



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

**ANNEE : 2023**

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

**« Quels sont les arguments motivant la prescription en médecine générale et la délivrance en officine des inhibiteurs de la pompe à protons hors indications ? »**

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2023 à 18h  
Au Pôle Formation  
**par Fabien LELONG**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Dominique DEPLANQUE.**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Nassir MESSAADI**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Wassil MESSAADI**

## **Avertissement**

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :

Celles-ci sont propres à leurs auteurs

## Remerciements

# Sommaire

<b>ABREVIATIONS</b>	<b>5</b>
<b>RESUME</b>	<b>6</b>
<b>MANUSCRIT</b>	<b>7</b>
<b>I. INTRODUCTION</b>	<b>7</b>
1. GENERALITES	7
2. ÉPIDEMIOLOGIE	7
3. PHARMACOLOGIE DES IPP	8
4. EFFETS INDESIRABLES	8
5. INDICATIONS	13
6. OBJECTIFS	16
<b>II. MATÉRIELS ET MÉTHODES</b>	<b>17</b>
1. MODALITES DE RECRUTEMENT DES PATIENTS	17
2. MOTIFS DE PRESCRIPTIONS ET DE DUREES DE TRAITEMENT RETENUS COMME CONFORMES AUX RECOMMANDATIONS	17
3. MODALITES DE RECUEIL DES ARGUMENTS MOTIVANT LA PRESCRIPTION DES IPP HORS INDICATION AUPRES DES MEDECINS GENERALISTES PRESCRIPTEURS	19
4. MODALITES DE RECUEIL DE L'ATTITUDE ADOPTEE PAR LE PHARMACIEN OFFICINAL FACE A UNE PRESCRIPTION NON CONFORME AUX RECOMMANDATIONS	19
<b>III. RÉSULTATS</b>	<b>20</b>
1. DESCRIPTION DE LA POPULATION.	20
2. DONNEES QUANTITATIVES	20
3. ANALYSE COMPARATIVE DES DONNEES DES PATIENTS DONT LA PRESCRIPTION DES IPP RELEVE OU NON D'UNE INDICATION TELLE QUE RECONNUE PAR LA HAS.	24
4. ENTRETIENS AVEC LES MEDECINS GENERALISTES PRESCRIPTEURS	27
5. ENTRETIENS AVEC PHARMACIENS OFFICINAUX	29
<b>IV. DISCUSSION</b>	<b>32</b>
<b>V. CONCLUSION</b>	<b>37</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>40</b>

## **Abréviations**

AINS : Antis inflammatoires non stéroïdiens

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicaments

ATPase : Adénosinetriphosphatase

HAS : Haute Autorité de Santé

IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons

NI : Néphrite interstitielle

RGO : Reflux gastro-œsophagien

UGD : Ulcère gastroduodéal

## Résumé

**Introduction** : Les IPP sont une classe de médicaments indiqués dans le reflux gastro-œsophagien et l'œsophagite par reflux, l'ulcère gastrique et/ou duodéal, et dans la prévention et le traitement des lésions digestives hautes induites par les AINS chez les sujets à risque. Leur consommation en France est croissante. D'après la Haute Autorité de Santé (HAS), les IPP sont prescrits hors des indications reconnues dans 60% des cas. **Objectif** : Nous avons souhaité comprendre quels étaient les arguments motivant la prescription des IPP en médecine générale et leur délivrance en pharmacie officinale hors des indications de la HAS. **Matériel et méthodes** : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. Nous avons recueilli l'ensemble des prescriptions d'IPP via une recherche sur le logiciel d'un cabinet de médecine générale, et nous nous sommes entretenus avec les médecins généralistes prescripteurs. Chaque prescription a été analysée de telle sorte à déterminer si elle correspondait aux indications de la HAS. Des entretiens avec les pharmaciens alentour ont également été réalisés pour comprendre la conduite qui était adoptée face à une prescription d'IPP notamment hors indications. **Résultats** : Nous avons mis en évidence que 56.5% des prescriptions d'IPP ne correspondaient pas aux indications recommandées par la HAS. Les médecins généralistes justifiaient ces prescriptions hors indications par leur volonté de voir les symptômes des patients soulagés et un manque de temps pour réviser l'ordonnance de façon systématique. Les pharmaciens mettaient en avant le respect de la prescription du médecin. **Conclusion** : La volonté de soulager le patient occupe une place centrale dans la décision de prescription hors indication. Il paraît nécessaire d'harmoniser les recommandations.

# Manuscrit

## I. INTRODUCTION

### 1. Généralités

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments utilisés dans diverses indications gastro-entérologiques, comme le reflux gastro-œsophagien ou les ulcères gastro-duodénaux. Leur action repose sur une diminution de l'acidité gastrique. Il s'agit d'une classe de médicaments, commercialisés depuis 1989 et largement utilisés en France.

### 2. Épidémiologie

La consommation des IPP en France est croissante (1). Selon le rapport publié par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité et du Médicament) en 2018, en France, les ventes d'IPP ont augmenté d'environ 27% entre 2010 et 2015, atteignant plus de 85 millions de boîtes en 2015 (1). Ils font partie des dix médicaments les plus vendus au monde.

Les IPP représentent environ 423 millions d'euros de remboursement chaque année pour l'Assurance maladie. La France se situe au deuxième rang européen de la consommation d'IPP derrière l'Espagne, avec une moyenne nationale de 22 comprimés par an et par habitant (2).

En 2015, plus de 15,8 millions de patients en France, soit environ un quart de la population, ont utilisé un médicament IPP obtenu sur prescription médicale. L'âge moyen des utilisateurs était de 49 ans (2).

La durée moyenne du traitement initial est de 41 jours pour l'ensemble des utilisateurs, avec une durée de 65 jours chez les plus de 65 ans. Cette durée d'utilisation est

prolongée au-delà de 6 mois pour 4% des utilisateurs. Les IPP sont principalement prescrits par les médecins généralistes, rhumatologues et gastro-entérologues.

### 3. Pharmacologie des IPP

Les pompes à protons (PAP) ou ATPases ( $H^+$ ,  $K^+$ ) se trouvent à la surface de la cellule pariétale gastrique, mais également au niveau des ostéoclastes, du rein, du cerveau et du colon.

