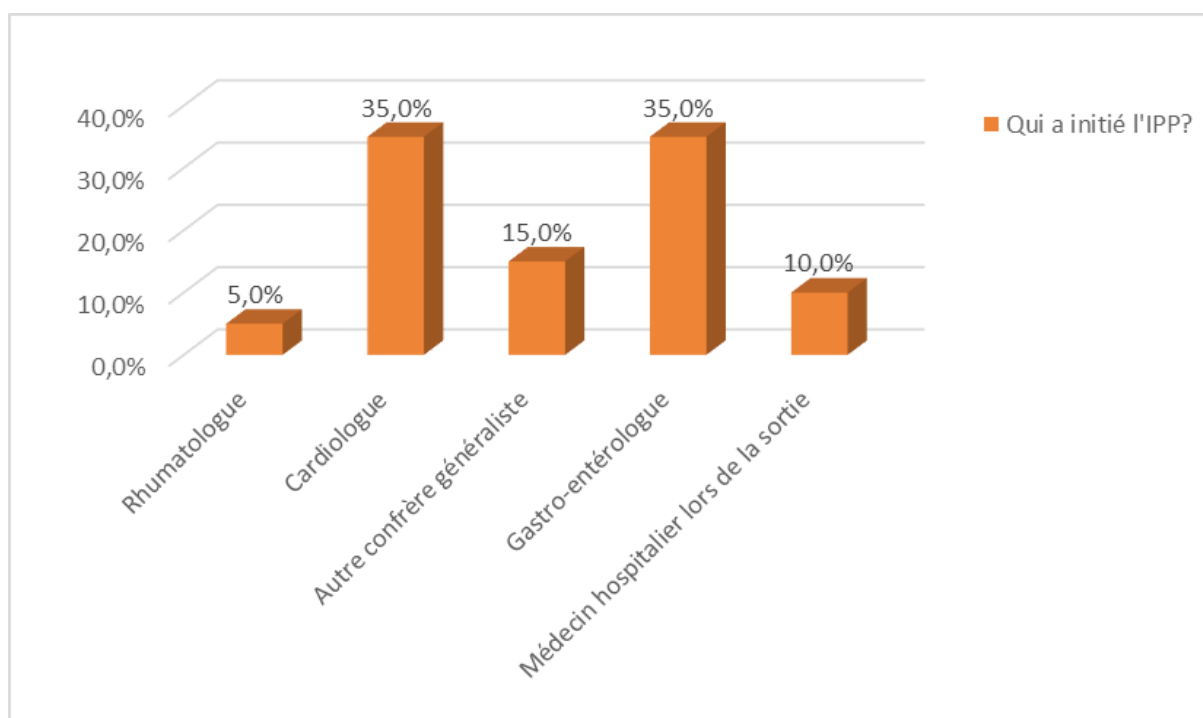


Figure 3. Initiateur de l'IPP

III.2.2. Situations de prescription

Pour la question à choix multiple n°5 concernant la (les) situation(s) dans laquelle (lesquelles) la prescription d'un IPP était indiquée, 96 % des répondants ont cité le RGO et la co-prescription avec les AINS/corticoïdes/salicylés uniquement chez les patients à risque et 4 % en co-prescription systématiquement chez tous les patients. 80 % ont répondu « Traitement d'épreuve pour toux chronique » et 27 % pour « dyspepsie fonctionnelle sans RGO associé. 2 % ont répondu « gastrite » et 6 % « ulcère gastro-duodénal » mais pour ces situations il n'a pas été précisé si une FOGD avait ou non été réalisée pour établir le diagnostic.

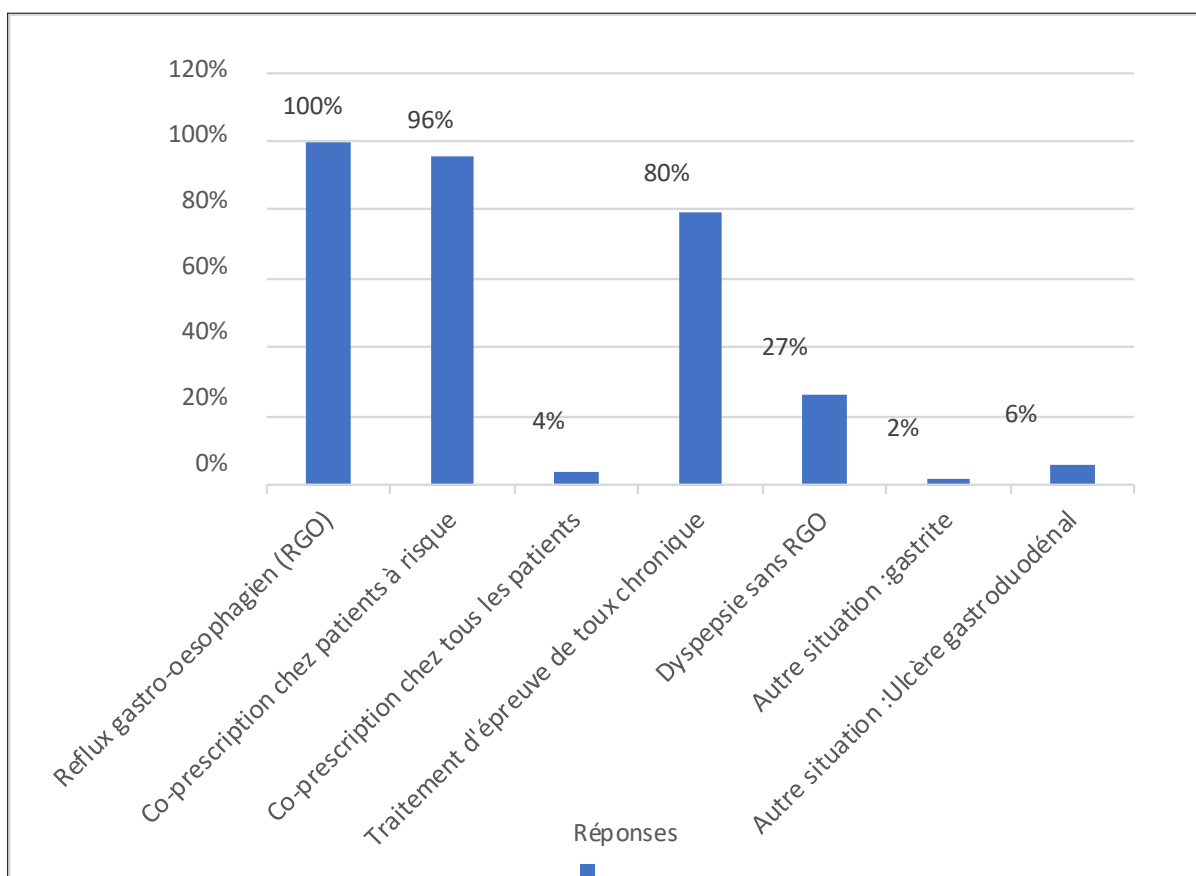


Figure 4. Situations de prescription d'IPP

Les réponses « Traitement d'épreuve pour toux chronique », « Dyspepsie fonctionnelle sans RGO associé » et « co-prescription avec AINS/Corticoïde/Salicylés systématiquement chez tous les patients » étaient considérées comme hors recommandations. Le taux de prescription hors indications pour cette question était alors de 27 %.

Il était, ensuite, demandé de définir un patient à risque à l'aide d'une question ouverte. Ainsi, 21 médecins (39,6%) ont répondu « antécédents d'ulcère gastro-duodénal », seulement 4 médecins (7,5%) ont répondu « en cas de prise d'anticoagulant, antiagrégant plaquettaire ou corticoïdes » et 12 (22,6%) ont répondu « patients sous AINS âgés de plus de 65 ans ».

Les réponses traitant des patients considérés comme à risque sont détaillées dans le tableau suivant (tableau 1).

Tableau 2. Patients considérés comme à risque

	Nombre (53)	Taux (%)
Antécédents d'ulcère gastroduodénal	21	39,6
Prise d'anticoagulant, antiagrégant ou corticoïdes	4	7,5
Antécédents de pathologie gastro-œsophagienne (RGO, œsophagite essentiellement)	8	15,1
Patients sous AINS âgés >65 ans	12	22,6
Patients sous AINS âgés >60 ans	1	1,9
Patient sous AINS âgés >50 ans	1	1,9
Antécédents d'épigastralgies sous AINS	5	9,4
Tabagisme	1	1,9

Pour la question n°7, concernant le dosage d'IPP employé dans le RGO, 22,4 % des médecins ont répondu demi-dose, 71,4 % pleine-dose et 6,1 % double-dose. Dans le syndrome ulcéreux typique, 2 % ont répondu demi-dose, 71,4 % pleine-dose et 26,5 % double-dose.

