

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons en soins
primaires : revue systématique de la littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 29/09/2022 à 18h00
au Pôle Formation
par **Charlotte DEROISSART**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT

Assesseur :

Monsieur le Docteur Olivier VERRIEST

Monsieur le Docteur Flavien DAUTRECQUE

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Denis DELEPLANQUE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
EI	Effet indésirable
Anti-H2	Anti-histaminique H2
HAS	Haute autorité de santé
RGO	Reflux gastro-oesophagien
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
UGD	Ulcère gastro-duodéal
AAG	Antiagrégant plaquettaire
AMM	Autorisation de mise sur le marché
IMC	Indice de masse corporelle
IDE	Infirmier diplômé d'état
EHPAD	Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
I. Les Inhibiteurs de la pompe à proton.....	Erreur ! Signet non défini. 2
A. Histoire et mécanisme d'action.....	Erreur ! Signet non défini. 2
B. Indications.....	2
C. Effets indésirables (EI).....	3
1. EI lors de l'utilisation à court terme.....	3
2. EI lors de l'utilisation à long terme.....	4
3. Interactions médicamenteuses.....	4
4. EI à l'arrêt du traitement.....	5
D. Données récentes en France.....	5
1. Profil des patients traités.....	6
2. Profil des prescripteurs.....	6
3. Caractéristiques des prescriptions.....	6
4. Objectifs de santé publique.....	8
II. La déprescription.....	8
A. Origine et contexte	Erreur ! Signet non défini. 8
B. Définition et principes de la déprescription.....	9
C. Freins à la déprescription.....	10
III. Objectifs de l'étude.....	11
Matériels et méthodes	12
I. Méthode générale	Erreur ! Signet non défini.
II. Stratégie de recherche.....	12
III. Critères d'inclusion et critères d'exclusion.....	12
IV. Sélection des études.....	13
V. Evaluation qualitative et synthèse des données.....	13
Résultats	155
I. Sélection des études.....	16
II. Synthèse descriptive des résultats.....	17
A. Facteurs influençants la déprescription	Erreur ! Signet non

défini	17
B. Freins à la déprescription.....	18
C. Différentes stratégies de déprescription.....	18
1. Protocoles de déprescription des IPP	18
2. Stratégies ciblant les médecins généralistes.....	19
3. Stratégies ciblant les pharmaciens ou les infirmiers.....	20
4. Stratégies ciblant les patients.....	21
5. Stratégies mixtes.....	21
Discussion	23
I. Principaux résultats	Erreur ! Signet non défini. 23
II. Limites de notre étude.....	24
III. Ouvertures et futures publications.....	24
Références bibliographiques	26
Annexes	30
Annexe 1 : Equations de recherche selon les bases de données.....	30
Annexe 2 : MMAT.....	31
Annexe 3 : AGREE II.....	32
Annexe 4 : AMSTAR II.....	33
Annexe 5 : Grades de recommandation de la HAS.....	34
Annexe 6 : Caractéristiques des études incluses.....	35
Annexe 7 : Fiche synthèse.....	44

RESUME

Contexte : L'augmentation des prescriptions inappropriées d'inhibiteurs de pompe à protons (IPP) a soulevé des inquiétudes en lien avec l'existence de potentiels effets indésirables à long terme ainsi qu'avec la majoration des dépenses de santé associées. La déprescription de cette classe médicamenteuse en soins primaires est prioritaire. Notre objectif est de synthétiser les données de la littérature scientifique afin d'en guider la mise en place en médecine générale.

Méthode : Une revue systématique de la littérature a été menée en suivant la méthode PRISMA. Les recherches ont été effectuées sur 6 bases de données jusqu'en mars 2022. Les études ont été sélectionnées par 2 investigateurs, puis qualitativement évaluées, et une synthèse par thématique a été réalisée.

Résultats : 24 publications ont été incluses, permettant d'étudier les facteurs influençant la déprescription des IPP, les freins à dépasser pour qu'elle soit efficace, et les différentes stratégies existantes. Leur analyse suggère qu'une bonne communication médecin-patient et la réassurance des consommateurs d'IPP sur le contrôle de leurs symptômes pendant le processus sont primordiales. Concernant les différentes stratégies de déprescription, la diminution progressive du traitement et les interventions multi-facettes associant par exemple l'éducation des patients, la formation des intervenants (médecins, pharmaciens ou infirmiers) et/ou l'utilisation d'un logiciel informatique permettant un ciblage et des rappels réguliers, semblent être les méthodes les plus efficaces.

Conclusion : L'arrêt des IPP est nécessaire lorsque l'indication est inconnue ou inadaptée. Les stratégies impliquant plusieurs interventions, une bonne communication avec les patients et une réduction progressive du traitement permettent une meilleure efficacité de la déprescription des IPP en soins primaires.

INTRODUCTION

I. Les Inhibiteurs de la pompe à protons

A. Histoire et mécanisme d'action

Apparus sur le marché en 1987, les IPP fonctionnent en inhibant totalement et de manière irréversible l'ATPase (H^+ ; K^+), le transporteur responsable de la production de l'acide chlorhydrique dans l'estomac. (1)

Ils ont largement supplanté la famille des antihistaminiques H_2 (anti- H_2), leaders des anti-sécrétoires gastriques à l'époque, grâce à une meilleure tolérance, et une meilleure efficacité.

La famille thérapeutique comprend 5 molécules : l'oméprazole (la plus ancienne), le lansoprazole, le pantoprazole, le rabeprazole et l'esomeprazole, d'efficacité et de tolérance comparables. (2)

Certaines présentations d'oméprazole, d'esomeprazole et de pantoprazole peuvent être dispensées sans prescription en pharmacie pour une durée limitée (14 jours). (3)

Les IPP ont une action antisécrétoire dose-dépendante, avec un plateau atteint entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour de traitement. Ils maintiennent le pH gastrique au-dessus de 4 pendant 10 à 14 heures sur le nyctémère en fonction des principes actifs et de la posologie utilisée. Pour obtenir l'effet maximal, ils doivent être pris une fois par jour, avant le premier repas de la journée. (4)

B. Indications

Les indications des IPP sont clairement définies par la Haute Autorité de Santé depuis 2009 (2) et ont été réévaluées en 2020. (5)

Les trois principales indications sont :

- le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO,

- la prévention et le traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque (à savoir : âge supérieur à 65 ans, antécédent d'ulcère gastroduodéal (UGD) ou traitement en cours par antiagrégant plaquettaire (AAG), anticoagulant ou corticoïdes),
- l'éradication d'*Helicobacter pylori* et le traitement des ulcères gastroduodénaux.

Le syndrome de Zollinger-Ellison constitue une indication d'utilisation des IPP au long cours de par sa physiopathologie (hypergastrinémie secondaire à un gastrinome entraînant une hypersécrétion acide gastrique). (6)

Les situations où les IPP sont recommandés mais leur utilisation est hors-AMM (autorisation de mise sur le marché) sont :

- la prévention des complications digestives hautes des antiagrégants plaquettaires et des anticoagulants oraux chez les patients à haut risque de complications digestives (antécédents d'UGD, d'hémorragies et/ou de perforations digestives)
- le traitement préventif des lésions gastroduodénales dans les situations de stress (hospitalisation en réanimation) avec ou sans facteur de risque.

Le traitement par IPP n'est pas recommandé par la HAS dans la dyspepsie mais d'autres sociétés savantes le préconisent. (7)

C. Effets indésirables (EI)

Les IPP possèdent très peu de contre-indication (hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients et utilisation concomitante au Nelfinavir) et sont bien tolérés au quotidien ; pour cela ils ont longtemps été considérés comme inoffensifs. Après plusieurs décennies d'utilisation, de nombreuses études ont retrouvé des conséquences potentiellement dangereuses à leur utilisation au long cours.

1. EI lors de l'utilisation à court terme

Ils sont rares, globalement communs aux 5 molécules (8) et n'entraînent que très rarement l'arrêt du traitement.

Les plus fréquents sont : céphalées/vertiges, nausées/vomissements et troubles du transit.

De nombreux autres EI sont décrits : augmentation des enzymes hépatiques, cytopénies, allergies allant du simple urticaire à l'œdème de Quincke, insomnie, désorientation, hallucinations, dépression... (9)(10)(11)(12)(13)

2. EI lors de l'utilisation à long terme

Ces dernières années, de nombreuses études se sont intéressées aux conséquences de la prise d'IPP au long cours et ont malheureusement identifié des affections potentiellement graves en lien avec cette consommation.

Certains effets indésirables ont été largement documentés :

- Carences en vitamine B12, fer et magnésium, par malabsorption digestive (14)(15),
- Infections digestives à Clostridium Difficile, Campylobacter, Salmonella ou Listeria, par pullulation bactérienne chronique digestive (14),
- Néphrite interstitielle aiguë par réaction immunitaire d'hypersensibilité (16) et insuffisance rénale chronique dont la physiopathologie est encore débattue (17)(18).

D'autres affections ont été associées à la prise d'IPP dans la littérature mais des études aux résultats discordants ou un manque de preuve limitent l'affirmation du lien de causalité. Il s'agit de :

- fractures osseuses (19),
- pneumopathies infectieuses,
- colite microscopique,
- complications néoplasiques (cancer gastrique, cancer pancréatique),
- démence (20).

3. Interactions médicamenteuses

Trois mécanismes ont été retrouvés pouvant être à l'origine d'interaction médicamenteuse lors de la prise d'IPP. D'abord en augmentant le pH gastrique, les IPP peuvent modifier l'absorption de certaines thérapeutiques ; ensuite, en modulant l'activité des cytochromes hépatiques (CYP450 2C19 principalement, mais aussi 3A4, 2D6 et 2C9) ils peuvent altérer le métabolisme des autres médicaments ; enfin, beaucoup plus rarement, les IPP peuvent retarder l'élimination rénale de certains traitements et potentiellement majorer leur risque d'effets indésirables.

