

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Evaluation des pratiques et des connaissances des médecins généralistes du
Nord-Pas-de-Calais concernant les inhibiteurs de la pompe à protons.**

Présentée et soutenue publiquement le 21.10.22 à 14h
au Pôle Formation

par Eugénie ROUQUIER- DEQUIDT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur *Sebastien DHARANCY*

Assesseurs :

Madame le Docteur *Judith OLLIVON*

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur *Benjamin ALEXANDRE*

AVERTISSEMENT

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

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.”

ABBREVIATIONS

AAP : Antiagrégant Plaquettaire

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

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

ANTI-H2 : Antihistaminique H2

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AVK : Anti-vitamine K

CNAM : Caisse nationale de l'assurance Maladie

CNOM : Conseil national de l'ordre des médecins

EI : Effet indésirable

FMC : Formation médicale continue

HAS : Haute Autorité de Santé

HP : Helicobacter Pylori

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

IRC : Insuffisance rénale chronique

IM : Interaction medicamenteuse

MG : Médecin généraliste

NACO : nouveau anti coagulant oraux

NPDC : Nord Pas de Calais

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

ROSP : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique

SNDS : Système National des Données de Santé

UGD : Ulcère Gastro duodéal

TABLE DES MATIERES

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE 1

RESUME.....	8
1 INTRODUCTION.....	9
1.1 Rappel historique.....	9
1.2 Consommation d'IPP en quelques chiffres.....	10
1.2.1 Epidémiologie	10
1.2.2 Un coût important.....	10
1.2.3 mésusage.....	12
1.3 Pathologie acido peptidique	13
1.3.1 Anatomie	13
1.3.2 L'ulcère	14
1.3.3 Mécanisme d'action	15
1.4 Effets indésirables.....	15
1.4.1 Effet indésirable à court et moyen terme.....	15
1.4.2 Effet indésirable à long terme.....	15
1.5 Recommandations de la HAS et indications des IPP	24
1.5.1 Indications	24
1.6 Mise en œuvre d'un objectif de déprescription	25
1.6.1 La déprescription	25
1.6.2 Déprescription et IPP.....	25
1.6.3 ROSP (rémunération sur objectifs de santé publique)	27
2 MATERIEL ET METHODE.....	28
2.1 Type d'étude.....	28
2.2 Population étudiée	28
2.3 Rédaction du questionnaire.....	28
2.4 Ethique	29
2.5 Distribution du questionnaire.....	29
2.6 Analyse des données	29
3 RESULTATS	30
3.1 Caractéristiques socio démographiques	30

3.2	Connaissance des médecins généralistes sur les IPP	31
3.2.1	Prescription des IPP.....	31
3.2.2	Remboursement des IPP	31
3.2.3	Coût mensuel d'un traitement quotidien par Omeprazole 20 mg.....	31
3.2.4	Indication prescription des IPP selon l'HAS	32
3.2.5	Médicament présentant une interaction avec les IPP.....	33
3.2.6	Vente libre	33
3.2.7	Effet rebond.....	33
3.2.8	Arrêt des IPP	34
3.2.9	ROSP.....	34
3.2.10	Fiche HAS	34
3.3	Pratiques des médecins généralistes	35
3.3.1	Molécule utilisée en 1ere intention	35
3.3.2	Préférence d'utilisation	36
3.3.3	Horaire de prise des IPP	37
3.3.4	Coprescription des IPP et AINS	37
3.3.5	Règles hygiéno dietétiques du RGO	38
3.3.6	Attitude en coprescription avec le clopidogrel	38
3.3.7	Consigne de réévaluation et de suivi.....	38
3.3.8	Renouvellement.....	38
3.3.9	Freins à l'arrêt.....	38
4	<i>DISCUSSION</i>.....	41
4.1	Caractéristiques socio démographiques	41
4.2	Prescription des IPP	41
4.3	Epidémiologie et cout des IPP	42
4.4	Interaction et effets indésirables	43
4.5	Recommandations.....	44
4.6	Déprescription	45
4.7	Biais de l'étude :	46
4.8	Forces de l'étude :.....	47
5	<i>ANNEXES</i>.....	48
6	<i>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i>	53

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : Classification des différentes spécialités pharmaceutiques, leurs posologies et galéniques	11
Figure 2 : Cout selon le tarif forfaitaire de responsabilité pour 1 comprimé par jour vendu par boîte 28 comprimé au 1er janvier 2022	11
Figure 3 : Nombre de comprimés d'IPP consommés par adulte et par an en 2009	12
Figure 4 : Nombreux effets indésirables suspectés des IPP.....	16
Figure 5 : Mécanismes impliqués dans le risque osseux des IPP. PTH : parathormone. D'après l'article de Yang et al. publié dans Gastroenterologie 2010;139:1115-27 (36).....	17
Figure 6 : Mécanisme d'action des IPP sur le rein.....	21
Figure 7 : Etiologie probable de l'IRC due au IPP	22
Figure 8 : Représentation démographique.....	30
Figure 9 : Nombre de molécules d'IPP connues différentes par les médecins généralistes.....	31
Figure 10 : Estimation du coût mensuel d'un traitement quotidien par Omeprazole 20 mg 1 comprimé par jour par les médecins généralistes.....	31
Figure 11 : Répartition des réponses concernant les indications des IPP.....	32
Figure 12 : Répartition en fonction du nombre d'indications retenues par les médecins généralistes	32
Figure 13 : Réponses à la question des interactions médicamenteuse avec les IPP	33
Figure 14 : Réponses à la question « que faut-il prendre en considération lors de l'arrêt des IPP ? »	34
Figure 15 : Représentation graphique des molécules utilisées en 1 ^{ère} intention par les interrogés.....	35
Figure 16 : Représentation selon l'âge des médecins généralistes graphique des critères d'utilisation en 1 ^{er} intention d'une molécule	36
Figure 17 : Répartition de la coprescription d'IPP aux AINS selon le profil du patient.....	37
Figure 18 : Répartition selon le nombre de motifs retenus comme frein à l'arrêt d'un traitement par IPP	39
Figure 19 : Nombre de réponses sur les motifs de frein à l'arrêt d'un traitement par IPP	39
Figure 20 : Représentation de l'âge du prescripteur en fonction de la crainte d'un conflit avec le patient	40

RESUME

Contexte : Les IPP sont souvent utilisés de façon prolongée ou hors indications. Depuis leur mise sur le marché, de plus en plus d'effets indésirables à long terme sont décrits. Cela fait plusieurs années que différentes démarches sont mises en place afin de sensibiliser les praticiens à engager une prescription adaptée et envisager la déprescription.

Méthode : C'est une enquête de pratique réalisée dans le Nord pas de Calais de mars à juin 2022 via un questionnaire électronique diffusé aux médecins généralistes installés ou remplaçants. L'objectif principal de l'étude est d'évaluer les connaissances des médecins généralistes concernant les IPP. L'objectif secondaire est d'évaluer leur pratique thérapeutique.

Résultats :

Les IPP semblent bien connus des médecins généralistes. Les indications semblent être partiellement connus puisque seul 23 % de l'échantillon a su répondre correctement à cette question. Le coût financier lui, n'est pas pris en considération lors de la prescription.

56.4 % des interrogés poursuivent un traitement par IPP sachant qu'il n'y a pas d'indication. Différents freins à l'arrêt du traitement ont pu être identifiés notamment la peur d'un conflit avec le patient ou le manque de temps pour expliquer au patient l'intérêt d'arrêter le traitement. Ses freins semblent plus pris en considération que les recommandations lorsque le choix d'arrêter un traitement par IPP est indiqué.

Conclusion :

La majeure partie des médecins interrogés connaissent les recommandations de prescription des IPP ainsi que les campagnes de communication afin de déprescrire. Pour autant il résulte une appréhension dans la gestion globale de la déprescription principalement liées à des craintes de difficultés relationnelles.

Mots clés : médecine générale ; pratiques ; recommandations ; IPP ; évaluation

1 INTRODUCTION

1.1 Rappel historique

Dans les premiers écrits médicaux les ulcères étaient déjà évoqués (1). En effet, dès le premier siècle après JC, la poudre de corail était utilisée pour ses propriétés anti-acides. Il s'agissait d'un mélange de carbonate et de calcium. Jusque-là fin des années 1970, le régime diététique à base de lait et l'éviction d'aliments acides restaient la pierre angulaire de la prise en charge des ulcères et des RGO. C'est d'ailleurs pour cette raison que certains marins atteints de ce mal demandèrent la présence sur leur embarcation d'une vache afin de leur fournir du lait. Lorsque les ulcères ou symptômes persistent, la chirurgie par vagotomie ou gastrectomie étaient alors utilisés (2).

En 1977, les anti H2 font leurs apparitions, révolutionnant la prise en charge des ulcères avec des résultats spectaculaires ; En effet le taux de cicatrisation de l'ulcère duodénal à 4 semaines avec un traitement par anti-H2 est compris entre 58 et 89 %, alors que sans traitement ce taux est compris entre 20 et 48 % (3).

En 1983, la découverte du rôle de la bactérie *Helicobacter pylori* par Warren et Marshall dans la maladie ulcéreuse gastro-duodénale a constitué une avancée fondamentale quant à la prise en charge thérapeutique de la maladie ulcéreuse.

C'est en 1989, qu'un autre type d'antisécrétoire apparaît sur le marché français : les inhibiteurs de la pompe à protons. Ce sont des antisécrétoires puissants d'une durée d'action prolongée dont l'effet est plus important que celui des anti-H2 (3).

Depuis l'admission de l'oméprazole en 1989, les IPP sont graduellement devenus le pilier de la médication des troubles liés à la sécrétion d'acide gastrique et marquent un tournant historique.

En effet dès 1993, seulement 5 ans après la mise sur le marché, la part de marché des IPP devient supérieure à celle des anti H2. En l'an 2000, les IPP détiennent plus de 80 % du marché du médicament du reflux (4,5).

Par rapport aux thérapeutiques antérieurement utilisées tels que les antagonistes des récepteurs de l'histamine2 (H2RA), les analogues synthétiques des prostaglandines et les anticholinergiques, les IPP se sont illustrés par une efficacité généralement supérieure à celle des agents antérieurs (6). Cependant l'utilisation des IPP a suscité plusieurs inquiétudes quant à leurs utilisations à long termes (7).

1.2 Consommation d'IPP en quelques chiffres

1.2.1 Epidémiologie

L'ANSM considère à travers les données du système national des données de santé (SNDS) qu'en 2015 il y avait 17 millions de patients Français ayant consommé au moins une fois des IPP dans l'année, soit donc, environ un quart des Français. Pour un quart d'entre eux, il s'agissait d'une co-prescription avec AINS (8).

Ce chiffre ne prend pas en compte des IPP dispensés sans ordonnance et non remboursés.

Près de la moitié (8 millions) d'entre eux étaient des utilisateurs incidents, c'est-à-dire qu'ils n'avaient pas consommé d'IPP auparavant. En 2015, l'âge moyen des utilisateurs initiant un traitement par IPP était de 49 ans, et 56% d'entre eux étaient des femmes.

La durée moyenne conseillée du traitement initial par IPP était de 41 jours pour l'ensemble des nouveaux utilisateurs, et 65 jours pour les plus de 65 ans. Or, la durée de traitement s'est poursuivie au-delà de 6 mois pour près de 4% d'utilisateurs. Cette proportion atteignait 10% chez les plus de 65 ans (9).

Les médecins généralistes étaient de loin les premiers prescripteurs de ces médicaments (89,5 % contre 3 % pour les gastro-entérologues, 1,1 % pour les pédiatres) (10).

Il n'y a pas de différence significative en terme d'efficacité ou de tolérance entre les différents IPP (11).

la prise de l'IPP le soir a été longtemps préconisée mais la période de jeûne précédant le petit déjeuner étant la plus longue, le nombre de pompes activées est le plus important. Une prise matinale d'IPP permet de maintenir une valeur de pH gastrique moyenne sur 24 heures plus satisfaisante (12).

La prise avant le repas est recommandée (13).

1.2.2 Un coût important

DCI	Noms commerciaux	Dosage	Forme
Oméprazole	MOPRAL® (liste II)	- 10 mg - 20 mg	Gélule gastrorésistante
	ZOLTUM® (liste II)		
	MOPRALPRO® (NR)		
Lansoprazole	LANZOR® (liste II)	- 15 mg - 30 mg	Gélule gastrorésistante
	OGAST® (liste II)		
	OGASTORO® (liste II)		Comprimé orodispersible

Pantoprazole	EUPANTOL® (liste II)	- 20 mg	Comprimé gastrorésistant
	INIPOMP® (liste II)	- 40 mg	
	IPRAALOX® (NR)	- 20 mg	
Rabéprazole	PARIET® (liste II)	- 10 mg - 20 mg	Comprimé gastrorésistant
Esoméprazole	INEXIUM® (liste II)	- 10 mg	Granule gastrorésistante en sachet (forme pédiatrique)
		- 20 mg - 40 mg	Comprimé gastrorésistant
	NEXIUM CONTROL® (NR)	- 20 mg	

Figure 1 : Classification des différentes spécialités pharmaceutiques, leurs posologies et galéniques

On distingue :

- les IPP sur liste II délivrables sur présentation d'une ordonnance
- les IPP en vente libre

Pour chaque IPP listés actuellement, il existe une forme générique.

Les IPP listés sont pris en charge à 65% par l'assurance maladie.

Les molécules les plus utilisées à l'initiation du traitement sont l'oméprazole (44%), l'ésoméprazole (30%), et le pantoprazole (14%) (8).

Le coût moyen d'un traitement par IPP, selon le type de molécule, ne varie pas ou peu (14).

IPP	Demi dose	Coût de traitement journalier
Omeprazole	20 mg	0.14 ct
Rabeprazole	15 mg	0.14 ct
Esoméprazole	20 mg	0.14 ct
Pantoprazole	20 mg	0.15 ct
Lansoprazole	15 mg	0.15 ct

Figure 2 : Cout selon le tarif forfaitaire de responsabilité pour 1 comprimé par jour vendu par boîte 28 comprimé au 1er janvier 2022

Les IPP sont classés dans les 30 premiers de la liste des 100 médicaments les plus prescrits en 2013 d'après la CPAM. Ils sont la 3ème classe de médicaments la plus coûteuse pour l'assurance maladie après les médicaments de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque (15).

En France, la HAS rapportait en 2009 une augmentation des volumes vendus malgré une tendance à la baisse des dépenses, avec un taux de consommation d'IPP de 23,5 comprimés par personne par an, contre 12 cp /personne/an en Allemagne, 18,9 cp/personne/an en Italie, et 20,5 cp /personne/an au Royaume-Uni.

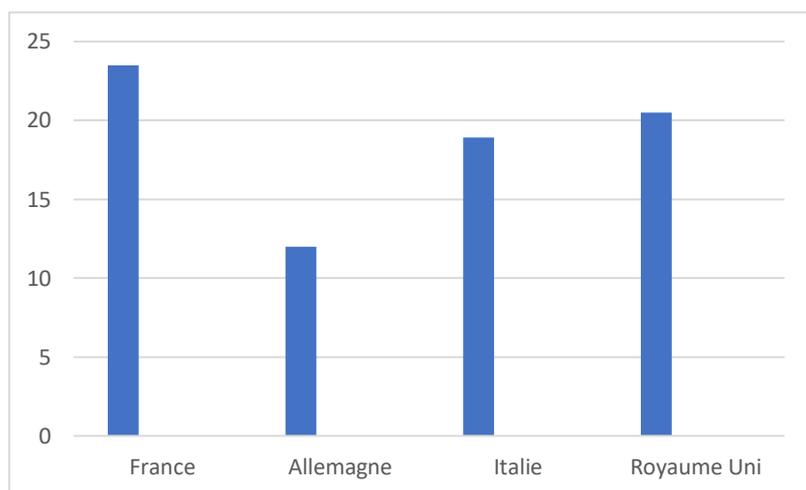


Figure 3 : Nombre de comprimés d'IPP consommés par adulte et par an en 2009

1.2.3 mésusage

L'ANSM a ouvert une enquête en 2015 avec la coopération de l'Assurance Maladie sur la prescription inappropriée de ces traitements (16,17). L'Assurance Maladie par cette enquête a montré que la prescription inappropriée concernerait un grand pourcentage de patients (entre 40 et 60 %). L'ANSM a montré que près de 80% des patients qui ont commencé le traitement en association systématique avec un AINS, n'avaient pas d'indication à ce type de coprescription (17,18).

Selon les données annuelles sur les médicaments remboursés par l'assurance maladie Française (Medic,AM) disponibles en accès libre, 78 millions de boîtes d'IPP ont été prescrites et remboursées en 2017. Parmi ces 78 000 000, seul 10 % ont été des boîtes de moins de 28 unités par prise (19).

Dans une publication de novembre 2020 la HAS confirme l'utilité des IPP mais insiste sur le fait qu'ils doivent être moins et mieux prescrit. Elle formule des recommandations pour le bon usage de ce médicament (20).

1.3 Pathologie acido peptidique

1.3.1 Anatomie

L'estomac mesure en moyenne 15 cm de long et peut avoir une contenance entre 0.5 et 4 L selon sa distension et les phases alimentaires (21).

L'estomac a un rapport anatomique direct avec le foie, le pancréas, le diaphragme et les intestins. Il se relie à l'œsophage par l'intermédiaire du cardia qui comprend le sphincter œsophagien supérieur normalement fermé au repos évitant le reflux gastrique. Anatomiquement cette zone de jonction comprend l'angle de HIS qui intervient pour éviter le reflux.

L'estomac se divise en 3 parties :

- le fundus
- le corps
- le pylore.

De façon anatomique la paroi de l'estomac se compose de 3 couches de muscles :

- longitudinale
- oblique
- circulaire

C'est la contraction de ces muscles qui permet le broyage des aliments et la progression du bol alimentaire vers l'intestin grêle.