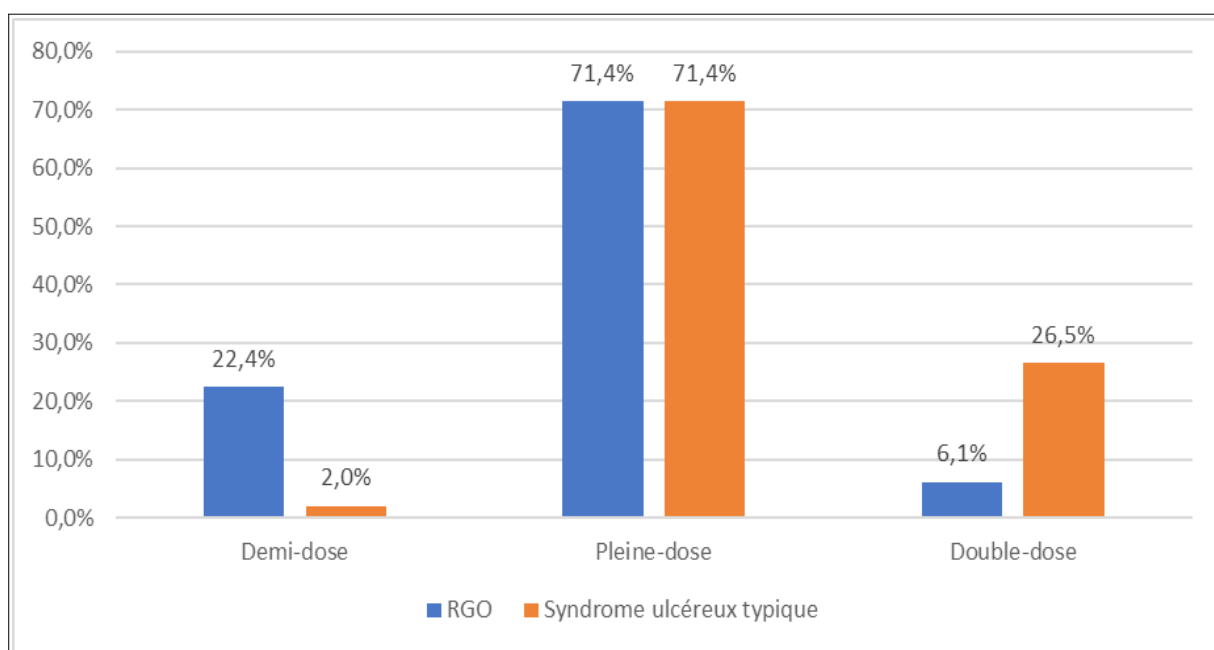


Figure 5. Dosage d'IPP prescrit en fonction des pathologies

La réponse attendue concernant le RGO était demi-dose et pour le syndrome ulcéreux pleine dose, conformément aux recommandations HAS. L'esoméprazole n'est pas indiqué dans l'ulcère gastro-duodénal sauf si la présence d'*Helicobacter pylori* est confirmée.

La molécule la plus prescrite dans les deux situations était l'oméprazole à 55,1 % dans le RGO et 42,9 % dans le syndrome ulcéreux typique. 6,1 % des médecins utilisaient aussi fréquemment l'oméprazole et l'ésoméprazole dans le RGO et 8,2 % dans le syndrome ulcéreux. Les autres molécules prescrites sont détaillées dans le tableau 2.

Tableau 3. Molécules prescrites en fonction des situations cliniques

		Nombre	Taux (%)
Dans le reflux gastro-oesophagien (RGO)	Oméprazole	27	55,1
	Ésoméprazole	12	24,5
	Lansoprazole	3	6,1
	Pantoprazole	2	4,1
	Rabéprazole/Oméprazole	1	2,0
	Ésoméprazole/Pantoprazole	1	2,0
	Oméprazole/Ésoméprazole	3	6,1
Dans le syndrome ulcéreux typique	Oméprazole	21	42,9
	Ésoméprazole	17	34,7
	Lansoprazole	2	4,1
	Pantoprazole	1	2,0
	Ésoméprazole/Pantoprazole	1	2,0
	Oméprazole/Ésoméprazole	4	8,2
	Oméprazole/Lansoprazole	1	2,0
	Rabéprazole	2	4,1

Le taux de prescription hors recommandation était donc de 77,5 % pour le RGO et 28,5 % pour le syndrome ulcéreux.

Pour la question n°8, concernant les modalités de prescription d'un IPP en terme de durée dans le cadre d'un RGO, 69,4 % des médecins le prescrivaient pendant 2 à 6 semaines, 28,6 % en « si besoin » et 2 % en continu.

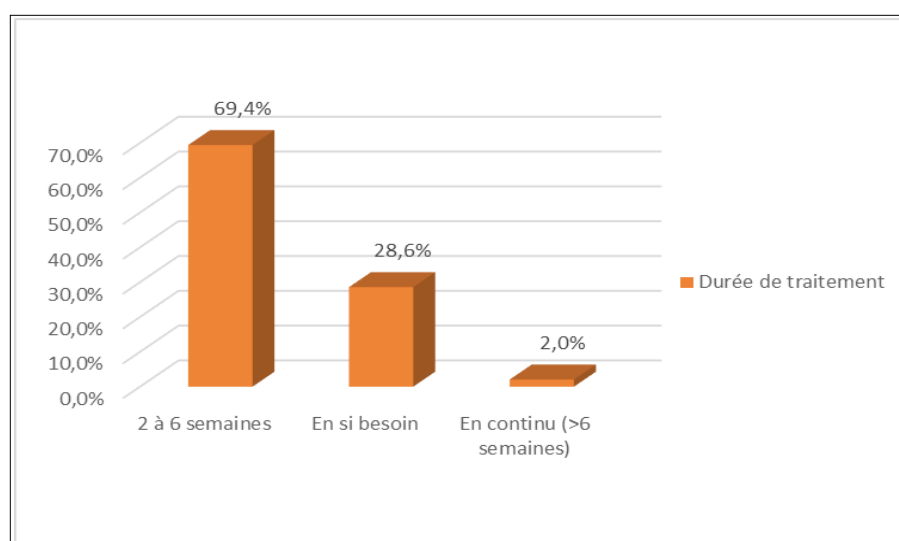


Figure 6. Durée de traitement dans le RGO

Parmi ceux qui ont répondu « prescription du traitement en si besoin », il leur était demandé de préciser les modalités sous forme d'une question ouverte. La majorité a répondu « à la demande » (57,1 %). Un médecin (7,1%) a répondu « 1 mois pleine dose puis à la demande ».

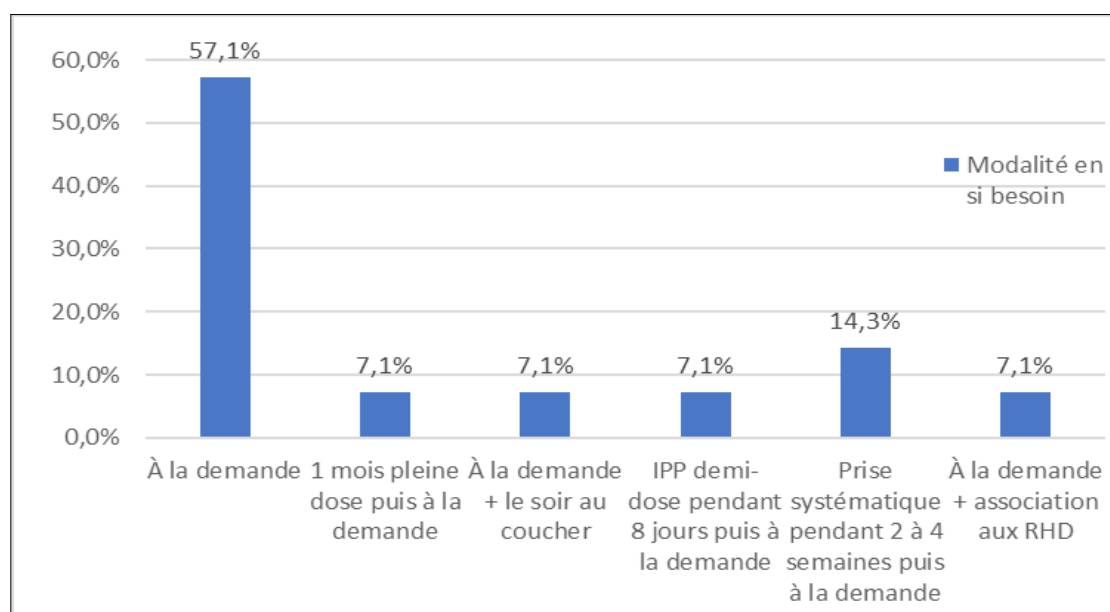


Figure 7. Modalités de prescription

III.2.3. Réévaluation du traitement

La plupart des médecins, 85,7 %, déclaraient réévaluer systématiquement leur prescription contre 14,3 % qui ne le faisaient pas. Ceux-ci déclaraient ne pas le faire principalement à cause du manque de temps (57,1%).

Les autres motifs de non-réévaluation sont détaillés dans le tableau suivant (tableau 3) :

Tableau 4. Motifs de non-réévaluation de la prescription		
	Nombre (7)	Taux (%)
Évaluation en fonction de l'évolution	1	14,3
Le patient consulte de nouveau si besoin	1	14,3
Manque de temps	4	57,1
Oubli dans les listes de traitements à rallonge (inconvenient du "clic" pour renouveler)	1	14,3

Lorsqu'un IPP était présent sur l'ordonnance hospitalière de sortie, 79,6 % des médecins déclaraient réévaluer son utilité. Ceux qui ne réévaluaient pas le traitement (20,4%) déclaraient ne pas le faire à cause du manque de temps (50%), dans la majorité des cas. Un médecin a avoué ne pas réévaluer le traitement par manque de temps et négligence de sa part.

Les autres motifs de non-réévaluation sont détaillés dans le tableau 4 :

Tableau 5. Motifs de non-réévaluation de l'ordonnance hospitalière

	Nombre (10)	Taux (%)
Manque de temps et négligence	1	10,0
Manque de temps	5	50,0
Attente d'en savoir plus sur le motif de prescription de l'IPP sur le compte-rendu hospitalier	1	10,0
Manque de temps, beaucoup d'autres choses à voir à la sortie d'hospitalisation	1	10,0
Confiance en la prescription du confrère médecin hospitalier	1	10,0
Manque de temps et pas de nécessité de réévaluer la prescription car récurrence à l'arrêt de l'IPP	1	10,0

III.2.4. Situations motivant la prescription d'examens complémentaires

La majorité des médecins prescrit une FOGD en cas d'échec du traitement ou récurrence précoce des symptômes gastro-œsophagiens (40,2%). Cet examen était prescrit d'emblée devant des symptômes gastro-œsophagiens par 2 médecins (2,2 %). Un seul d'entre-eux (1,1%) a répondu « RGO chez un patient âgé de plus de 65 ans ».