Les thérapeutiques concernées par ces interactions sont peu nombreuses, il s'agit de certains antifongiques, des antirétroviraux, du méthotrexate à forte dose et hypothétiquement du clopidogrel (association retrouvée mais non prouvée à ce jour).
(21)

4. EI à l'arrêt du traitement

Il a été prouvé qu'à l'arrêt d'un traitement par IPP, il existe un rebond d'acidité au niveau gastrique. Ce dernier correspond à une augmentation de la sécrétion acide à des taux supérieurs par rapport à avant l'instauration du traitement. La physiopathologie de cet effet rebond n'est pas encore totalement expliquée même si plusieurs hypothèses, potentiellement intriquées, sont plausibles (augmentation des taux de gastrine, hypertrophie des cellules pariétales et "up-régulation" de l'activité des pompes à protons). En conséquence, il existe une pharmacodépendance aux IPP liée à la récurrence des symptômes lors de l'arrêt. Afin d'en limiter la survenue, il est conseillé de diminuer progressivement le traitement jusqu'à son arrêt complet ou de le proposer à la demande. (22)

D. Données récentes en France

Depuis leur commercialisation, la consommation des IPP est en augmentation croissante en France. En 2013 déjà, trois IPP se classaient parmi les trente substances actives les plus vendues en ville. (23) En 2015, environ 16 millions de français, soit près d'un quart de la population, étaient traités par IPP, avec une progression de 27% par rapport à 2010. (24)

S'ajoutant à la problématique des effets indésirables potentiels de ces traitements, le coût important lié au remboursement des prescriptions par l'assurance maladie fait de cette explosion des consommations un problème de santé publique. En effet, selon la Direction de la Sécurité sociale, le montant de la dépense remboursable en ville liée aux IPP s'élevait à 378 millions d'euros en 2018. (25)

1. Profil des patients traités

La fréquence d'utilisation varie fortement avec l'âge : 3% chez les 0-17 ans, 25% chez les 18-65 ans, et 46% chez les plus de 65 ans ; mais peu selon le sexe (57% des consommateurs sont des femmes). L'âge moyen des utilisateurs était de 62,3 ans.

49% des utilisateurs étaient des utilisateurs incidents c'est-à-dire n'ayant pas reçu d'IPP dans l'année précédant leur première date de délivrance. (24)(26)

2. Profil des prescripteurs

Qu'il s'agisse de l'initiation du traitement ou de son renouvellement, l'IPP était délivré suite à la prescription d'un médecin libéral dans près de 75% des cas. Parmi ces prescripteurs extrahospitaliers, on retrouve en majorité les médecins généralistes (87% des prescriptions), suivis des gastroentérologues puis des rhumatologues.

Les praticiens de plus de 50 ans apparaissent davantage prescripteurs que les autres. (24)(27)

3. Caractéristiques des prescriptions

La durée moyenne du traitement initial par IPP était de 41 jours pour l'ensemble de la population d'utilisateurs incidents. La proportion d'utilisateurs au long cours (durée du traitement initial dépassant 6 mois) était de 4%, et atteignait 10% chez les plus de 65 ans. (24) (27)

En 2009, 59% des remboursements d'IPP correspondaient au traitement de maladies de l'appareil digestif, venait ensuite le traitement des maladies ostéo-articulaires (12% des remboursements), en lien avec la prescription d'AINS, et enfin, la prise en charge des affections cardio-vasculaires en relation avec la prise d'aspirine à dose d'antiagrégant. (27)

En 2018, plus de la moitié des utilisateurs incidents adultes (54%) recevaient un IPP en prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS, et dans 80% des cas, les patients n'avaient aucun facteur de risque justifiant l'utilisation préventive systématique d'IPP en association avec un AINS.

Les autres indications chez les utilisateurs incidents étaient :

- prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux antiagrégants plaquettaires ou aux anticoagulants (5%) ;
- prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux corticoïdes à usage systémique (5%) ;
- traitement d'une atteinte gastro-intestinale identifiée de type gastrite, duodénite, reflux gastro-œsophagien ou œsophagite (3%) ;
- éradication d'*Helicobacter pylori* (< 1%) ;
- prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux traitements spécifiques des cancers (< 1%)

et pour 32% des patients, l'indication du traitement par IPP ne pouvait être déterminée. (24)

L'assurance maladie a estimé que le mésusage concernerait entre 40 et 80% des prescriptions d'IPP, notamment dans les trois situations suivantes :

- la durée de traitement trop longue dans la prise en charge du RGO
- la co-prescription systématique des IPP aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou aux antiagrégants plaquettaires chez des personnes non à risque
- les prescriptions d'IPP trop fréquentes chez les personnes les plus âgées (souvent polymédiquées et fragiles) et les nourrissons ou les jeunes enfants (prescriptions rarement justifiées). (28)

4. Objectifs de santé publique

Suite à ces constats, la problématique du mésusage des IPP est apparue en 2019 dans les propositions de l'Assurance maladie pour 2020 (au sein de la catégorie "pertinence des prescriptions"), et la réévaluation du service médical rendu (SMR) ainsi que de la place des IPP dans la stratégie thérapeutique a été demandée par le ministère de la Santé. (29)

Si la HAS a récemment maintenu son avis favorable pour le remboursement des IPP dans les indications AMM sans limitation de durée, elle préconise une prescription raisonnée et une déprescription dans les cas de mésusage au long cours. (28)

Une fiche de bon usage des médicaments (fiche BUM) à destination des professionnels de santé et un document d'information à l'usage des patients sont en cours d'élaboration.

Les objectifs de cette fiche BUM sont :

- lutter contre le mésusage dans certaines situations cliniques, en particulier dans le cadre de co-prescription systématique non justifiée dans l'ulcère et en cardiologie
- encourager des posologies adaptées avec un raccourcissement des durées de traitement et un respect des doses minimales actives, notamment dans le RGO ;
- proposer des actions de déprescription en ciblant les renouvellements de prescription, tout particulièrement chez le sujet de plus de 65 ans. (25)

II. La déprescription

A. Origines et contexte

L'augmentation de l'espérance de vie en France entraîne une augmentation de la polymédication pour de nombreuses raisons :

- l'augmentation du nombre de pathologies avec l'âge (la polyopathie concernait au moins une personne sur cinq après 65 ans en 2016) (30)
- la multiplication des intervenants prescripteurs autour d'un même patient

- l'utilisation de traitements préventifs
- les prescriptions en cascade (prescription d'un médicament pour traiter l'effet secondaire du précédent)

Le risque iatrogénique est inhérent à la polymédication.

Cette iatrogénie implique des conséquences humaines (symptômes, incapacités, décès...), financières (dépenses de santé importantes), sociales (arrêts de travail...), psychologiques (perte de confiance vis-à-vis des professionnels de santé, désocialisation).

0,5 à 2 % des consultations en médecine ambulatoire et 4 à 10% des hospitalisations seraient imputables aux effets indésirables médicamenteux. (31)

Diminuer la polymédication est donc devenu un enjeu majeur de qualité des soins et d'efficacité de la prescription. (32)

B. Définition et principes de la déprescription

Le terme déprescription est apparu pour la première fois dans la littérature scientifique en 2003 dans une revue australienne de pharmacie hospitalière dans un article intitulé "Deprescription : obtenir de meilleurs résultats de santé pour les personnes âgées grâce à la réduction des médicaments". (33)

C'est un concept tellement récent que le mot n'est pas encore apparu dans le dictionnaire français.

Il est défini par nos confrères canadiens comme la réduction de dose ou la cessation d'un médicament qui n'a plus d'effet bénéfique ou qui risque de nuire au patient. C'est un processus planifié et supervisé dont le but est de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie. (34)

La déprescription est indiquée lorsque les méfaits potentiels l'emportent sur les avantages existants ou potentiels d'un ou plusieurs médicaments particuliers.

Déprescrire peut être pertinent à tout moment de la vie, bien que ce soit le plus souvent envisagé pour les personnes âgées, les plus exposés à la polymédication chronique.

Idéalement, le processus de déprescription doit tenir compte des changements d'objectifs de traitement d'un individu, de sa physiologie actuelle, de son espérance de vie, de ses valeurs et de ses préférences. (35)

La déprescription peut se décomposer en plusieurs étapes :

- vérifier tous les médicaments que prend le patient actuellement, les raisons de chaque prescription, et les préjudices potentiels de chaque thérapeutique ;
- évaluer la balance bénéfice-risque de chaque traitement, actuelle et/ou future (prescriptions préventives) ;
- tenir compte du risque d'effets indésirables potentiellement induit par le sevrage du médicament ;
- prioriser l'arrêt des traitements ayant le rapport bénéfice/risque le plus faible et la probabilité la plus faible de réactions indésirables au sevrage ou de syndromes de rebond de la maladie ;
- mettre en œuvre un protocole d'arrêt et une surveillance particulière des patients concernés, adaptés à la thérapeutique interrompue. (35)

C. Freins à la déprescription

Si une majorité des médecins généralistes, ainsi qu'une majorité des patients, sont favorables à la déprescription, ils sont également confrontés à des difficultés. (36)(37)

Les principaux obstacles à la déprescription pour les médecins généralistes sont le manque de temps, la connaissance insuffisante du patient et de ses traitements, la crainte de la survenue d'un syndrome de sevrage ou d'un conflit avec le patient, le manque de connaissance en pharmacologie, la résistance au changement et la difficulté à remettre en question les prescriptions de collègues soignants. (36)(38)

Les patients quant à eux peuvent présenter des inquiétudes, et parfois exercer une pression sur leur médecin. (39)

III. Objectif de cette étude

Quelles que soient les raisons de la déprescription des IPP (apparition d'effets indésirables, prescription devenue inappropriée ou inutile, interaction avec d'autres traitements...), le retrait d'un médicament pris au long cours n'est jamais chose aisée.

L'intérêt de cette étude réside dans l'identification des facteurs pouvant influencer positivement ou négativement le sevrage, l'information sur les potentielles difficultés rencontrées lors du retrait du traitement et le recensement des stratégies de déprescription existantes concernant les IPP, et ce afin que les médecins généralistes puissent informer au mieux les patients concernés, et organiser leur accompagnement.

MATERIELS ET METHODES

I. Méthode générale

Nous avons réalisé une revue systématique intégrative de la littérature, c'est-à-dire une revue systématique de littérature sans exclusion d'étude sur leur type, en intégrant notamment des études à la fois qualitatives et quantitatives. (40)

Notre revue a été conduite en respectant au mieux les critères de la grille PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis). (41)

II. Stratégie de recherche

La recherche de données a été effectuée le 03/03/2022 sur 4 bases de données à l'aide des mots clés suivants : inhibiteurs de pompe à protons ; déprescription ; arrêt de traitement ; arrêt ; retrait de traitement ; retrait ; suspension de traitement ; suspendre

Les bases de données étaient : Pubmed, Cairn, Cochrane, LiSSa

Les mots-clés français ont été traduits à l'aide du thésaurus de référence MeSH.

De plus, une recherche manuelle en littérature grise a été effectuée à l'aide de différents moteurs de recherche : Google Scholar et Science direct.

Les équations de recherche complètes sont présentées en annexe 1.

III. Critères d'inclusion et critères d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- Population : adultes de plus de 18 ans, consommant des IPP de manière quotidienne depuis plus de 4 semaines

- Lieu : étude réalisée prioritairement en soins primaires
- Phénomène d'intérêt : déprescription des IPP
- Langue : française ou anglaise

Les critères d'exclusion étaient :

- non respect des critères d'inclusion
- résumé ou article complet non disponible

Il n'y a pas eu de restriction appliquée concernant les types d'étude ni les dates de publication.

IV. Sélection des données

Les données récoltées ont été transférées sur l'outil « Rayyan QCRI© » conçu pour les revues de littérature. Les doublons ont été supprimés.