L'estomac est un organe très vascularisé ce qui explique que lorsqu' apparaît un ulcère, celui-ci va pouvoir entraîner une hémorragie car l'ulcère va éroder les vaisseaux en se creusant.

La pompe à protons ($H^+/K^+-ATPase$) est la dernière voie commune pour la sécrétion d'acide dans les cellules pariétales gastriques, et l'inhibition de la pompe bloque presque complètement la sécrétion d'acide. Les IPP sont des promédicaments qui sont rapidement absorbés par l'intestin grêle. Les médicaments sont ensuite convertis en dérivés actifs par protonation puis se lient de manière covalente à la pompe à protons et enfin l'inhibent de manière irréversible. Parce que la protonation n'a lieu qu'à un pH acide, ces médicaments ont une action préférentielle sur les cellules pariétales gastriques par rapport aux pompes du reste de l'organisme (notamment osteoclastes, cerveau, reins et colon). Une dose unique d'un IPP inhibe la production d'acide jusqu'à 90% pendant près 24 heures (22).

1.3.2 L'ulcère

L'ulcère gastroduodéal (UGD) se caractérise par une agression de la muqueuse du tractus gastro-intestinal en raison d'un déséquilibre entre des facteurs d'agression (sécrétion acide, *Helicobacter pylori* et médicaments) et de défense-réparation (barrière mucus-bicarbonates, prolifération épithéliale, flux sanguin muqueux, sécrétion de prostaglandines). Il peut s'étendre à la sous muqueuse puis à la couche musculaire de la paroi gastrique. Il se produit généralement dans l'estomac et le duodénum proximal. Il peut s'agir plus rarement de l'œsophage inférieur, du duodénum distal ou du jéjunum (22).

L'ulcère gastroduodéal (UGD) est un problème mondial avec un risque de développement à vie allant de 5% à 10%. Dans l'ensemble, il y a une diminution de l'incidence des UGD dans le monde en raison de l'amélioration des conditions hygiéniques et sanitaires combinées à un traitement efficace ainsi qu'une utilisation plus judicieuse des AINS. Les ulcères duodénaux sont quatre fois plus fréquents que les ulcères gastriques. En outre, les ulcères duodénaux sont plus fréquents chez l'homme que chez la femme (23).

Le mécanisme de l'UGD résulte d'un déséquilibre entre les facteurs protecteurs et destructeurs de la muqueuse gastrique. Les 2 facteurs de risque prédisposants au développement de l'UGD sont : l'infection à *Helicobacter pylori* et l'utilisation d'AINS.

D'autres facteurs peuvent contribuer à développer des UGD :

- Certaines prédispositions génétiques : Parent au premier degré avec UGD
- Origine ethnique afro-américaine / hispanique
- Alcool
- Tabagisme : car il augmente les sécrétions acides
- Stress lors d'une pathologie aigue grave comme un séjour en réanimation

Avec les ulcères peptiques, il y a généralement un défaut de la muqueuse qui s'étend jusqu'à la muqueuse musculaire. Une fois que la couche muqueuse superficielle protectrice est endommagée, les couches internes sont sensibles à l'acidité. De plus, la capacité des cellules muqueuses à sécréter du bicarbonate est compromise.

Helicobacter pylori est connu pour coloniser la muqueuse gastrique et provoquer une inflammation. L'*Helicobacter pylori* altère également la sécrétion de bicarbonate, favorisant le développement de l'acidité et de la métaplasie gastrique (22).

Aujourd'hui, le dépistage d'*Helicobacter pylori* est recommandé chez tous les patients atteints d'ulcère gastro-duodéal. L'endoscopie est nécessaire chez ces patients pour confirmer le diagnostic, en particulier s'ils présentent des symptômes évocateurs. Aujourd'hui, la plupart des patients peuvent être pris en charge avec une quadrithérapie associant un IPP et trois antibactériens (24).

1.3.3 Mécanisme d'action

Les IPP ont pour fonction de diminuer la sécrétion d'acide dans l'estomac. L'intestin grêle proximal absorbe ces médicaments qui une fois en circulation, affectent les cellules pariétales de l'estomac. Les cellules pariétales contiennent l'enzyme ATPase H⁺/K⁺, la pompe à protons, que les IPP bloquent. Cette enzyme est la dernière étape de la sécrétion d'acide dans l'estomac. Les enzymes hépatiques P450 dégradent les IPP.

Comprendre le métabolisme des IPP nous permet de comprendre pourquoi certains IPP fonctionnent mieux pour certaines personnes que pour d'autres. Par exemple, les patients d'origine asiatique ont tendance à avoir une biodisponibilité accrue des IPP et devraient donc être traités initialement avec des doses plus faibles, sachant que la biodisponibilité chez le Caucasien est de 40%. De plus, à mesure que nous vieillissons, la biodisponibilité des IPP augmente et, par conséquent, les doses chez les personnes âgées doivent également être étroitement surveillées, même si peu d'études ont été recensées (25). Alors que d'autres médicaments peuvent réduire la sécrétion d'acide dans l'estomac, les IPP représentent les médicaments les plus puissants pour la réduction de l'acidité dans le corps (26).

1.4 Effets indésirables

« Si un médicament n'a pas d'effet secondaire, c'est qu'il n'a pas d'effet primaire. Il est illusoire de croire qu'un médicament efficace n'a pas d'effet secondaire » : Georges Peters (1920-2006), Professeur de pharmacologie, FBM de Lausanne

1.4.1 Effet indésirable à court et moyen terme

Moins 5 % des patients ayant reçu des IPP présentent des événements indésirables, considérés comme bénins et ne conduisant que rarement à l'arrêt du traitement (27).

Une vaste étude de cohorte sur le taux d'événements indésirables des IPP dans la population générale au Royaume-Uni, dont 18 études comprenaient plus de 45 000 patients, a montré que les effets indésirables les plus courants des trois substances testées (oméprazole, lansoprazole et pantoprazole) étaient la diarrhée, suivies de nausées et de vomissements, des douleurs abdominales et des maux de tête (28). De plus, le risque de diarrhée associé au lansoprazole était significativement augmenté par rapport à l'oméprazole et au pantoprazole, en particulier chez les personnes âgées (29).

1.4.2 Effet indésirable à long terme

La revue **Prescrire**, a publié en octobre 2018 un article sur les dangers des IPP sur le long terme qui fait notamment état d'une augmentation de 25 % de la mortalité (risque relatif : RR) pour un suivi d'environ 350 000 patients pendant 5,7 ans (30).

Après deux décennies de consommation banalisée, le profil d'effets indésirables des IPP parait connu et très acceptable à court terme. Mais des effets indésirables à long terme émergent encore. Depuis quelques années paraissent un grand nombre d'études dans la presse scientifique, de méta-analyses et de revues évoquant ce sujet.

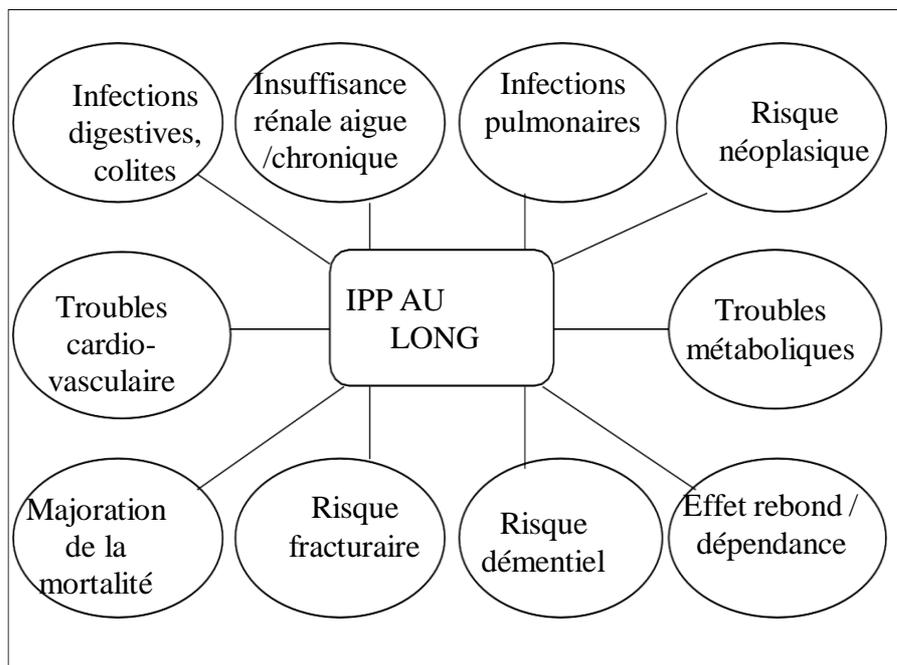


Figure 4 : Nombreux effets indésirables suspectés des IPP.

1.4.2.1 Risque osseux

Les résultats de la littérature concernant l'association entre les IPP et le risque de fracture sont contradictoires : certaines études montrent un risque de fracture accru avec le traitement par IPP et d'autres ne trouvent aucune association, en particulier dans les populations sans facteur de risque osseux (31,32).

Dans une méta-analyse qui regroupaient les résultats de 24 études englobant 2 103 800 patients a été mis en évidence une corrélation entre la prise d'IPP et l'augmentation du risque de fracture : les patients traités avec des IPP à long terme avaient un risque accru de 31 % de fracture du col du fémur et les fractures tassement vertébrales étaient de 56 % (33).

En revanche, dans une autre méta-analyse comprenant 4 études de cohorte et 6 études cas-témoins, aucune association entre dose ou durée de traitement IPP et risque de fracture n'a été retrouvée, les auteurs ont souligné une hétérogénéité statistiquement et cliniquement significative entre les études (31).

En effet, selon plusieurs études expérimentales, l'inhibition de la pompe à protons située dans les ostéoclastes réduit la résorption osseuse et protège ainsi contre le risque de fracture (34,35).

Le risque accru de fractures de la cuisse, de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale associé aux IPP peut être un signe d'ostéoporose due à plusieurs mécanismes :

- Une augmentation de la production de parathormone : l'hypochlorhydrie entraînerait une hypergastrinémie responsable d'une hyperplasie des parathyroïdes.
- Une malabsorption du calcium : la diminution de l'acidité au niveau de l'estomac empêcherait l'ionisation du calcium à partir des sels de calcium insolubles.
- Une baisse de l'absorption de la vitamine B12 et du calcium causée par l'hypergastrinémie.

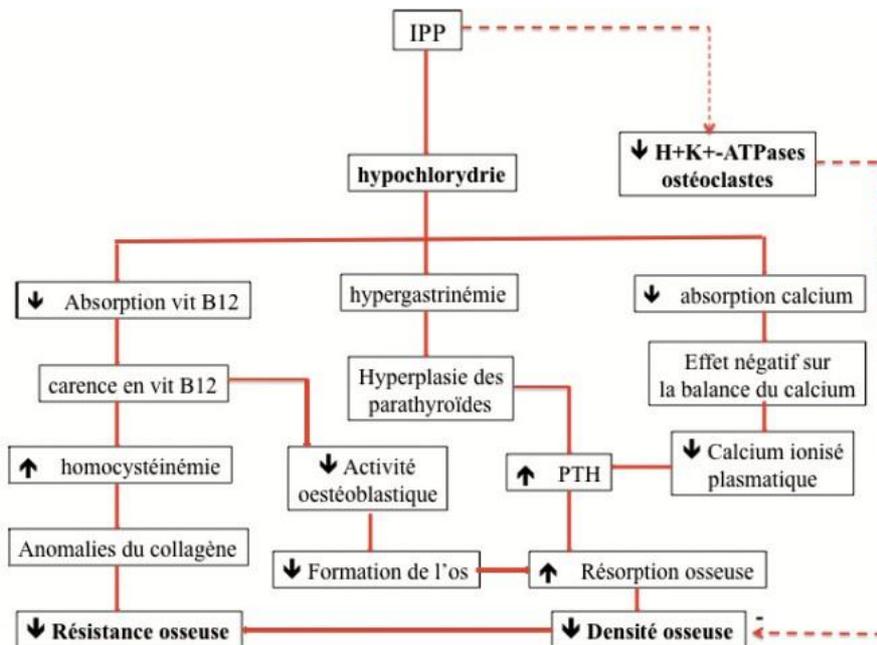


Figure 5 : Mécanismes impliqués dans le risque osseux des IPP. PTH : parathormone.

D'après l'article de Yang et al. publié dans *Gastroenterologie* 2010;139:1115-27 (36)

1.4.2.2 Risque infectieux

La prise au long cours d'IPP favorise le développement de deux grands types d'infections: des infections digestives et des infections respiratoires.

1.4.2.2.1 Entérite :

Le *Clostridium difficile* est une bactérie GRAM positif. Il est la cause la plus fréquente de diarrhée nosocomiale, avec une incidence chez les patients hospitalisés allant de 0,1 à 2,0% (37).

La physiopathologie pouvant expliquer la causalité entre la prise d'IPP et le risque d'entérite n'est pas bien connu pour le moment.

Bien que les spores de *Clostridium difficile* soient relativement résistantes à l'acide chlorhydrique gastrique, la suppression à long terme de l'acide gastrique par les IPP peut altérer le microbiote colique pour diminuer la résistance à la colonisation ou l'efficacité d'autres barrières normales à *Clostridium difficile* (32,38).

Une autre hypothèse est que les IPP nuisent aussi à la fonction leucocytaire en inhibant la phagocytose et l'acidification des phagolysosomes. Les IPP peuvent altérer le microbiome d'une manière similaire aux antibiotiques (39).

Une méta analyse récente datant de 2017 regroupant les résultats de 16 études a notamment confirmé ce lien de cause à effet (40). De plus, le risque de développer ce type d'infection semble être dose dépendante (41).

D'autres études ont également montré que la prise prolongée d'IPP favoriserait le risque d'infections intestinales à d'autres souches comme *Campylobacter*, *Salmonella* et *Shigella* (42).

1.4.2.2.2 Infection pulmonaire

La pneumonie nosocomiale est une source importante de morbidité et de mortalité chez les patients gravement malades. Au début des années 2000, plusieurs études ont été publiées, suggérant une association entre l'utilisation d'IPP en ambulatoire et le développement d'une pneumonie communautaire, notamment selon une étude publiée dans l'European Respiratory Journal : le risque serait multiplié par 3 (43).

Une méta-analyse de ces études a révélé que le risque de pneumonie était augmenté dès le premier mois de traitement. Cela a suscité un intérêt pour la relation potentielle entre l'utilisation de l'IPP en milieu hospitalier et le développement de la pneumonie (44).

Il existerait 3 raisons à ce sur risque :

- Les IPP induisent une hypochlorhydrie qui permettrait une colonisation du tractus gastro-intestinal ainsi qu'une pullulation microbienne .
- Les IPP peuvent nuire aux fonctions des PNN et à l'activité des lymphocytes natural killer.
- Enfin les IPP, modifie le pH et donc la flore respiratoire.

1.4.2.2.3 Infections chez le patient cirrhotique

Les IPP sont fréquemment prescrits, chez les patients atteints de cirrhose. La prescription d'IPP à long terme ne réduit pas le taux de saignement chez les patients cirrhotiques souffrant d'hypertension portale. En revanche, l'inhibition de la sécrétion d'acide favorise la colonisation du tractus gastro-intestinal supérieur, entraînant une prolifération bactérienne dans l'intestin grêle et une translocation bactérienne. Cette translocation serait d'autant plus importante que les patients atteints d'une cirrhose ont une altération de la motilité, de la perméabilité intestinale ainsi que de l'immunocompétence (45,46).

Par conséquent, l'utilisation d'IPP augmentera le risque d'infection spontanée d'ascite (ILA).

Dans une étude rétrospective, une analyse multivariée a révélé une association indépendante entre le traitement par IPP et la survenue d'ILA. Selon les études, les ODD ratio varient de 2,77 à 4,31 (47–49).

1.4.2.3 Trouble métabolique

1.4.2.3.1 Hypomagnésémie :

Les symptômes d'hypomagnésémie sont aspécifiques et difficilement identifiables. Le patient peut présenter une anorexie, une faiblesse, de l'apathie, une confusion voire des convulsions et des paresthésies.

La physiopathologie derrière la relation entre l'utilisation de l'IPP et l'hypomagnésémie n'est pas bien comprise. Une hypothèse est que le changement de pH induit par l'utilisation d'IPP modifie l'affinité des récepteurs de transport du magnésium pour le magnésium, diminuant le transport actif du magnésium à travers la lumière intestinale (50).

En 2011, la FDA des États-Unis a publié une communication sur l'innocuité des médicaments concernant l'association potentielle entre l'utilisation d'IPP et l'hypomagnésémie. Une méta-analyse réalisée en 2014 par Park et ses collègues, comprenant neuf études examinant la relation entre l'utilisation d'IPP et l'hypomagnésémie, a révélé une incidence plus élevée d'hypomagnésémie chez les utilisateurs d'IPP que chez les non-utilisateurs (51).

Depuis la première description en 2006, de nombreuses autres publications sont venues confirmer ce lien causal.

Une première méta-analyse publiée en 2014 montre qu'il existe un risque statistiquement significatif de développer une hypomagnésémie sous IPP (52).

Aussi, les IPP favoriseraient la survenue d'hypomagnésémies, notamment chez les patients traités de manière concomitante par diurétiques (majoritairement avec les diurétiques de l'anse) (53).

1.4.2.3.2 Carence en vitamine B12

La majorité des carences en vitamine B12 résultent d'une incapacité à dissocier la vitamine B12 de ses protéines porteuses, secondaires à une hypochlorémie induite par les IPP (54).

Il conviendrait de contrôler la vitamine B12 et le cas échéant de supplémenter en vitamine B12 en cas d'IPP de longue durée lorsqu'il y a suspicion de carence, notamment en cas de troubles neurologiques, cognitifs ou hématologiques. Il n'y a pas de recommandation concernant le dépistage systématique de la carence en vitamine B12 chez les sujets sous IPP au long cours (55).