Les IPP entraînent une inhibition irréversible de cette pompe à protons. Ce blocage induit une inhibition de la sécrétion d'acide chlorhydrique gastrique, entraînant une diminution de la sécrétion d'eau et donc du volume gastrique (2).

La demi-vie de renouvellement des pompes ATPases étant de 18 à 24h, une prise unique permet une inhibition de la sécrétion acide pendant 24h.

Les IPP sont métabolisés au niveau hépatique par le système cytochrome P450. La plupart d'entre eux, exceptés l'ésooméprazole et le pantoprazole, sont dépendants de l'isoenzyme CYP2C19.

L'effet maximal est obtenu après 2 à 4 jours d'utilisation selon la molécule. Il n'y a pas de différence d'efficacité ni de tolérance entre les IPP permettant de recommander une spécialité plutôt qu'une autre (3).

### 4. Effets indésirables

Les IPP ont longtemps été considérés comme dénués de toxicité, car leur action était considérée comme parfaitement spécifique des pompes à protons gastriques. (2).

Cependant, depuis plusieurs années, les IPP sont incriminés non seulement dans la survenue d'effets indésirables en rapport avec la diminution d'acidité gastrique, mais aussi à cause d'effets extra-gastriques. Les effets à court terme sont généralement

considérés comme bénins et réversibles à l'arrêt du traitement. D'autres effets plus sévères mais plus rares peuvent survenir.

➤ Effets indésirables à « court terme » / fréquents

Les effets indésirables des IPP décrits les plus fréquemment sont les diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales et céphalées. Ils touchent moins de 5% des patients traités par IPP et disparaissent rapidement à l'arrêt du traitement (4).

➤ Effets indésirables à moyen/long terme

- Effet rebond acide

Le rebond acide se définit comme une augmentation de la sécrétion acide à l'arrêt des IPP. Il serait proportionnel à la durée du traitement et à la posologie. Il pourrait apparaître dès quelques semaines d'utilisation et pourrait durer jusque 26 semaines après l'arrêt de l'IPP (5). Cependant, l'effet rebond est contesté de par le fait que les populations étudiées dans la littérature ne sont pas homogènes (5).

- Complications infectieuses digestives

L'acidité gastrique joue un rôle de barrière naturelle à la colonisation bactérienne du tube digestif haut. Les IPP, réduisant l'acidité gastrique, altèrent donc la flore microbienne intestinale. Un traitement par IPP pendant 3 mois consécutifs entraîne une prolifération bactérienne digestive chez 35% des patients par rapport au placebo (6). Le traitement par IPP est un facteur de risque de colite à *Clostridium difficile* (7). Ils augmentent également le risque d'infections intestinales à d'autres bactéries sensibles à l'acidité gastrique (8). De plus, en diminuant la sécrétion acide, la

colonisation bactérienne du tube digestif supérieur prédispose au risque d'infection spontanée du liquide d'ascite chez les patients cirrhotiques (9).

- Complications digestives inflammatoires

Les IPP, et notamment le lansoprazole, sont associés à l'apparition de troubles inflammatoires du tube digestif, notamment de colites microscopiques (10). En pratique, si un IPP est introduit dans les 6 mois qui précèdent une diarrhée chronique avec colite microscopique, il doit être incriminé. L'arrêt de l'IPP permet une amélioration rapide et la guérison de la colite microscopique.

- Complications infectieuses pulmonaires

La diminution d'acidité gastrique induite par les IPP entraîne une colonisation du tractus gastro-intestinal supérieur par des agents pathogènes issus de la cavité oropharyngée. Le risque d'infection pulmonaire est expliqué par un phénomène de translocation bactérienne *via* un mécanisme combinant micro-aspiration de liquide gastrique enrichi en bactéries et altération de la fonctionnalité des leucocytes de l'arbre respiratoire par effet direct des IPP (11).

- Malabsorption et complications métaboliques

- o Calcium

L'association des IPP à un sur-risque de fractures osseuses est discordant dans la littérature. En effet, les IPP pourraient diminuer l'absorption digestive de calcium. Certaines études objectivent un sur-risque fracturaire, notamment dans des populations n'ayant pas de facteur de risque osseux (12). Cependant, d'autres études

ne montrent pas d'associations entre la posologie ou la durée du traitement et le risque de fracture (13).

- Vitamine B12

L'hypochlorhydrie induite par les IPP peut entraîner un déficit en vitamine B12 car elle empêche la dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses, et gêne donc son absorption. Le risque de carence en vitamine B12 est associé à la durée et à la dose du traitement par IPP (14). Il n'existe pas de recommandation concernant le dépistage systématique de la carence en vitamine B12 chez le sujet sous IPP au long cours.

- Magnésium

Une hypomagnésémie peut être retrouvée en cas de prise d'IPP (15). Une vigilance accrue est demandée chez les patients de plus de 65 ans traités au long cours et notamment en cas de co-prescription avec des médicaments hypomagnésémiants (diurétiques, digoxine).

- Complications rénales

- Néphrites interstitielles

Les néphrites interstitielles (NI) sont des atteintes inflammatoires de l'interstitium rénal et des tubules qui entraînent une insuffisance rénale. La grande majorité des NI a une origine médicamenteuse. C'est une complication rare de l'utilisation des IPP (16).

- Complications néoplasiques

Il existe un sur-risque relatif de développer un adénocarcinome gastrique en cas de traitement au long cours par IPP et d'infection par *Helicobacter pylori* (17), si un

traitement antibiotique n'est pas associé. Cependant, il n'existe pas d'association entre traitement par IPP au long cours et cancer gastrique s'il n'y a pas d'infection à *H. pylori* associée.

- Interactions médicamenteuses

Il existe une interaction entre IPP et d'autres médicaments. Les mécanismes sont la modification de l'absorption des médicaments par augmentation du pH intra gastrique ou une interaction avec les cytochromes.

Il existerait une interaction entre les IPP et le clopidogrel aboutissant à une diminution de l'effet antiagrégant, même si les résultats des études sont hétérogènes. Cela pourrait aboutir à une augmentation du risque thrombotique. Ainsi, il est recommandé de respecter un délai de douze heures entre la prise de l'IPP (le matin à jeun) et le clopidogrel (le soir) (18,19).

De façon globale, les données concernant les effets indésirables des IPP sont souvent discordantes, avec des études menées sur des populations très hétérogènes, ce qui rend difficile de conclure de façon définitive sur chaque type d'effet indésirable (4). Cependant, de plus en plus d'études réalisées ont tendance à remettre en question l'innocuité des IPP sur le long terme.