La sélection des données a ensuite été effectuée indépendamment par deux chercheurs, une première fois sur les titres d'articles, puis une seconde fois après lecture des abstracts et enfin à la lecture complète des articles. A la fin de chacune des étapes, l'aveugle était levé afin de mettre en lumière les désaccords entre les investigateurs et de pouvoir les résoudre.

V. Evaluation qualitative et synthèse des données

La validité des études incluses a ensuite été analysée à l'aide des échelles MMAT (annexe 2), AGREE 2 (annexe 3) ou AMSTAR 2 (annexe 4). Le niveau de preuve scientifique selon la classification de la HAS (annexe 5) a été mentionné chaque fois que possible.

Les informations importantes de chaque étude ont été rassemblées dans un tableau synthétique comprenant le titre de l'étude, ses auteurs, son année et pays de publication, le type d'étude, la durée, la population, les résultats principaux et les scores de l'analyse qualitative.

Les données ont été triées et organisées par thématiques puis synthétisées.

Une synthèse à destination des médecins généralistes a été réalisée, elle résume les points clés tirés de cette revue.

RESULTATS

Les étapes de sélection des articles sont résumées dans le diagramme de flux ci dessous (Figure 1). Les exclusions non décrites correspondent à une application des critères d'inclusion et d'exclusion explicités précédemment.

24 articles ont été inclus pour analyse qualitative et thématique au terme de cette revue. Leurs caractéristiques, résultats principaux et évaluation qualitative sont rassemblés dans le tableau présent en annexe 6.

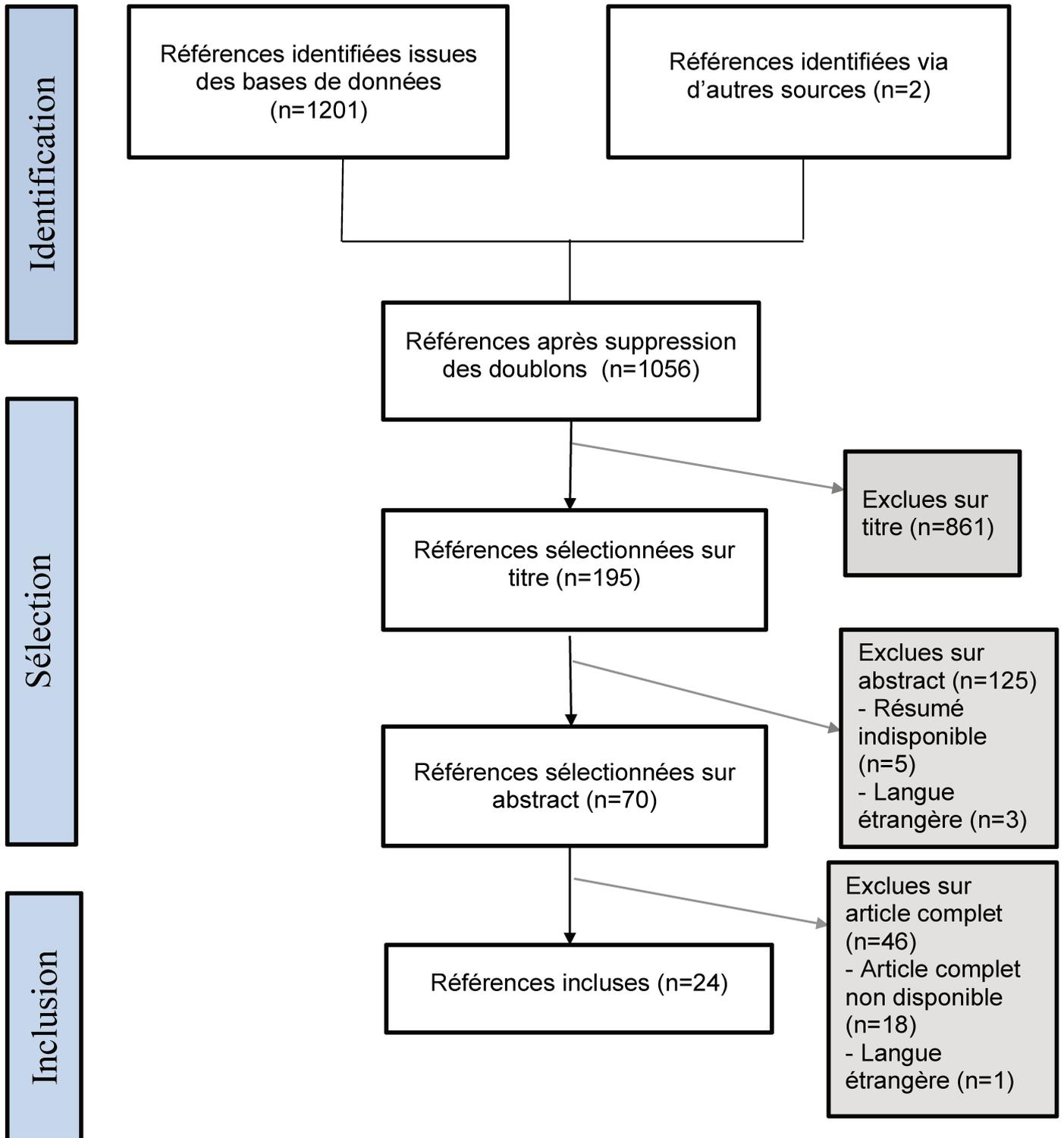
Aucune étude n'a été exclue sur des critères de qualité afin de favoriser l'exhaustivité.

Aucune méta-analyse n'a été entreprise en raison de l'hétérogénéité des études incluses, nous avons donc réalisé une synthèse descriptive des résultats.

Les principaux résultats de notre étude ont été rassemblés en une fiche synthèse à destination des médecins généralistes, présente en annexe 7.

I. Sélection des études

Figure 1 : Flowchart



II. Synthèse descriptive des résultats

A. Facteurs influençant la déprescription

Les études de Bjornsson et al (42) et de Haastrup et al (43) n'ont montré aucune influence de la plupart des caractéristiques générales des patients sur le succès de la déprescription des IPP ; les caractéristiques étudiées étaient : le genre, l'âge, la présence d'*Helicobacter Pylori*, de hernie hiatale, de syndrome du côlon irritable, la durée de la prescription d'IPP, la consommation d'alcool, le statut tabagique ou l'IMC.

Concernant les facteurs favorisant la déprescription, ils peuvent concerner :

- le patient exceptionnellement : Bortoli et al (44) ont retrouvé avec une différence significative, que les patients obèses ayant une perte de poids d'au moins 10% avaient plus de chance de réussir à sevrer leur IPP que les patients obèses ayant un poids stable.
- le prescripteur parfois : dans la revue de Naunton et al (45), il est noté que les médecins généralistes ont une position privilégiée pour déprescrire les IPP en comparaison aux médecins hospitaliers.
- la communication entre le patient et son médecin, en priorité : les deux articles étudiant les préférences des patients concernant l'arrêt de leur traitement par IPP ont chacun décrit l'importance de l'information donnée au patient. Thompson et al (Canada) (46) retrouvent que la déprescription peut être favorisée en indiquant la durée prévisible du traitement lors de son instauration, en discutant avec le patient des différentes stratégies existantes, des effets indésirables potentiels et de la possibilité de reprendre leur IPP si nécessaire. Selon Thompson et al (Danemark) (47) les patients souhaitent comprendre les raisons de la déprescription des IPP, être informés de la possibilité d'un syndrome de rebond et savoir « que faire si les symptômes réapparaissent ».

Ayoub et al (48) ont montré que le niveau socio-économique bas n'était pas un frein à la déprescription, cette dernière était possible en appliquant des stratégies centrées patients, en privilégiant la diminution de consommation des IPP plutôt que l'arrêt total, et en utilisant des supports éducatifs adaptés au niveau de littératie.

B. Freins à la déprescription

La principale appréhension des patients à propos de la déprescription des IPP est le manque de contrôle des symptômes, retrouvée à la fois dans la revue de Boghossian et al (49) et dans celle de Thompson et al (46).

Pour les médecins généralistes, les principaux freins à la déprescription des IPP sont, selon l'étude de Walsh et al (50), le manque de temps et la peur du refus des patients.

L'étude de Avraham et al (51), réalisée en maison de retraite, a été la seule à décrire un évènement indésirable grave, une hospitalisation, pouvant être en lien avec le processus de retrait du traitement par IPP.

C. Différentes stratégies de déprescription

Notre travail nous a permis d'identifier un grand nombre d'interventions ayant pour but la déprescription des IPP chez l'adulte, parfois accompagnées de l'évaluation de leur efficacité. Nous avons recensé 4 études cherchant à élire le meilleur protocole de déprescription d'IPP, 4 stratégies de déprescription ciblant les médecins généralistes, 6 visant les pharmaciens ou les infirmiers, 4 cherchant à atteindre les patients directement, et 5 études associant plusieurs interventions à destination de différents intervenants.

1. Protocole de déprescription des IPP

Bjornsson et al (42) et Hendricks et al (52) ont comparé l'arrêt brutal des IPP versus la réduction progressive du dosage avant arrêt : si aucune des deux études n'a réussi à montrer de différence significative entre les protocoles, Bjornsson et al (42) comptaient un nombre de patients efficacement sevrés plus important dans le groupe de réduction progressive du traitement, et Hendricks et al (52) notaient un moins bon contrôle des symptômes dans le groupe d'arrêt brutal.

L'étude de Reeve et al (53) cherchant à évaluer la faisabilité d'un protocole de réduction de dose d'IPP toutes les deux semaines a retrouvé un sevrage chez 4 patients sur 6 à 6 mois, et une bonne acceptabilité de l'intervention.

Le fait d'introduire d'autres thérapeutiques afin d'aider au contrôle des symptômes a été souvent mentionné :

Hendricks et al (52) ont montré que les chances de succès de déprescription des IPP étaient significativement meilleures lorsque les patients utilisaient des anti-H2.

Une des études de la revue de Haastrup et al (43) évaluait la diminution de dose des IPP de moitié pendant 2 semaines suivi d'un arrêt total, avec possibilité d'utilisation d'anti-H2 ou de prokinétiques gastriques si besoin : 58% avaient arrêté efficacement leur IPP à 1 an mais 73% d'entre eux prenaient d'autres traitements à visée gastrique.

2. Stratégies ciblant les médecins généralistes

La revue de Naunton et al (45) a retrouvé que les stratégies impliquant uniquement une formation des médecins prescripteurs ne modifiaient que peu le taux de prescription inappropriée d'IPP, alors que celles utilisant plusieurs interventions combinées se révélaient plus efficaces.

Walsh et al (50) ont évalué un protocole associant l'utilisation d'un outil informatique d'identification d'indication inappropriée, la distribution d'un guide de déprescription aux médecins traitants, et des rappels informatiques automatiques proposant la déprescription, et ont obtenu une diminution ou un arrêt des IPP chez 41% des patients.