Il s'agissait d'une question ouverte impliquant donc un grand nombre de réponses diverses qui sont détaillées dans le tableau 5.

Tableau 6. Situations de prescription d'une FOGD

	Nombre (92)	Taux (%)
Échec du traitement ou récurrence précoce des symptômes gastro-œsophagiens	37	40,2
D'emblée devant symptômes gastro-œsophagiens	2	2,2
Dyspepsie rebelle	3	3,3
Échec des pansements gastriques ou des règles hygiénodietétiques	3	3,3
Inefficacité de la prise d'IPP chez patients >50 ans	1	1,1
Récurrence fréquente des symptômes gastro-œsophagiens	5	5,4
Saignements digestifs extériorisés et/ou anémie	9	9,8
Symptômes évocateurs d'ulcère	10	10,9
Toux chronique sans cause retrouvée	2	2,2
Test Helikit® positif	1	1,1
Altération chronique de l'état général	8	8,7
Dysphagie	3	3,3
Test thérapeutique au IPP positif	1	1,1
Sérologie HP positive	1	1,1
Traitement par IPP au long cours	1	1,1
Recherche HP non faisable par Hélikit®	1	1,1
Suivi des patients porteurs d'endobrachyoesophage	1	1,1
RGO chez patient âgé >65 ans	1	1,1
Demande du patient	2	2,2

III.2.5. Traitements non médicamenteux

À la question n°11 concernant les règles hygiéno-diététiques dans le cadre du RGO, 45 médecins (91,8%) ont déclaré les prescrire. Il était demandé à ceux qui ont répondu « Oui » de citer les règles hygiéno-diététiques qu'ils prescrivaient sous la forme d'une question ouverte. La plupart des médecins (19,1%) ont proposé la limitation des excitants tels que le café, le tabac ou le thé. Le repos en position demi-assise était cité par 25 médecins (17,7%). Un seul médecin (0,7%) a répondu « Règles hygiéno-diététiques » sans les préciser. Dans l'impossibilité d'analyser cette réponse, nous avons considéré qu'il ne les connaissait pas.

Les autres réponses sont détaillées dans le tableau suivant (tableau 6) :

Tableau 7. Règles hygiéno-diététiques		
	Nombre (141)	Taux (%)
Diminuer les facteurs de stress	3	2,1
Éviter de se pencher en avant après les repas	3	2,1
Éviter le sport immédiatement après les repas	1	0,7
Éviter les AINS	2	1,4
Éviter les allergènes	1	0,7
Éviter les boissons très chaudes	1	0,7
Éviter les générateurs d'acidité (sans précision)	1	0,7
Éviter les repas volumineux et/ou trop gras	14	9,9
Éviter les vêtements serrés et/ou ceinture	5	3,5
Limiter la prise de liquides le soir	6	4,3
Limiter les aliments épicés	11	7,8
Limiter les aliments et/ou boissons acides	10	7,1
Limiter les aliments trop sucrés	1	0,7
Limiter les excitants (tabac, café, thé...)	27	19,1
Limiter les liquides durant les repas	3	2,1
Manger peu et au moins 2-3 heures avant le coucher	6	4,3
Marcher après les repas	1	0,7
Mastiquer suffisamment et manger lentement	6	4,3
Perdre du poids	9	6,4
Pratiquer une activité physique régulière	3	2,1
Repos en position demi-assise après les repas	25	17,7
Traiter la constipation	1	0,7
Règle hygiéno-diététiques non précisées	1	0,7

III.2.6. Interactions médicamenteuses

Pour la question n°12 concernant la prise en compte des interactions médicamenteuses lors de la prescription d'un IPP, 39 médecins (79,6%) ont déclaré le faire systématiquement, 9 ont déclaré le faire partiellement (18,4%) et un seul a répondu ne jamais le faire (2%).

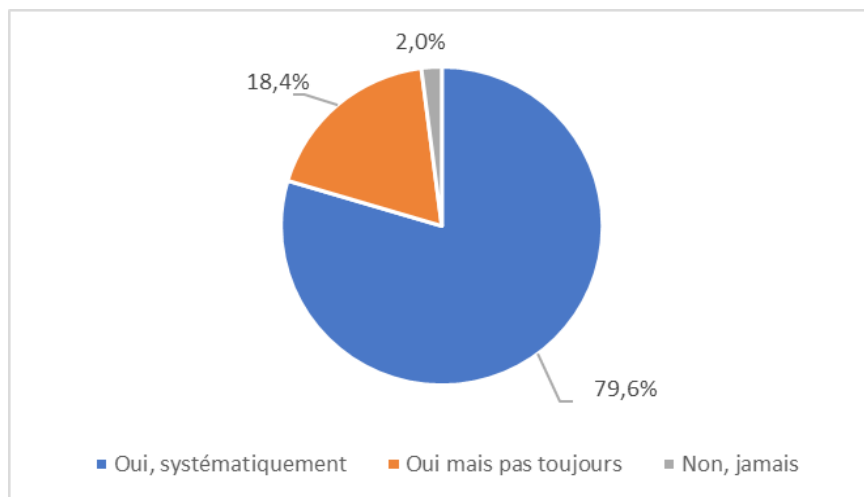


Figure 8. Prise en compte des interactions médicamenteuses avec les IPP

Un peu plus de la moitié des médecins (53,1%) disaient connaître ces interactions contre 46,9 % qui le savaient pas. Le médicament le plus cité comme ayant des interactions avec les IPP était le Clopidogrel (23,9%). Les anti-viraux (sans préciser lesquels) arrivaient en deuxième position (13%) suivis des AVK (6,5%) et du Diazepam (6,5%). Six médecins (13%), qui avaient déclaré connaître ces interactions dans le cadre de la question précédentes, n'étaient pas en capacité de les citer. Mais, globalement, la majorité des répondants ont pu donner au moins une réponse. Les autres molécules citées sont détaillées dans le tableau 7.

Tableau 8. Médicaments en interaction avec les IPP

	Nombre (46)	Taux (%)
Clopidogrel	11	23,9
Atazanavir (anti-viral VIH)	1	2,2
Anti-viraux VIH divers	6	13,0
Phénytoïne (immunosuppresseur)	1	2,2
Méthotrexate (immunosuppresseur)	2	4,3
Immunosuppresseurs divers	1	2,2
Econazole (anti-fongique)	1	2,2
Ketoconazole (anti-fongique)	1	2,2
Anti fongiques divers	2	4,3
Aciclovir (anti-viral)	1	2,2
Vitamine B12	1	2,2
Antibiotiques divers	2	4,3
Diazepam (Benzodiazépine)	3	6,5
Warfarine (AVK)	1	2,2
Fluindione (AVK)	1	2,2
AVK divers	3	6,5
Anti-dépresseurs divers	1	2,2
Anti-histaminiques divers	1	2,2
Ne sait pas vraiment	6	13,0

III.2.7. La déprescription

La plupart des médecins (65,3%) trouvaient difficile de faire arrêter les IPP aux patients qui les prenaient au long cours contre 17 médecins (34,7 %) qui n'éprouvaient pas de difficultés à le faire. Pour ceux qui avaient déclaré ne pas avoir de difficulté (34,7%), il leur était demandé de préciser leurs modalités de déprescription. La majorité (58,8%) arrêta le traitement d'un coup, donnait des explications au patient et le réévaluait par la suite.

Les différentes modalités d'arrêt proposées sont présentées dans le tableau 8.

Tableau 9.Modalité d'arrêt des IPP

	Nombre (17)	Taux (%)
Arrêt brutal et informations données au patient puis réévaluation	10	58,8
Arrêt progressif avec ou non relais par pansement gastrique puis réévaluation	1	5,9
Arrêt progressif et informations données au patient puis réévaluation	1	5,9
Arrêt progressif puis réévaluation si besoin	3	17,6
Arrêt brutal et explication au patient de l'inutilité de poursuivre l'IPP tout simplement	1	5,9
Prise de l'IPP à la demande puis arrêt	1	5,9

Chez les 32 médecins (65,3%) qui avaient du mal à stopper le traitement, 28 (87,5 %) se heurtaient à des patients réfractaires à l'arrêt, 24 (75 %) à un effet dit « rebond », et 4 (12,5 %) affirmaient ne pas connaître les méthodes de déprescription. Un médecin (3,1%) a déclaré que la prise au long cours lui avait été conseillé par le gastro-entérologue et un autre (3,1%) évoquait le fait que certains patients étaient réfractaires à une endoscopie et qu'ils préféraient la solution médicamenteuse.

À la question n°15 : « Un outil officiel de « *désescalade thérapeutique* » vous semblerait-il utile afin de vous aider à arrêter les IPP chez certains de vos patients? » 41 médecins (83,7%) ont répondu « Oui » contre 8 (16,3%) « Non ».

III.2.8. Les complications des IPP au long cours

Plus de la moitié des interrogés (59,2%) ont répondu qu'ils connaissaient les complications des IPP au long cours contre 40,8 %. Il leur était alors demandé de citer quelques complications : la majorité d'entre-eux (24,5%) a répondu fracture ostéoporotique, 16,3 % la polypose glandulo-kystique et 14,3 % les troubles ioniques.

Les autres réponses sont détaillées dans le tableau 9.

Tableau 10. Complications des IPP au long cours

	Nombre (70)	Taux (%)
Achlorhydrie	4	8,2
Anémie	1	2,0
Cardiopathie (arythmie,...)	2	4,1
Complication infectieuse (sans précision)	5	10,2
Fracture ostéoporotique	12	24,5
Insuffisance rénale chronique	1	2,0
Infection pulmonaire	5	10,2
Hépatite	2	4,1
Modification de la muqueuse gastrique (sans précision)	2	4,1
Néoplasie (gastrique ou autre)	5	10,2
Pancytopénie	1	2,0
Polypose fundique glandulo-kystique	8	16,3
Modification du microbiote intestinal	2	4,1
Troubles intestinaux (douleurs abdominales, nausées, flatulences, colite...)	7	14,3
Troubles ioniques/Malabsorption	7	14,3
Troubles neuropsychiatriques (démence, dépression,...)	4	8,2
Infection digestive	1	2,0
Lésions gastriques passées inaperçues ou masquées par l'absence d'épigastralgies	1	2,0

26 médecins (89,7%) déclaraient informer leurs patients des complications contre 4 (13,8%) qui ne le faisait pas.