## 5. Indications

**Selon la Haute Autorité de Santé** (HAS, rapport d'évaluation de la commission de transparence en 2020), les IPP en France ont **trois indications principales, telles que définies ci-dessous** :

- (1) Le reflux gastro œsophagien (RGO) et l'œsophagite par reflux :
  - **Traitement symptomatique à court terme du RGO sans œsophagite** (2 à 6 semaines) **ou à long terme** (traitement d'entretien en cas de rechutes précoces ou de rechutes à l'arrêt du traitement),
  - **Traitement de l'œsophagite par RGO (cicatrisation),**
  - **Traitement d'entretien et prévention des récurrences de l'œsophagite par RGO.**

Dans ces indications reconnues par la HAS, les **Autorisations de Mise sur le Marché (AMM)** de chaque spécialité médicamenteuse différencient les doses d'IPP selon la présence ou non d'une œsophagite. Cependant, en pratique courante, une endoscopie, seul examen permettant de confirmer la présence d'une œsophagite, n'est pas systématiquement justifiée ni réalisée. Par conséquent, la commission de transparence de la HAS recommande d'instaurer un traitement par IPP à pleine dose pour une durée maximale de 4 semaines, si l'endoscopie ne peut être réalisée rapidement. Par la suite, si la poursuite du traitement est justifiée, la dose minimale efficace doit être recherchée pour une durée qui doit être la plus courte possible.

- (2) Les lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :
  - **Prévention et traitement des lésions digestives hautes induites par les AINS, chez les sujets à risques :**
    - Patients de plus de 65 ans sous AINS
    - Patients avec antécédents d'ulcère gastroduodéal
    - Patients traités par antiagrégants plaquettaires, anticoagulants ou corticoïdes
  - **Traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS (pour lesquels un traitement par AINS doit être poursuivi)**
  
- (2) L'ulcère gastrique et l'ulcère duodéal :
  - Dans le **traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif sans infection à *Helicobacter pylori***
  - Dans le **traitement d'entretien au long cours de l'ulcère duodéal chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou les patients chez qui l'éradication n'a pas été possible.**
  - Dans le **traitement de l'ulcère gastro duodéal associé à une infection à *Helicobacter pylori*** : l'infection à *Helicobacter pylori* doit être démontrée avant tout traitement d'éradication. Les IPP sont les médicaments de première intention et sont associés à une antibiothérapie.

Toujours selon la HAS, les situations cliniques qui justifient d'un traitement au **long cours** sont très rares :

- Ulcères gastroduodénaux : formes idiopathiques, échec de l'éradication d'*H. pylori*, traitement au long cours par AINS chez les patients à risque de complications digestives hautes.
- Œsophagite de grade C ou D
- RGO non érosif documenté et répondant aux IPP

Dans tous les cas, la prescription d'IPP au long cours **nécessite la réalisation d'une fibroscopie oeso-gastro duodénale** afin de documenter la présence d'une éventuelle œsophagite.

Les IPP n'ont **pas d'indications** dans le soulagement de manifestations extra-digestives isolées pouvant être liées à un RGO. Il n'y a pas d'intérêt à les prescrire dans ces situations hormis en cas de RGO documenté. Ils ne doivent pas être prescrits en traitement d'épreuve ou test thérapeutique. De plus, les IPP ne doivent pas être prescrits dans la dyspepsie fonctionnelle (sauf si un RGO est associé) et dans la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS, antiagrégants/anticoagulants chez des patients non à risques et utilisés dans le cadre d'affections aiguës.

Comme mentionné ci-dessus, les AMM sont différentes en fonction de chaque spécialité d'IPP et en fonction de la dose, ce qui rend complexe la définition des indications précises de chaque IPP en pratique. De plus, la commission de transparence de la HAS précise que les posologies AMM actuelles des IPP dans certaines indications ne sont pas conformes aux recommandations HAS en vigueur.

Enfin, il est à noter que la délivrance des IPP sur prescription médicale ne représente que la partie émergée de l'iceberg. En effet, il est tout à fait possible de délivrer des IPP sans prescription médicale, car cette classe thérapeutique est en vente libre en pharmacie.

## 6. Objectifs

Malgré l'ensemble de ces recommandations, selon la commission de transparence de la HAS, **60% des prescriptions des IPP réalisées en France seraient hors des indications précédemment décrites**. Devant ce chiffre très élevé, nous avons souhaité nous intéresser à ce qui motivait la prescription de cette classe médicamenteuse de façon aussi fréquente, sur des durées aussi prolongées, et en dehors des indications reconnues par les sociétés savantes.

### **Les objectifs de ce travail sont donc de :**

- (i) Colliger les motifs pour lesquels sont prescrits les IPP dans un cabinet de médecine générale,
- (ii) Étudier la proportion de prescription d'IPP ne correspondant pas à une indication telle que définie par la HAS,
- (iii) Comparer les caractéristiques des patients et celles de la prescription d'IPP selon qu'elles correspondent ou non aux indications définies par la HAS.
- (iv) Dans les cas de prescription hors indications, rapporter les arguments motivant cette prescription après étude du dossier et entretien avec le prescripteur,

- (v) Dans les cas de prescription hors indications, rapporter l'attitude adoptée par le pharmacien officinal au moment de délivrance.

## **II. MATÉRIELS ET MÉTHODES**

### **1. Modalités de recrutement des patients**

Les patients ont été inclus après une recherche *via* le logiciel médical du cabinet de médecine générale de Lille-Moulins. Il s'agit de tous les patients ayant consulté entre le 30 juin 2021 et le 1<sup>er</sup> janvier 2022, répondant aux critères d'inclusion suivants :

- Âge supérieur à 18 ans
- Prescription initiale, ou réévaluation et re-prescription, d'un traitement par IPP au moment de la consultation

Pour chaque patient inclus, nous avons recueilli :

- Les données démographiques
- Les antécédents médicaux et pathologies associées
- La spécialité d'IPP prescrite
- Le motif de prescription de l'IPP (si mentionné dans le dossier informatisé)
- La posologie et la durée du traitement
- La spécialité du prescripteur initial
- La notion de réalisation ou non d'une FOGD
- Les traitements associés à la prescription d'IPP