L'étude de Lai et al (54) a retrouvé une diminution de 46,6% du nombre de prescriptions inappropriées d'IPP après l'application d'une intervention combinant une formation des médecins généralistes et des rappels réguliers incitant à la déprescription.

L'étude de Boster et al (55) a obtenu un arrêt ou une réduction des IPP chez 44% des patients mais leur intervention n'étant pas systématisée (par téléphone ou en consultation) et leur population étant très ciblée (vétérans américains), il est difficile d'en tirer des conclusions.

3. Stratégies ciblant les pharmaciens ou les infirmiers

Deux études ont évaluées des interventions menées par des infirmiers (IDE) :

Coyle et al (56) ont montré qu'un entretien motivationnel et éducatif mené par des IDE pour promouvoir la déprescription, associé à l'utilisation d'alginates pour contrôler les symptômes rebonds entraînait une réduction ou un arrêt des IPP chez 75,1% des patients à 12 mois (et persistait chez 64% des patients à 24 mois).

Dans la revue de Haastrup et al (43), la stratégie de l'une des études était un plan d'action individuel établi par un IDE accompagné d'une délivrance d'information écrite ou orale, entraînant à 12 mois, 34% d'arrêt des IPP et 50% de réduction de la dose initiale.

Si l'application de certaines interventions favorisant la déprescription des IPP créées initialement pour des consultations médicales se sont révélées inefficaces lorsque conduites par des pharmaciens de ville, comme l'ont noté Thompson et al (57), d'autres protocoles spécifiques à la pharmacie ont montré une certaine efficacité.

Dans l'étude de Tandun et al (58), l'intervention consistait en une simple interpellation du médecin généraliste par le pharmacien d'EHPAD afin d'initier une action de déprescription des IPP, révélant un taux d'efficacité de 50% (patients ayant réduit ou arrêté leur traitement) à 4 mois.

Dans la revue de Naunton et al (45), une étude évaluant la présence d'une alerte concernant la délivrance d'IPP à haute dose dans le logiciel utilisé en officine, associée à la délivrance d'une brochure d'information sur les effets indésirables et les bonnes indications des IPP par les pharmaciens aux patients, aurait montré une amélioration de la qualité des prescriptions ainsi qu'une diminution des dépenses liées aux IPP.

Malgré de nombreux biais, il faut mentionner le protocole de l'étude de Odenthal et al (59), qui a permis un sevrage complet des IPP chez 86% des patients après l'application dans une EPHAD de l'intervention menée par les pharmaciens pour réduire progressivement les doses d'IPP en ayant la possibilité d'utiliser des antiacides ou des anti-H2.

4. Stratégies ciblant les patients

Nous avons identifié peu d'études évaluant des interventions uniquement à destination des patients au travers de notre revue.

L'étude de Bortoli et al (44), qui concerne exclusivement les patients obèses, a montré qu'une diminution de 10% du poids corporel permettait de faciliter de manière significative l'arrêt ou la réduction des doses d'IPP.

Au sein de la revue de Haastrup et al (43), l'étude évaluant l'envoi de brochure informative aux patients sous IPP retrouvait une déprescription significativement augmentée à 12 semaines mais non significative à 20 semaines.

Si les deux articles de Nguyen-Soenen et al concernaient les supports éducatifs écrits à destination des patients afin de promouvoir la déprescription des IPP, le premier (60) listant et évaluant les outils informatifs existants, le second (61) décrivant la création d'une brochure adaptée à la population française, aucun n'évaluait l'efficacité desdits supports sur la déprescription.

5. Stratégies mixtes

Comme celles ciblant les médecins seuls, Thompson et al (62) nous montrent que la distribution aux pharmaciens et aux médecins d'une brochure informative sur la bonne utilisation des IPP, n'a pas été significativement efficace pour réduire leur prescription.

D'autres actions menées par plus d'un protagoniste de la déprescription se sont révélées efficaces. C'est le cas dans l'article de Nallapeta et al (63), dans lequel l'intervention consistait en la création d'un dossier patient électronique avec rappels sur la présence des IPP et leurs indications, accompagnée d'une formation des médecins et de sessions d'éducation des patients (par infirmiers et médecins), engendrant une diminution de près de 50% du taux de prescriptions inappropriées d'IPP.

Dans la revue de Naunton et al (45), deux études présentaient des stratégies visant plusieurs acteurs de la déprescription en milieu hospitalier : l'une a étudié les effets d'une formation des médecins associée à la présence d'affiches dans le service et de stickers sur les dossiers des patients prenant des IPP, révélant une augmentation du nombre d'intervention pour déprescrire les IPP ; l'autre a montré

que la combinaison d'une formation des prescripteurs et de l'application d'un outil informatique d'amélioration de la qualité des ordonnances, permettait une augmentation des interruptions des prescriptions inappropriées d'IPP à la sortie de l'hospitalisation.

La revue de Wilsdon et al (64) a étudié les différentes stratégies de déprescription chez les patients âgés. Bien que l'hétérogénéité des études ait empêché une comparaison des différentes méthodes, les deux seules interventions centrées sur les IPP ayant été efficaces décrivaient pour l'une l'envoi de brochure informative aux patients, médecins et pharmaciens (mais le critère de jugement était l'augmentation de la prescription d'IPP faible dose sans comparaison au taux d'IPP forte dose prescrit) et pour l'autre l'association d'une intervention éducative et d'envoi de brochure informative aux médecins généralistes, pharmaciens et patients entraînant une réduction du taux de délivrance d'IPP de 8,47% à 12 mois (en comparaison à la valeur prédictive du taux sans intervention).

La publication de Farrell et al (65) a décrit la création de lignes directrices comme aide à la déprescription des IPP à destination des médecins (généralistes et spécialistes), des pharmaciens et des infirmiers, mais n'analysait pas leur efficacité.

DISCUSSION

I. Principaux résultats

Cette revue a permis un état des lieux des informations scientifiques à notre disposition à l'heure actuelle pour réaliser une déprescription des IPP dans les meilleures conditions et de la manière la plus efficace possible, en soins primaires.

Les facteurs intrinsèques aux patients influent peu sur l'efficacité du sevrage en IPP, mais ce dernier pourrait être favorisé en informant les patients sur les justifications de la déprescription, ses modalités, et les éventuels effets indésirables associés.

Pour dépasser les freins à la déprescription des IPP, il s'agira de rassurer les patients concernant le contrôle de leurs symptômes, et de prendre en compte le facteur temps, limité en médecine générale.

Si l'hétérogénéité des études (différents types de méthodologie, différents critères de jugement, différents niveaux de qualité) nous a empêché de les comparer, certaines stratégies de déprescription semblent être plus efficaces que d'autres.

Malgré les difficultés pour obtenir une différence significative, la tendance des résultats de toutes les études incluses est en faveur d'une réduction progressive des doses d'IPP plutôt qu'un arrêt brutal (réduction de moitié du dosage toutes les deux semaines puis passage à une prise un jour sur deux ou à la demande avant arrêt complet).

Au regard de notre analyse, il apparaît évident qu'une intervention multifacette a de meilleures chances de succès. Les plus hauts taux d'efficacité ont été retrouvés avec des stratégies associant l'utilisation de rappels réguliers (automatiques dans les logiciels informatiques ou via une tierce personne) avec une formation des prescripteurs sur l'intérêt et les modalités de déprescription des IPP, ou combinant des entretiens entre patients et IDE formés avec la délivrance d'une brochure informative aux patients.

Des interventions menées par des pharmaciens ont également été étudiées, aboutissant parfois à des résultats prometteurs.

Les alginate, les anti-H2 ou les prokinétiques gastriques ont été occasionnellement inclus dans les protocoles de déprescription (souvent proposés à la demande pour soulager les symptômes rebonds), mais ils posent la question de l'absence de diminution de la polymédication.

II. Limites de notre étude

L'inclusion de publications disponibles uniquement en anglais ou français a pu créer un biais de sélection.

La plupart des études incluses étaient des essais sans groupe contrôle, aux effectifs très modestes et comportant parfois des biais, ce qui limite la puissance et l'extrapolation de leurs résultats.

Les interventions présentant des résultats négatifs ne sont pas systématiquement publiées et pourraient potentiellement changer les conclusions de cette revue (biais de publication).

Les études analysées dans cette revue provenant de divers pays et contextes, n'avaient pas systématiquement la même définition de l'utilisation "appropriée" des IPP.

Si les études prenant place en milieu hospitalier n'étaient pas systématiquement exclues de notre revue, leurs résultats devaient être pertinents et applicables à la pratique ambulatoire pour être incluses.

L'absence de méta-analyse dans notre étude ne permet de conclure qu'à des tendances et des hypothèses.

Concernant les études interventionnelles, le suivi des patients ne dépassait 12 mois que dans 2 études, ce qui limite l'interprétation des résultats sur l'efficacité à long terme.

III. Ouverture et futures publications

La remise en question des IPP, faisant suite à la découverte d'effets indésirables potentiellement graves et au constat de l'augmentation exponentielle de

leur utilisation inappropriée, est récente. La moitié des études incluses dans notre revue ont été publiées ces trois dernières années, ce qui sous-entend que nous sommes encore à l'aube des découvertes concernant la déprescription des IPP.

De futurs essais cliniques randomisés comparant différentes stratégies d'arrêt doivent être menés pour pouvoir conclure sur la meilleure intervention à mettre en place en soins primaires.

Actuellement, un essai randomisé multicentrique (66) sur une population de 90 patients est en cours au Japon, comparant l'arrêt brutal à la diminution progressive du traitement par IPP avec un suivi de 12 mois.

En France, un essai contrôlé randomisé en grappe multicentrique (67) incluant 1300 médecins généralistes et 33000 patients vient de débuter afin de comparer 3 stratégies, avec un suivi à 12 mois :

- une intervention à multi-facettes associant l'envoi d'une brochure d'information sur la déprescription des IPP directement aux patients (la brochure a été conçue à l'aide d'une étude à méthodes mixtes), et l'envoi d'une lettre personnalisée contenant l'algorithme de déprescription des IPP de Bruyère à leurs médecins généralistes respectifs,
- une intervention unique où seuls les médecins généralistes ont reçu la lettre et l'algorithme
- aucune intervention

Les résultats de ces études et l'actualité sur la déprescription seront à suivre dans les futurs mois afin d'adapter notre pratique quotidienne concernant les IPP et leur déprescription.