Concernant les informations officielles sur les complications des IPP, 8 médecins (16,3%) déclaraient les recevoir de la part des autorités de santé mais elles ne les aidaient dans la prescription que pour 5 d'entre-eux (62,5%). Pour les 41 médecins qui disaient ne pas recevoir ces informations, 35 (85,4%) parmi eux souhaitaient les avoir.

Le fait de connaître les complications n'avait pas d'influence statistiquement significative sur la difficulté d'arrêt des IPP ($p=0,97$).

PARTIE IV : DISCUSSION

IV.1. Analyse des résultats

IV.1.1. Prescriptions hors recommandations et place des examens complémentaires

Les résultats de cette étude montrent une connaissance partielle des recommandations HAS chez les médecins généralistes d'Eure-et-Loir concernant la prescription des IPP. En effet, on constate que ces derniers ne sont pas toujours prescrits pour les bonnes indications, ce qui participe à une sur-prescription et un mésusage de cette classe médicamenteuse. Le taux de prescription hors recommandations reste néanmoins moins élevée que dans certaines études [30].

La majorité des médecins les prescrivaient dans le RGO simple (100%) mais beaucoup les prescrivaient dans l'indication « traitement d'épreuve de toux chronique » (80%) et « dyspepsie sans RGO » (27%) ce qui est hors recommandation s'il n'y a pas de preuve de RGO associé. De plus, la plupart prescrivaient les IPP dans le cadre d'une co-prescription avec les anti-inflammatoires chez des patients considérés comme à risque et 4 % le prescrivaient systématiquement quelque soit le patient. Mais d'après l'HAS, un sujet désigné comme à risque, est un patient de plus de 65 ans et/ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal et/ou sous anti-aggrégant plaquettaire, corticoïde ou anticoagulant [19], hors 30 % des médecins ont cité d'autres profils de patients à risque. En pratique, certains médecins généralistes prescrivent un IPP chez un patient ayant des antécédents d'épigastralgies sous AINS. Cette prescription, bien que non recommandée, pourrait être expliquée par le fait que le patient, ayant mal toléré le traitement auparavant, ait peur que ces symptômes apparaissent de nouveau. Ceci pourrait être évité en associant des traitements anti-acides topiques (alginates) et la prise d'AINS au milieu des repas.

Dans le cadre de l'initiation d'une prescription d'IPP dans le RGO, la grande majorité des médecins (97,4%) a répondu conformément aux recommandations de bonnes pratiques. Ils déclaraient les prescrire pendant 2 à 6 semaines et « en si besoin » selon différentes modalités qui dépendaient de l'intensité et la fréquences des symptômes. Mais en pratique, ils sont souvent poursuivis au long cours car renouvelés sans réévaluation de leur utilité.

Cette étude a également permis de mettre en évidence une confusion concernant les différents dosages d'IPP en fonction des situations cliniques. En effet, concernant le traitement d'un RGO typique la plupart des médecins (71,4%) prescrivaient l'IPP à pleine dose quelque soit la molécule au lieu de la demi-dose (22,4%). Selon les recommandations, l'IPP pleine dose est possible pour le lansoprazole et l'oméprazole mais uniquement en cas de réponse insuffisante.

Concernant la prise en charge d'un syndrome ulcéreux en attente d'une endoscopie, la majorité (71,4%) a, cependant, répondu de façon conforme aux bonnes pratiques en prescrivant l'IPP à pleine dose. Le traitement double dose est indiqué, associé à une

antibiothérapie, pour traiter un ulcère gastro-duodénal dû à *Helicobacter pylori*, mais le diagnostic est principalement histologique. L'ésoméprazole prescrit par près de la moitié des médecins n'est pas indiqué dans l'ulcère gastro-duodénale sans *Helicobacter pylori* associé.

Selon les recommandations [35], la prescription d'une FOGD est indiquée dans un certain nombre de situations qui sont principalement:

- Dysphagie isolée et/ou odynophagie
- Nausées ou vomissements persistants et isolés
- Dyspepsie chez un sujet de >45 ans et/ou en cas de signes d'alarmes (anémie, AEG)
- Anémie chronique et/ou carence martiale
- Saignement digestif aigu d'origine haute
- Reflux gastro-œsophagien associée à des signes d'alarme (amaigrissement, dysphagie, hémorragie, anémie), ou si l'âge est supérieur à 50 ans, ou en cas de récurrence dès l'arrêt du traitement ou en cas de résistance au traitement médical
- Maladie ulcéreuse gastro-duodénale (syndrome ulcéreux)

Dans notre étude, les médecins ont évoqués diverses indications pour une FOGD qui, pour la plupart, sont conformes aux recommandations mais aucun n'a évoqué le RGO chez un sujet de plus de 50 ans, chez qui il est important de diagnostiquer un éventuel endobrachyoesophage ou une néoplasie gastro-œsophagienne. Il en va de même pour la dyspepsie chez un sujet de plus de 45 ans et les nausées/vomissements persistants isolés. Cet examen est donc sous prescrit par les médecins interrogés.

IV.1.2. Les IPP en pratique

Les IPP, dans cette enquête, étaient majoritairement initiés et prescrits par les médecins généralistes, ce qui est en concordance avec les différentes études épidémiologiques menées par l'assurance maladie [31]. Pour les généralistes qui n'initiaient pas le traitement, le gastro-entérologue et le cardiologue étaient principalement les médecins initiateurs (35 % chacun). Ceci peut s'expliquer par le fait que, dans ces spécialités, l'IPP est souvent prescrit au long cours, par exemple, en co-prescription d'un anticoagulant pour le cardiologue ou un endobrachyoesophage pour le gastro-entérologue.

Concernant la réévaluation de sa propre prescription d'IPP, la grande majorité des médecins interrogés déclarait le faire (87,7%). Il était de même pour la réévaluation des IPP sur l'ordonnance de sortie hospitalière (79,6%). En pratique, bon nombre de prescriptions ne sont pas réévaluées et elles sont souvent renouvelées en même temps que le traitement habituel du patient notamment chez les personnes âgées poly-médiquées, ce qui expliquerait en partie la sur-prescription de ce médicament. D'ailleurs, le petit nombre de médecins qui a déclaré ne pas réévaluer le traitement avouait ne pas le faire majoritairement par manque de temps durant la consultation.

La question des règles hygiéno-diététiques pour le traitement du RGO a été posée et la quasi-totalité des médecins déclaraient les prescrire et étaient capables d'en énoncer quelques unes. Ces règles relèvent pour la plupart du bon sens et ne font pas l'œuvre de recommandations officielles. Néanmoins, on peut les retrouver sur des sites internet comme celui de la SNFGE [36]. Celles-ci sont utiles dans la mesure où elles peuvent, conjointement au traitement médicamenteux, aider à soulager le patient et possiblement éviter la récurrence et donc le renouvellement d'un IPP. Cependant, cette enquête n'a pas abordé sous quelles formes étaient délivrées ces informations au patient (oralement, écrites sur l'ordonnance ou délivrées sous la forme d'un prospectus), ce qui pourrait être intéressant à développer.

Lors de la prescription d'un IPP et de n'importe quel médicament, il est important de rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses délétères pour le patient notamment chez les sujets greffés sous immunosuppresseurs ou ceux sous anti-rétroviraux. Dans cette étude, les trois-quarts des médecins disaient prendre en compte ces interactions avant de prescrire l'IPP mais la moitié seulement disaient les connaître et étaient capable d'en citer quelques unes. Ce paradoxe peut s'expliquer par le fait que les logiciels de prescription sont, quasiment, tous équipés de détecteurs d'interactions en lien avec le thésaurus du référentiel national des interactions médicamenteuses.

La plupart des médecins interrogés dans l'étude éprouvaient des difficultés à faire arrêter un IPP pris au long cours, principalement à cause de l'effet rebond et du fait que les patients étaient réfractaires à l'arrêt. Un petit nombre a avoué ne pas connaître les méthodes permettant l'arrêt du traitement. De ce fait, la majorité d'entre-eux souhaitaient obtenir un outil officiel de « désescalade thérapeutique » y compris ceux qui disaient ne pas avoir de difficultés à faire arrêter le traitement.

Concernant les complications dues à la prise d'IPP, plus de la moitié des médecins (59,2%) déclaraient les connaître et ils étaient capables d'en citer quelques unes notamment les complications infectieuses, les fractures ostéoporotiques en lien avec la diminution de l'absorption du calcium et les complications néoplasiques. Pourtant, les médecins étaient peu nombreux (16,3%) à recevoir des informations officielles sur les complications des IPP de la part des autorités de santé. Ceux qui en recevaient disaient être aidés par ces outils pour leur prescription. Les médecins disaient également parler de ces complications à leur patient mais ceci ne semblait pas avoir d'influence sur la capacité à faire arrêter l'IPP pris au long cours.

Nous avons constaté également que, malgré le fait de connaître quelques complications, la plupart des médecins qui n'avaient pas eu ses informations, souhaitaient les obtenir. En effet, leurs connaissances de ces complications étaient relativement limitées et mieux les connaître leur permettrait une meilleure diffusion de l'information auprès des patients, notamment ceux qui sont réfractaires à l'arrêt en évoquant la balance bénéfice/risque.