### **2. Motifs de prescriptions et de durées de traitement retenus comme conformes aux recommandations**

Nous avons défini la prescription de l'IPP comme conforme aux indications si elle répondait aux recommandations de la HAS, telles que définies dans l'introduction :

- **Traitement symptomatique à court terme du RGO sans œsophagite** (2 à 6 semaines) **ou à long terme** (traitement d'entretien en cas de rechutes précoces ou de rechutes à l'arrêt du traitement)
- **Traitement de l'œsophagite par RGO (cicatrisation)**
- **Traitement d'entretien et prévention des récurrences de l'œsophagite par RGO**
- **Prévention et le traitement des lésions digestives hautes induites par les AINS, chez les sujets à risques :**
  - Patients de plus de 65 ans sous AINS
  - Patients avec antécédents d'ulcère gastroduodéal
  - Patients traités par antiagrégants plaquettaires, anticoagulants ou corticoïdes
- **Traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS** (patients pour lesquels un traitement par AINS doit être poursuivi)
- **Traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif sans infection à Helicobacter pylori**
- **Traitement d'entretien au long cours de l'ulcère duodéal chez les patients non infectés par Helicobacter pylori ou les patients chez qui l'éradication n'a pas été possible.**
- **Traitement de l'ulcère gastro duodéal associé à une infection à Helicobacter pylori.**

Nous avons défini une prescription d'IPP comme étant au long cours lorsque celle-ci dépassait 6 semaines, comme mentionné dans les recommandations de la HAS (ou 8 semaines pour les patients traités par un ulcère gastrique). En dehors des indications

reconnues par la HAS comme justifiant d'une prescription d'IPP au long cours (telles que définies ci-dessus), toute prescription dépassant 6 semaines était considérée comme hors indication, sauf en cas de mention dans le dossier d'une récurrence des symptômes à l'arrêt du traitement.

3. Modalités de recueil des arguments motivant la prescription des IPP hors indication auprès des médecins généralistes prescripteurs

Pour chaque prescription d'IPP considérée, nous nous sommes entretenus avec le médecin généraliste prescripteur, sous la forme d'un entretien individuel semi-dirigé avec revue systématique des dossiers.

Nous avons abordé avec le praticien la connaissance des indications des IPP telles que reconnues par la HAS et la connaissance des effets indésirables associés à cette classe médicamenteuse. Pour chaque prescription d'IPP, nous sommes revenus sur le prescripteur initial de l'IPP, le motif de prescription initiale, et la durée de prescription du traitement. Le cas échéant, nous avons discuté des arguments ayant motivé la prescription de l'IPP en dehors des indications reconnues par la HAS, ainsi que sur l'éventuel suivi spécifique mis en place.

4. Modalités de recueil de l'attitude adoptée par le pharmacien officinal face à une prescription non conforme aux recommandations

Nous nous sommes entretenus avec les pharmaciens officinaux (8 au total) sous la forme d'entretiens individuels semi-dirigés, dans les pharmacies à proximité du cabinet médical (3 pharmacies officinales concernées). Au cours des entretiens individuels,

nous avons abordé l'attitude adoptée par le pharmacien lorsqu'il reçoit un patient avec une prescription comportant un IPP, notamment :

- La connaissance des indications de prescription des IPP telles que reconnues par la HAS
- Le questionnement sur le prescripteur initial, le motif de prescription initiale et l'historique de la prescription (primo-prescription, renouvellement, durée du traitement)
- Si l'IPP est prescrit au long cours, échange-t-il avec le médecin prescripteur sur les raisons pour lesquelles l'IPP est maintenu ?
- Le refus motivé éventuel de délivrance de l'IPP
- Les stratégies de dé prescription en relation avec le médecin
- La recherche d'effets indésirables survenus chez les patients liés aux IPP.
- Les conseils donnés en officine dans le cas d'IPP délivrés sans ordonnance.

### **III. RÉSULTATS**

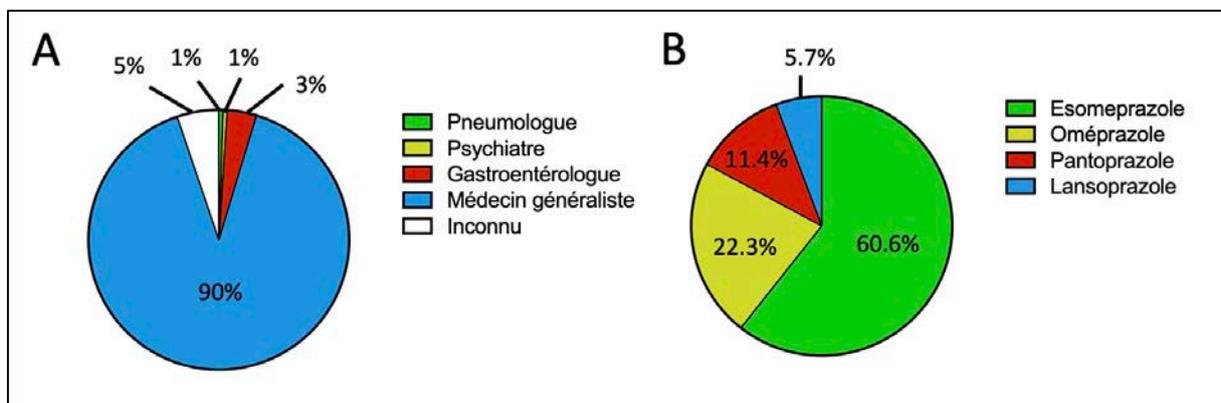
#### **1. Description de la population.**

Après analyse du logiciel médical, nous avons retenu 193 patients sous IPP répondant aux critères d'inclusion. Ils étaient suivis par 6 médecins généralistes différents. Le sex-ratio était équilibré avec un pourcentage de 51% de femmes. L'âge médian était de 51 ans (Q1-Q3 : 38 – 66 ans). La tranche d'âge la plus fréquemment retrouvée parmi les patients sous IPP était celle des 60-69ans, suivie des 40-49 ans.

#### **2. Données quantitatives**

Nous avons tout d'abord souhaité décrire notre population de patients bénéficiant d'un traitement par IPP au cabinet de médecine générale.