1.4.2.3.3 Hyponatrémie

Des études ont démontré une association significative entre la prise d'IPP et le risque de survenue d'une hyponatrémie. Quasiment tous les IPP, hormis le Lansoprazole, pourraient être incriminés (56,57). Ce risque est d'autant plus important que le traitement par IPP a été introduit récemment (moins de 90 jours) (56).

Pour l'instant, aucune relation dose dépendante n'a été mise en évidence. Certaines associations médicamenteuses sont significativement à risque d'hyponatrémie, c'est le cas de l'association IPP/Tramadol avec un OR de 7,7 (57).

1.4.2.3.4 Anémie ferriprive

L'acidité dans l'estomac sépare le fer non hémique de ses complexes alimentaires et permet de réduire le fer ferrique en fer noir soluble et absorbé. Le rôle de l'hypochlorhydrie induite par les IPP dans la malabsorption ferriprive est controversé, avec seulement quelques cas et de petites séries publiées dans la littérature avec des résultats contradictoires.

L'une des hypothèses avancées serait que la réduction de l'absorption du fer par les IPP induite par l'hypochlorhydrie n'aurait pas de conséquence chez les sujets ayant des apports alimentaires et des réserves en fer normaux, l'organisme

s'acclimatant à la perte d'absorption du fer ; en revanche, cette malabsorption peut avoir des conséquences chez des sujets susceptibles d'être carencés ou sous régime pauvre en fer (58).

Une étude publiée en 2017 rapporte notamment qu'un patient ayant consommé des IPP durant 25 ans a développé une anémie due à une carence en fer. L'étude met en cause le traitement par IPP car lors de l'interruption de ce dernier, le taux d'hémoglobine du patient a augmenté puis s'est remis à chuter lors de la reprise du traitement (59).

Dans la pratique, aucune recommandation n'a été formulée car il existe peu de données disponibles concernant la malabsorption du fer causée par les IPP.

1.4.2.3.5 Néphrite interstitielle

Peu de temps après l'introduction des IPP, des rapports de cas suggérant une association entre leur utilisation et le développement d'une néphrite interstitielle aiguë (NIA) sont apparus. Cette association a été corroborée par d'autres études, mais ce n'est qu'au cours de la dernière décennie que la relation potentielle entre les IPP et le développement ou la progression de l'IRC a été examinée. La première étude à grande échelle publiée examinant la relation entre l'utilisation de l'IPP et l'IRC comprenait deux cohortes de patients individuelles destinées à représenter la population générale. Dans chaque groupe, l'analyse ajustée et non ajustée a révélé une relation positive significative entre l'utilisation de l'IPP et le développement de l'IRC (60).

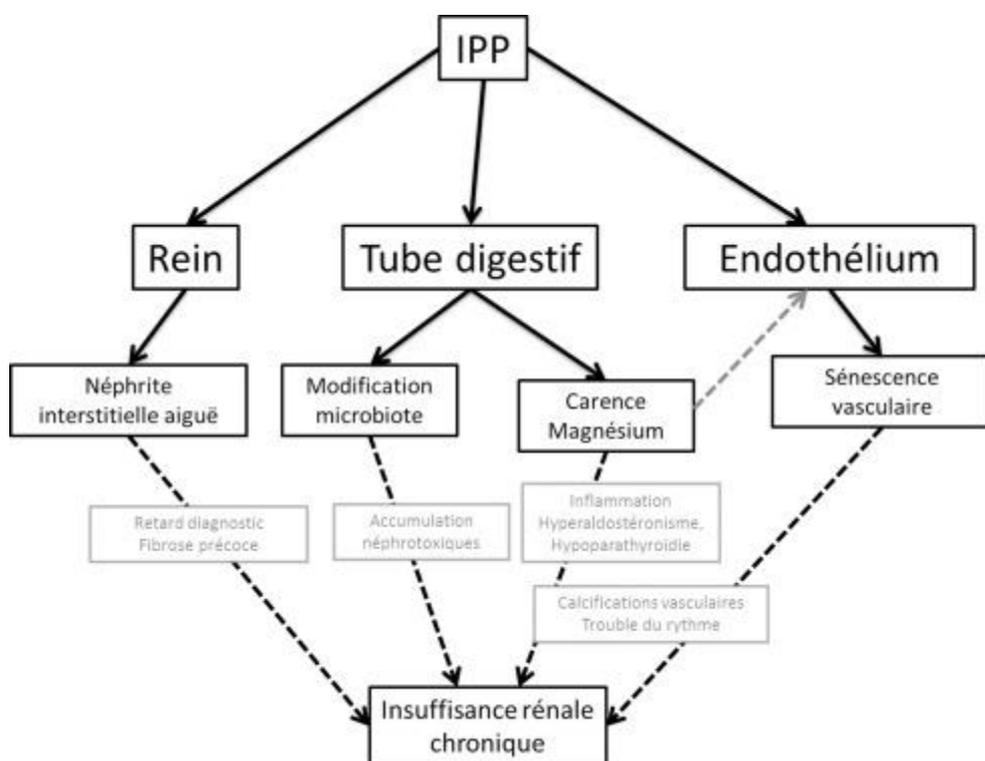


Figure 6 : Mécanisme d'action des IPP sur le rein.

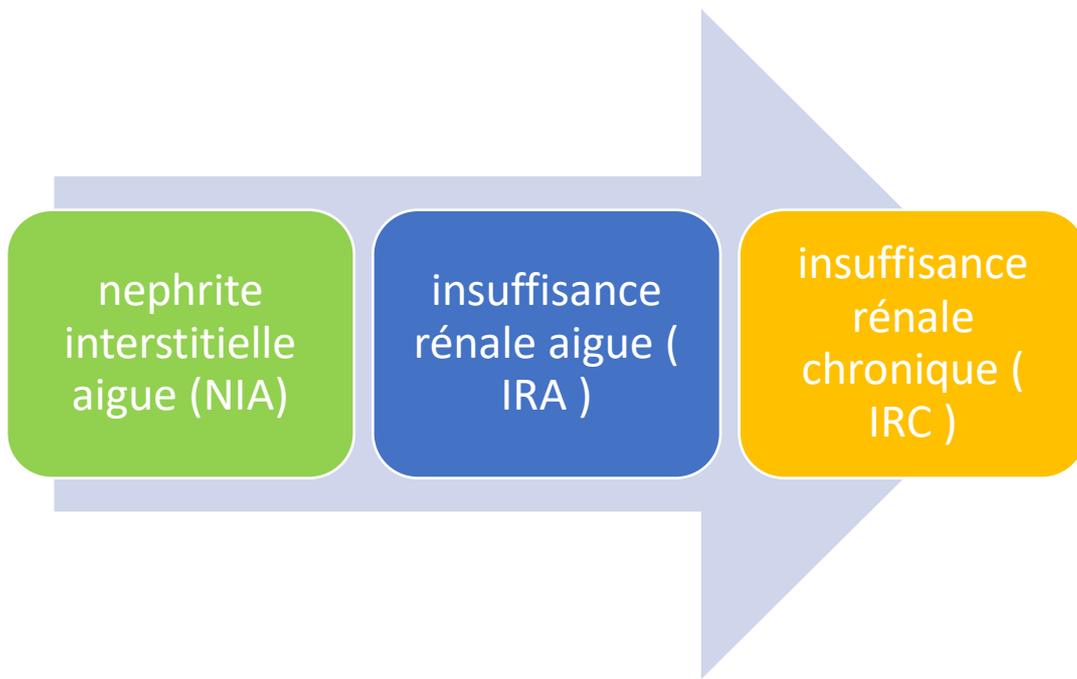


Figure 7 : Etiologie probable de l'IRC due au IPP

1.4.2.4 Autre effet indésirable

1.4.2.4.1 Effet rebond

Il existe un rebond d'acidité gastrique suite à l'arrêt d'un traitement par IPP. Celui-ci est pourvoyeur d'une récurrence des symptômes chez les patients et d'une pharmacodépendance (61). Afin d'en limiter la survenue, il est conseillé de diminuer progressivement le traitement jusqu'à son arrêt complet ou de proposer la prise à la demande (62). La revue prescrire en juin 2022 établit un rapport sur la synthèse méthodologique pour la déprescription ainsi qu'un guide pratique sur la déprescription des IPP (63).

1.4.2.4.2 La démence

Une étude épidémiologique des bases de données allemandes sur le vieillissement, la cognition et la démence a montré un risque significativement élevé de développer une démence chez les patients exposés à un traitement à long terme par IPP. Une étude ultérieure menée par la plus grande assurance maladie légale Allemande, sur un échantillon longitudinal de patients âgés a montré un risque accru de développer une démence par rapport aux patients sans exposition aux IPP (64).

1.4.2.4.3 Interaction avec le Clopidogrel

L'une des premières préoccupations entourant l'utilisation des IPP était une interaction potentielle avec l'agent antiplaquettaire clopidogrel. Depuis l'avertissement de la FDA des États-Unis en 2009 (65), de multiples études ont exploré l'innocuité de l'administration concomitante d'IPP et de clopidogrel.

Dans le rapport rédigé en 2012 par l'ANSM et la HAS, il est recommandé de faire une évaluation du risque gastro-intestinal avant d'associer ces 2 médicaments ou de séparer leur administration afin de minimiser le risque d'interaction. Mais l'impact clinique avec l'augmentation du risque d'accident cardiovasculaire sous l'association IPP-clopidogrel n'est, à ce jour, pas confirmé (66).

En 2021, des analyses a posteriori d'essais cliniques et des données épidémiologiques, totalisant des dizaines de milliers de patients traités par *clopidogrel*, montrent que chez ces patients, l'emploi d'un IPP expose à une plus grande fréquence d'accidents cardiovasculaires, une plus grande mortalité cardiovasculaire et une plus grande mortalité toutes causes confondues. Des méta-analyses par type d'IPP ont montré une plus grande fréquence d'accidents cardiovasculaires avec chacun des IPP, sans différence notable entre eux, malgré des différences d'ordre pharmacocinétique.

De façon générale, quand un IPP est envisagé, les alternatives sont à exploiter avec soin. Quand agir sans médicament ne suffit pas, des antiacides gastriques tels que le bicarbonate de sodium, le carbonate de calcium ou des sels de magnésium peuvent être envisagés (67).

1.5 Recommandations de la HAS et indications des IPP

1.5.1 Indications

Les IPP ont quatre indications principales :

- 1) traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO)
- 2) traitement de l'œsophagite par RGO ;
- 3) prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque* ;
- 4) éradication d'*Helicobacter pylori* ;
- 5) la prophylaxie de l'ulcère de stress. Elle n'est recommandée que pour les patients de soins intensifs à haut risque, c'est-à-dire les patients sous ventilation mécanique depuis ≥ 48 heures, avec des troubles de la coagulation, un trauma crânien ou des brûlures sévères (68) ;.
- 6) traitement des UGD.

Par ailleurs, la « protection » gastrique par IPP lors d'un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'est recommandée que chez les patients à risque, c'est-à-dire avec \geq deux facteurs de risque suivants :

- * les patients de plus de 65 ans
- * les patients ayant des antécédents d'ulcère ou saignement digestif haut
- * traitement concomitant d'antiagrégants plaquettaires, anticoagulants ou corticoïdes
- * AINS à hautes doses (2 fois la posologie de base)

La durée de prescription des IPP fait l'objet de recommandations comme l'indique ce tableau qui s'inspire des recommandations de la Food et Drug Administration (FDA) et du National Institute for Clinical Excellence (NICE) (69).

Des erreurs sur la définition de patients à risque entraînent souvent des prescriptions inappropriées d'IPP (70).

1.6 Mise en œuvre d'un objectif de déprescription

1.6.1 La déprescription

En France, environ 90% des consultations aboutissent à une prescription médicamenteuse (71). La consultation dite de « renouvellement d'ordonnance » correspond à une consultation de suivi de l'état de santé connu du patient, aboutissant à d'éventuelles modifications ou à la poursuite du traitement initialement prescrit.

La prescription, qui dépend de la décision conjointe du patient et de son médecin est soumise à divers facteurs pouvant l'influencer. Ils sont liés aux requêtes du patient et de sa pathologie, de la relation soigné-soignant ainsi qu'à des facteurs externes. Ceux-ci peuvent être liés à la formation médicale, aux habitudes de prescription, à la recherche, à l'organisation du système de santé, au coût de santé, à la peur du conflit avec le patient ou encore au manque de temps (72).

La déprescription est une intervention planifiée et supervisée qui vise à réduire la polymédication. Elle permet de diminuer ou d'interrompre des traitements. Elle est indiquée lorsque les inconvénients existants ou potentiels de certains médicaments l'emportent sur leurs bénéfices attendus (73).

Des freins à la mise en place de ce processus ont été identifiés, comme le manque de temps, la crainte de la survenue d'un syndrome de sevrage, la crainte d'un conflit avec le patient, le manque de connaissance en pharmacologie ou encore le manque de formation à la déprescription (74).

Une revue de 2012 aux Etats-Unis, portant sur sept études rétrospectives américaines et conduites chez des patients hospitalisés de médecine interne, a pu démontrer que, dans plus de 50 % des cas, la prescription d'IPP était inappropriée (75).

Les mécanismes de cette surprescription sont essentiellement les suivants (76):

- *l'instauration du traitement pour une indication inappropriée ;
- *la poursuite de celui-ci sans remise en question de son bien-fondé ;
- *des problèmes de sevrage lors de son arrêt.

1.6.2 Déprescription et IPP

Parmi les actions menées par la HAS, une fiche de bon usage des médicaments (fiche BUM) est distribuée aux professionnels de santé en novembre 2020 (annexe 1) ainsi qu'un document à destination des patients pour favoriser et accompagner l'évolution des pratiques (20).

Une étude d'aout 2021 au sein d'un service de médecine interne à évalué l'implantation d'un processus de déprescription des IPP à l'aide d'un algorithme simple au sein de ce service. La démarche entreprise a permis de suspendre une prise d'IPP dans près de 3 cas sur 10. L'effet persiste à 3 mois pour une grande majorité des patients (77).

Comme évoqué précédemment, l'arrêt d'un traitement par IPP qui a été pris pendant plusieurs semaines expose à un rebond d'acidité. Ce rebond conduit souvent à reprendre le médicament, alors que la prise prolongée d'un IPP expose à différents effets indésirables parfois grave. Les modalités de déprescription ont été peu évaluées.

La revue Prescrire établit un rapport en juin 2022 sur la synthèse méthodologique et guide pratique sur la déprescription des IPP :

Cet article propose de prévoir l'arrêt des IPP dès l'instauration du traitement, afin d'informer le patient de la durée prévisible ainsi que le risque de l'effet rebond et des potentiels effets indésirables à long terme (78). Une telle anticipation vise à diminuer les réticences des patients à arrêter le traitement (16).

De même selon une synthèse méthodique d'un groupe du réseau Cochrane, publiée en 2017 : les recrudescences de symptômes semblent moins fréquentes lors d'une diminution progressive de la posologie de l'IPP ou d'une prise à la demande, qu'après un arrêt brusque du traitement (16).

Ce même article issu de Prescrire fait état de 3 guides de pratique clinique : Australien, Britannique et Canadien. Ils abordent la déprescription des IPP (annexe 2). Les modalités de diminution des doses qu'ils suggèrent reposent sur des avis d'experts. En France, la HAS s'est elle prononcée en faveur d'une dynamique de déprescription des IPP (79,80). Le réseau OmédIT qui est une structure d'appui et d'expertise au niveau régional dans le domaine du Médicament, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation Thérapeutique a d'ailleurs publié en mai 2018 un document qui vise à s'interroger sur le rapport bénéfice/risque de la poursuite de l'IPP en tenant compte de la iatrogénicité de la classe avec notamment un Algorithme pour déprescrire. Le but étant de s'assurer de la pertinence des prescriptions et de réduire la durée des traitements chroniques (annexe 3).

Dans le cadre de la campagne suisse « smarter medicine », qui a pour but de limiter la surmédicalisation sans valeur ajoutée, la lutte contre la surprescription des IPP est dans le « top 5 » de la liste de la Société Suisse de médecine interne générale en milieu ambulatoire.

Seule, l'Australie en 2015 et 2016 a effectué avec les autorités de santé auprès des patients une campagne de communication dans le but d'éviter les prescriptions prolongées d'IPP.

1.6.3 ROSP (rémunération sur objectifs de santé publique)

La rémunération sur objectifs de santé publique (ROSP) du médecin traitant permet de valoriser l'atteinte d'objectifs ainsi que la progression réalisée notamment sur des pathologies fréquentes et chroniques.

Les ROSP sont une source de motivation à la juste prescription. Néanmoins les ROSP ne sont pas forcément perçus de la même manière par les médecins généralistes. En effet une thèse a été réalisée en 2020 sur la perception des MG de la ROSP dans les départements de l'Aine, de l'Oise et de la Somme.

Les résultats montrent que seulement 50% des praticiens interrogés s'estiment prêt à modifier leurs pratiques pour améliorer leurs résultats. La grande majorité des MG interrogés déclarent ne pas avoir modifié leurs pratiques depuis l'introduction des ROSP, même sur ceux jugés pertinents médicalement.

D'un point de vue pratique, la difficulté la plus souvent énoncée dans la réalisation des objectifs de la ROSP était le problème d'adhésion des patients et leur compliance vis-à-vis des prescriptions et recommandations des MG (81).

Dans un objectif d'utilisation adaptée des IPP, la CPAM a depuis octobre 2019 introduit un nouvel objectif dans les ROSP. La nouvelle recommandation vise à limiter la iatrogénie en analysant la part des patients sous AINS de moins de 65 ans sans facteur de risque d'ulcère gastro-duodéal, mais avec co-délivrance d'IPP (82).