IV.2. Limites et biais de l'étude

L'étude a été réalisée auprès des médecins généralistes exerçant sur le mode libéral en Eure-et-Loir. Devant la difficulté de diffuser le questionnaire auprès de l'ensemble des généralistes libéraux du département (256), en raison notamment de la loi informatique et des libertés, nous n'avons pu obtenir les coordonnées de 109 médecins seulement. Le questionnaire a été envoyé uniquement aux médecins dont nous détenions les coordonnées. Ceci constitue donc un biais de sélection, l'échantillon n'étant pas représentatif de la population.

De plus, le taux de réponse était de 45 %, ce qui génère un biais de non-réponse, entraînant une baisse de la puissance de l'étude.

Il existe également un biais de déclaration lié au type d'étude. En effet, les réponses au questionnaire sont déclaratives et celles-ci pourraient ne pas être le reflet de la réalité de prescription. Afin d'atténuer ce biais, nous avons introduit le questionnaire par un texte explicatif incitant les médecins à répondre le plus sincèrement possible. Le seul moyen d'éliminer ce biais serait de sélectionner des dossiers de patient au hasard afin d'analyser les pratiques d'un échantillon de médecins mais ceci nécessiterait d'importants moyens.

Enfin, l'utilisation de questions ouvertes représente également une des limites de cette étude. En effet, le choix de ce type de question était motivé par le fait de ne pas influencer la réponse du médecin interrogé mais malheureusement cela entraînait un grand nombre de réponses différentes difficiles à traiter de manière pertinente.

IV.3. Perspectives

Cette étude, menée sur un petit échantillon de médecins généralistes, a permis de mettre en exergue les difficultés que rencontraient les médecins généralistes libéraux en ce qui concerne la prescription d'IPP et l'arrêt de ceux-ci chez un patient le prenant au long cours. Les médecins semblaient connaître les principales indications mais en pratique les IPP étaient souvent prescrits hors AMM. Néanmoins, prescription hors AMM ne signifie pas forcément « mauvaise prescription ». En effet, la réalité du terrain peut nécessiter de passer outre les recommandations afin de proposer une prise en charge adaptée au patient, l'important étant d'avoir une approche thérapeutique pertinente et justifiée.

La désescalade thérapeutique était problématique pour beaucoup de médecins qui étaient souvent confrontés à certains patients réfractaires à l'arrêt du traitement pouvant présenter une forme de pharmacodépendance. L'effet rebond, bien que toutes les études sur le sujet ne le prouvent pas, était également problématique. La diffusion massive d'un outil permettant la déprescription des IPP serait utile afin de réduire la consommation de ce médicament. Cet outil existe et est mis à la disposition des médecins de la région depuis juin 2018 par l'OMEDIT Centre-Val de Loire, mais il est malheureusement peu connu des professionnels euréliens. Ce travail d'information, concernant à la fois les recommandations de bonnes pratiques et la déprescription, pourrait être élaboré par les caisses primaires de

l'assurance maladie directement auprès des médecins pour lesquels il a été constaté une prescription importante d'IPP.

De plus, la connaissance des complications potentielles des IPP pris aux long cours pourrait permettre aussi une prescription plus raisonnée en se basant davantage sur la balance bénéfice/risque de ces traitements. Il pourrait également être utile d'y sensibiliser les patients qui consomment ces médicaments au long cours afin de les inciter à les arrêter s'ils ne sont pas utiles ou à les consommer « à la demande » tout en associant des RHD.

Une étude similaire pourrait être menée cette fois-ci sur l'ensemble des médecins généralistes libéraux de la région Centre, région où la consommation d'IPP est plus importante que la moyenne nationale [29]. De plus, une étude qualitative, portant sur les prescriptions d'IPP hors recommandations et hors AMM chez les médecins généralistes, pourrait être menée afin d'identifier les différentes difficultés qu'ils rencontrent lorsqu'il prescrivent ces molécules et les arrêtent.

De notre côté, nous avons voulu contribuer à l'amélioration des pratiques dans le cadre de ce travail de thèse. En effet, après le recueil des données, nous avons envoyé aux médecins interrogés les recommandations officielles ainsi qu'un algorithme de déprescription. Nous espérons que, dans un avenir proche, cette démarche puissent avoir un impact positif sur la prise en charge des patients et la réduction des coûts.

CONCLUSION

Les IPP sont les médicaments les plus efficaces dans le traitement du RGO qui est la première affection motivant la prescription de ces molécules en ville. Les médecins généralistes sont les premiers concernés par la prescription d'IPP et il est important qu'ils en connaissent les indications, afin de les prescrire judicieusement sans engendrer de surcoût pour la société, ni de problèmes sanitaires. En effet, prescrits au long cours, ils peuvent provoquer des complications bien que celles-ci soient rarement décrites dans la littérature scientifique. Néanmoins, en raison d'une forte exposition de la population aux IPP, la survenue d'effets indésirables potentiellement graves pourraient survenir de façon significative en terme de santé publique.

Dans cette étude, nous avons mis en évidence un certain nombre de prescriptions qui n'étaient pas conformes aux recommandations dans la prise en charge du RGO et la co-prescription avec les AINS. Bien qu'inappropriées, certaines prescriptions pouvaient en pratique s'expliquer, notamment pour le traitement d'épreuve dans la toux chronique, par une difficulté d'accès aux spécialistes (gastro-entérologue) et aux examens complémentaires (pH-métrie, FOGD) en raison d'une démographie médicale faible dans le département. De plus, nous avons également relevé une sous-prescription de la FOGD chez des patients à risque, ce qui pourrait entraîner un sous-diagnostic de pathologie plus graves.

Cette étude révèle également la difficulté des médecins généralistes à faire arrêter un IPP chez des patients les prenant au long cours sans justification. L'apparition d'un effet rebond lors de l'arrêt brutal chez bon nombre de patient est l'une des raisons principales de cet échec. C'est pourquoi l'utilisation d'algorithmes de déprescription validés scientifiquement seraient une solution pertinente permettant à la fois de réduire les coûts pour l'assurance maladie et de diminuer l'exposition à des effets indésirables potentiels. Mais les médecins ne devraient pas être les seuls à recevoir des informations sur les IPP. En effet, il serait pertinent de diffuser des messages officiels auprès du grand public, et notamment auprès des patients les prenant au long cours, afin de mieux les inciter à moins consommer des médicaments dont l'utilisation n'est pas forcément justifiée.

L'important dans la pratique médicale est l'évaluation de la balance bénéfice/risque, qu'il s'agisse des IPP ou de n'importe quelle autre thérapeutique. Cela passe par une connaissance des indications et une prescription appropriée des traitements. La formation continue serait l'une des possibilités permettant une actualisation des connaissances et des pratiques.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Schubert, Mitchell L., et David A. Peura. « Control of Gastric Acid Secretion in Health and Disease ». *Gastroenterology* 134, n° 7 (juin 2008): 1842-60.
- [2] Larsson, H., E. Carlsson, B. Ryberg, J. Fryklund, et B. Wallmark. « Rat parietal cell function after prolonged inhibition of gastric acid secretion ». *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 254, n°1 (1 janvier 1988): G33-39.
- [3] Bazin, Thomas, et Dominique Lamarque. « La sécrétion acide : régulation, applications en clinique, actualités ». *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive* 25, n° 4 (1 avril 2018): 342-52.
- [4] Reimer, Christina, Bo Søndergaard, Linda Hilsted, et Peter Bytzer. « Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces Acid-Related Symptoms in Healthy Volunteers After Withdrawal of Therapy ». *Gastroenterology* 137, n° 1 (juillet 2009): 80-87.e1.
- [5] Cunningham, Richard, Lewis Jones, Doyo Gragn Enki, et Robert Tischhauser. « Proton Pump Inhibitor Use as a Risk Factor for Enterobacteriaceal Infection: A Case-Control Study ». *Journal of Hospital Infection* 0, n° 0 (1 juin 2018).
- [6] Eom, Chun-Sick, Christie Y. Jeon, Ju-Won Lim, Eun-Geol Cho, Sang Min Park, et Kang-Sook Lee. « Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis ». *CMAJ: Canadian Medical Association Journal* 183, no 3 (22 février 2011): 310-19.
- [7] Bajaj, Jasmohan S., Yelena Zadvornova, Douglas M. Heuman, Muhammad Hafeezullah, Raymond G. Hoffmann, Arun J. Sanyal, et Kia Saeian. « Association of Proton Pump Inhibitor Therapy with Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients with Ascites ». *The American Journal of Gastroenterology* 104, no 5 (mai 2009): 1130-34.
- [8] Naito, Yuji, Kaori Kashiwagi, Tomohisa Takagi, Akira Andoh, et Ryo Inoue. « Intestinal Dysbiosis Secondary to Proton-Pump Inhibitor Use ». *Digestion* 97, n° 2 (2018): 195-204. <https://doi.org/10.1159/000481813>.
- [9] Bruno, Giovanni, Piera Zaccari, Giulia Rocco, Giulia Scalese, Cristina Panetta, Barbara Porowska, Stefano Pontone, et Carola Severi. « Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified ». *World Journal of Gastroenterology* 25, n° 22 (14 juin 2019): 2706-19. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i22.2706>.

[10] Shin, Young Ho, Hyun Sik Gong, et Goo Hyun Baek. « Lower Trabecular Bone Score Is Associated With the Use of Proton Pump Inhibitors ». *Journal of Clinical Densitometry: The Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry* 22, no 2 (juin 2019): 236-42.

[11] Schenk, Kuipers, Klinkenberg-Knol, Bloemena, Sandell, Nelis, Snel, Festen, et Meuwissen. « Atrophic Gastritis during Long-Term Omeprazole Therapy Affects Serum Vitamin B12 Levels ». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 13, n° 10 (1999): 1343-46.

[12] Sierra, F., M. Suarez, M. Rey, et M. F. Vela. « Systematic Review: Proton Pump Inhibitor-Associated Acute Interstitial Nephritis ». *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 26, no 4 (2007): 545-53.