**Concernant le prescripteur initial**, dans 90% des cas, les IPP étaient prescrits initialement par le médecin généraliste, et dans 3% des cas par le gastro-entérologue. Un pour cent des médicaments prescrits l'étaient par le pneumologue et 1% par le psychiatre. Dans 5% des cas, après analyse du dossier et entretien avec le médecin généraliste il n'a pas été possible de retrouver le prescripteur initial (Figure 1A). Parmi les **spécialités** d'IPP prescrites, l'Esoméprazole était le plus souvent prescrit (60,6% des prescriptions), suivi de l'Oméprazole (22,3%), du Pantoprazole (11,4%) et du Lansoprazole (5,7%). A noter qu'il n'était pas retrouvé de prescription du Rabéprazole (Figure 1B).



*Figure 1* : Description de la discipline des médecins à l'origine de la prescription initiale d'IPP (A) et spécialités médicamenteuses prescrites (B).

La **durée médiane de prescription** était de 24 semaines (soit 168 jours). Lorsque la durée de prescription était étudiée sous forme de catégories, la catégorie plus fréquente était celle d'une durée de plus de 1 an, correspondant à 32,6% des patients (Figure 2).

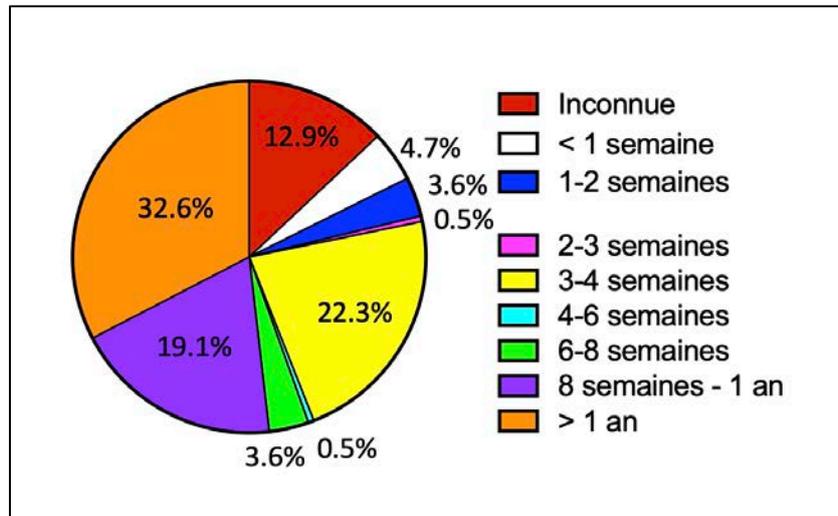
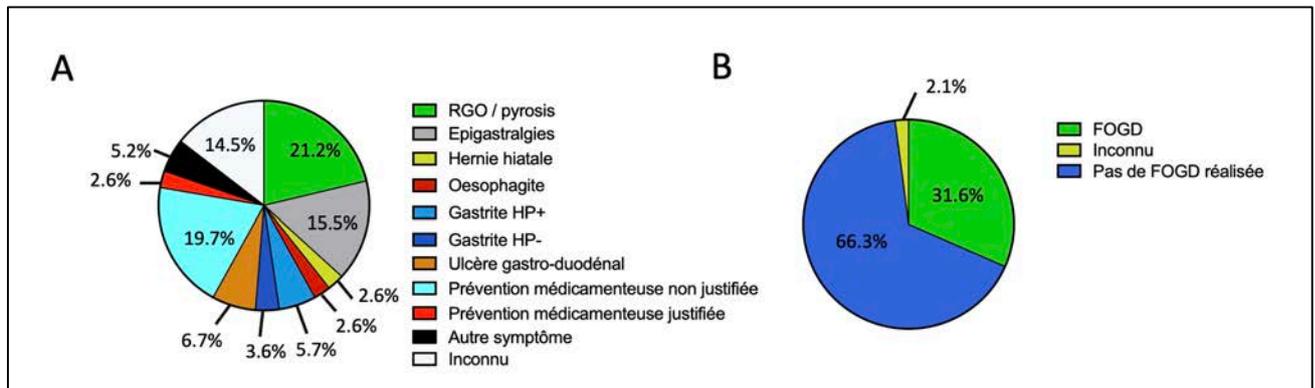


Figure 2 : Répartition des catégories de durée de prescription d'IPP

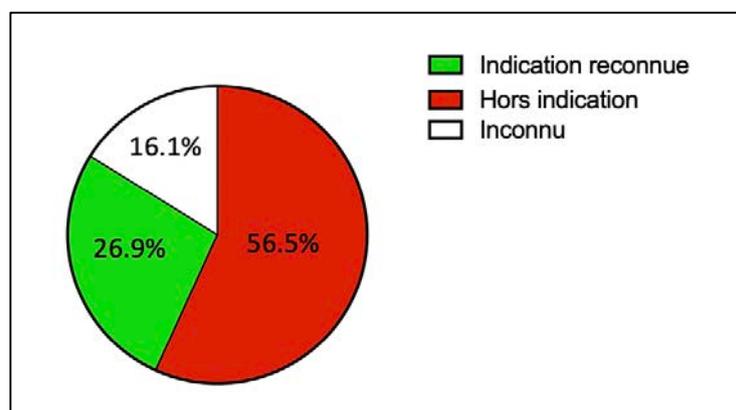
Concernant le **motif de prescription**, dans 21% des cas les IPP étaient prescrits pour un reflux gastro-œsophagien avec description typique, dans 15% des cas pour des épigastralgies, 2,6% dans le cadre d'une hernie hiatale 2,6% pour une œsophagite, 6,7% des cas pour un ulcère gastrique ou duodéal, 5,7% une gastrite à *Helicobacter pylori* et 3,6% des cas une gastrite sans *Helicobacter pylori*. Dans 19,7% des cas ils étaient prescrits en prévention de troubles digestifs d'origine médicamenteuse n'entrant pas dans les indications de la HAS. La prévention d'effets digestifs d'origine médicamenteuse rentrant dans les indications de la HAS concernait 2,6% des prescriptions. Dans 5% des cas, les IPP étaient prescrits pour d'autres symptômes (dyspepsie fonctionnelle) ou en test thérapeutique (toux, douleur trachéale, dysphagie, odynophagie). Dans 14,5% des cas, après recherche dans le logiciel et entretien avec le prescripteur, nous n'avons pas retrouvé d'indication de prescription initiale précise (Figure 3A).