2 MATERIEL ET METHODE

2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude quantitative rétrospective descriptive menée auprès des médecins généralistes exerçant dans un cabinet de médecine générale dans le NPDC.

2.2 Population étudiée

La population cible était l'ensemble des médecins généralistes du NPDC répondant au questionnaire.

Les critères d'inclusion pour l'échantillonnage étaient :

- Spécialistes en médecine générale
- Ayant un exercice libéral
- Dans le NPDC

Les critères d'exclusion étaient :

- Praticiens ayant un exercice hospitalier exclusif
- Exerçant ailleurs que dans le NPDC
- Étant encore interne

2.3 Rédaction du questionnaire

Le questionnaire a été réalisé sous un format électronique grâce à l'outil Sphinx. Il comportait 22 questions et était divisé en trois parties.

La première (questions 1 à 3) recueillait les données socio-démographiques des médecins répondants.

La seconde (questions 4 à 15) concernait les connaissances sur la classe thérapeutique des IPP et la troisième (questions 16 à 22) abordait les habitudes de prescription et les freins à la déprescription.

Enfin, une zone était destinée à recueillir des commentaires libres.

Pour les réponses des questions à choix multiples ont été utilisées.

Le questionnaire a été testé auprès de généralistes extérieurs à l'étude ainsi qu'au directeur de thèse et le statisticien, avant son envoi, afin de s'assurer de la bonne compréhension des questions.

A l'issue de ce test, seules des modifications de syntaxe ont été apportées.

Ce questionnaire a été validé par le comité de thèse de la faculté libre de médecine.

2.4 Ethique

D'un point de vue éthique, le projet a été présenté à la Fédération de recherche Clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Après étude de notre dossier, une demande d'avis auprès d'un Comité de Protection des Personnes n'a pas été jugée nécessaire.

De plus, devant l'absence de données sensibles pouvant être recueillies lors de la collecte des données, nous n'avons pas eu besoin de déposer un dossier à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

Néanmoins ce questionnaire a fait l'objet d'une déclaration portant le n°2021-138-1 a registre des traitements de l'Université de Lille.

2.5 Distribution du questionnaire

Les praticiens ont été contactés par courrier électronique. Le courriel adressé contenait un mot présentant l'étude ainsi que le lien renvoyant au questionnaire sphinx. Cet outil a permis de garantir l'anonymat des participants et de leurs réponses. Le lien du questionnaire a été envoyé auprès de différents organismes de DPC, aux maîtres de stage de l'université catholique de Lille et le Lille 2, aux groupes d'anciens internes des promotions 2016 et 2017 ainsi qu'aux médecins généralistes de CRRAL du Pas-de-Calais.

2.6 Analyse des données

Dans un premier temps, nous avons procédé à l'analyse descriptive des données. Les données qualitatives ont été décrites en effectifs et pourcentages. Les données quantitatives ont été décrites en moyenne et écart type. Dans un second temps, nous avons étudié les déterminants du renouvellement d'IPP, en fonction des caractéristiques de l'âge des médecins. Nous avons comparé les effectifs en utilisant le test du Chi². Les variables qualitatives et quantitatives ont été comparées grâce au z de l'écart réduit (quand la variable qualitative avait 2 classes avec des effectifs supérieurs à 30) et au F de l'ANOVA (quand la variable qualitative avait plus de 2 classes). le lien entre l'âge des prescripteurs et les variables qualitatives a été testé par un test U de Mann Whitney lorsqu'elles avaient 2 modalités, et par un test de Kruskal Wallis lorsqu'il y avait plus de 2 modalités. Le risque alpha a été fixé à 5%.

Nous avons souhaité recruter au moins 96 répondants, effectif nécessaire pour déterminer avec une précision de 10 %, un pourcentage dont la valeur attendue serait de 50%.

Au total nous avons reçu 117 réponses.

3 RESULTATS

3.1 Caractéristiques socio démographiques

Sur les 117 questionnaires retournés, 62.4% ont été répondus par des médecins de sexe féminin.

Concernant l'âge, la moyenne était à 36.5 ans avec une médiane à 31 ans.

Notre échantillon est principalement composé de médecins exerçant en milieu urbain (45.3 %) et semi rural (44.4%).

Seulement 8% des généralistes de notre étude exercent en milieu rural.

Caractéristiques	Nombre	Pourcentage
Sexe		
Homme	44/117	37.6 %
Femme	73/117	62.4 %
Age		
< 30 ans	57/117	48.7 %
30-45 ans	32/117	27.4 %
> 45 ans	28/117	23.9 %
Environnement de travail		
Urbain	53/117	46.1 %
Semi-urbain	52/117	45.2 %
Rural	10/117	8,7 %

Figure 8 : Représentation démographique

3.2 Connaissance des médecins généralistes sur les IPP

3.2.1 Prescription des IPP

64 sur 117 médecins interrogés connaissent les 5 molécules commercialisées soit 54.7 %. 31.6% (37/117) estiment qu'il y a 4 molécules sur le marché et 13.7% (16/117) ont connaissance de 3 molécules.

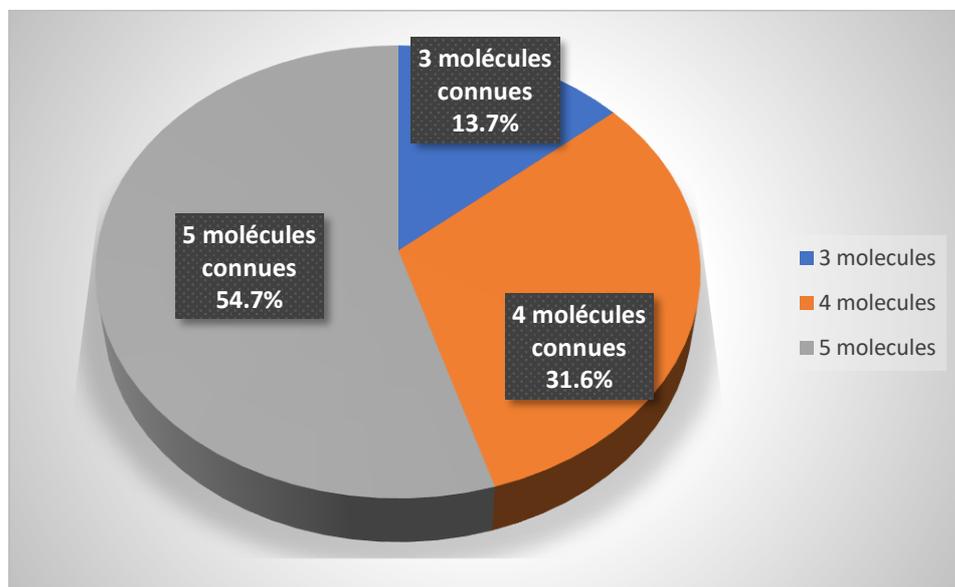


Figure 9 : Nombre de molécules d'IPP connues différentes par les médecins généralistes

3.2.2 Remboursement des IPP

En interrogeant les médecins généralistes sur le pourcentage de la population ayant bénéficié au moins d'un remboursement par la CPAM suite à une délivrance d'IPP sur prescription médicale en 2015.

59.8% (70 /117) estiment que ce chiffre correspond à plus de 20% de la population. 33.3% (39 /117) pensent qu'il y a entre 10 et 20 % tandis que 6.8% (8/117) estiment qu'il s'agit d'une part inférieure à 10%.

3.2.3 Coût mensuel d'un traitement quotidien par Omeprazole 20 mg

Coût mensuel	Nombre	Pourcentage
Moins de 5 euros	28/117	23.9 %
Entre 5 et 10 euros	74/117	63.2 %
Plus de 10 euros	15/117	12.8 %

Figure 10 : Estimation du coût mensuel d'un traitement quotidien par Omeprazole 20 mg 1 comprimé par jour par les médecins généralistes

3.2.4 Indication prescription des IPP selon l'HAS

Caractéristiques	Oui	Non
Traitement du RGO	59.0 % (69/117)	41.0 % (48/117)
Traitement de l'œsophagite par RGO	98.3 % (115/117)	1.7 % (2/117)
Eradication de l' <i>Helicobacter pylori</i>	59.0 % (69/117)	41.0 % (48/117)
Traitement des UGD	96.6 % (113/117)	3.4 % (4/117)
Prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS	87.2 % (102/117)	12.8 % (15/117)
Syndrome Zollinger Ellison	76.1 % (89/117)	23.9 % (28/117)

Figure 11 : Répartition des réponses concernant les indications des IPP

23 % (27/117) de l'échantillon a répondu correctement à l'ensemble des questions, en citant les 6 indications, 35 % (41/117) a coché 5 réponses, 28 % (33/117) a coché 4 réponses, 11 % (14/117) a coché 3 réponses. Enfin une seule personne n'a coché que deux réponses et une autre personne n'a coché qu'une seule réponse.

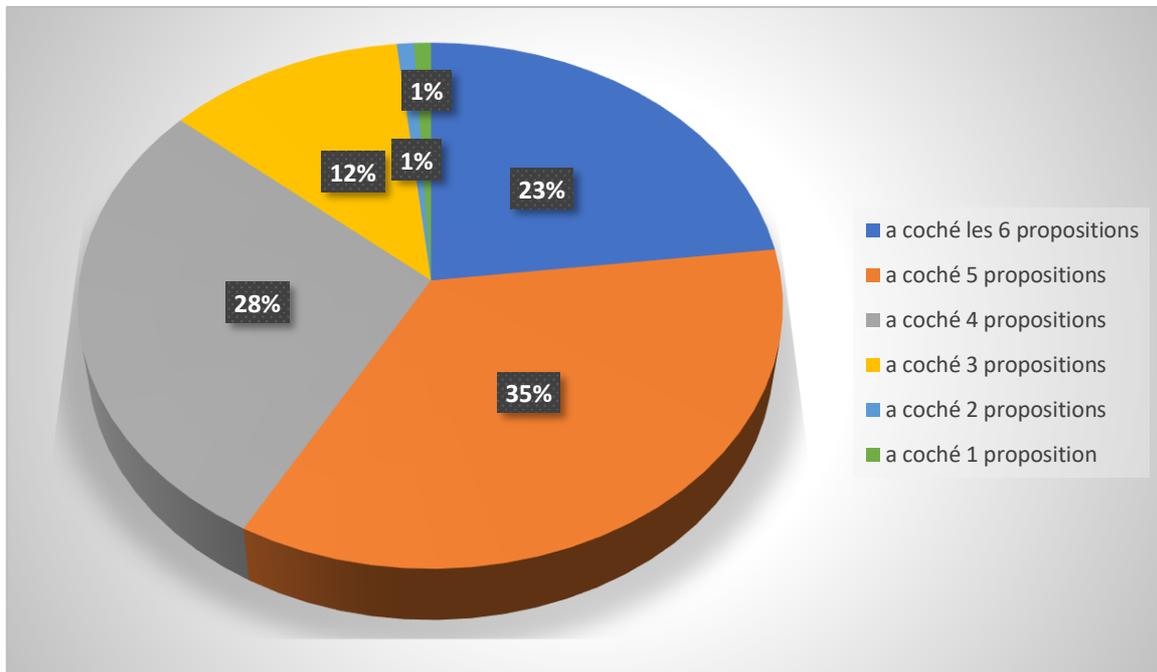


Figure 12 : Répartition en fonction du nombre d'indications retenues par les médecins généralistes

3.2.5 Médicament présentant une interaction avec les IPP

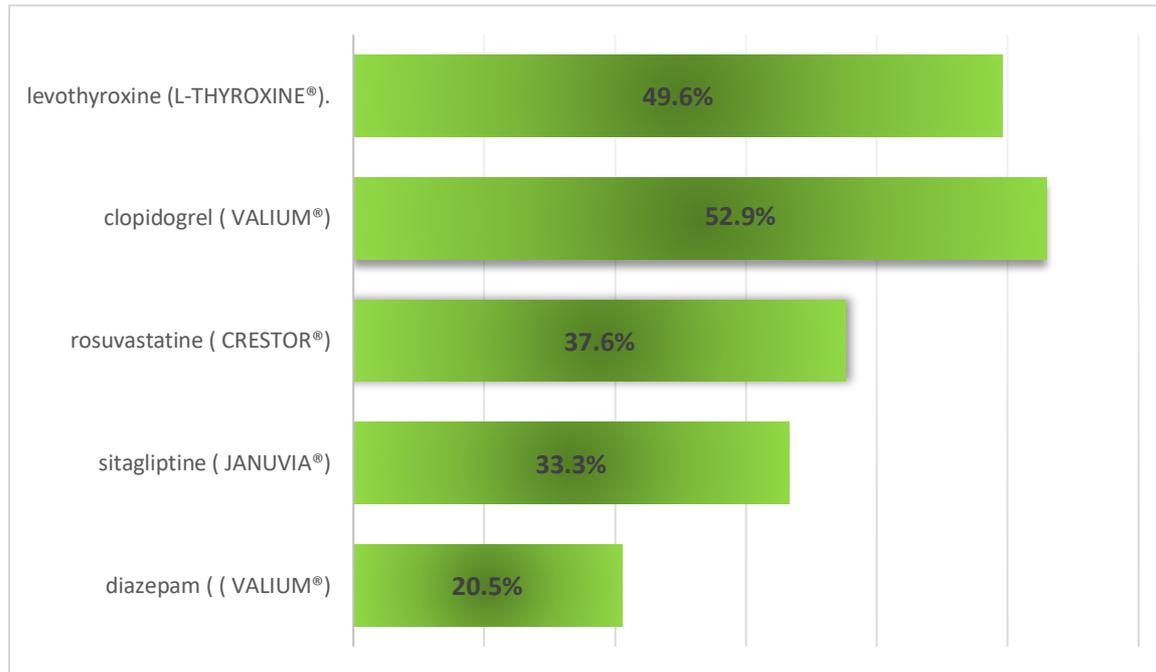


Figure 13 : Réponses à la question des interactions médicamenteuse avec les IPP

62 médecins interrogés sur les 117 ont répondu correctement à la question des interactions médicamenteuses en cochant le Clopidogrel (PLAVIX®).

58 médecins interrogés sur les 117 ont répondu correctement à la question des interactions médicamenteuses en cochant le Levothyroxine (L-THYROXINE®).

24 médecins interrogés sur les 117 ont répondu correctement à la question des interactions médicamenteuses en cochant le Diazepam (VALIUM®).

3.2.6 Vente libre

65.0 % (76/117) des MG interrogés pensent que les IPP sont en vente libre en pharmacie.

3.2.7 Effet rebond

59.8% (70/117) des MG interrogés pensent qu'il existe un effet rebond lors de l'arrêt des IPP.

3.2.8 Arrêt des IPP

Ce tableau montre ce que les interrogés trouvent intéressant de prendre en considération lors de l'arrêt des IPP.

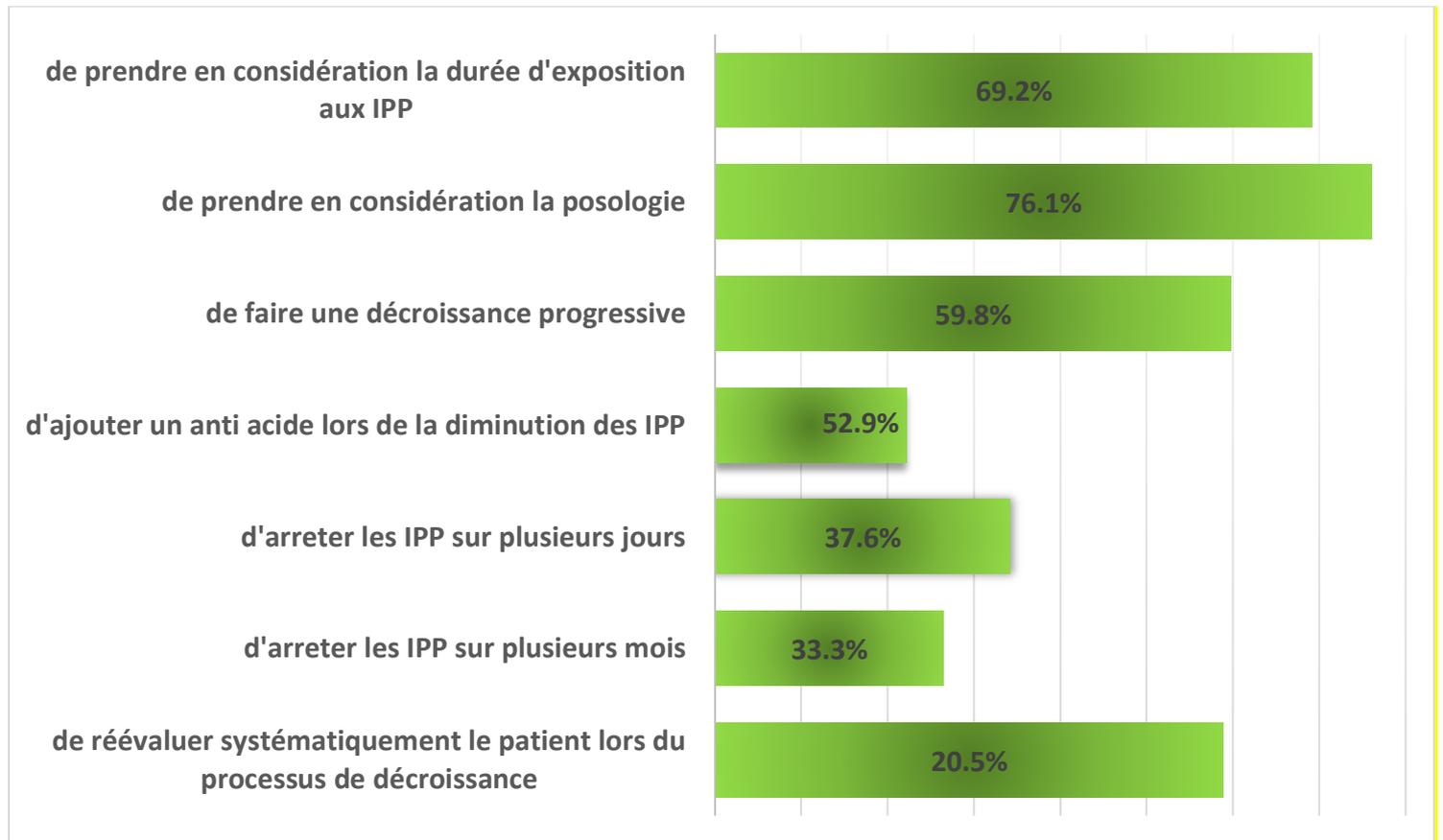


Figure 14 : Réponses à la question « que faut-il prendre en considération lors de l'arrêt des IPP ? »

3.2.9 ROSP

44.4% (52/117) des MG interrogés pensent que la déprescription fait partie des objectifs des ROSP.