[13] Lazarus, Benjamin, Yuan Chen, Francis P. Wilson, Yingying Sang, Alex R. Chang, Josef Coresh, et Morgan E. Grams. « Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease ». *JAMA Internal Medicine* 176, no 2 (1 février 2016): 238-46.

[14] Macaigne, Gilles, Pierre Lahmek, Christophe Locher, Bruno Lesgourgues, Laurent Costes, Max Pierre Nicolas, Anne Courillon-Mallet, et al. « Microscopic Colitis or Functional Bowel Disease with Diarrhea: A French Prospective Multicenter Study ». *The American Journal of Gastroenterology* 109, n° 9 (septembre 2014): 1461-70.

[15] Rodríguez, L A García, J Lagergren, et M Lindblad. « Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK ». *Gut* 55, no 11 (novembre 2006): 1538-44.

[16] Robertson, Douglas J., Heidi Larsson, Søren Friis, Lars Pedersen, John A. Baron, et Henrik T. Sørensen. « Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Colorectal Cancer: A Population-Based, Case-Control Study ». *Gastroenterology* 133, no 3 (septembre 2007): 755-60.

[17] Haenisch, Britta, Klaus von Holt, Birgitt Wiese, Jana Prokein, Carolin Lange, Annette Ernst, Christian Brettschneider, et al. « Risk of Dementia in Elderly Patients with the Use of Proton Pump Inhibitors ». *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 265, no 5 (août 2015): 419-28.

[18] Waldum, H. L., T. Lehy, E. Brenna, A. K. Sandvik, H. Petersen, B. Schulze Søgne, S. Bonfils, et M. J. M. Lewin. « Effect of the Histamine-1 Antagonist Astemizole Alone or with Omeprazole on Rat Gastric Mucosa ». *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 26, no 1 (1 janvier 1991): 23-35.

[19] Hunfeld, N. G., W. P. Geus, et E. J. Kuipers. *Systematic Review: Rebound Acid Hypersecretion after Therapy with Proton Pump Inhibitors*. Centre for Reviews and Dissemination (UK), 2007.

[20] Rochoy, Michaël, Sébastien Dubois, Raymond Glantenet, Sophie Gautier, et Marc Lambert. « Le rebond d'acidité gastrique après arrêt d'un inhibiteur de la pompe à protons : revue narrative de littérature ». *Thérapie* 73, no 3 (1 mai 2018): 237-46.

[21] Haute Autorité de Santé. « Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte ». Fiche de bonne utilisation du médicament, juin 2009.

<https://www.has-sante.fr>

[22] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). « Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte ». Recommandations de bonne pratique, novembre 2007.

<https://www.ansm.sante.fr>

[23] Thompson, Wade, et Barbara Farrell. « Deprescribing: What Is It and What Does the Evidence Tell Us? » *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy* 66, no 3 (2013): 201-2.

[24] Pizzola, Lisa, Farah Joy Rashid Acpr, Carlos Rojas-Fernandez, Kate Walsh Acpr, Vivian Welch, et Paul Moayyedi Mb. « Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons », s. d., 13.

[25] Observation des Médicaments et Dispositifs médicaux Innovation Thérapeutiques (OMEDIT) Centre Val de Loire. « Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : S'assurer de la pertinence des prescriptions, Réduire la durée des traitements chroniques. »

<http://www.omedit-centre.fr>

[26] ANSM. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : Étude observationnelle à partir des données du SNDS, France, 2015

<https://www.ansm.sante.fr>

[27] Assurance Maladie. Consommation et dépenses de médicaments : Comparaison des pratiques françaises et européennes. Point d'information mensuel, 19 octobre 2007.

<http://www.ameli.fr>

[28] Ladd, Antonio Mendoza, Georgia Panagopoulos, Joshua Cohen, Nataliya Mar, et Robert Graham. « Potential Costs of Inappropriate Use of Proton Pump Inhibitors ». *The American Journal of the Medical Sciences* 347, n° 6 (1 juin 2014): 446-51.

[29] Assurance Maladie. « Données du Système National des Données de Santé (SNDS) concernant les bénéficiaires du régime générale de l'assurance maladie en 2018 », novembre 2019

[30] OMEDIT. « Bilan de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) sur la pertinence des prescriptions d'IPP chez le sujet âgé, en région Centre-Val de Loire », mai 2018.

[31] Sécurité sociale. « Rapport à la Commission des comptes de la sécurité sociale », octobre 2009

<http://www.securite-sociale.fr>

[32] Boucherie, Quentin, Franck Rouby, Diane Frankel, Patrice Roll, et Joelle Micallef. « Proton Pump Inhibitors Prescriptions in France: Main Trends from 2006 to 2016 on French Health Insurance Database ». *Thérapie* 73, n° 5 (octobre 2018): 385-88.

[33] Assurance Maladie. « Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : Propositions de l'Assurance Maladie pour 2020 », juillet 2019

<https://www.assurance-maladie.ameli.fr>

[34] Schonheit, Claire, Hélène Le Petitcorps, et Éric Pautas. « Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients âgés ambulatoires: Adéquation aux recommandations = Appropriate proton pump inhibitors use in elderly outpatients according to recommendations ». *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement* 14, no 4 (décembre 2016): 383-88.

[35] Agence Nationale d'Accréditation et d'évaluation en Santé. « Indication à visée diagnostique de l'endoscopie digestive haute en pathologie oeso-gastro-duodénale de l'adulte à l'exclusion de l'échoendoscopie et l'entéroscopie ». mars 2001.

<https://www.has-sante.fr>

[36] « JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ». Consulté le 24 février 2020.

<https://www.snfge.org/content/mucosectomie-anti-reflux-arms-dans-le-traitement-du-reflux-gastro-oesophagien-refractaire>.

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche HAS de bonne utilisation du médicament



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 **génériques**.
 - 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 principales¹** :
 - 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	Demi-dose pendant 4 semaines (ou pleine dose en cas de réponse insuffisante pour le lansoprazole et l'oméprazole), puis, éventuellement, traitement à la demande (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	Pleine dose pendant 4 à 8 semaines ▶ pour l'oméprazole, en cas d'œsophagite sévère résistante au bout de 4 semaines, passer à double dose pendant 4 semaines ▶ pour le pantoprazole, demi-dose en cas d'œsophagite légère

- **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	Demi-dose ou pleine dose au long cours (la dose minimale efficace doit être recherchée) ▶ pour le pantoprazole, toujours pleine dose en cas de récurrence ▶ pour l'ésoméprazole, toujours demi-dose

- **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 gastroduodénal, 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	Demi-dose jusqu'à la fin du traitement par AINS
Pantoprazole	
Ésoméprazole	
	► 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	Pleine dose pendant 4 à 8 semaines
Oméprazole	
Ésoméprazole	Demi-dose pendant 4 à 8 semaines
	► Le pantoprazole et le rabéprazole n'ont pas cette indication

3. Ulcère gastrique et duodénal

- **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 gastroduodénal 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 duodénal 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)
Lansoprazole	Pleine dose pendant 4 à 8 semaines
Oméprazole	▶ 4 à 6 semaines pour l'oméprazole
Pantoprazole	▶ 6 à 12 semaines pour le rabéprazole
Rabéprazole	
	▶ L'ésoméprazole n'a pas cette indication

IPP	Ulceré duodénal (dose quotidienne)
Lansoprazole	Pleine dose pendant 4 semaines
Oméprazole	▶ 2 semaines pour le lansoprazole si la cicatrisation est complète
Pantoprazole	▶ 4 à 8 semaines pour le rabéprazole
Rabéprazole	
	▶ 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
Lansoprazole	15 mg	 0,36 €
Pantoprazole	20 mg	 0,41 €
Oméprazole	10 mg	 0,46 €
Ésoméprazole	20 mg	 0,78 €
Rabéprazole	10 mg	 0,73 €

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

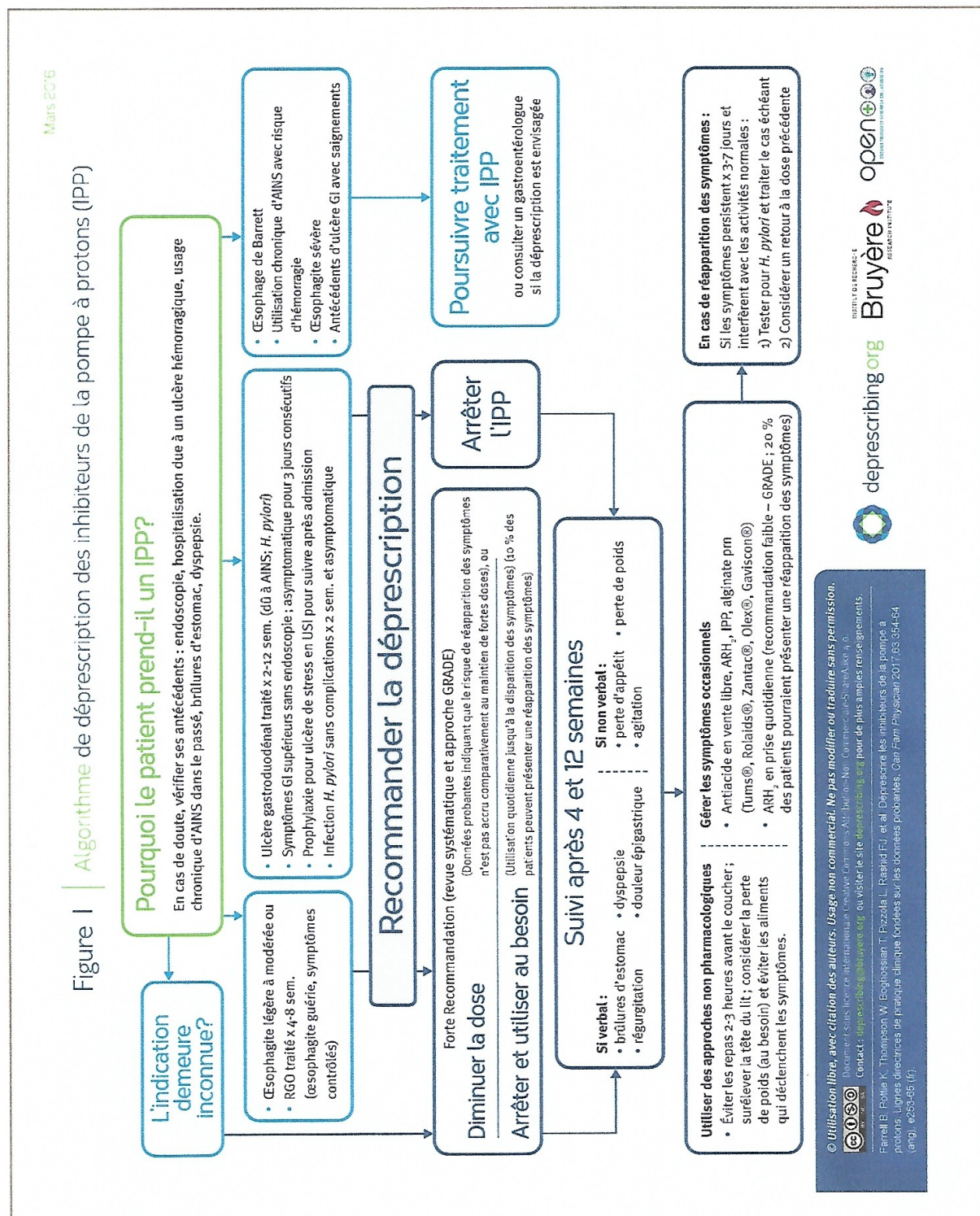
- Les coûts de traitement indiqués ici correspondent aux plus faibles prix publics unitaires (et aux génériques, s'il y a lieu) au 1^{er} janvier 2010. Le taux de remboursement est de 65 %.
- Pour chaque indication, le coût de traitement par un **générique d'IPP** est inférieur au coût du traitement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