Une **fibroscopie oeso-gastro duodénale** était réalisée dans 31,6% des cas, et non réalisée dans 66,3% des cas. Dans 2,1% des cas, la notion de réalisation ou non d'une FOGD n'a pu être retrouvée dans le dossier (Figure 3B).



*Figure 3 :* Description des motifs pour lesquels les IPP ont été prescrits (A) et du pourcentage de réalisation d'une FOGD (B)

**De façon globale, concernant les indications retenues par la HAS, 56,5% des prescriptions pouvaient être considérées hors indication et 26,9% conformes aux indications. Dans 16,1% des cas, il n'était pas possible de juger de la conformité aux recommandations par manque de données à propos de l'indication ou de la durée de prescription (Figure 4)**



*Figure 4 :* Répartition des prescriptions d'IPP selon leur conformité leurs indications thérapeutiques

3. Analyse comparative des données des patients dont la prescription des IPP relève ou non d'une indication telle que reconnue par la HAS.

Après avoir décrit notre population de patients ayant bénéficié d'une prescription d'IPP lors de la période d'inclusion, nous avons souhaité comparer les caractéristiques de ces patients en fonction de la conformité ou non de la prescription de l'IPP aux indications reconnues par la HAS.

Les patients qui bénéficiaient d'une prescription d'IPP hors indications étaient plus âgés que ceux bénéficiant d'une prescription d'IPP de façon conforme aux indications (53,5 ans vs. 44,8 ans respectivement,  $p = 0,0024$ ). La répartition du sexe des patients n'était pas différente entre les prescriptions hors indications et dans les indications ( $p=0,41$ ). La répartition des spécialités d'IPP n'était pas non plus différente en fonction de leur prescription hors indications ou dans l'indication ( $p = 0,25$ ).

De façon attendue, la répartition des motifs de prescription de l'IPP était différente selon que la prescription était considérée comme hors ou dans les indications ( $p < 0,0001$ ). Le motif de prescription d'IPP le plus fréquemment retrouvé parmi les prescriptions hors indications était la prévention de troubles digestifs lors d'associations médicamenteuses jugées à risque. Pour les prescriptions correspondant aux indications, les motifs les plus fréquents étaient les épigastralgies rentrant dans le cadre nosologique du RGO, les symptômes de RGO typiques, et l'ulcère gastroduodéal ( $p < 0,0001$ ).

De façon attendue également, la durée de prescription des IPP était différente selon qu'ils avaient été prescrits conformément aux indications ou non. La durée médiane de prescription hors indications était de 104 semaines, contre 22 semaines pour les

prescriptions dans les indications ( $p < 0,0001$ ). La catégorie de durée de prescription la plus fréquemment retrouvée hors indications était supérieure à 1 an. La catégorie de durée de prescription la plus fréquemment retrouvée dans les indications était de 3 à 4 semaines.

En revanche, il n'y avait pas de différence en termes de pourcentage de réalisation de FOGD selon que la prescription était reconnue comme dans ou hors des indications (Figure 5).

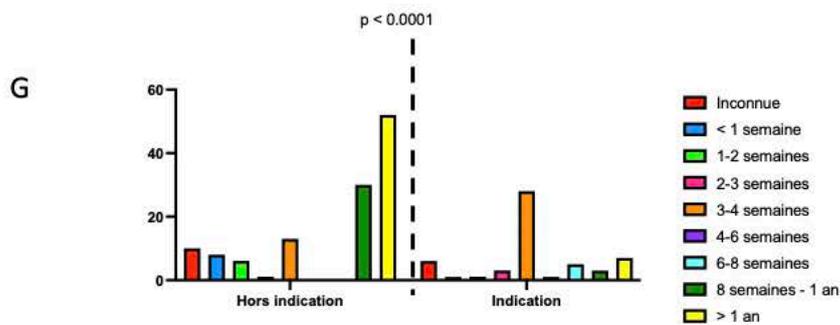
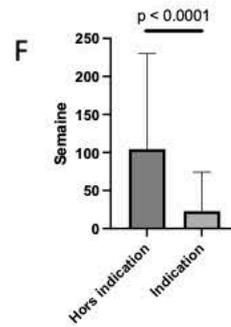
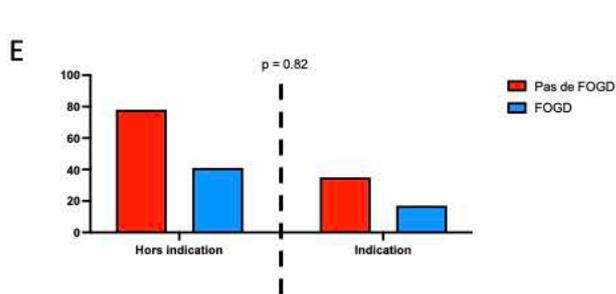
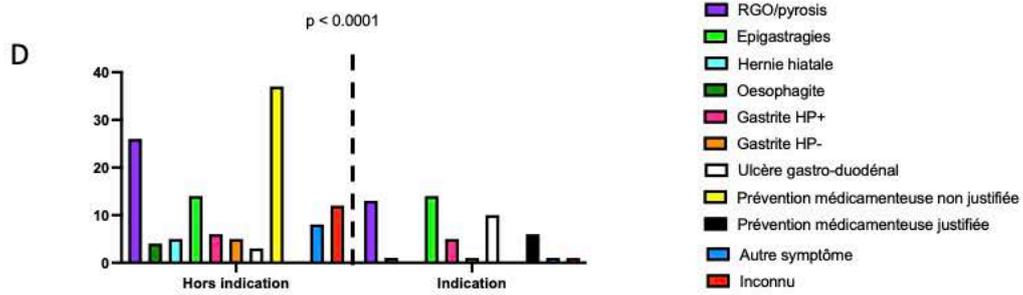
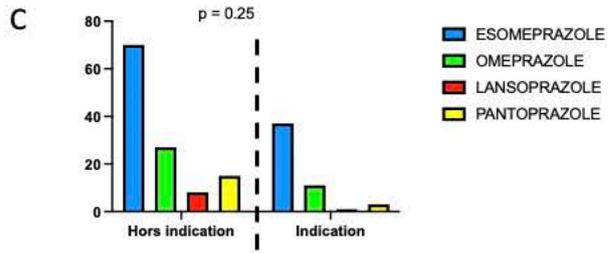
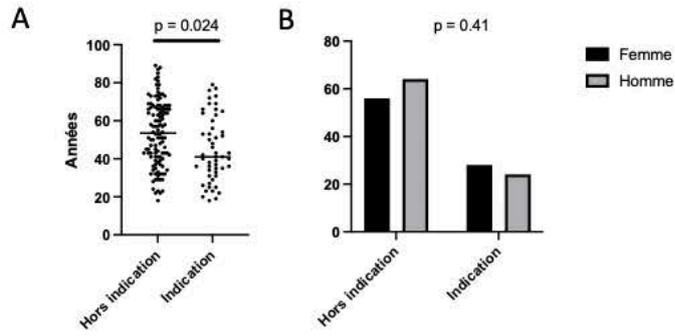