3.2.10 Fiche HAS

47.9% (56/117) des MG savent que la HAS a publié des fiches de bon usage des IPP afin de limiter le mésusage.

3.3 Pratiques des médecins généralistes

3.3.1 Molécule utilisée en 1^{ère} intention

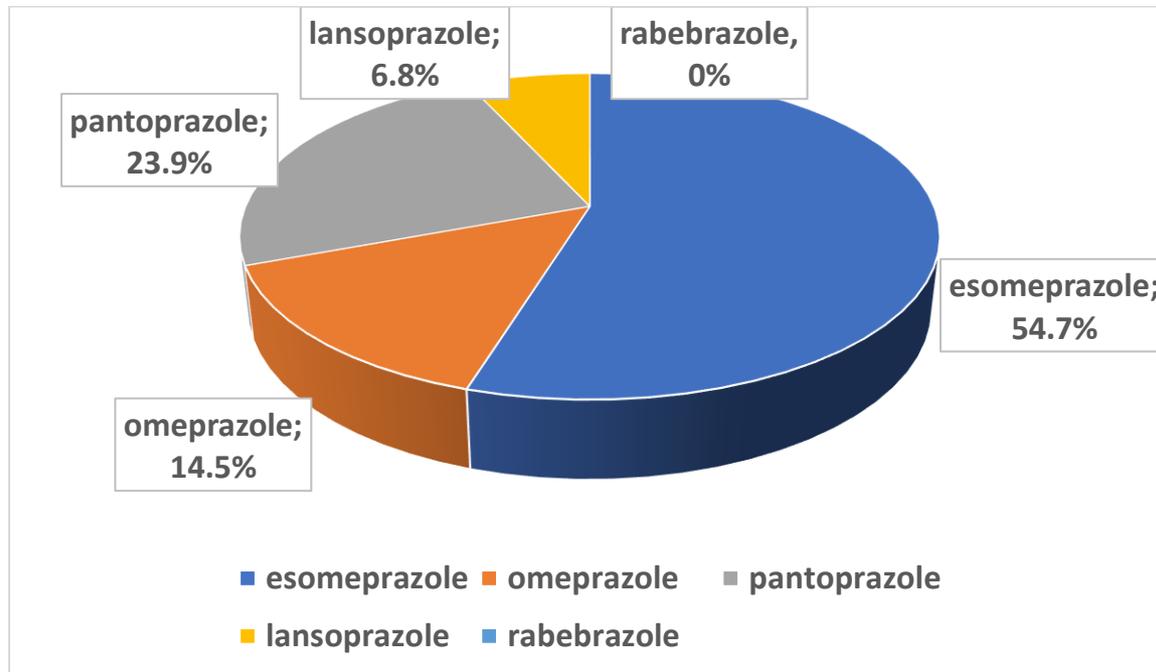


Figure 15 : Représentation graphique des molécules utilisées en 1^{ère} intention par les interrogés

A la question « Quelle molécule utilisez-vous en 1^{ère} intention ? » :

54.7 % (64/117) répondent Esomeprazole, 23.9% (28/117) Pantoprazole, 14.5% (17/117) Oméprazole et 6.8 % (8/117) répondent Lansoprazole.

aucune réponse pour le Rabeprazole n'a été recensée.

3.3.2 Préférence d'utilisation

61.5 % des interrogés utilise la molécule choisie en 1^{ère} intention en justifiant leur choix comme une habitude de prescription. En deuxième vient l'efficacité avec 17.9 % de réponses.

Nous avons recherché l'existence d'un lien entre l'âge du prescripteur et raison principale de préférence d'une molécule.

Il existe un lien statistiquement significatif entre la raison principale faisant préférer une molécule plutôt qu'une autre, et l'âge du médecin répondant (test de Kruskal Wallis, $K = 20,24$, $p < 0,001$) ; une analyse post hoc selon la méthode de Schwartz révèle que les médecins avançant comme raison le suivi des recommandations et les habitudes de prescriptions sont significativement plus jeunes que les médecins mentionnant l'efficacité, le coût et la tolérance. Ces données sont représentées au travers de la figure 16.

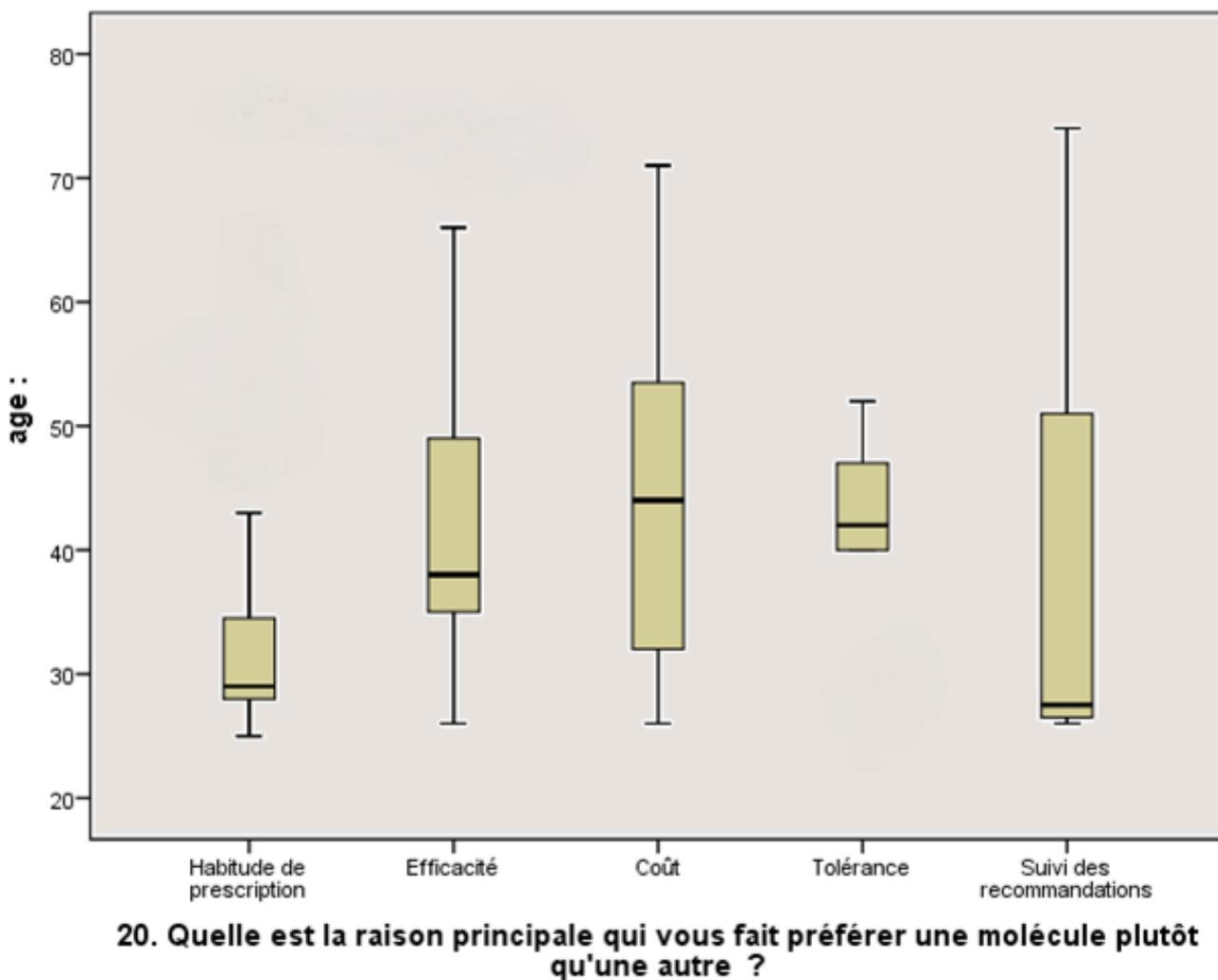


Figure 16 : Représentation selon l'âge des médecins généralistes graphique des critères d'utilisation en 1^{er} intention d'une molécule

3.3.3 Horaire de prise des IPP

64.9% (76/117) des interrogés prescrivent les IPP le soir, 21.4 % (25/117) le matin et 13.7% (16/117) à n'importe quel moment de la journée sans préférence.

3.3.4 Coprescription des IPP et AINS

94.8% (111/117) des médecins prescrivent des IPP en association aux AINS chez les patients sains de plus de 65 ans. 11.9 % (14/117) aux patients sains de moins de 65 ans.

Lors d'un ATCD d'ulcère gastrique, 94% (110/117) des médecins prescrivent des IPP en association aux AINS lorsque le patient à plus de 65 ans et 89 % en prescrivent lorsque le patient a moins de 65 ans.

Lorsque le patient est sous corticoïdes et AINS et qu'il a plus de 65 ans, 92.3 % (108/117) des médecins prescrivent des IPP en association aux AINS contre 41 % (48/117) lorsque le patient a moins de 65 ans.

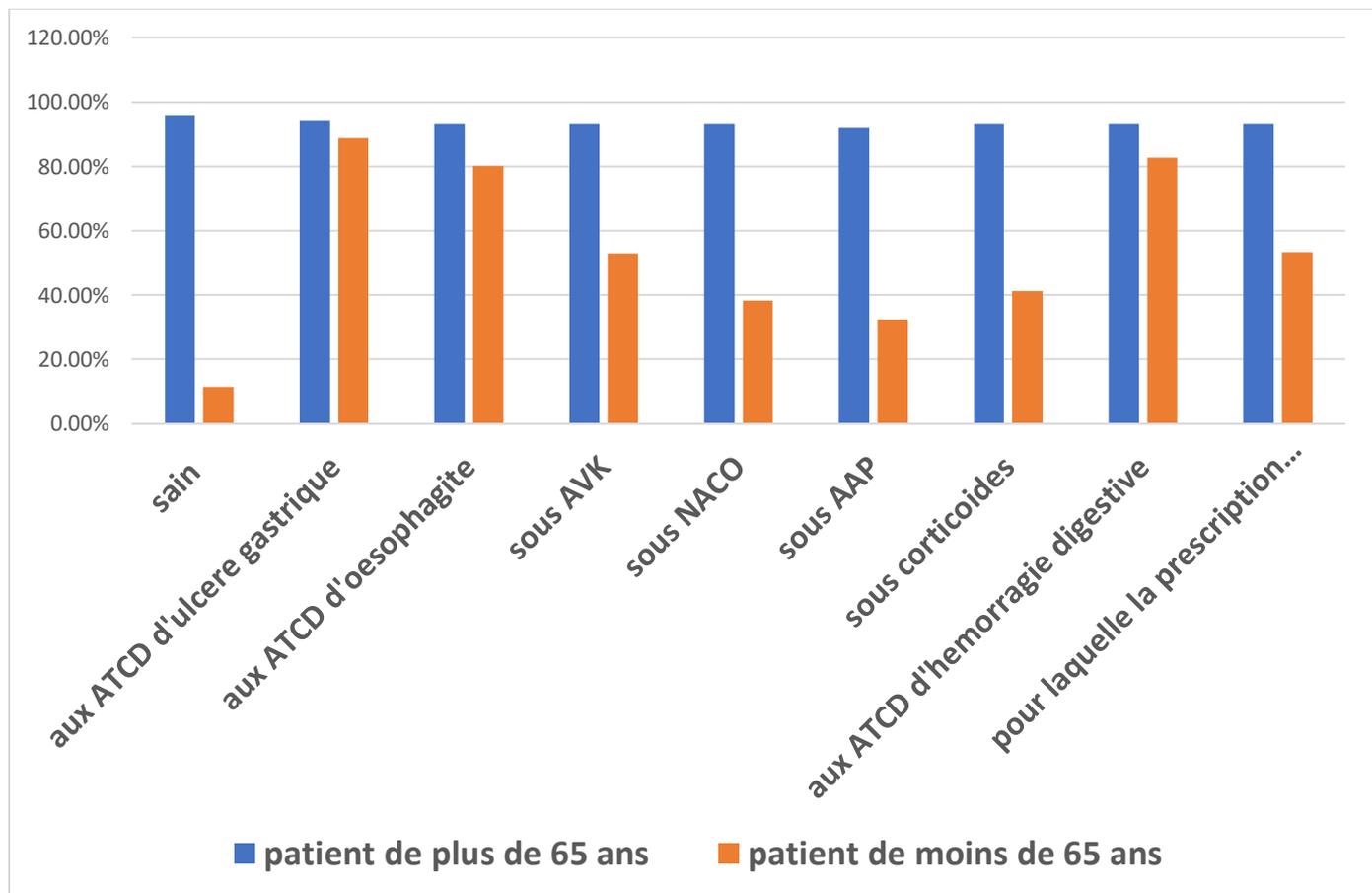


Figure 17 : Répartition de la coprescription d'IPP aux AINS selon le profil du patient

3.3.5 Règles hygiéno diététiques du RGO

79.5% des interrogés déclarent parler lors de la primo prescription d'IPP des règles hygiéno diététiques contre le reflux.

3.3.6 Attitude en coprescription avec le clopidogrel

Lors de la coprescription avec du Clopidogrel : 15.4% (18/117) des médecins généralistes arrêtent les IPP, 6 % (7/117) prescrivent à demi-dose, 38.5 % (45/117) poursuivent à dose classique et 40.2% (47/117) proposent une prise d'IPP à dose usuelle mais à 12 h d'intervalle de la prise de clopidogrel.

3.3.7 Consigne de réévaluation et de suivi

66.7 % (78/117) des interrogés déclarent ne pas avoir de consignes de réévaluation et de suivi lorsque les IPP sont prescrits par un confrère gastro entérologue.

3.3.8 Renouvellement

A la question : « Lorsque qu'il n'y a plus d'indication médicale, selon l'AMM, au traitement par IPP mais que le patient souhaite le poursuivre, le renouvelez-vous ? ».

56.4% (66/117) répondent « oui ».

3.3.9 Freins à l'arrêt

56 médecins sur 117 déclarent que la peur d'un conflit avec le patient est un frein à l'arrêt du traitement.

Vient ensuite la peur de l'effet rebond avec 43 répondants sur les 117 interrogés.

24 médecins ne déclarent avoir aucun frein à l'arrêt.

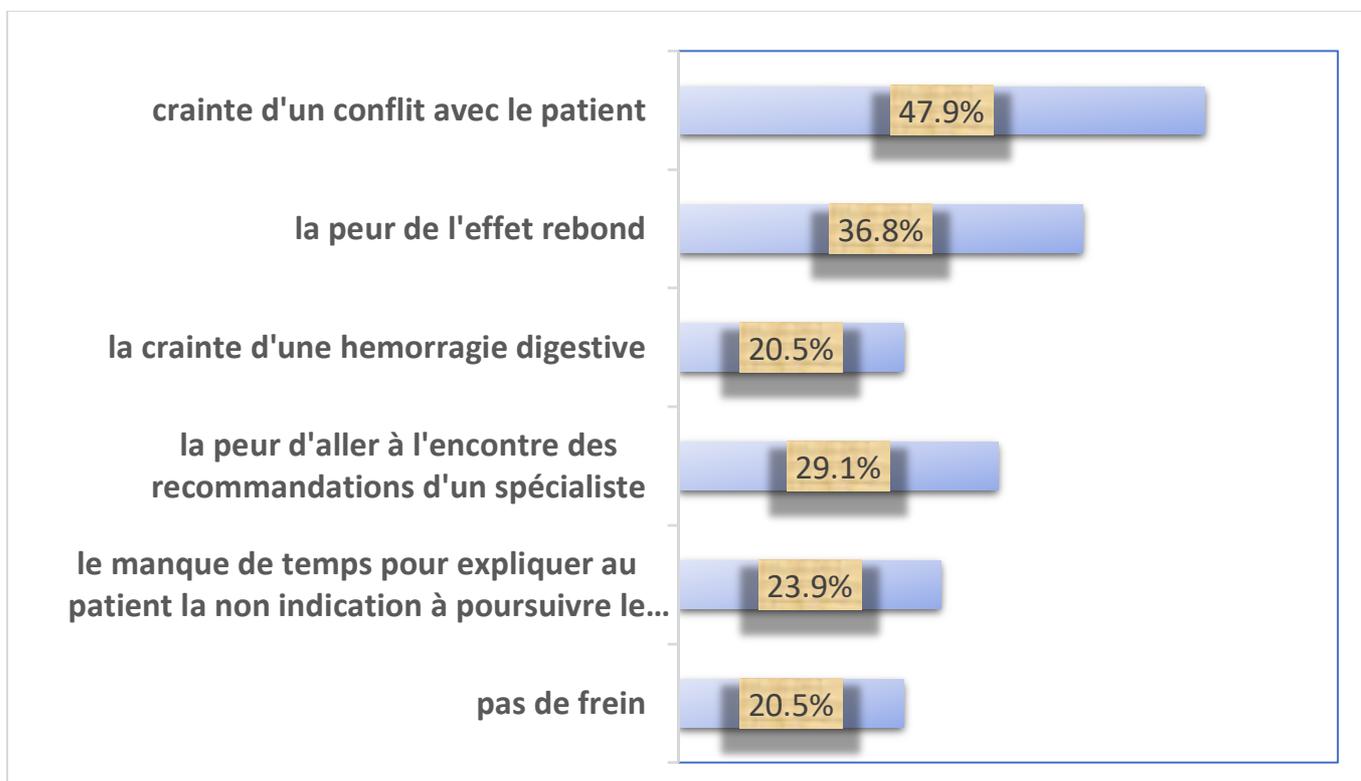


Figure 18 : Répartition selon le nombre de motifs retenus comme frein à l'arrêt d'un traitement par IPP

Freins à l'arrêt	Nombre	Pourcentage
Une seule réponse	52/117	44.4 %
2 réponses	44/117	37.6%
3 réponses	17/117	14.5 %
4 réponses	4/117	3.4%

Figure 19 : Nombre de réponses sur les motifs de frein à l'arrêt d'un traitement par IPP

Les praticiens avançant la crainte d'un conflit avec le patient comme frein à l'arrêt du traitement étaient significativement plus jeunes (Age moyen : 32,1 contre 40,67 ; $p < 0,001$ (test U de Mann et Whitney)). Ces données sont représentées au travers de la figure 20.