Comme l'ensemble des publications de la HAS,
ce document est disponible sur www.has-sante.fr

Juin 2009 - Mise à jour décembre 2009

Annexe 2 : Algorithme de déprescription des IPP



Annexe 3 : Questionnaire en ligne de l'étude

06/05/2020

Jessy PALCY thèse IPP

Jessy PALCY thèse IPP

Bonjour,

Je réalise une thèse afin d'apprécier les connaissances et les pratiques des médecins généralistes libéraux sur la prescription des inhibiteurs de la pompe à proton et leurs complications au long cours. Depuis de nombreuses années, on constate une prescription importante de cette classe thérapeutique, qui souvent ne respecte pas les recommandations de la HAS.

Ce questionnaire ne constitue pas un jugement à l'encontre des pratiques de mes consœurs et confrères mais est une simple appréciation des connaissances et des pratiques concernant la prescription des inhibiteurs de la pompe à proton. L'objet de ce travail est de faire un état des lieux des pratiques sur l'Eure et Loir.

Pour cela, je vous propose de répondre à un questionnaire anonyme en ligne qui ne vous prendra que quelques minutes (lien ci-dessous).

Je vous remercie de votre participation.

Jessy PALCY
Interne en médecine Générale
Faculté de médecine de Tours

*IPP= inhibiteur de la pompe à proton

*RGO= reflux gastro-oesophagien

*Obligatoire

Rappel des molécules et dosages des différents IPP.

- **Cinq molécules** sont actuellement disponibles, dont trois sont **génériques**.
 - 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.*

1. 1. Êtes-vous ? *

Une seule réponse possible.

☐ Homme

☐ Femme

2. 2. Quel est votre âge ? *

3. 3. Quel est votre mode d'exercice ? *

Une seule réponse possible.

☐ Cabinet en exercice seul

☐ Exercice de groupe (maison médicale, maison de santé pluridisciplinaire...)

4. 5. Chez la majorité de vos patients sous IPP est-ce vous qui avez initié le traitement ? *

Une seule réponse possible.

☐ Oui

☐ Non

5. Si non qui l'a initié ? *

Une seule réponse possible.

☐ Gastro-entérologue

☐ Cardiologue

☐ Autre confrère généraliste

☐ Autre : _____

6. 6. Dans quelles situations prescrivez-vous un IPP ? (plusieurs réponses possibles)

*

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Reflux gastro-oesophagien (RGO)
☐ En co-prescription avec les AINS/corticoïdes/salicylés (type Kardegic®, Aspirine®...)
☐ Dyspepsie fonctionnelle sans RGO associé
☐ Traitement d'épreuve pour toux chronique

Autre : ☐ _____

7. Comment prescrivez-vous l'IPP ? (répondez uniquement si vous avez coché "en co-prescription" à la question précédente):

Une seule réponse possible.

- ☐ systématiquement chez tous les patients
☐ uniquement chez les patients à risque

8. Quels patients considérez-vous comme à risque ? (Si vous avez répondu "uniquement chez les patients à risque") *

9. 7. En pratique dans quels cas prescrivez-vous des examens complémentaires (endoscopie haute principalement) ? *

8. Lorsque vous initiez un traitement par IPP, à quelle dose le prescrivez-vous ?

10. a) Chez un patient qui consulte pour RGO : *

Une seule réponse possible.

- ☐ Demi dose
☐ Pleine dose
☐ Double dose

11. Citez la molécule que vous utilisez généralement *

12. b) Chez un patient qui consulte pour épigastalgies évoquant un syndrome ulcéreux typique, la fibroscopie oeso-gastro-duodénale demandée étant disponible tardivement: *

Une seule réponse possible.

- ☐ Demi dose
☐ Pleine dose
☐ Double dose

13. Citez la molécule que vous utilisez généralement *

14. 9. Dans le cadre d'un RGO quelles sont vos modalités de prescription lorsque vous initiez un IPP dans la majorité des cas ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ En si besoin
☐ 2 à 6 semaines
☐ plus de 6 semaines (en continu)

15. précisez les modalités (si réponse "en si besoin") : *

16. 10. Votre prescription est-elle systématiquement réévaluée ? *

Une seule réponse possible.

☐ Oui

☐ Non

17. Si non pourquoi ? (plusieurs réponses possibles) *

Plusieurs réponses possibles.

☐ Manque de temps

☐ Pas nécessaire de le faire

Autre : ☐ _____

18. 11. Lorsqu'un IPP est présent sur l'ordonnance de sortie réévaluez-vous systématiquement le traitement ? *

Une seule réponse possible.

☐ Oui

☐ Non

19. Si non pourquoi ? (plusieurs réponses possibles) *

Plusieurs réponses possibles.

☐ Manque de temps

☐ Pas nécessaire de le faire

Autre : ☐ _____

20. 12. Dans le cas d'un RGO prescrivez-vous des règles hygiéno-diététiques ? *

Une seule réponse possible.

☐ Non

☐ Oui

21. Pouvez-vous en citer quelques unes ? *

Interactions médicamenteuses

22. 13. Avant de prescrire un IPP prenez-vous en compte les autres traitements en cours chez le patient ? *

Une seule réponse possible.

☐ Oui, systématiquement

☐ Oui mais pas toujours

☐ Non, jamais

Interactions médicamenteuses

23. 14. Connaissiez-vous les interactions entre IPP et d'autres médicaments ? *

Une seule réponse possible.

☐ Non

☐ Oui

24. Si oui pouvez-vous en citer quelques unes ? *

25. 15. Trouvez-vous difficile de faire arrêter un IPP à un patient lorsqu'il est pris au long cours sans être justifié ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Non
☐ Oui

26. Si non comment gérez-vous l'arrêt de celui-ci alors? *

27. Quelles sont donc les raisons ? (plusieurs réponses possibles) *

Plusieurs réponses possibles.

- ☐ Patients réfractaire à l'arrêt (pharmacodépendance)
☐ Rebond d'acidité gastrique à l'arrêt
☐ Absence de connaissance des "méthodes" de déprescription

Autre : ☐ _____

28. 16. Un outil officiel de "désescalade thérapeutique" vous semblerait-il utile afin de vous aider à arrêter les IPP chez certains de vos patients ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Oui
☐ Non

29. 17. Connaissez-vous des complications des IPP au long cours ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Non
☐ Oui

Concernant les complications des IPP au long cours

30. Si oui citez-en quelques unes (minimum 3) *

31. Si oui en parlez-vous à vos patients ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Oui
☐ Non

32. 18. Avez-vous une information officielle sur les complications des IPP au long cours de la part des autorités de santé (HAS, CPAM, AFSSAPS,...) ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Oui
☐ Non

33. Si oui vous aident-elles pour la prescription ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Oui
☐ Non

34. Si non pourquoi ? *

35. Si non souhaiteriez-vous obtenir ces informations ? *

Une seule réponse possible.

- ☐ Oui
☐ Non, je n'en ai pas besoin pour ma pratique

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.

Google Forms

Annexe 4 : Questionnaire version papier

Questionnaire IPP

Bonjour,

Je réalise une thèse afin d'apprécier les connaissances et les pratiques des médecins généralistes libéraux sur la prescription des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) et leurs complications au long cours. Depuis de nombreuses années, on constate une prescription importante de cette classe thérapeutique, qui souvent ne respecte pas les recommandations de la HAS.

Ce questionnaire ne constitue pas un jugement à l'encontre des pratiques de mes confrères et collègues mais est une simple appréciation des connaissances et des pratiques concernant la prescription des inhibiteurs de la pompe à proton. L'objet de ce travail est de faire un état des lieux des pratiques sur l'Eure et Loir.

Pour cela, je vous propose de répondre à un questionnaire anonyme en ligne qui ne vous prendra que quelques minutes (lien ci-dessous).

Je vous remercie de votre participation.