Figure 5 : Comparaison des patients pour lesquels les IPP étaient prescrits hors ou dans les indications reconnues par la HAS. (A) : comparaison de l'âge. (B) : comparaison du sexe. (C) : comparaison de la spécialité d'IPP prescrite. (D) : comparaison de l'indication de prescription d'IPP. (E) : comparaison de la réalisation d'une FOGD. (F) : comparaison de la durée médiane de prescription exprimée en semaines. (G) : comparaison des catégories de durée de prescription.

#### 4. Entretiens avec les médecins généralistes prescripteurs

Après avoir décrit notre population de patients bénéficiant d'un traitement par IPP, et les avoir comparés selon que la prescription correspondait ou non aux indications reconnues par la HAS, nous avons souhaité dialoguer avec les praticiens à l'origine de ces prescriptions.

Nous nous donc sommes entretenus avec 6 médecins généralistes, sous la forme d'entretiens individuels semi-dirigés. Nous sommes revenus avec chacun d'entre eux sur les dossiers des patients inclus dans l'étude. Les questions portaient sur l'identité du prescripteur initial, le motif de la prescription, ainsi que sur les modalités de réévaluation et de poursuite du traitement. Nous avons particulièrement insisté sur les raisons motivant la prescription ou la poursuite d'un traitement par IPP lorsque celui-ci ne rentrait pas dans les indications reconnues par la HAS.

De manière générale, les indications et la durée de prescription des IPP reconnues par la HAS n'étaient pas toujours connues précisément des médecins généralistes interrogés. Le risque d'effets indésirables associés à cette classe médicamenteuse était une notion connue des praticiens, avec toutefois parfois un flou dans la connaissance de la littérature. Aucun médecin prescripteur ne rapportait avoir fait de déclaration d'effets indésirables graves ou inattendus aux instances de pharmacovigilance.

Les médecins généralistes rapportaient être majoritairement à l'origine la prescription initiale des IPP.

Le traitement était parfois prescrit par un gastro-entérologue puis réévalué et à nouveau prescrit par le médecin généraliste si jugé nécessaire.

Si le motif de prescription n'était pas mentionné dans le dossier patient informatisé, il était généralement inconnu du prescripteur.

Concernant le suivi et la réévaluation du traitement, les médecins généralistes reconnaissaient que la poursuite ou non de l'IPP n'était pas abordée au cours de chaque consultation.

Concernant les prescriptions hors indications, la raison principale invoquée par les médecins généralistes était l'obtention d'un **soulagement des symptômes du patient**. Les médecins généralistes expliquaient que les symptômes réapparaissaient à l'arrêt du traitement. Cela entraînait une poursuite du traitement. Les patients étaient alors généralement adressés à un gastro-entérologue pour la réalisation d'une FOGD. Cependant, le rendez-vous de consultation avec le gastro-entérologue n'était pas toujours pris ou honoré par le patient. Parfois, la prescription de l'IPP était poursuivie par le gastro-entérologue même en cas de normalité de la FOGD.

Autre argument avancé devant la poursuite hors indication : le **manque de temps médical**, entraînant une poursuite des traitements au long cours sans réévaluation systématique.

Lorsque les patients avaient plusieurs comorbidités, la consultation traitait des autres problématiques (i.e. diabète, hypertension artérielle, problèmes psycho-sociaux). La révision de l'ordonnance, et donc la question de la poursuite de l'IPP, n'était alors pas forcément abordée prioritairement. Une consultation dédiée à la réévaluation

médicamenteuse pourrait être la solution mais celle-ci n'était pas toujours acceptée ou réalisée par le patient.

Dans d'autres cas, les médecins généralistes estimaient que le moment n'était pas toujours opportun pour aborder le thème. Ainsi l'accentuation de l'éducation thérapeutique du patient pourrait être une solution, mais n'est pas toujours facile à mettre en œuvre car celle-ci est plus chronophage que la simple poursuite d'un traitement. De plus, l'éducation thérapeutique ne montre pas de résultats immédiats.

Dans le cadre de la prévention des troubles digestifs sous AINS, la prescription d'un IPP était motivée par la présence d'antécédents d'épigastalgies, de « sensibilité gastrique » décrite par le patient, mais aussi de ses habitudes, même en l'absence d'indication reconnue. Les médecins interrogés rapportaient également le fait que la prescription hors indication pouvait être faite dans le cadre de favoriser **l'adhésion du patient** au traitement AINS. Dans certains cas, le **patient lui-même** pouvait demander la co-prescription d'un IPP en cas de mise sous AINS, et parfois la pression des patients se faisait forte.

Dans ce cadre de co-prescription avec les AINS même en dehors des indications reconnues, un des autres arguments avancés par les médecins généralistes était **l'aspect médico-légal**. En effet, certains médecins justifiaient leur prescription d'IPP par leur crainte d'avoir leur responsabilité engagée en cas de survenue d'événements indésirables graves liés aux AINS (tels que hémorragies digestives, ulcères perforés) après avoir choisi de ne pas prescrire d'IPP. Dans cet imaginaire médical, on pourrait davantage leur reprocher de (voir les condamner) pour ne pas avoir prescrit l'IPP en cas d'événements sévères, que de l'avoir prescrit même hors indications.

## 5. Entretiens avec pharmaciens officinaux

Nous nous sommes entretenus avec huit pharmaciens officinaux (titulaires et assistants) et nous avons abordé les thèmes décrits précédemment dans la partie « matériels et méthodes ».

Concernant les motifs et les durées de prescriptions des IPP, nous avons constaté que les pharmaciens interrogés ne connaissaient pas toujours précisément les indications de prescription des IPP, et notamment les durées recommandées par la HAS.