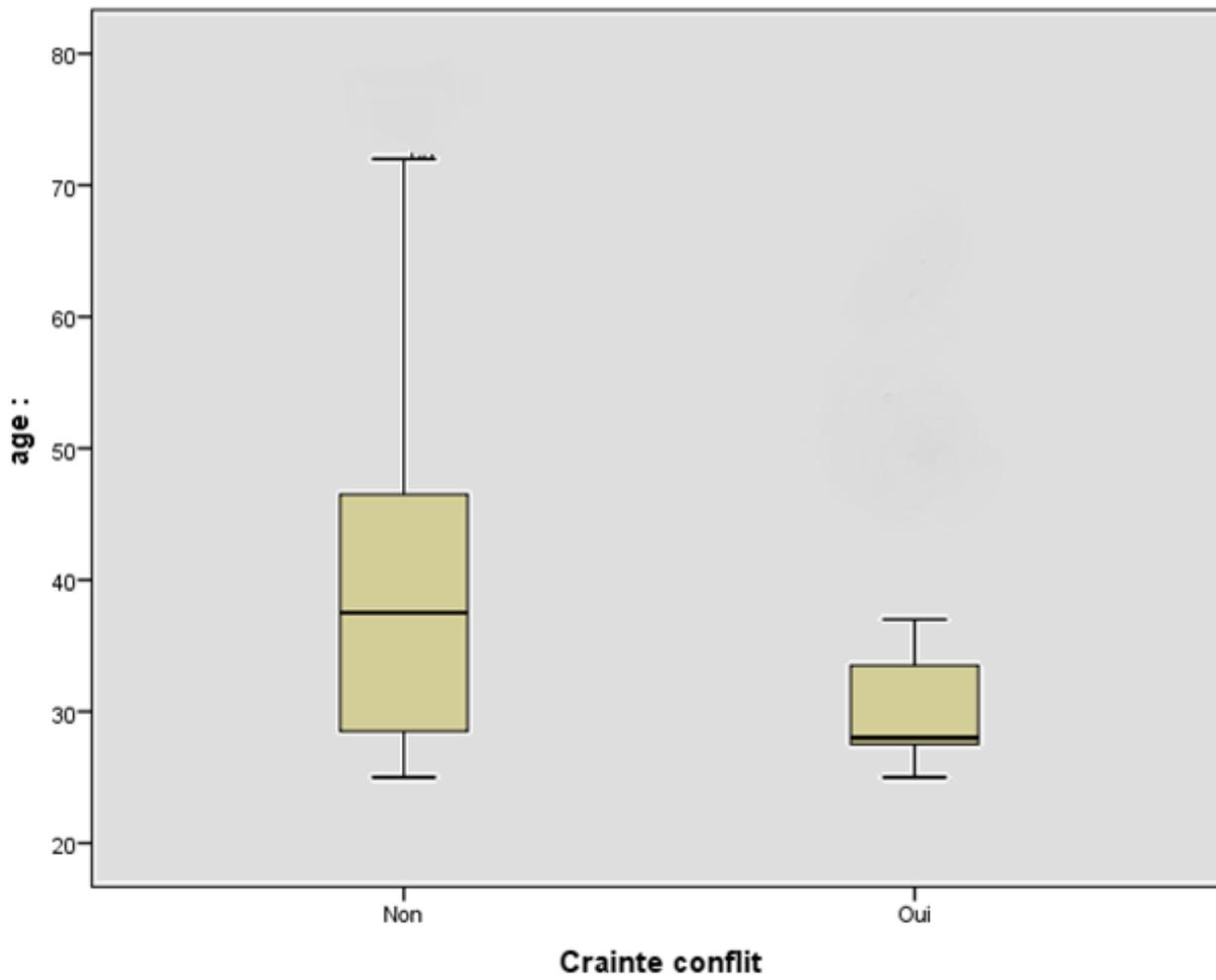


Figure 20 : Représentation de l'âge du prescripteur en fonction de la crainte d'un conflit avec le patient

4 DISCUSSION

4.1 Caractéristiques socio démographiques

Les médecins répondants ont une moyenne d'âge de 36.5 ans. Ce qui ne semble pas être en accord avec la moyenne d'âge recensée en 2021 dans le Nord-Pas-de-Calais par le CNOM (Conseil National de l'Ordre des Médecins) qui est de 48.5 ans (83).

Concernant le sexe des médecins généralistes répondants : le sexe féminin est le plus représenté : 62,4% de notre population. Ces chiffres ne sont pas en accord avec les données du CNOM puisque respectivement en 2021 dans le Nord et le Pas-de-Calais, on retrouve 48.4% et 43% de médecins généralistes de sexe féminin (83).

4.2 Prescription des IPP

Les IPP sont une classe thérapeutique particulièrement connue par les médecins généralistes. Il ressort que la majorité d'entre eux semblent connaître l'intégralité des molécules puisque 87 % des médecins interrogés connaissent au moins 4 molécules sur les 5.

80 % des praticiens abordent la question des règles hygiéno-diététiques lors du démarrage du traitement dans le cadre du reflux gastro-œsophagien. Il est toutefois à noter que ces recommandations hygiéno diététiques manquent d'évaluation scientifique. En effet, une revue systématique des guidelines a été faite en 2019 et ne ressent aucune preuve scientifique d'efficacité (84). De même pour les horaires de prise : 65% des interrogés prescrivent les IPP le soir, 21.4 % le matin et 13.7% à n'importe quel moment de la journée sans préférence. Les dernières données scientifiques recommandent une prise le matin (13).

Une autre donnée de la thèse : 61.5 % des interrogés utilise une molécule plutôt qu'une autre par habitude de prescription.

On s'aperçoit au travers de ces trois résultats que les médecins interrogés prescrivent plus en fonction d'habitudes de prescription empirique plutôt qu'en fonction des recommandations.

Un phénomène similaire est décrit au travers d'un ouvrage connu dans le domaine de la psychologie identifiant les mécanismes d'influence et de persuasion dans le cadre des techniques commerciales (85). Il s'agit du sociologue Américain Robert Cialdini. Cet ouvrage met en évidence la cohérence. Il explique que le mécanisme de cohérence est considérée comme un signe de rationalité et de stabilité. Après avoir pris un engagement, une décision ou une habitude de prescription, les personnes justifient ce choix en restant cohérentes avec ce dernier, plaçant parfois la pertinence en deuxième critère de décision. C'est ce qui conduit les médecins qui prescrivent un médicament plusieurs fois à finir par se convaincre que c'est le meilleur choix. C'est ce qui sous-tend aussi certaines études de phase IV, dites « d'ensemencement » dont le principal objectif est souvent de lancer des habitudes de prescription.

La revue médicale Suisse a réalisé une étude sur la qualité de prescription médicamenteuse. Cet article décrit que lors des choix de prescription ou conseils donnés au patient, le médecin intègre de façon préférentielle d'autres facteurs que les données scientifiques. Tels que l'habitude, les croyances en la vertu thérapeutique, les aspects psychosociaux, le désir d'éviter une complication et l'attente du patient (86).

Nos résultats semblent en accord avec ces notions. Dans la stratégie mise en place pour faciliter la déprescription, il est certainement important d'intégrer des phénomènes comme les mécanismes de cohérence, les habitudes et croyances des prescripteurs, la peur du conflit avec le patient ou avec un confrère.

4.3 Epidémiologie et cout des IPP

Les médecins généralistes interrogés ont dans leur majorité une bonne représentation de l'importance d'utilisation et du volume de prescription des IPP à l'échelle nationale. 59.8 % pensent que plus de 20 % de la population a bénéficié d'au moins un remboursement par la CPAM à la suite d'une délivrance d'IPP en 2015. Le chiffre n'a pas été réactualisé depuis 2015.

Les IPP sont des médicaments très souvent prescrits au sein de la pratique d'un MG. Pourtant cette classe thérapeutique n'est pas bien connue d'un point de vue économique par leur prescripteur malgré l'existence de multiples outils tels que des logiciels médicaux. Ces derniers sont dotés de logiciels d'aide à la prescription (LAP) depuis le 1^{er} janvier 2015 qui intègre une base de données médicamenteuse avec l'obligation de donner les prix des médicaments.

Une thèse qualitative a été réalisée en 2018 auprès des MG des hauts de France concernant le juste prix des examens complémentaires prescrits (87).

« Les médecins évoquent eux-mêmes leur méconnaissance et l'expliquent pour certains par un défaut d'information ou une accessibilité à cette information compliquée et chronophage. D'autres allèguent un intérêt relatif aux prix de ces examens en prônant leur sens clinique et leur savoir biomédical ». Il en ressort que les médecins interrogés surestiment le prix des examens complémentaires. Pour la majorité d'entre eux la question du coût des examens complémentaire n'est pas pris en considération lors du choix de prescription.

Ce qui tend à confirmer que le prix n'est pas pris en considération lors d'une prescription (à efficacité équivalente) malgré les tentatives de sensibilisation de médecin, le déficit de la sécurité sociale, les mesures de rigueur budgétaire ou les plans sécurité sociale déjà mis en place.

Une thèse a été réalisée au sujet des ROSP en 2020 (88). La caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) met en avant une amélioration constante des pratiques, l'attribuant à priori à la ROSP sans tenir compte d'autres facteurs. L'objectif principal de cette étude qualitative est de connaître les facteurs responsables d'une évolution des pratiques depuis l'introduction de la ROSP chez les MG. Cette thèse retrouve plusieurs facteurs modifiant les pratiques

tel que : la formation, l'expérience, l'investissement, le comportement des patients et la ROSP. Concernant la ROSP, il ressortait principalement une méconnaissance de celle-ci par les MG et une incompréhension du dispositif. Nous retrouvons dans notre étude des données similaires ; la majorité des médecins (56%) ne sait pas que la déprescription fait partie des objectifs de la ROSP.

Finalement le souci économique semble peu jouer sur la prescription tant sur le prix du médicament que sur les rémunérations possibles du MG lui-même au travers des ROSP.

4.4 Interaction et effets indésirables

53% des MG interrogés connaissent l'interaction avec le PLAVIX®.

On remarque que les médecins interrogés ont une mauvaise connaissance des interactions médicamenteuse (IM) car au travers du questionnaire il existe d'autres croyances infondées. Les médecins semblent être plus enclins à envisager et surestimer à tort d'autres IM par manque de connaissance.

Les interactions médicamenteuses restent un domaine mal connu. C'est un point faible qui demande des bases théoriques conséquentes. Les outils développés au sein des logiciels médicaux sont les bienvenus pour faciliter cette difficulté du métier. Cela semble justifier l'obligation depuis 2015, dans le cahier des charges des logiciels médicaux de mettre en avant les interactions possibles avant d'effectuer une prescription médicale. En juin 2021, le Conseil du numérique en santé a annoncé le souhait d'une généralisation fluide et sécurisée des données médicales notamment au travers de labellisation (donc d'éligibilité au financement) des logiciels médicaux.

Concernant les systèmes d'information, il est démontré qu'un système informatisé fait mieux qu'un professionnel de santé entraîné pour détecter une série d'IM dans une prescription (89). Il est aussi démontré que ces systèmes en font trop et détectent à tort des IM (90).

On peut pour autant se demander si la façon dont a été présenté la question ne constitue pas un biais. La formulation de la question par choix multiples n'est pas représentative de la façon de prescrire au quotidien. Peut-être que via une question ouverte moins de réponses auraient été spontanément rapportées par les médecins interrogés.

Beaucoup d'EI des IPP sont différés dans le temps, et occasionnent des pathologies peu spécifiques et à forte prévalences. En pratique, ils sont donc difficilement corrélables à l'utilisation du médicament seul. Par exemple il n'est pas possible d'évaluer la causalité d'un IPP dans la survenue d'une pneumopathie chez un patient.

Le MG, acteur de soins primaires a une place primordiale dans la vigilance des effets indésirables.

Il est d'une part prescripteur de médicament : 78 % des consultations chez le MG se terminent par la prescription d'au moins un médicament (91) et d'autre part il est un interlocuteur privilégié susceptible de détecter des effets indésirables. Cette position le place comme un des premiers acteurs d'une chaîne de surveillance en médecine ambulatoire. Pourtant, les MG ne représentent que 5% des déclarants des cas d'effets indésirables enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance en 2017 (92).

Une autre étude réalisée en Allemagne en 2002 par un questionnaire auprès de 1315 MG évalue leurs connaissances et leurs attitudes vis-à-vis de la notification spontanée. Dans cette étude les EI les plus à même d'être signalés étaient les EI graves ou inconnus d'un nouveau traitement (93). Près de 20 % des médecins ont admis ne pas connaître le système de déclaration spontanée et 30% ne savaient pas comment signaler.

On remarque donc au travers de cette étude Allemande, que les MG pourtant primo prescripteurs sous déclarent les effets indésirables. On peut se demander si le caractère communs et fréquents des EI imputés à la prise au long cours des IPP ne contribue pas à diminuer la vigilance de la prescription d'une part et d'autre part à minimiser l'impact et la fréquence réelle des EI (puisque sous déclarer).

4.5 Recommandations

Seul 23% de l'échantillon a répondu correctement à l'ensemble des questions en citant toutes les indications des IPP ce qui semble peu. C'est un médicament très prescrit par les MG mais on se rend compte que la connaissance des indications n'est pas suffisante.

Près d'un médecin sur 2 (47.9%) « savent » que la HAS a publié des fiches de bon usage des IPP afin de limiter le mésusage. Ce chiffre semble faible compte tenu des nombreuses publications et outils de communication. Cela pourrait inciter à croire que les médecins ne prennent pas le temps d'approfondir leurs connaissances malgré des moyens mis à leur disposition. D'ailleurs, on remarquera que seulement 3,4 % des praticiens prescrivent un IPP plutôt qu'un autre en fonction des recommandations des sociétés savantes, dont la HAS ; on conviendra que cette part des praticiens est infime. On peut s'interroger sur l'importance de la formation médicale continue des MG. La formation médicale continue (FMC) est rendue obligatoire d'un point de vue déontologique depuis 1996. Ses modalités de mise en œuvre ont été revues en 2004 années où a été institué une obligation d'évaluation individuelle des pratiques professionnelles. En 2008, le DRESS a établi un partenariat avec la Fédération nationale des observations régionaux de la santé (FNORS) pour établir un panel d'observation des pratiques et des conditions d'exercice en médecine générale. Plus de 80 % des médecins généralistes du panel déclarent avoir participé à au moins une session collective de FMC au cours des 12 mois précédant l'enquête (94).

4.6 Déprescription

56.4 % des médecins interrogés déclarent continuer à prescrire les IPP à la demande du patient alors qu'il n'y a plus d'indication selon l'AMM. Cela peut s'expliquer par différentes raisons :

* D'après ce travail de thèse, il est surprenant de voir que 47.8 % des MG interrogés craignent un conflit avec le patient lorsqu'un processus de déprescription est envisagé. Les praticiens avançant la crainte d'un conflit étaient significativement plus jeunes. Il serait intéressant de comprendre pourquoi ce sont les plus jeunes médecins qui décrivent une peur du conflit avec le patient. Contrairement aux plus anciens, est-ce la relation de confiance médecin-patient qui n'a pas eu le temps de se mettre suffisamment en place ? Est-ce le manque d'assurance ou encore le choc générationnel ... ? A ce jour aucune publication n'est référencée à ce sujet. Cela pourrait faire l'objet d'une thèse ou de recherche.

Seuls 15 des 117 médecins généralistes interrogés s'inquiètent du risque réel et avéré d'une déprescription (tel que l'hémorragie digestive ou l'effet rebond). Pour autant, 60 % des praticiens connaissent l'effet rebond quand on les interroge à ce sujet.

*Selon les indications les IPP ne sont que des traitements curatifs mais peuvent être aussi des traitements symptomatiques. La modification thérapeutique va donc parfois faire resurgir des symptômes perçus par le patient. Le rôle du médecin est d'écouter, de comprendre et de soigner les plaintes de son patient. La grande efficacité sur les symptômes n'aide pas à la déprescription. Il existe un lien entre l'efficacité du traitement et la contrainte de ne pas réussir à arrêter le traitement lorsque le patient reste symptomatique. Il semble difficile de refuser au patient un traitement qui le soulage sous réserve que l'indication de l'AMM n'y est pas.

Une thèse qualitative réalisée en février 2017 a cherché à évaluer la déprescription en analysant le vécu et ressenti des patients à qui le MG propose une déprescription. Il en relève que même si les patients accueillent favorablement, et en très grande majorité, l'idée de déprescription (contrairement à ce que pensent les médecins), leurs réticences persistent. La raison évoquée est que les conditions nécessaires à une déprescription soutenue et gérée ne sont pas actuellement en place. Le manque de temps semble être pointé par les patients qui décrivent avoir besoin d'explications, de réassurance et de comprendre.