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt et n'avoir reçu aucun financement pour ce travail de recherche.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lewin M. Les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique : mode d'action et intérêt thérapeutique. *médecine/sciences*. 1995;11(1):62.
2. Haute autorité de santé. BON USAGE DU MÉDICAMENT Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte [Internet]. 2009 juin p. 4. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf
3. Décret n° 2008-641 du 30 juin 2008 relatif aux médicaments disponibles en accès direct dans les officines de pharmacie. 2008-641 juin 30, 2008.
4. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE - LES ANTISECRETOIRES GASTRIQUES CHEZ L'ADULTE. 2007.
5. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - Haute autorité de santé. Rapport d'évaluation des inhibiteurs de la pompe à protons. 2020.
6. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome de Zollinger Ellison [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=913
7. Mion F. Prise en charge de la dyspepsie. :3.
8. Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. oct 2000;50(4):366-72.
9. Résumé des caractéristiques du produit - OMEPRAZOLE ZENTIVA LAB 20 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63244391&typedoc=R#RcpContreindications>
10. Résumé des caractéristiques du produit - LANSOPRAZOLE BIOGARAN 15 mg, comprimé orodispersible - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66769501&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
11. Résumé des caractéristiques du produit - PANTOPRAZOLE ALMUS 20 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63873893&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
12. Résumé des caractéristiques du produit - RABEPRAZOLE SUN 20 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61305034&typedoc=R#RcpContreindications>
13. Résumé des caractéristiques du produit - ESOMEPRAZOLE BIOGARAN 20 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 juill

- 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69047251&typedoc=R#RcpContreindications>
14. Macaigne G. Effets secondaires des IPP au long cours. :12.
 15. Tran-Duy A, Connell NJ, Vanmolokot FH, Souverein PC, de Wit NJ, Stehouwer CDA, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study. *J Intern Med.* févr 2019;285(2):205-14.
 16. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int.* oct 2014;86(4):837-44.
 17. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Chesdachai S, Panjawanana P, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Associations of Proton-Pump Inhibitors and H2 Receptor Antagonists with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* oct 2017;62(10):2821-7.
 18. Inhibiteurs de la pompe à protons et risque d'insuffisance rénale [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2017/revue-medicale-suisse-571/inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-et-risque-d-insuffisance-renale>
 19. Kwok CS, Yeong JKY, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone.* 1 avr 2011;48(4):768-76.
 20. L.Roulet. Synthèse de pharmacie clinique - IPP : bénéfiques et risques. 2020.
 21. Roulet L, Vernaz-Hegi N, Giostra E, Gasche Y, Desmeules JA. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton: faut-il craindre de les prescrire au long cours ? *Rev Médecine Interne.* 2012;33(8):439.
 22. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol.* mai 2013;48(5):515-22.
 23. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. 2013;36.
 24. ANSM. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) Étude observationnelle à partir des données du SNDS. 2018.
 25. Haute autorité de santé. NOTE DE CADRAGE Fiche de bon usage du médicament « Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons». 2020.
 26. Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, Biour M, Kirchgessner J, Rouby F, et al. Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 mars 2020;76(3):449-57.
 27. Chevreul K. Les prescriptions d'IPP. :4.
 28. Les IPP restent utiles mais doivent être moins et mieux prescrits [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits
 29. Assurance Maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. 2019.
 30. Assurance Maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. 2018.
 31. Labetoulle M. La iatrogénie : quelle ampleur, pourquoi et comment la réduire ? *J Fr Ophtalmol.* 1 janv 2009;32(1):79-82.
 32. Marlène Monégat (Irdes), Catherine Sermet (Irdes) en collaboration avec Marc Perronnin (Irdes) et Emeline Rococo (Institut Gustave Roussy – IGR). La polymédication : définitions, mesures et enjeux *Revue de la littérature et tests de mesure. Questions d'économie et de santé.* déc 2014;(204):8.
 33. Reeve E, Gnjudic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2015;80(6):1254-68.

34. La déprescription [Internet]. Réseau canadien pour la déprescription. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.reseaudeprescription.ca/deprescription>
35. Ia S, Sn H, E R, K P, D LC, D R, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med* [Internet]. mai 2015 [cité 4 juill 2022];175(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25798731/>
36. Lima AO de L, Marcos JM, Marquez AM, Vera M de los ÁG, Hoces AM, Tamayo CB. Evidence for deprescription in primary care through an umbrella review. *BMC Fam Pract* [Internet]. 2020 [cité 4 juill 2022];21. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7278115/>
37. Reeve E, Wolff JL, Skehan M, Bayliss EA, Hilmer SN, Boyd CM. Assessment of Attitudes Toward Deprescribing in Older Medicare Beneficiaries in the United States. *JAMA Intern Med*. 1 déc 2018;178(12):1673.
38. Anderson K, Stowasser D, Freeman C, Scott I. Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systematic review and thematic synthesis. *BMJ Open*. 1 déc 2014;4(12):e006544.
39. E R, J T, I H, S S, Ms R, Md W. Patient barriers to and enablers of deprescribing: a systematic review. *Drugs Aging* [Internet]. oct 2013 [cité 4 juill 2022];30(10). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23912674/>
40. Hong QN, Pierre Pluye AMTT et. Les revues systématiques mixtes. 3 juin 2019 [cité 4 juill 2022]; Disponible sur: <https://scienceetbiencommun.pressbooks.pub/evalsantemondiale/chapter/revuesmixtes/>
41. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 mars 2021;n71.
42. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, Mattsson N, Jensen C, Agerforz P, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 15 sept 2006;24(6):945-54.
43. Haastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM, Hansen JM, Jarbøl DE. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. *Fam Pract*. déc 2014;31(6):625-30.
44. de Bortoli N, Guidi G, Martinucci I, Savarino E, Imam H, Bertani L, et al. Voluntary and controlled weight loss can reduce symptoms and proton pump inhibitor use and dosage in patients with gastroesophageal reflux disease: a comparative study. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. mars 2016;29(2):197-204.
45. Naunton M, Peterson GM, Deeks LS, Young H, Kosari S. We have had a gutful: The need for deprescribing proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther*. févr 2018;43(1):65-72.
46. Thompson W, Black C, Welch V, Farrell B, Bjerre LM, Tugwell P. Patient Values and Preferences Surrounding Proton Pump Inhibitor Use: A Scoping Review. *The patient*. févr 2018;11(1):17-28.
47. Thompson W, Nissen M, Haastrup P, Le JV, Lundby C, Nielsen JB, et al. Discussing proton pump inhibitor deprescribing: the views of Danish GPs and older patients. *BMC Fam Pract*. 8 août 2020;21(1):160.
48. Ayoub J, McGregor JC, Castner RM, Singh H. Opportunities for successful de-escalation of proton pump inhibitors at a federally qualified health center. *BMC Pharmacol Toxicol*. 16 avr 2021;22(1):20.
49. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, Welch V, Moayyedi P, Rojas-Fernandez C, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 mars 2017;3(3):CD011969.
50. Walsh K, Kwan D, Marr P, Papoushek C, Lyon WK. Deprescribing in a family health team: a study of chronic proton pump inhibitor use. *J Prim Health Care*. juin 2016;8(2):164-71.

51. Avraham O, Biglow M. Implementation of Proton Pump Inhibitor Deprescription Protocol in Geriatric Residents. *Ann Pharmacother.* août 2018;52(8):747-53.
52. Hendricks E, Ajmeri AN, Singh MM, Mongalo M, Goebel LJ. A Randomized Open-Label Study of Two Methods of Proton Pump Inhibitors Discontinuation. *Cureus.* 14 mai 2021;13(5):e15022.
53. Reeve E, Andrews JM, Wiese MD, Hendrix I, Roberts MS, Shakib S. Feasibility of a patient-centered deprescribing process to reduce inappropriate use of proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother.* janv 2015;49(1):29-38.
54. Lai A, Odom A, Roskos SE, Phillips JP. Deprescribing Inappropriate Proton Pump Inhibitors in a Family Medicine Residency Practice Office. *Primer Leawood Kan.* 2021;5:43.
55. Boster J, Lowry LE, Bezzant ML, Kuiper B, Surry L. Reducing the Inappropriate Use of Proton Pump Inhibitors in an Internal Medicine Residency Clinic. *Cureus.* 9 janv 2020;12(1):e6609.
56. Coyle C, Symonds R, Allan J, Dawson S, Russell S, Smith A, et al. Sustained proton pump inhibitor deprescribing among dyspeptic patients in general practice: a return to self-management through a programme of education and alginate rescue therapy. A prospective interventional study. *BJGP Open.* oct 2019;3(3):bjgpopen19X101651.
57. Thompson W, Farrell B, Welch V, Tugwell P, Way C, Richardson L, et al. Continuation or deprescribing of proton pump inhibitors: A consult patient decision aid. *Can Pharm J CPJ Rev Pharm Can RPC.* févr 2019;152(1):18-22.
58. Tandun R, Bubbar C, Tejani AM. Who has the guts to deprescribe proton pump inhibitors? A pharmacist-led intervention in a long-term care facility setting. *Aging Med Milton NSW.* juin 2019;2(2):112-7.
59. Odenthal DR, Philbrick AM, Harris IM. Successful deprescribing of unnecessary proton pump inhibitors in a primary care clinic. *J Am Pharm Assoc JPhA.* févr 2020;60(1):100-4.
60. Nguyen-Soenen J, Rat C, Fournier JP. Suitability of patient education materials on proton-pump inhibitors deprescribing: a focused review. *Eur J Clin Pharmacol.* janv 2020;76(1):17-21.
61. Nguyen-Soenen J, Jourdain M, Fournier JP. Development of Patient Education Material for Proton Pump Inhibitor Deprescribing: A Mixed-Methods Study. *Ann Pharmacother.* 23 sept 2021;10600280211046630.
62. Thompson W, Hogel M, Li Y, Thavorn K, O'Donnell D, McCarthy L, et al. Effect of a Proton Pump Inhibitor Deprescribing Guideline on Drug Usage and Costs in Long-Term Care. *J Am Med Dir Assoc.* 1 juill 2016;17(7):673.e1-4.
63. Nallapeta N, Reynolds JL, Bakhai S. Deprescribing Proton Pump Inhibitors in an Academic, Primary Care Clinic: Quality Improvement Project. *J Clin Gastroenterol.* déc 2020;54(10):864-70.
64. Wilsdon TD, Hendrix I, Thynne TRJ, Mangoni AA. Effectiveness of Interventions to Deprescribe Inappropriate Proton Pump Inhibitors in Older Adults. *Drugs Aging.* avr 2017;34(4):265-87.
65. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician Med Fam Can.* mai 2017;63(5):354-64.
66. Hojo M, Asaoka D, Shimada Y, Nojiri S, Nagahara A. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors (PPIs) in patients with long-term PPI administration: a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol.* 15 janv 2022;22(1):21.
67. Nguyen-Soenen J, Rat C, Gaultier A, Schirr-Bonnans S, Tessier P, Fournier JP. Effectiveness of a multi-faceted intervention to deprescribe proton pump inhibitors in primary care: protocol for a population-based, pragmatic, cluster-randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res.* 17 févr 2022;22(1):219.