Jessy PALCY
Interne en médecine Générale
Faculté de médecine de Tours

Lien:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdoOdZuVOd0fneDyp8ni6g5mRhr2cw10XoqtG63CMEfHzNKQ/viewform?usp=sf_link

Rappel des molécules :

Molécule (DCI/Nom commercial)	Demi-dose	Pleine-Dose
Esoméprazole (<i>Inexium</i> ®)	20mg	40mg
Lansoprazole (<i>Lanzor</i> ®, <i>Ogast</i> ®, <i>Ogastoro</i> ®)	15mg	30mg
Oméprazole (<i>Mopral</i> ®, <i>Zoltum</i> ®)	10mg	20mg
Pantoprazole (<i>Eupantol</i> ®, <i>Inipomp</i> ®)	20mg	40mg
Rabéprazole (<i>Pariet</i> ®)	10mg	20mg

*IPP= inhibiteur de la pompe à proton

*RGO= reflux gastro-oesophagien

1. Êtes-vous ?

- a) Homme ☐
- b) Femme ☐

2. Quel est votre âge ?

3. Quel est votre mode d'exercice ?

- a) Cabinet en exercice seul ☐
- b) Exercice de groupe (maison médicale, maison de santé pluridisciplinaire) ☐

4. Chez la majorité de vos patients sous IPP est-ce vous qui avez initié le traitement ?

- a) Oui ☐
- b) Non ☐

Si non, qui l'a initié ?

- (a) Gastro-entérologue ☐
- (b) Cardiologue ☐
- (c) Autre confrère généraliste ☐
- (d) Autre ☐

5. Dans quelles situations prescrivez-vous ce traitement ? (plusieurs réponses possibles)

- a) Reflux gastro-œsophagien ☐
- b) En co-prescription avec les AINS/corticoides/salicylés (Kardegic, Aspirine...) ☐
- (a) systématiquement chez tous les patients ☐
- (b) uniquement chez les patients à risque ☐

Quels patients considérez-vous comme à risque ?:

- c) Dyspepsie fonctionnelle sans RGO associé ☐
- d) Autres situations ☐

Lesquelles ?

6. En pratique dans quels cas prescrivez-vous des examens complémentaires (endoscopie haute principalement) ?

7. Lorsque vous initiez un traitement par IPP à quelle dose le prescrivez-vous? (*Citez la molécule que vous utilisez généralement*).

a) Chez un patient qui consulte pour un RGO :

(a) *Demi-Dose* ☐

(b) *Pleine dose* ☐

(c) *Double dose* ☐

Citez la molécule que vous utilisez :

b) Chez un patient qui consulte pour épigastalgies évoquant un syndrome ulcéreux typique, la fibroscopie oeso-gastro-duodénale demandée étant disponible tardivement :

(a) *Demi-dose* ☐

(b) *Pleine dose* ☐

(c) *Double dose* ☐

Citez la molécule que vous utilisez :

8. Dans le cadre d'un RGO quelles sont vos modalités de prescription lorsque vous initiez un IPP dans la majorité des cas?

a) En si besoin ☐ *préciser les modalités :*

b) 2 à 6 semaines ☐

c) plus de 6 semaines (en continu) ☐

9. Votre prescription est-elle systématiquement réévaluée ?

a) Oui ☐

b) Non ☐

Si non pourquoi ? (plusieurs réponses possibles)

(a) Manque de temps ☐

(b) Pas nécessaire de le faire ☐

(c) Autres ☐

10. Lorsqu'un IPP est présent sur l'ordonnance hospitalière de sortie réévaluez-vous systématiquement le traitement?

a) Oui ☐

b) Non ☐

Si non pourquoi ? (plusieurs réponses possibles)

(a) Manque de temps ☐

(b) Pas nécessaire de le faire ☐

(c) Autre ☐

11. Dans le cas d'un RGO prescrivez-vous des règles hygiéno-diététiques ?

a) Non ☐

b) Oui ☐

Pouvez-vous en citer quelques-une?

Interactions médicamenteuses

12. Avant de prescrire un IPP prenez-vous en compte les autres traitements en cours chez le patient ?

- a) Oui, systématiquement ☐
- b) Oui, mais pas toujours ☐
- c) Non, jamais ☐

13. Connaissez-vous des interactions entre IPP et d'autres médicaments ?

- a) Non ☐
- b) Oui ☐

Si oui pouvez-vous en citer quelques unes ?

14. Trouvez-vous difficile de faire arrêter un IPP à un patient lorsqu'il est pris au long cours sans être justifié?

a) Non ☐

Comment gérez-vous l'arrêt de celui-ci ?

b) Oui ☐

Quelles en sont les raisons ? (plusieurs réponses possibles)

(a) Patients réfractaire à l'arrêt (dépendance pharmacologique) ☐

(b) Rebond d'acidité ☐

(c) Absence de connaissances des « méthodes » de déprescription ☐

(d) Autres ☐

15. Un outil officiel de « *désescalade thérapeutique* » vous semblerait-il utile afin de vous aider à arrêter les IPP chez certains de vos patients?

a) Oui ☐

b) Non ☐

16. Connaissez vous des complications des IPP au long cours ?

a) Non ☐

b) Oui ☐

Si oui citez-en quelques unes (minimum 3)

En parlez-vous à vos patients?

(a) Oui ☐

(b) Non ☐

17. Avez vous une information officielle sur les complications des IPP au long cours de la part des autorités de santé (HAS, CPAM, AFSSAPS ...)?

a) Oui ☐

Si oui vous aident-elles pour la prescription ?

(a) Oui ☐

(b) Non ☐

Si non pourquoi ?

b) Non ☐

Si non souhaitez-vous obtenir ces informations ?

(a) Oui ☐

(b) Non, je n'en ai pas besoin pour ma pratique ☐

Annexe 5 : liste des figures

- Figure 1 : Distribution de l'âge en fonction du sexe.....22
- Figure 2 : Répartition des deux modes d'exercice en fonction du sexe.....22
- Figure 3 : Initiateur de l'IPP.....23
- Figure 4 : Situations de prescription d'IPP.....24
- Figure 5 : Dosage d'IPP prescrit en fonction des pathologies.....25
- Figure 6 : Durée de traitement dans le RGO.....26
- Figure 7 : Modalités de prescription.....27
- Figure 8 : Prise en compte des interactions médicamenteuses avec les IPP.....30

Annexe 6 : liste des tableaux

➤ <u>Tableau 1</u> : Molécules et dosages.....	12
➤ <u>Tableau 2</u> : Patients considérés comme à risque.....	25
➤ <u>Tableau 3</u> : Molécules prescrites en fonction des situations cliniques.....	26
➤ <u>Tableau 4</u> : Motifs de non-réévaluation de la prescription.....	27
➤ <u>Tableau 5</u> : Motifs de non-réévaluation de l'ordonnance hospitalière.....	28
➤ <u>Tableau 6</u> : Situations de prescription d'une FOGD.....	28
➤ <u>Tableau 7</u> : Règles hygiéno-diététiques.....	29
➤ <u>Tableau 8</u> : Médicaments en interaction avec les IPP.....	30
➤ <u>Tableau 9</u> : Modalités d'arrêt des IPP.....	31
➤ <u>Tableau 10</u> : Complications des IPP aux long cours.....	32

Vu, le directeur de thèse

Signature



Vu, le doyen de la faculté
de médecine de Tours
A Tours, le



PALCY Jessy

68 Pages – 9 tableaux – 8 figures

Résumé :

Introduction :

La prise en charge des maladies gastro-œsophagiennes en médecine générale nécessite la prescription d'inhibiteurs de la pompe à proton. De ce fait, ils sont au 3ème rang des médicaments les plus prescrits et les plus coûteux pour l'assurance maladie. Malgré l'émission, il y a 10 ans, de recommandations de la part de l'HAS, les IPP sont souvent prescrits en dehors des indications, ce qui participe à une surprescription de ceux-ci. Longtemps considérés comme dénués de toute toxicité, ils sont incriminés dans la survenue d'effets indésirables en rapport soit avec l'achlorhydrie induite, soit avec des effets extra gastriques. L'objectif de cette étude était l'évaluation des connaissances des indications et des pratiques des médecins généralistes d'Eure et Loir des IPP en 2019 tout en abordant leurs notions sur les complications ainsi que la déprescription.

Matériel et méthode :

Une étude quantitative observationnelle à visée descriptive a été réalisée de juin à novembre 2019 auprès d'un échantillon de médecins généralistes d'Eure-et-Loir par le biais d'un questionnaire. Le but des questions étaient principalement d'évaluer les indications des IPP, les connaissances de leurs complications et la difficulté de les arrêter.

Résultats :

106 médecins ont été contactés et 49 ont répondu, soit une participation de 45 %. Sur l'ensemble des réponses, le taux de prescription non recommandées pour l'initiation du traitement concernant les principales indications était de 27 %.

Concernant la prise d'IPP non justifiée au long cours, 65,3 % des médecins présentaient des difficultés à mettre fin au traitement de leurs patients et 83,7 % des interrogés souhaitaient avoir un outil de désescalade thérapeutique. Concernant les connaissances des complications 59,2 % des médecins déclaraient les connaître et étaient capable de les citer.

Conclusion :

Les connaissances vis-à-vis des recommandations de bonnes pratiques sont partielles mais les principales indications semblent respectées. Néanmoins se pose le problème de la déprescription des IPP chez les patients chez qui ils ne sont pas nécessaires. Une meilleure connaissance des indications associée à un outil efficace de déprescription pourrait permettre de diminuer les coûts pour l'assurance maladie et éviter les complications.

Mots clés : Inhibiteurs de la pompe à proton, médecin généraliste, prescriptions hors recommandations, déprescription, complications des IPP.

Jury :

Président du Jury : Professeur Thierry LECOMTE

Directeur de thèse : Docteur Anne HERBER-MAYNE

Membres du Jury : Professeur Laurent MEREGHETTI
Professeur Théodora BEJAN-ANGOULVANT

Date de soutenance : Le 12 juin 2020