*Il est à noter que la majorité des MG interrogés connaissent ce qu'il convient de surveiller lors de la déprescription des IPP. Ils y font attention et y sont particulièrement attentifs puisque 87.5 % mettent en avant 4 propositions pour envisager la décroissance tels que : réévaluer le patient à distance, décroître sur plusieurs semaines, prendre en considération la durée et posologie d'exposition antérieurs aux IPP.

Ces propositions sont chronophages à mettre en œuvre dans leur suivi et difficile à réaliser compte tenu du court laps de temps imputé aux consultations. Le processus de déprescription peut sembler décourageant à entreprendre. Il semble plus simple d'arrêter un autre type de traitement tel que les antibiotiques au-delà de la durée recommandée

que d'arrêter des IPP compte tenu des choses à mettre en œuvre pour garantir une déprescription optimale.

On remarque que les MG font preuve de vigilance et d'un caractère particulièrement précautionneux mais qu'en contrepartie cela peut entraîner un frein à l'arrêt.

*Le traitement est en vente libre et les deux tiers des MG interrogés le savent.

On peut se demander si le statut du médicament en vente libre ne participe pas à diminuer la vigilance du patient et voir même du médecin. Cela pourrait entraver la motivation des prescripteurs à discuter des effets indésirables et à mettre en avant auprès du patient l'indication à une juste utilisation. La vente libre ne tend-elle pas à banaliser les IPP ? La vente libre n'a-t-elle pas pour conséquence de faire penser que les IPP sont dénués d'effet indésirable ?

On peut se demander si le côté chronophage de la déprescription, la crainte des difficultés relationnelle avec les patients ainsi que la vente libre ne constitue pas de frein à la déprescription et ce au détriment des recommandations.

4.7 Biais de l'étude :

Dans ce travail il existait un biais de sélection en raison du caractère informatisé du questionnaire. En effet, cela a sélectionné des médecins informatisés et à l'aise avec ce genre d'outil. Il est possible que la liste de diffusion n'ait pas été régulièrement mise à jour. En effet, certains mails ne sont pas arrivés à destination et un message d'erreur nous était retourné pour indiquer l'invalidité de l'adresse mail. Aussi, plusieurs médecins nous ont répondu qu'ils n'étaient plus en activité. D'autre part, nous n'avons malheureusement pas pu mettre en ligne notre questionnaire sur le site de l'Ordre des médecins du Pas-de-Calais, contrairement à celui du Nord.

De plus, le fait d'avoir annoncé le sujet du questionnaire dans le mail de diffusion sélectionnait également une population de médecins qui porte un intérêt à la aux IPP. Enfin, il s'agit d'une étude monocentrique réalisée uniquement auprès des médecins généralistes exerçant dans le Nord-Pas-de-Calais. Une généralisation des résultats à l'ensemble du territoire est donc limitée car ils peuvent être le reflet d'une pratique particulière des médecins généralistes dans la région.

Nous pouvons aussi mettre en avant un biais d'échantillonnage en regard de la population recruté qui semble particulièrement jeune avec une prédominance féminine.

D'autre part, il faut noter que les résultats se basent sur des données déclaratives de la part des médecins généralistes. Un biais d'information ne peut donc être exclu.

De plus un biais de mémorisation a pu apparaître concernant la plupart des questions de la première et de la seconde partie. Les médecins ont pu omettre ou modifier involontairement certaines données. Cependant, comme il s'agit d'une pratique quasi quotidienne ce biais en était diminué.

4.8 Forces de l'étude :

Notre méthode de collecte était diverse : envoi via une liste de diffusion, accès en ligne de notre questionnaire sur le site du Conseil départemental du Nord de l'Ordre des médecins et publications sur des groupes Facebook de médecins du Nord-Pas-de-Calais, ce qui a pu minimiser certains biais.

Nous avons également et volontairement émis des questions à réponses fermées pour limiter l'apparition de biais.

De plus, le nombre de 117 réponses à notre questionnaire reste satisfaisant pour une étude descriptive à échelle régionale. Cela permet de se rendre compte de la pratique et des connaissances des médecins généralistes du Nord-Pas-de-Calais concernant les IPP.

Également, la réalisation d'un questionnaire numérique, envoyé par voie dématérialisée avec un temps de réponse court estimé à 5 minutes, est un point fort de l'étude. En effet, les médecins peuvent y répondre à tout moment sans que cela ne soit chronophage.

Par ailleurs, en raison de la prévalence de prescription des IPP en médecine générale, cela peut donc accroître l'intérêt des médecins généralistes à s'y intéresser et par conséquent à répondre au questionnaire.



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 **généralisées**.
 - 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

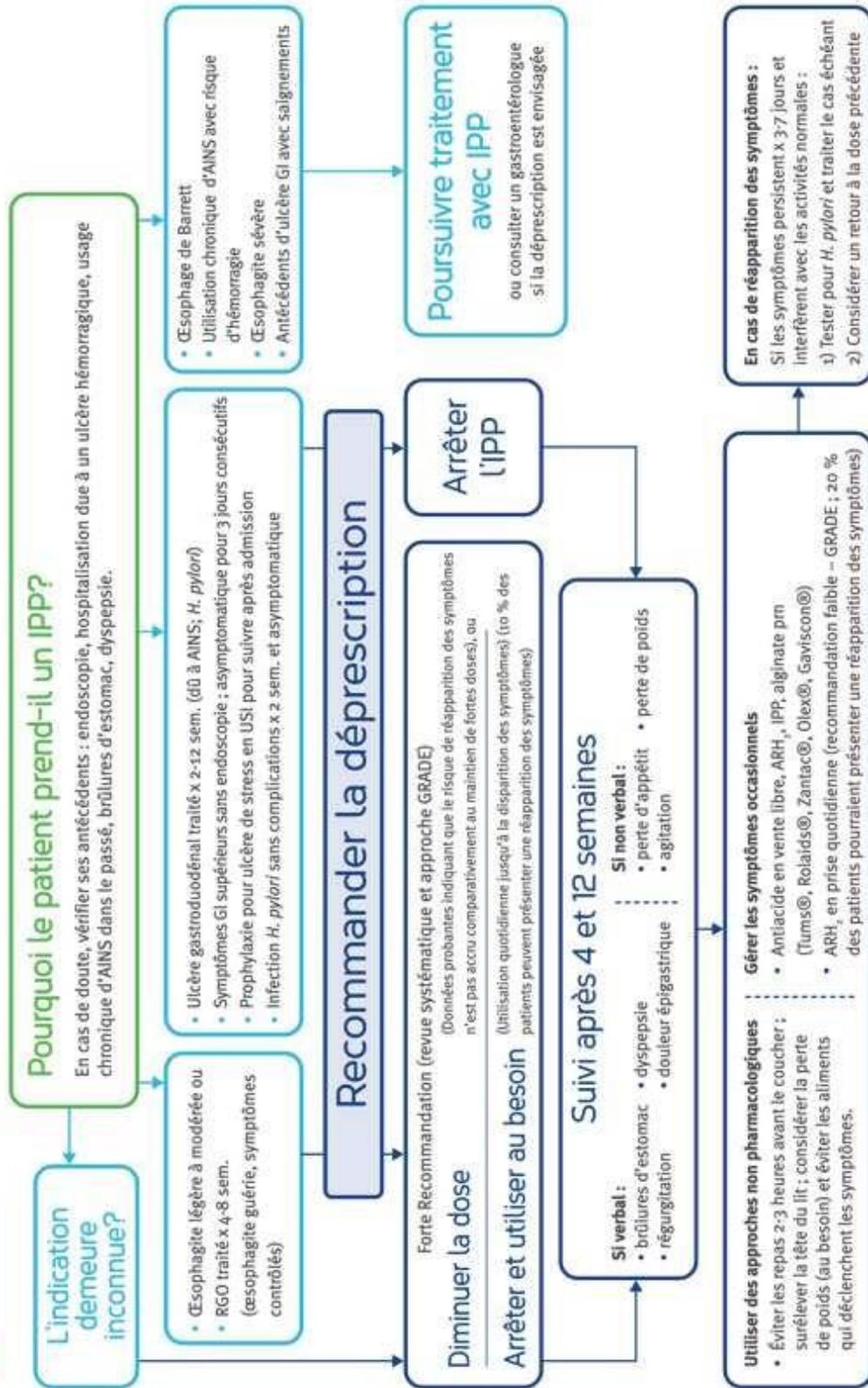
Pas de différence d'efficacité et de tolérance entre les IPP

- **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.



© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.
 Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.
 Contact : deprescribing@bruyere.org ou visiter le site deprescribing.org pour de plus amples renseignements.
 Farmil B, Pettit K, Thompson W, Boghosian T, Pizzola L, Rashid F, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. Can Fam Physician 2017;65:354-64 (ang), e253-65 (fr).

DEPRESCRIBING GUIDE FOR PROTON PUMP INHIBITORS (PPIs)

(including omeprazole, pantoprazole, esomeprazole, lansoprazole, rabeprazole)

i This guide provides deprescribing information that can be applied to written and/or verbal communication (in the form of “preferred language”) between clinicians, patients and/or carers. Adapt appropriately for individual patients.



GO TO SECTION:

[Indication](#)

[How to wear](#)

[Alternative management](#)

[Monitoring](#)

[Evidence-based advice](#)

[Summarised phrasing during admission and/or at discharge](#)

[References](#)

CONSIDER TWO STEPS WHEN DEPRESCRIBING:

1

Should I deprescribe?

2

How do I deprescribe?

STEP 1: SHOULD I DEPRESCRIBE? (PATIENT ASSESSMENT)

Deprescribing triggers:

- Inappropriate indication, no current indication, presence or risk of adverse events, drug interaction, drug-disease interaction, poor adherence, or patient preference.

1a) Is there a documented indication or symptoms supporting continued use?

Inappropriate indication for continued regular use:³

- Mild to moderate oesophagitis.
- Gastro-oesophageal reflux disease (GORD) treated for 4-8 weeks (oesophagitis healed, symptoms controlled).
- Peptic ulcer disease treated for 2-12 weeks (from non-steroidal anti-inflammatory drug [NSAID] and/or *Helicobacter pylori* [*H. pylori*]).
- Upper gastrointestinal (GI) symptoms without endoscopy, asymptomatic for 3 consecutive days.
- Intensive care unit (ICU) stress ulcer prophylaxis treated beyond ICU admission.
- Uncomplicated *H. pylori* treated for 2 weeks and asymptomatic.

Do not deprescribe if:³

- Barrett's oesophagus without consulting gastroenterologist.
- Chronic NSAID users with bleeding risk.
- Severe oesophagitis.
- Documented history of bleeding GI ulcer.

Consider whether the PPI is part of a prescribing cascade and confirm appropriateness of other drugs:¹

- **Drugs that may cause or worsen GORD or cause peptic ulcer disease:** e.g. NSAIDs, aspirin, corticosteroids, bisphosphonates, calcium channel blockers, nitrates, drugs with anticholinergic effects (e.g. tricyclic antidepressants) and benzodiazepines.
- **Chronic use of medications with high risk of bleeding:** e.g. antiplatelets, anticoagulants.

1b) Are there adverse effects?

Consider potential adverse effects:

- Common: headache, nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, constipation, flatulence.
- Increased risk of *Clostridium difficile* (*C. difficile*) infection, pneumonia, chronic kidney disease, hypomagnesaemia.
- Chronic use: increased risk of fractures with use >1 year, vitamin B12 deficiency with use >2 years.

1c) Is this medication likely to cause more harm than benefit?

See [Evidence-based advice](#) for additional information on risks of harm and benefits of continued use.

1d) Does the patient/carer agree with the recommendation to deprescribe?

Following provision of information, discussion and shared-decision making, the patient or carer has communicated that they would like to proceed with or decline the deprescribing recommendation.

PROTON PUMP INHIBITORS

KEY POINTS

- **Short term use of PPIs for acid-mediated gastrointestinal conditions is effective and safe.**
- **PPIs are very widely used so adverse effects that occur less frequently may still be observed in normal clinical practice.**
- **Many people with GORD do not experience a relapse after cessation of PPIs.**
- **Consider stopping PPIs after an initial course of 4-8 weeks of treatment and symptom resolution.**
- **If PPIs continue to be required, use of the lowest dose or of intermittent treatment may be effective.**
- **If PPIs are ceased, ongoing monitoring for recurrence of symptoms is appropriate.**
- **The best way to avoid problems when stopping PPIs is to ensure they are only initiated where indicated, and that they are used for the shortest possible time.**

CONTEXT

This guide considers the use of proton pump inhibitors in the management of gastrointestinal disorders.

RECOMMENDED DEPRESCRIBING STRATEGY

Many people are taking PPIs without a clear indication for their use.

Determining a history of gastrointestinal bleeding, endoscopy, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) use and previous symptoms may assist with determining whether deprescribing is appropriate.

Consider stopping PPIs after an initial course of 4-8 weeks of treatment and symptom resolution.

If an initial attempt to reduce the dose or cease the PPI are unsuccessful, further attempts may be made after 2-4 weeks of continued therapy.

If PPIs are ceased, ongoing monitoring for recurrence of symptoms is appropriate.

An algorithm for the deprescribing of PPIs is shown below:

EFFICACY

PPIs are amongst the most commonly used agents in Australia with over 20.5M prescriptions in 2014.¹ They are effective and generally safe for the symptomatic management of acid-mediated gastrointestinal disorders. PPIs are however increasingly being used for long periods and often without a proper indication for their use.²

PPIs are effective at relieving upper gastrointestinal symptoms of gastro-oesophageal reflux disorders (GORD) and healing oesophagitis.³ Approximately 85% of patients with erosive oesophagitis have complete healing at 8 weeks (70% in the first 4 weeks).⁴ Only around 30% of patients with GORD have erosive disease and the efficacy of PPIs in patients without erosions (i.e. with non-erosive gastritis) is lower than that in those with established erosions. A systematic review of remission and symptom relief in patients with non-erosive oesophagitis reported a net remission rate of 29% for PPIs.⁵ In terms of symptom relief alone, lower doses of PPIs have been shown to be as effective as the full doses that are recommended for healing.⁶

GORD is most often a recurring condition, with only a minority of patients requiring continuous therapy. After an initial course of treatment (4-8 weeks) for GORD, reducing the dose to a minimum, changing to intermittent use (2-4 weeks of treatment at a time) or ceasing the agent is often possible.

LES IPP PER OS CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

CONTEXTE

- Les excès de prescriptions des Inhibiteurs de la Pompe à Proton (IPP) dans la population gériatrique sont estimés entre 25% et 86% selon les études^{1;2;3}.
- Les IPP au long cours sont responsables d'effets indésirables potentiellement graves : fracture ostéoporotique, carence en vitamine B12, hyponatrémie, hypomagnésémie, infection gastro-intestinale en particulier à *Clostridium difficile*, atteintes rénales et pneumonie^{1;4;6}.
- L'arrêt d'un traitement par IPP donné plus de 8 semaines consécutives peut s'accompagner d'un **effet rebond** lié à la sécrétion d'acidité gastrique : il nécessite un arrêt progressif^{4;6}.
- Les interactions médicamenteuses doivent être prises en compte chez un sujet polymédiqué¹⁰ (ex : avec le clopidogrel, citalopram, la digoxine, des antifongiques azolés, ibrutinib, pazopanib, vitamine B12 (cyanocobalamine)...))
- La prise d'IPP en automédication peut aussi être source d'effet indésirable.

INDICATIONS RECOMMANDÉES DES IPP⁵ ET DOSES QUOTIDIENNES

	Durée du traitement	Pantoprazole	Lansoprazole	Oméprazole	Esoméprazole	Rabéprazole
Reflux gastro-œsophagien (RGO) et œsophagite par reflux						
Traitement symptomatique du reflux gastroœsophagien sans œsophagite	4 semaines, puis éventuellement traitement d'entretien (à long terme, si rechute fréquente ou précoce)	Dose standard	Dose standard Dose forte si réponse insuffisante	Dose standard Dose forte si réponse insuffisante	Dose standard	Dose standard
Cicatrisation de l'œsophagite par RGO	4 semaines à 8 semaines (si sévère)	Dose forte Dose standard en cas d'œsophagite légère	Dose forte	Dose forte Double dose en cas d'œsophagite sévère résistante après 4 semaines	Dose forte	Dose forte
Prévention des récurrences d'œsophagite par RGO	au long cours	Dose forte	Dose minimale efficace**	Dose minimale efficace**	Dose standard	Dose minimale efficace**
Lésions gastroduodénales dues aux AINS						
Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risques*	Jusqu'à la fin du traitement par AINS	Dose standard	Dose standard	Dose standard	Dose standard	
Traitement des lésions dues aux AINS	4 à 8 semaines		Dose forte	Dose forte	Dose standard	
Ulcère gastrique et duodénal						
Eradication d' <i>Helicobacter pylori</i> (non compliqué), en association à l'antibiothérapie	7 jours	Dose forte x 2	Dose forte x 2	Dose forte x 2	Dose standard x 2	Dose forte x 2
Eradication d' <i>Helicobacter pylori</i> compliquée ^{oo} , en association à l'antibiothérapie	3 à 7 semaines (selon les symptômes)	Dose forte	Dose forte	Dose forte	Dose forte	Dose forte
Traitement de l'ulcère gastrique évolutif sans infection à <i>H. pylori</i>	4 à 8 semaines	Dose forte	Dose forte	Dose forte 4 à 6 semaines		Dose forte 6 à 12 semaines
Traitement de l'ulcère duodénal évolutif sans infection à <i>H. pylori</i>	4 semaines	Dose forte	Dose forte 2 semaines si cicatrisation complète	Dose forte		Dose forte 4 à 8 semaines
Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal	au long cours			Dose minimale efficace**		
Syndrome de Zollinger-Ellison	Selon les besoins cliniques	Dose forte x 2	Dose forte	Dose forte x3 en 1 prise	Dose forte x 2	Dose forte x3 en 1 prise

^{oo} Eradication *H.pylori* compliquée = avec un ulcère duodénal compliqué d'une hémorragie ou perforation ; ou associé à un traitement par AINS, corticoïdes ou antiagrégant ; ou avec un ulcère gastrique.