ANNEXES

Annexe 1 : équations de recherche selon les bases de données

- Pubmed : 710 références
("withholding treatment" OR "withholding" OR "withdrawal" OR "discontinue" OR "cessation of treatment" OR "cessation" OR "deprescription" OR "deprescribing" OR "treatment cessation") AND ("proton pump inhibitors" OR "proton pump inhibitor")
- Cairn : 17 références
"inhibiteur de la pompe à proton " ET (deprescription OU "arrêt de traitement" OU arrêt OU "retrait de traitement" OU retrait OU "suspension de traitement" OU suspendre)
- Cochrane : 406 références
("withholding treatment" OR "withholding" OR "withdrawal" OR "discontinue" OR "cessation of treatment" OR "cessation" OR "deprescription" OR "treatment cessation") AND ("proton pump inhibitors" OR "proton pump inhibitor")
- Lissa : 8 références
"inhibiteur de la pompe à proton " ET (deprescription OU "arrêt de traitement" OU arrêt OU "retrait de traitement" OU retrait OU "suspension de traitement" OU suspendre)
- Science direct : 45 références
("withholding treatment" OR "withdrawal" OR "discontinue" OR "cessation of treatment" OR "deprescription" OR "treatment cessation") AND ("proton pump inhibitor")
- Google scholar : 15 références
allintitle: withholding OR withdrawal OR discontinue OR deprescription OR cessation AND "proton pump inhibitor"

Annexe 2 : MMAT (Mixed Methods Appraisal Tool)

Category of study designs	Methodological quality criteria	Responses			
		Yes	No	Can't tell	Comments
Screening questions (for all types)	S1. Are there clear research questions?				
	S2. Do the collected data allow to address the research questions?				
	<i>Further appraisal may not be feasible or appropriate when the answer is 'No' or 'Can't tell' to one or both screening questions.</i>				
1. Qualitative	1.1. Is the qualitative approach appropriate to answer the research question?				
	1.2. Are the qualitative data collection methods adequate to address the research question?				
	1.3. Are the findings adequately derived from the data?				
	1.4. Is the interpretation of results sufficiently substantiated by data?				
	1.5. Is there coherence between qualitative data sources, collection, analysis and interpretation?				
2. Quantitative randomized controlled trials	2.1. Is randomization appropriately performed?				
	2.2. Are the groups comparable at baseline?				
	2.3. Are there complete outcome data?				
	2.4. Are outcome assessors blinded to the intervention provided?				
	2.5. Did the participants adhere to the assigned intervention?				
3. Quantitative non- randomized	3.1. Are the participants representative of the target population?				
	3.2. Are measurements appropriate regarding both the outcome and intervention (or exposure)?				
	3.3. Are there complete outcome data?				
	3.4. Are the confounders accounted for in the design and analysis?				
	3.5. During the study period, is the intervention administered (or exposure occurred) as intended?				
4. Quantitative descriptive	4.1. Is the sampling strategy relevant to address the research question?				
	4.2. Is the sample representative of the target population?				
	4.3. Are the measurements appropriate?				
	4.4. Is the risk of nonresponse bias low?				
	4.5. Is the statistical analysis appropriate to answer the research question?				
5. Mixed methods	5.1. Is there an adequate rationale for using a mixed methods design to address the research question?				
	5.2. Are the different components of the study effectively integrated to answer the research question?				
	5.3. Are the outputs of the integration of qualitative and quantitative components adequately interpreted?				
	5.4. Are divergences and inconsistencies between quantitative and qualitative results adequately addressed?				
	5.5. Do the different components of the study adhere to the quality criteria of each tradition of the methods involved?				

Annexe 3 : AGREE II (The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation)

AGREE II Domains and Items
Domain 1. Scope and Purpose
1. The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.
2. The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.
3. The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.
Domain 2. Stakeholder Involvement
4. The guideline development group includes individuals from all the relevant professional groups.
5. The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.
6. The target users of the guideline are clearly defined.
Domain 3. Rigour of Development
7. Systematic methods were used to search for evidence.
8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.
9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.
10. The methods for formulating the recommendations are clearly described.
11. The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.
14. A procedure for updating the guideline is provided.
Domain 4. Clarity of Presentation
15. The recommendations are specific and unambiguous.
16. The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.
17. Key recommendations are easily identifiable.
Domain 5. Applicability
18. The guideline describes facilitators and barriers to its application.
19. The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.
20. The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.
21. The guideline presents monitoring and/ or auditing criteria.
Domain 6. Editorial Independence
22. The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.
23. Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.

Annexe 4 : AMSTAR II (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews)

Tableau I. Traduction française de AMSTAR-2.

Items	Cotation
1	Est-ce que les questions de recherche et les critères d'inclusion de la revue ont inclus les critères PICO ?
2	Est-ce que le rapport de la revue contenait une déclaration explicite indiquant que la méthode de la revue a été établie avant de conduire la revue ? Est-ce que le rapport justifiait toute déviation significative par rapport au protocole ?
3	Les auteurs ont-ils expliqué leur choix de schémas d'étude à inclure dans la revue ?
4	Les auteurs ont-ils utilisé une stratégie de recherche documentaire exhaustive ?
5	Les auteurs ont-ils effectué en double la sélection des études ?
6	Les auteurs ont-ils effectuée en double l'extraction des données ?
7	Les auteurs ont-ils fourni une liste des études exclues et justifié les exclusions ?
8	Les auteurs ont-ils décrit les études incluses de manière suffisamment détaillée ?
9	Les auteurs ont-ils utilisé une technique satisfaisante pour évaluer le risque de biais des études individuelles incluses dans la revue ?
10	Les auteurs ont-ils indiqué les sources de financement des études incluses dans la revue ?
11	Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs ont-ils utilisé des méthodes appropriées pour la combinaison statistique des résultats ?
12	Si une méta-analyse a été effectuée, les auteurs ont-ils évalué l'impact potentiel des risques de biais des études individuelles sur les résultats de la méta-analyse ou d'une autre synthèse des preuves ?
13	Les auteurs ont-ils pris en compte le risque de biais des études individuelles lors de l'interprétation / de la discussion des résultats de la revue ?
14	Les auteurs ont-ils fourni une explication satisfaisante pour toute hétérogénéité observée dans les résultats de la revue, et une discussion sur celle-ci ?
15	S'ils ont réalisé une synthèse quantitative, les auteurs ont-ils mené une évaluation adéquate des biais de publication (biais de petite étude) et ont discuté de son impact probable sur les résultats de la revue ?
16	Les auteurs ont-ils rapporté toute source potentielle de conflit d'intérêts, y compris tout financement reçu pour réaliser la revue ?

Annexe 5 : Grades de recommandation de la HAS

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - ECR de forte puissance - méta-analyse d'ECR - analyse de décision fondée sur des études bien menées
B Présomption scientifique	Niveau 2 - ECR de faible puissance - études comparatives non randomisées bien menées - études de cohortes
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants - études rétrospectives - séries de cas - études épidémiologiques descriptive (transversale, longitudinale)

Annexe 6 : Caractéristiques des études incluses

Titre	Année, pays et auteurs	Méthodologie/ intervention	Population étudiée / durée	Résultats/ conclusion	Qualité de l'étude
Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial (42)	2006 Suède E. Bjornsson, H. Abrahamsson, M. Simren, N. Mattsson, C. Jensen, P. Agerforz A. Kilander	Essai contrôlé randomisé en double-aveugle Comparer l'arrêt brutal à l'arrêt dégressif des IPP. Comparer les populations ayant repris ou poursuivi l'arrêt des IPP.	97 patients atteints de RGO prenant des IPP au long court et ayant une fibroscopie gastrique normale 3 semaines et suivi jusqu'à un an	Pas de différence entre les 2 groupes (arrêt brutal ou progressif) La présence d'un RGO était significativement plus importante dans le groupe ayant repris leur IPP. Aucune autre caractéristique n'était significative lors de la comparaison au groupe ayant réussi le sevrage en IPP.	<u>MMAT</u> : 6/7 <u>Niveau de preuve HAS</u> : 2
Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review (43)	2014 Danemark Peter Haastrup, Maja S Paulsen, Luise M Begtrup, Jane M Hansen, Dorte E Jarbøl	Revue systématique de la littérature Recherche d'essai clinique évaluant les stratégies de retrait des IPP	6 études incluses Recherche jusqu'à Décembre 2013	Entre 14 et 64% des patients ont pu arrêter leur IPP efficacement. Seulement 3 études étaient des ECR, il est donc difficile d'évaluer l'efficacité d'une intervention en l'absence de groupe contrôlé. Réduire progressivement les IPP semble plus efficace.	<u>AMSTAR 2</u> : 7/13
The Feasibility of a Patient-Centered Deprescribing Process to Reduce Inappropriate Use of Proton Pump Inhibitors (53)	2015 Australie Emily Reeve, Jane M. Andrews, Michael D. Wiese, Ivanka Hendrix, Michael S. Roberts, and Sepehr Shakib	Etude prospective interventionnelle de faisabilité Etudier la faisabilité d'un procédé de déprescription centré-patient	57 utilisateurs d'IPP, patients d'une clinique de soins ambulatoires 6 semaines et suivi à 6 mois	6 participants étaient éligibles à l'intervention : 3 ont arrêtés leur IPP, durablement, et 3 ont réduit leur dosage, dont 1 durablement. Cette stratégie de déprescription est faisable, sans danger et acceptable pour le patient, mais les difficultés d'accès aux antécédents, le temps nécessaire et le manque de preuves de certaines indications limitent son	<u>MMAT</u> : 5/6 <u>Niveau de preuve HAS</u> : 4

Titre	Année, pays et auteurs	Méthodologie/ intervention	Population étudiée / durée	Résultats/ conclusion	Qualité de l'étude
				utilisation.	
Voluntary and controlled weight loss can reduce symptoms and proton pump inhibitor use and dosage in patients with gastroesophageal reflux disease: a comparative study (44)	2016 Italie N. de Bortoli, G. Guidi, I. Martinucci, E. Savarino, H. Imam, L. Bertani, S. Russo, R. Franchi, L. Macchia, M. Furnari, L. Ceccarelli, V. Savarino, S. Marchi	Essai contrôlé ouvert non randomisé Evaluer l'effet de la perte de poids sur le contrôle des symptômes liés au RGO chez des patients en surpoids et obèses ; évaluer l'effet de la perte de poids sur la capacité à réduire ou arrêter le traitement par IPP.	116 patients ayant un BMI > 25 kg/m2, présentant des symptômes de RGO > 6mois et des signes d'oesophagite érosive en fibroscopie 6 mois	Une différence significative a été retrouvée en faveur du groupe ayant subi une intervention pour perdre du poids concernant le contrôle des symptômes de RGO ainsi que la capacité à arrêter (27/50 vs 0/51) ou à réduire de moitié (16/50 vs 22/51) leur traitement par IPP.	<u>MMAT</u> : 6/7 <u>Niveau de preuve HAS</u> : niveau 2
Deprescribing in a family health team: a study of chronic proton pump inhibitor use (50)	2016 Canada Kate Walsh, Debbie Kwan, Patricia Marr, Christine Papoushek, W. Kirk Lyon	Etude interventionnelle prospective Développer, mettre en œuvre et évaluer un outil de réévaluation d'indication et de déprescription d'IPP le cas échéant. Evaluer l'utilité et les freins à la mise en œuvre de cette intervention	46 patients adultes prenant des IPP depuis plus de 8 semaines 10 semaines	93% des prescriptions d'IPP ont été réévaluées : 37% n'ont pas été modifiées ; 26% ont été arrêtées (6/11) ou diminuées (5/11 dont 1 échec) 37% ne prenaient déjà plus d'IPP Freins à la déprescription : manque de temps et refus des patients	<u>MMAT</u> : 5/6 <u>Niveau de preuve HAS</u> : 4
Effect of a Proton Pump Inhibitor Deprescribing Guideline on Drug Usage and Costs in Long-Term Care (62)	2016 Canada Wade Thompson, Matthew Hogel, Yan Li, Kednapa Thavorn, Denis O'Donnell, Lisa McCarthy, Lisa Dolovich, Cody Black, Barbara Farrell	Etude interventionnelle rétrospective Décrire l'effet de la mise en place d'un guide d'utilisation des IPP et d'information sur leur coût, à destination des pharmaciens et médecins, au sein d'une maison de retraite, en comparant l'usage et le coût moyen mensuel des IPP par résident avant et après l'intervention	335 résidents recevant au moins une fois un IPP 21 mois	Diminution non significative de l'utilisation des IPP (initialement significative dans les premiers mois après l'intervention) Diminution significative des dépenses liées aux IPP	<u>MMAT</u> : 5/7 <u>Niveau de preuve HAS</u> : 4

Titre	Année, pays et auteurs	Méthodologie/ intervention	Population étudiée / durée	Résultats/ conclusion	Qualité de l'étude
Effectiveness of Interventions to Deprescribe Inappropriate Proton Pump Inhibitors in Older Adults (64)	2017 Australie Tom D. Wilsdon, Ivanka Hendrix, Tilenka R. J. Thynne, Arduino A. Mangoni	Revue systématique de la littérature Rechercher les interventions pour la déprescription des IPP chez les personnes âgées (>65 ans, hospitalisées ou résidentes d'un foyer logement ou d'une maison de retraite) et évaluer leur efficacité.	21 études incluses Recherche jusqu'en Février 2017	7 études visaient spécifiquement les IPP. Les différentes interventions retrouvées étaient : lettre de conseils aux GP, consultation ambulatoire de spécialiste axée sur la déprescription, formation des médecins et pharmaciens, visite académique, prise en charge gériatrique et revue d'ordonnance. 6 études étaient de ECR dont seulement 1 visait les IPP spécifiquement. L'intervention a été rapportée efficace dans 6 études, non concluante dans 11 et négative dans 4.	AMSTAR 2 : 10/13
Deprescription versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults (49)	2017 Canada Taline A Boghossian, Farah Joy Rashid, Wade Thompson, Vivian Welch, Paul Moayyedi, Carlos Rojas-Fernandez, Kevin Pottie, and Barbara Farrell	Revue systématique de la littérature Déterminer les effets positifs et négatifs de la déprescription des IPP au long cours chez les adultes (en comparaison au maintien sous IPP)	6 études incluses (uniquement des ECR) Recherche jusqu'en Novembre 2016	5 études évaluées la thérapie à la demande versus le prise en continu, et 1 étude comparait l'arrêt brutal à la poursuite du traitement en continu. Les 6 études ont montré une augmentation du « manque de contrôle des symptômes » et une diminution du « niveau de satisfaction » mais aussi une diminution du « fardeau du traitement » Aucune étude n'a évalué les conséquences financières du sevrage. Les études présentaient des	AMSTAR 2 : 10/13

Titre	Année, pays et auteurs	Méthodologie/ intervention	Population étudiée / durée	Résultats/ conclusion	Qualité de l'étude
Deprescribing proton pump inhibitors – Evidence based clinical guideline (65)	2017 Canada Barbara Farrell, Kevin Pottie, Wade Thompson, Taline Boghossian, Lisa Pizzola, Farah Joy Rashid, Carlos Rojas-Fernandez, Kate Walsh, Vivian Welch, Paul Moayyedi	Elaboration de lignes directrices via l'approche GRADE, incluant une revue systématique de la littérature, des synthèses et des consensus de chercheurs Formuler des lignes directrices fondées sur les données probantes pour aider les cliniciens à décider du moment et de la façon sécuritaire de déprescrire les IPP	Public ciblé : médecins généralistes, pharmaciens, infirmières et spécialistes prescrivant des IPP Population concernée : adultes (>18ans) prenant des IPP depuis plus de 28j consécutifs pour RGO ou oesophagite non grave	risques de biais importants Recommandations : Réduire la dose quotidienne ou mettre fin au traitement et passer à un traitement à la demande (forte recommandation, données de faible qualité) Ou : Envisager un anti-H ₂ pour remplacer les IPP (faible recommandation, données de qualité modérée) Les auteurs ont également établis un algorithme de déprescription des IPP	<u>AGREE 2</u> : 122/147
Implementation of Proton Pump Inhibitor Deprescription Protocol in Geriatric Residents (51)	2018 Etats-Unis Ovadyah Avraham, Michael Biglow	Etude prospective interventionnelle Etablir un protocole de déprescription des IPP (revue des traitements, interactions avec les résidents et les médecins, formation des infirmiers et des pharmaciens) en maison de retraite, en testant sa faisabilité, son efficacité et sa sécurité	10 patients >50ans ayant une prescription active d'IPP 12 semaines	Diminution du score évaluant les symptômes et absence d'augmentation du nombre d'admission aux urgences, bien qu'une hospitalisation puisse être en lien direct avec la déprescription de l'IPP. Résultats ininterprétables du fait de la taille de l'échantillon.	<u>MMAT</u> : 1/7 <u>Niveau de preuve HAS</u> : 4
Patient Values and Preferences Surrounding Proton Pump Inhibitor Use: A Scoping Review (46)	2018 Canada Wade Thompson, Cody Black, Vivian Welch, Barbara Farrell, Lise M. Bjerre, Peter Tugwell	Revue de la portée (scoping review) Identifier et synthétiser les opinions, préférences et attitudes des patients vis-à-vis de l'utilisation des IPP et de leur déprescription	12 études incluses Recherche jusqu'en Aout 2016	Les IPP sont vus comme efficaces et satisfaisants. Souvent, la durée du traitement par IPP n'est pas expliquée aux patients. Ils seraient en majorité prêt à baisser leur consommation d'IPP. La plus grande préoccupation des patients lors de la déprescription des IPP est la réapparition des	<u>AMSTAR 2</u> : 8/13

Titre	Année, pays et auteurs	Méthodologie/ intervention	Population étudiée / durée	Résultats/ conclusion	Qualité de l'étude
				symptômes.. Des conseils et une communication claire sont importants pour les patients notamment concernant les raisons de la déprescription, les EI possibles, un plan de déprescription et la possibilité de reprendre leur traitement si nécessaire.	
We have had a gutful: The need for deprescribing proton pump Inhibitors (45)	2018 Australie M. Naunton, G. M. Peterson, L. S. Deeks, H. Young, S. Kosari	Revue narrative de la littérature Déterminer l'utilisation des IPP en Australie depuis 2002 et synthétiser les études internationales ayant investigué l'utilisation inappropriée d'IPP et les interventions pour l'améliorer	Plus de 34 études Recherche de publications entre 2000 et fin 2016	Concernant la déprescription : les interventions prometteuses sont les revues régulières d'ordonnance facilitées par des rappels automatiques, et les programmes d'éducation des patients et des professionnels.	AMSTAR 2 : 0/13
Continuation or deprescribing of proton pump inhibitors : a consult patient decision aid (57)	2019 Canada Wade Thompson, Barbara Farrell, Vivian Welch, Peter Tugwell, Cynthia Way, Lisa Richardson, Lise M. Bjerre.	Etude interventionnelle avant/après Tester l'efficacité d'une consultation d'aide à la décision par un pharmacien visant à déprescrire ou poursuivre un traitement par IPP	12 adultes utilisant des IPP depuis >4 semaines et n'ayant pas d'indication à les poursuivre Intervention ponctuelle puis suivi à 8 semaines	Pas de différence significative dans les préférences des patients (entre poursuite ou déprescription) avant vs après l'intervention. L'intervention a augmenté les connaissances des patients, les attentes réalistes autour de la déprescription et la confiance en leur choix.	MMAT : 6/7 Niveau de preuve HAS : 4
Who has the guts to deprescribe proton pump inhibitors? A pharmacist-led intervention in a long-term care facility setting (58)	2019 Canada Rachel Tandun, Carolyn Bubbar, Aaron M. Tejani	Etude observationnelle rétrospective Décrire les changements liés à une intervention simple par un pharmacien pour déprescrire les IPP de résidents d'EHPAD	58 résidents de deux EHPAD, sous traitement par IPP 4 mois	62,5% de déprescription dont 80% efficacement (toujours déprescrit à la fin de l'étude). La diminution progressive des doses a été l'intervention la plus utilisée.	MMAT : 6/7 Niveau de preuve HAS : 4
Sustained proton	2019	Etude interventionnelle	6249 patients éligibles (entre	Après 12 mois, 75,1% des	MMAT : 7/7

Titre	Année, pays et auteurs	Méthodologie/ intervention	Population étudiée / durée	Résultats/ conclusion	Qualité de l'étude
pump inhibitor deprescribing among dyspeptic patients in general practice: a return to self-management through a programme of education and alginate rescue therapy. A prospective interventional study (56)	Royaume-Uni Cathal Coyle, Russell Symonds, Jane Allan, Sarah Dawson, Sheldon Russell , Adam Smith , Colin Daff, Helen Kotze,	prospective Evaluer l'efficacité et l'impact financier d'un programme d'éducation par les infirmières avec proposition d'utilisation d'alginate pour contrôler des symptômes	18 et 90 ans) sous traitement par IPP depuis au minimum 2 mois 2 ans de suivi	patients ont diminué (34,8%) ou arrêté (40,3%) leur IPP. Après 2 ans, 64% des patients ont diminué ou arrêté leur IPP. Les économies annuelles sont estimées à plus de 30 000 livres.	<u>Niveau de preuve HAS :</u> 2
Deprescribing Proton Pump Inhibitors in an academic, primary care clinic: quality improvement project (63)	2020 Etats-Unis Naren Nallapeta Jessica L. Reynolds Smita Bakhai	Etude interventionnelle Réduire les prescriptions inappropriées d'IPP chez les patients >50ans d'une clinique ambulatoire via de multiples interventions (dossier informatisé personnalisé avec rappels, éducation et brochures pour prescripteurs et pour patients)	180 patients de plus de 50 ans ayant consulté durant l'année 2018 et prenant des IPP 12 mois	En moyenne 51,1% des patients inclus ont arrêté leur IPP. Le pourcentage de prescription inappropriée d'IPP est passé de 80% à 30% en un an.	<u>MMAT :</u> 4/7 <u>Niveau de preuve HAS :</u> 4
Successful deprescribing of unnecessary proton pump inhibitors in a primary care clinic (59)	2020 Etats-Unis Danielle R. Odenthal, Ann M. Philbrick, Ila M. Harris	Etude interventionnelle prospective Développer et évaluer un protocole de déprescription d'IPP géré par un pharmacien	22 patients de plus de 18ans sous IPP depuis au moins 8 semaines (+ 4 perdus de vue qui n'ont pas été analysés) 5 mois et suivi à 8 semaines	86% avait arrêté leur IPP et 9% l'avait diminué (en dose ou en fréquence) lors du suivi à 8 semaines. 37% des patients n'ont pas parfaitement suivi le protocole qui leur était remis.	<u>MMAT :</u> 4/7 <u>Niveau de preuve HAS :</u> 4
Reducing the Inappropriate Use of Proton Pump Inhibitors in an Internal Medicine	2020 Etats-Unis Joshua Boster, Lacy E	Etude interventionnelle prospective Identifier les patients ayant une prescription inappropriée d'IPP et	217 patients éligibles à l'intervention Suivi à 6 mois	67% de leur population avait des IPP hors recommandations. 44% des patients ayant subi l'intervention on réduit ou arrêté leur IPP (pas de détails	<u>MMAT :</u> 3/7 <u>Niveau de preuve HAS :</u> 4