- **Correspondance** de dose entre IPP :

Pantoprazole (Eupantol®, Inipomp®, Pantozol Control®, génériques)

Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Ogastoro®, génériques)

Oméprazole (Mopral®, Zoltum®, génériques)

Esoméprazole (Inexium®, génériques)

Rabéprazole (Pariet®, génériques)

20 mg 40 mg

15 mg 30 mg

10 mg 20 mg

20 mg 40 mg

10 mg 20 mg

Dose standard* (= 1/2 dose)

Dose forte* (= pleine dose)

Spécialité ne disposant pas de l'AMM pour cette indication

- Pour une même indication il y a une **bioéquivalence** entre les DCI (même efficacité et même tolérance d'une DCI à l'autre) -> s'assurer de la correspondance de dose entre les différents IPP.

6 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hippocrate. Œuvres complètes d'Hippocrate (Des femmes stériles – Du médecin – Épidémies I, II, III – Les Aphorismes – Lettres, décret et harangues – Nature de l'homme – Pronostic- Prénotions coaques – Prorrhétique – Ulcères. Paris: Amsterdam, Adolf M. Hakkert; 1961.
2. Jennings D. PERFORATED PEPTIC ULCER: CHANGES IN AGE-INCIDENCE AND SEX-DISTRIBUTION IN THE LAST 150 YEARS. *The Lancet*. 9 mars 1940;235(6080):444-7.
3. Petit P. Un siècle d'ulcère. *Lett L'Hépatogastroentérologue*. février 2000;III(n°1):5.
4. Balsan C. Les ventes d'anti-acides et d'anti-ulcéreux depuis vingt ans : des substitutions en faveur des médicaments les plus récents. Ministère Aff Soc Trav Solidar Ministère Santé Fam Pers Handicap DREES. 1980;(172):8.
5. HAS. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE [Internet]. 2009. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf
6. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2017;11(1):27-37.
7. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : peut-être pas si inoffensifs que cela [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 9 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-485/inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp-peut-etre-pas-si-inoffensifs-que-cela>
8. Actualité. Près de 16 millions de personnes ont eu une prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en 2015 en France - ANSM ».
9. ANSM. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2020/04/EPI-PHARE_2018_utilisation_IPP.pdf
10. P. Tuppin. D'après la communication de P. Tuppin (Paris), lors des Journées francophones d'hépatologie-gastroentérologie et d'oncologie digestive (JFHOD, Paris, 21- 24 mars 2019). Paris.
11. HAS. fiche de bon usage du médicament [Internet]. 2009. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf
12. Proton Pump Inhibitor - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/nursing-and-health-professions/proton-pump-inhibitor>
13. Fraser AG, Sawyerr AM, Hudson M, Smith MS, Pounder RE. Morning versus evening dosing of lansoprazole 30 mg daily on twenty-four-hour intragastric acidity in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. août 1996;10(4):523-7.
14. Accueil. Base de données publique des médicaments [Internet [Internet]. Disponible; Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
15. H.A.S. Réévaluation des IPP chez l'adulte, commission de transparence. 2009.
16. Boghossian TA, Wiley LJ, Sons C. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. (cochrane review); 2017. p. 54.

17. N PL, YF VV, MI GM, A R. Potentially inappropriate prescribing in patients over 65 years-old in a primary care health centre. *Atencion Primaria Soc Espanola Med Fam*. 21 mars 2014;
18. Inhibiteurs de la pompe à protons : les recommandations de la HAS pour endiguer leur mésusage [Internet]. VIDAL. [cité 9 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26227-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-les-recommandations-de-la-has-pour-endiguer-leur-mesusage.html>
19. Medic'am - Médicaments remboursés par le Régime général d'assurance maladie au cours de l'année 2017⁴⁴ Cnamts, Édition mise à jour février 2018. Site www.ameli.fr consulté le 24 juillet 2018.
20. HAS L. Les IPP restent utiles, mais doivent être moins et mieux prescrits. 2020.
21. Mangialavori L. Anatomie gastrique [Internet]. In: *Écho-endoscopie digestive*. Springer; 2012. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-2-287-99164-6_12
22. Schwartz MD. Dyspepsia, peptic ulcer disease, and esophageal reflux disease. *West J Med*. 2002;176(2):98-103.
23. SNFGE. Épidémiologie : Les pathologies oeso-gastroduodénales [Internet]. *Le Livre Blanc de l'Hépatogastroentérologie* ©; 2001. Disponible sur: page 20-22
24. Ulcères de l'estomac et du duodénum | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/ulceres-de-lestomac-et-du-duodenum>
25. Desilets AR, Asal NJ, Dunican KC. Considerations for the use of proton-pump inhibitors in older adults. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm* Févr. 2012;27(2):114-20.
26. Lewin M. Les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique : mode d'action et intérêt thérapeutique. *médecine/sciences*. 1995;11(1):62.
27. 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.
28. boss. Quels effets indésirables des Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) ? [Internet]. RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE. 2018 [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/effets-indesirables-inhibiteurs-de-pompe-a-protons-ipp/>
29. Hadengue MMJDMCA. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). *Rev Médicale Suisse*. 2007;123.
30. revue prescrire. inhibiteur des pompes à protons : augmentation de la mortalité. tome 38. 1 oct 2018;749-51.
31. Long-term MDC, Yang YX, Lewis JD, Epstein S. hip fracture. *JAMA*. 2006;296(24):2947-53.
32. Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med* Juin. 2011;9(3):257-67.
33. Poly TN, Islam MM, Yang HC, Wu CC, Li YC(J). Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int*. 18 janv 2019;30(1):103-14.
34. Ngamruengphong S, Leontiadis G, Radhi S, Dentino A, Proton NK. risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gastroenterol* Juill. 2011;106(7):1219.
35. fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med* Juin. 2011;9(3):257-67.
36. Yang YX, Metz D. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology*. 2010;

37. Maes ML, Fixen DR, Linnebur SA. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf*. Vol. 8. 2017. p. 273-97.
38. Lowe DO, Mamdani MM, Kopp A, Low DE, Juurlink DN. Proton pump inhibitors and hospitalization for *Clostridium difficile*-associated disease :A population- based study. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1272-6.
39. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* Sept. 2017;2007;102(9):2047-56.
40. Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 1 juin 2017;177(6):784-91.
41. Park Y, Seong JM, Cho S, Han H, Kim JY, An SH, et al. Effects of proton pump inhibitor use on risk of *Clostridium difficile* infection: a hospital cohort study. *J Gastroenterol*. 2019;
42. Hassing RJ, Verbon A, de Visser H, Hofman A, Stricker BH. Proton pump inhibitors and gastroenteritis. *Eur J Epidemiol*. oct 2016;31(10):1057-63.
43. Meijvis S, Cornips MCA, Voorn GP, Souverein P, Endeman H, Biesma D, et al. Microbial evaluation of proton-pump inhibitors and the risk of pneumonia. *Eur Respir J*. 2011;
44. Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;10:2042098618809927-2042098618809927.
45. Bauer TM, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Schwacha H, Aponte JJ. intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol*. 10 oct 2001;
46. Runyon BA. Patients with deficient ascitic fluid opsonic activity are predisposed to spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* Juin. 1988;8(3):632-5.
47. Bajaj JS, Zadvornova Y, Heuman DM, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Sanyal AJ. association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol*. 5 mai 2009;
48. Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, O'Sullivan DM. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients - a systematic review and meta analysis. *Int J Clin Pr* Juin. 2011;65(6):674-8.
49. Miura K, Tanaka A, Yamamoto T, Adachi M, Takikawa H. Proton pump inhibitor use is associated with spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Vol. 53. Intern Med*; 2014.
50. Regolisti G, Cabassi A, Parenti E, Maggiore U, Fiaccadori E. Severe hypomagnesemia during long-term treatment with a proton pump inhibitor. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. juill 2010;56(1):168-74.
51. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail*. août 2015;37(7):1237-41.
52. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(11):e112558.
53. Danziger J, William JH, Scott DJ, Lee J, Lehman L wei, Mark RG, et al. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int*. 1 avr 2013;83(4):692-9.

54. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Bloemena EC, Sandell M, Nelis GF, et al. Atrophic gastritis during long-term omeprazole therapy affects serum vitamin B12 levels. *Aliment Pharmacol Ther.* oct 1999;13(10):1343-6.
55. Berri MA, Taous A, Boulahri T, Traibi I, Rouimi A. Les troubles neurologiques secondaires à une carence en vitamine B12: analyse de 29 cas. *Pan Afr Med J.* 8 mars 2019;32:108.
56. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Nathanson D, Mannheimer B. Associations of proton pump inhibitors and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *Eur J Intern Med.* janv 2019;59:65-9.
57. Paul LP, Martin J, Gaillard C, Mosquet B, Coquerel A, Gastine BDL. L'hyponatrémie modérée potentiellement médicamenteuse du sujet âgé : bénéfice de la réduction des médicaments. 2013;
58. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, Serrano J, Yu F, Gibril F, et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antiseecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* janv 1998;12(1):83-98.
59. Imai R, Higuchi T, Morimoto M, Koyamada R, Okada S. Iron Deficiency Anemia Due to the Long-term Use of a Proton Pump Inhibitor. *Intern Med.* 2018;
60. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 1 févr 2016;176(2):238-46.
61. Roulet L, Vernaz N, Giostra E, Gasche Y, Desmeules J. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton : faut-il craindre de les prescrire au long cours ? *Rev Médecine Interne.* 1 août 2012;33(8):439-45.
62. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. *Can Fam Physician.* mai 2017;63(5):e253-65.
63. Prescrire Rédaction "Inhibiteurs de la pompe à protons : savoir éviter des risques injustifiés, et savoir « déprescrire »" *Rev Prescrire.* Vol. 41(450). 2021. p. 256.
64. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* août 2015;265(5):419-28.
65. Juurlink D, Gomes T, Ko D, Szmítko P, Austin P, Tu J, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *Can Med Assoc J.* 2009;
66. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* mars 2017;152(4):706-15.
67. prescrire. clopidogrel + IPP : mortalité plus grande. oct 2021;751-3.
68. Cash BD. Evidence-based medicine as it applies to acid suppression in the hospitalized patient. *Crit Care Med.* juin 2002;30(6 Suppl):S373-378.
69. Rane PP, Guha S, Chatterjee S, Aparasu RR. Prevalence and predictors of non-evidence based proton pump inhibitor use among elderly nursing home residents in the US. *Res Soc Adm Pharm RSAP.* avr 2017;13(2):358-63.
70. HAS. Réévaluation des Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) 2020 [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/ordre_du_jour_ct_16_09_2020.pdf

71. Darmon D, Belhassen M, Quien S, Langlois C, Staccini P, Les LL. facteurs associés à la prescription médicamenteuse en médecine générale: une étude transversale multicentrique. *Santé Publique* Juin. 2015;27(3):353-62.
72. Bradley CP. Factors which influence the decision whether or not to prescribe: the dilemma facing general practitioners. *Br J Gen Pr.* 1992;42(364):454-8.
73. Gillespie RJ, Harrison L, Mullan J. Deprescribing medications for older adults in the primary care context: A mixed studies review. *Health Sci Rep* Juill. 2018;1(7).
74. Nguyen L. médicamenteuse. Analyse de la mise en place et du fonctionnement d'un réseau ville-hôpital d'aide à la déprescription: réseau R.A.D.I.O. In 2017. (Toulouse]: Université Paul Sabatier (Toulouse).
75. Durand C, Willett KC, Desilets AR. Proton Pump Inhibitor use in Hospitalized Patients: Is Overutilization Becoming a Problem? *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2012;5:65-76.
76. Durand C, Willett KC, Desilets AR. Proton Pump Inhibitor use in Hospitalized Patients: Is Overutilization Becoming a Problem? *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2012;5:65-76.
77. Valette S, Dory A, Gourieux B, Weber JC. Évaluation de l'implantation d'un processus de dé-prescription des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) à l'aide d'un algorithme au sein d'un service de médecine interne. *Rev Médecine Interne.* 1 août 2021;42(8):535-40.
78. Proton pump inhibitors: When is enough, enough? - BPJ 61 June 2014 [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://bpac.org.nz/bpj/2014/june/ppi.aspx>
79. A guide to deprescribing proton pump inhibitors . primary health Tasmania; 2019.
80. 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.* 1 mai 2017;63(5):354-64.
81. dupré quentin. La perception des medecins généralistes sur la rémunération sur objectifs de santé publique [Internet] [Thèse d'exercice en medecine générale]. faculté d'Amiens; 2020. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03011836/document>
82. Froment L. Évaluation des freins et des solutions à la dé-prescription des inhibiteurs de la pompe à proton chez le sujet adulte pour la coconstruction d'un outil d'aide à leur dé-prescription. 2019;58.
83. atlas de la demographie medicale en France [Internet]. ordre nationale des medecins; 2021. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/1riyb2q/atlas_demographie_medicale_-_cnom_-_2021.pdf
84. Erard Pauline et Monney Carmen. rise en charge hygiéno-diététique du reflux gastro-oesophagien et de l'ulcère gastrique : revue systématique des guidelines [Internet] [travail de bachelor]. Geneve; 2019. Disponible sur: https://doc.rero.ch/record/327616/files/Prise_en_charge_hygi_no-di_t_tique_du_reflux_gastro-oesophagien_et_de_l_ulc_re_gastrique_-_revue_syst_matique_des_guidelines.pdf
85. Cialdini R. Influence et manipulation ; comprendre et maitriser les mécanismes de persuasion. paris 2014: Pocket; 408 p.
86. Jean-François Locca Jean-Marc Krähenbühl Anne Niquille Hugo Figueiredo Olivier Bugnon. qualité de la prescription médicamenteuse. *Rev Médicale Suisse.* 25 nov 2009;(227).
87. Gamelin, Stephen. Le juste prix : que savent les médecins généralistes des Hauts-de- France du prix des examens paracliniques les plus prescrits en médecine générale ? [Internet] [these]. Lille 2; 2018. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/RESTREINT/Th_Medecine/2018/2018LILUM419.pdf

88. Valat loic. Facteurs modifiant les pratiques des médecins généralistes suite à l'introduction de la rémunération sur objectif de santé publique du médecin traitant de l'enfant en 2017 : étude qualitative en Rhône-Alpes [Internet] [these]. grenoble; 2020. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02975181/document>
89. Weideman RA, Bernstein IH, McKinney WP. Pharmacist recognition of potential drug interactions. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 1 août 1999;56(15):1524-9.
90. Drug interaction management | SpringerLink [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1024077018902>
91. DREES. Les prescriptions des médecins généralistes et leurs déterminants. numéro 440. nov 2005;12.
92. ANSM : Agence nationale, de sécurité du médicament et des produits de santé. Bilans / Rapports d'activité Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Bilans-Rapports-d-activite-ANSM-publications-institutionnelles>. 8 mars 2019;
93. Hasford J, Goettler M, Munter KH, Müller-Oerlinghausen B. Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol.* sept 2002;55(9):945-50.
94. DRESS. Plus de 80 % des médecins généralistes libéraux de moins de 50 ans exercent en groupe. Etude et résultats. mai 2019;1-2.

AUTEUR(E) : Nom : DEQUIDT

Prénom : Eugénie

Date de soutenance : 21.10.22

Titre de la thèse : Evaluation des pratiques et des connaissances des médecins généralistes du Nord pas de Calais concernant les inhibiteurs de la pompe à protons

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : *medecine générale*

DES + FST/option : *medecine générale*

Mots-clés : *médecine générale ; pratiques ; recommandations ; IPP ; évaluation*

Résumé :

Contexte : Les IPP sont souvent utilisés de façon inadaptée dans des indications non recommandées. Il existe de nombreux effets indésirables. Depuis plusieurs années, plusieurs démarches ont été mis en place afin de sensibiliser les praticiens à engager une prescription adaptée et envisager la deprescription.

Méthode : C'est une enquête de pratique réalisée dans le Nord pas de Calais de mars à juin 2022 via un questionnaire électronique diffusé aux médecins généralistes installés ou remplaçant. L'objectif principal de l'étude est d'évaluer les connaissances des médecins généralistes concernant les IPP. L'objectif secondaire est d'évaluer leur pratique thérapeutique.

Résultats :

Les nouvelles recommandations dans l'ensemble ont bien été reçues par les médecins généralistes et étaient déjà intégrées dans leur pratique quotidienne. 47.9 % des médecins interrogés ont connaissance des campagnes d'information (via les ROSP ou l'HAS) afin de limiter le mésusage des IPP.

56.4 % des interrogés poursuivent un traitement par IPP sachant qu'il n'y a pas d'indication. Différents freins à l'arrêt du traitement ont pu être identifiés notamment la peur d'un conflit avec le patient ou le manque de temps pour expliquer au patient l'intérêt d'arrêter le traitement.

Conclusion :

Cette étude a permis la mise en évidence de l'hétérogénéité des pratiques des médecins et leurs appréhensions dans la gestion globale de la prescription des IPP. Pour autant la majeure partie des médecins interrogés connaissent les recommandations de prescription des IPP. La prescription en dehors des recommandations semble avant tout être la conséquence d'un manque d'échanges suffisants avec le spécialiste ainsi qu'une difficulté à la deprescription

Composition du Jury :

Président : Pr Sebastien DHARANCY

Assesseurs : Dr Judith OLLIVON

Directeur de thèse : Dr Benjamin ALEXANDRE