Titre	Année, pays et auteurs	Méthodologie/ intervention	Population étudiée / durée	Résultats/ conclusion	Qualité de l'étude
Residency Clinic (55)	Lowry, Matthew L Bezzant, Brandon Kuiper, Luke Surry	réduire ou arrêter leur traitement, via une intervention (par téléphone ou en consultation) menée par leur médecin généraliste dans une clinique militaire de soins ambulatoire		disponibles).	
Discussing proton pump inhibitor deprescribing: the views of Danish GPs and older patients (47)	2020 Danemark Wade Thompson, Malene Nissen, Peter Haastrup, Jette Videbæk Le, Carina Lundby, Jesper BoNielsen, Dorte Ejg Jarbol	Etude qualitative à partir d'entretiens semi-dirigés de médecins généralistes et de patients. Explorer comment les médecins généralistes abordent le sujet de la déprescription des IPP et comparer leurs réponses avec les préférences des patients âgés sur le sujet	11 médecins généralistes danois de 2 régions différentes et 4 patients de plus de 65ans prenant des IPP >8 semaines, sans symptômes et sans indication claire, ont été interrogés	Les patients ont exprimé vouloir comprendre les raisons de la déprescription des IPP, la possibilité de symptômes rebonds et savoir quoi faire en cas de recrudescence des symptômes.	<u>MMAT</u> : 7/7
Deprescribing Inappropriate Proton Pump Inhibitors in a Family Medicine Residency Practice Office (54)	2021 Etats-Unis Andrex Lai, Amy Odom, Steven E. Roskos, Julie P. Phillips	Etude interventionnelle prospective Evaluer l'effet d'une formation d'une heure des médecins généraliste sur la déprescription des IPP, associée à des rappels réguliers, sur la proportion de patients sous prescription inappropriée d'IPP	L'intervention a été appliquée à 11 généralistes acceptants de la clinique de soins primaires. Suivi à 4 mois, avec rappels réguliers aux médecins	Le nombre de patients sous prescription inappropriée d'IPP est passé de 187 à 100 patients, soit une diminution de 46,6%. Le nombre moyen de patients sous IPP de manière inappropriée par médecin est passé de 17,0 à 9,1.	<u>MMAT</u> : 5/7 <u>Niveau de preuve HAS</u> : 4

Titre	Année, pays et auteurs	Méthodologie/ intervention	Population étudiée / durée	Résultats/ conclusion	Qualité de l'étude
A Randomized Open-Label Study of Two Methods of Proton Pump Inhibitors Discontinuation (52)	2021 Etats-Unis Emily Hendricks, Aman N Ajmeri, Monider M Singh, Milliejoan Mongalo, Lynne J Goebel	Essai contrôlé randomisé ouvert Comparer 2 stratégies de déprescription des IPP : arrêt brutal vs réduction progressive (toutes les deux semaines), avec autorisation d'utilisation des anti-H2 et anti-acides	38 patients adultes prenant des IPP depuis plus de 3 mois pour un RGO Suivi jusque 12 mois	Pas de différence significative entre les deux stratégies, en terme de nombre de patients ayant réussi à arrêter leur IPP à 12 mois, même si les symptômes semblaient moins bien contrôlés dans le groupe arrêt brutal. Au total, 58% des patients inclus n'avaient pas repris leur IPP à 12 mois. La prise d'anti-H2 était associée dans les deux groupes à une plus grande probabilité de maintien de l'arrêt des IPP	<u>MMAT</u> : 4/7 <u>Niveau de preuve HAS</u> : 2
Opportunities for successful de-escalation of proton pump inhibitors at a federally qualified health center (48)	2021 Etats-Unis Joelle Ayoub, Jessina C. McGregor, Rebecca M. Castner, Harleen Singh	Etude interventionnelle prospective Evaluer la mise en œuvre d'un programme de déprescription d'IPP dans une population urbaine de patients sous-assurés	19 patients adultes sous IPP de manière inappropriée et ayant un rendez-vous avec leur médecin prévu pendant la période de recrutement ont pu accéder à l'intervention Suivi à 4 semaines	15 patients ont désescaladé leur IPP efficacement. 9 patients sont restés sous anti-H2, 8 patients utilisaient des IPP à dose plus faible ou à la demande, et 2 patients alternaient entre IPP et anti-H2.	<u>MMAT</u> : 5/7 <u>Niveau de preuve HAS</u> : 4
Suitability of patient education materials on proton-pump inhibitors deprescribing: a focused review (60) Development of Patient Education Material for Proton Pump Inhibitor	2020 et 2021 France Jérôme Nguyen-Soenen, Maud Jourdain, Jean-Pascal Fournier	Méthodes mixtes : Revue ciblée de la littérature, création selon les recommandations française, test par questionnaires puis entretiens semi-dirigés et enfin, test de lisibilité Identifier les supports écrits d'éducation de patient sur la déprescription des IPP et évaluer leur adéquation à la population cible.	7 supports éducatifs inclus 24 patients utilisant des IPP depuis >8 semaines pour les tests par questionnaires et 10 patients pour les entretiens semi-dirigés 2 ans et 8 mois (revue effectuée jusqu'en Avril 2019)	3 supports ont été jugés « supérieurs » et 4 ont été jugés « adéquats » selon le Suitability Assesment Materiel instrument. Les principaux points faibles étaient le niveau de lecture requis trop élevé et le manque d'illustration. Finalisation d'une brochure A3 pliée en 2 et de sa lettre d'accompagnement après	<u>AMSTAR 2</u> : 4/13 <u>MMAT</u> : 5/7

Titre	Année, pays et auteurs	Méthodologie/ intervention	Population étudiée / durée	Résultats/ conclusion	Qualité de l'étude
Deprescribing: A Mixed-Methods Study (61)		Développer et tester un outil d'éducation du patient sur la déprescription des IPP adapté aux soins primaires et à la population française		plusieurs révisions. Le test de lisibilité final était de 59,4.	

Annexe 7 : Fiche synthèse de déprescription des IPP par les médecins généralistes

DEPRESCRIRE LES IPP EN MEDECINE GENERALE

Pour qui

- Pour les adultes prenant des IPP pour RGO depuis plus de 4 semaines et dont les symptômes ont disparu

Comment

- Réduction progressive de la dose puis arrêt
- OU arrêt et prise à la demande

Mais aussi

- Utiliser les anti-acides ou les anti-H2 pour contrôler les symptômes
- Discuter d'une perte de poids chez les personnes en surpoids

Bien s'entourer

- Travailler avec les pharmaciens et les IDE du secteur pour promouvoir la déprescription
- Programmer des notifications automatiques dans le dossier informatisé des patients sous IPP

Surtout

- COMMUNIQUER avec les patients : donner la durée prévisible du traitement à l'instauration, informer sur les raisons et les modalités de la déprescription et rassurer sur le contrôle des symptômes

Pour rappel, il n'est pas recommandé de déprescrire les IPP dans les cas suivants :

- syndrome de Zollinger-Ellison
- prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients à risque (plus de 65 ans, antécédent ulcéreux ou traitement par antiagrégant plaquettaire, par anticoagulant, ou par corticoïde)
- traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal
- éradication d'*Helicobacter pylori*

AUTEUR : Nom : DEROISSART

Prénom : Charlotte

Date de Soutenance : 29/09/2022

Titre de la Thèse : Déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons en soins primaires : revue systématique de la littérature

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : revue, inhibiteurs de la pompe à protons, déprescription, soins primaires

Résumé :

Contexte : L'augmentation des prescriptions inappropriées d'inhibiteurs de pompe à protons (IPP) a soulevé des inquiétudes en lien avec l'existence de potentiels effets indésirables à long terme ainsi qu'avec la majoration des dépenses de santé associées. La déprescription de cette classe médicamenteuse en soins primaires est prioritaire. Notre objectif est de synthétiser les données de la littérature scientifique afin d'en guider la mise en place en médecine générale.

Méthode : Une revue systématique de la littérature a été menée en suivant la méthode PRISMA. Les recherches ont été effectuées sur 6 bases de données jusqu'en mars 2022. Les études ont été sélectionnées par 2 investigateurs, puis qualitativement évaluées, et une synthèse par thématique a été réalisée.

Résultats : 24 publications ont été incluses, permettant d'étudier les facteurs influençant la déprescription des IPP, les freins à dépasser pour qu'elle soit efficace, et les différentes stratégies existantes. Leur analyse suggère qu'une bonne communication médecin-patient et la réassurance des consommateurs d'IPP sur le contrôle de leurs symptômes pendant le processus sont primordiales. Concernant les différentes stratégies de déprescription, la diminution progressive du traitement et les interventions multi-facettes associant par exemple l'éducation des patients, la formation des intervenants (médecins, pharmaciens ou infirmiers) et/ou l'utilisation d'un logiciel informatique permettant un ciblage et des rappels réguliers, semblent être les méthodes les plus efficaces.

Conclusion : L'arrêt des IPP est nécessaire lorsque l'indication est inconnue ou inadaptée. Les stratégies impliquant plusieurs interventions, une bonne communication avec les patients et une réduction progressive du traitement permettent une meilleure efficacité de la déprescription des IPP en soins primaires.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le professeur Christophe BERKHOUT

Asseseurs : Monsieur le docteur Olivier VERRIEST

Monsieur le docteur Flavien DAUTRECQUE

Directeur de thèse : Monsieur le professeur Denis DELEPLANQUE