De manière unanime, ils nous ont rapporté délivrer des IPP de façon très fréquente souvent sur une durée prolongée.

Concernant les prescripteurs, le prescripteur initial était majoritairement le médecin généraliste, suivi du gastro-entérologue.

Les pharmaciens mentionnaient également de nombreuses ordonnances émanant des services hospitaliers lors de la sortie d'hospitalisation.

Parfois, ils constataient que la prescription initiale d'IPP était effectuée par un pneumologue dans le cadre d'un test thérapeutique en raison de symptômes extra-digestifs pouvant évoquer un RGO (toux par exemple) sans qu'il soit adressé à un gastro-entérologue ; les examens paracliniques pneumologiques étant par ailleurs normaux.

Concernant d'éventuels contacts avec le prescripteur de l'IPP afin d'aborder la pertinence des indications et la durée de traitement, ceux-ci étaient rares. En effet, parmi les pharmaciens interrogés, un seul a rapporté le contact avec le médecin généraliste en vue de déprescrire un IPP, suite à une erreur de posologie du médecin. Les pharmaciens arguaient le manque de temps et la difficulté de joindre les médecins afin de pouvoir s'entretenir avec eux.

Quant à la discussion entre pharmaciens et patients, les pharmaciens interrogés nous ont rapporté que, lorsque la prescription d'IPP était au sein d'une ordonnance poly médicamenteuse, le motif et la durée de prescription de l'IPP n'étaient en général pas abordés avec le patient. Par contre, le dialogue s'instaurait lorsque l'ordonnance ne comportait que l'IPP.

Les pharmaciens constataient que bon nombre de patients banalisaient cette classe médicamenteuse, au point de ne plus savoir pour quel motif l'IPP leur était prescrit. Parfois, l'entretien permettait de mettre en évidence que la prescription hors indication n'apportait pas de bénéfices sur la symptomatologie du patient.

Un pharmacien nous a rapporté une tentative de déprescription, cependant pas très bien acceptée par le patient par crainte d'une majoration des troubles digestifs en cas d'arrêt du traitement.

Aucun refus de délivrance ne nous a été rapporté en cas de prescription hors indications. Les seuls refus concernaient des cas de chevauchements d'ordonnances. Quant à la tolérance et aux effets indésirables des IPP, les pharmaciens rapportaient une bonne tolérance sans effets indésirables particuliers.

Aucune déclaration de pharmacovigilance concernant les IPP n'a été effectuée ni par les pharmaciens (ni par les médecins prescripteurs).

Par ailleurs, les pharmaciens nous ont expliqué être régulièrement amenés à délivrer des IPP sans ordonnance. Sur la période étudiée, 52 boîtes d'IPP sans ordonnance ont été délivrées. Dans ces situations, les IPP étaient conseillés par les pharmaciens en cas de co-délivrance d'AINS sans ordonnance avec antécédent de sensibilité gastrique. Dans ce cas, les conseils donnés portaient sur la prise de l'AINS pendant le repas avec association d'un IPP pendant la durée du traitement. Il était alors

recommandé de consulter le médecin généraliste si d'éventuels symptômes persistaient après une durée de traitement de cinq à sept jours.

Enfin, les pharmaciens étaient également amenés à délivrer des IPP sans ordonnance en cas d'épigastalgies et pyrosis avec essai infructueux d'antiacides. Les patients étaient alors adressés vers leur médecin généraliste à l'issue de la délivrance hors ordonnance de l'IPP (puisque dans ce cas, le conditionnement est réduit à sept ou quatorze unités par boîte).

#### **IV. DISCUSSION**

Notre travail a permis d'étudier la prescription d'IPP chez 193 patients suivis par 6 médecins généralistes différents et délivrés par 8 pharmaciens différents. La prescription d'IPP était considérée comme hors indications (telles que reconnues par la HAS) dans 56.5% des cas. Les motifs de prescription principaux étaient à visée symptomatique, à savoir dans le cadre de symptômes de RGO/pyrosis ou d'épigastalgies. La durée de prescription médiane des IPP était relativement longue, de 24 semaines. La grande majorité des patients n'avait pas bénéficié de la réalisation d'une FOGD, et ce même en cas d'une durée de prescription d'IPP prolongée.

Le taux de prescription des IPP hors indications retrouvé dans notre étude (56%) correspond aux données décrites de la littérature (1). La durée de prescription médiane n'était en revanche pas comparable avec celle décrite dans le rapport de la HAS, à savoir 10 semaines (soit 41 jours) contre 24 semaines dans notre travail. A noter que ces chiffres ne prennent pas en compte les ventes d'IPP sans ordonnance dans les calculs effectués par la HAS concernant la prescription des IPP. Par conséquent, leur utilisation hors indications est très probablement sous-estimée.

Le principal argument avancé par les médecins généralistes pour la prescription hors indication de l'IPP était la **nécessité de soulager les symptômes du patient**.

Le principal argument avancé par les pharmaciens pour la délivrance hors indication de l'IPP était tout d'abord le **respect de la prescription du médecin**. Lors de la délivrance sans ordonnance, c'était dans un but de soulager le patient avec comme conseil de consulter le médecin généraliste au décours du traitement. **Ainsi, de manière unanime, le fait de soulager le patient était la raison prioritaire de la prescription et de la délivrance de l'IPP, même si cela entraînait une prescription hors des indications reconnues par les sociétés savantes. On peut donc considérer que patient est mis au centre de la prise en charge.**

Parmi les autres arguments avancés par les médecins généralistes justifiant la poursuite d'un IPP au long cours, certains médecins pointaient le **manque de temps médical** pour traiter, au cours de la même consultation, l'éventuel problème aigu pour lequel le patient est amené à consulter, ses comorbidités, et la réévaluation de l'ordonnance. Chez les patients ayant de nombreuses pathologies associées, les IPP passent alors au second plan, l'adhésion aux autres traitements considérés comme prioritaires étant mise en avant. De manière globale, cela met en exergue le **manque de disponibilité des médecins généralistes** à cause des soucis de démographie médicale, qui priorisent alors certains aspects de la prise en charge médicale aux dépens d'autres, considérés comme moins urgents, comme la déprescription médicamenteuse. De plus, les IPP gardent une image positive et ne sont pas les premiers médicaments à être remis en question lors de l'analyse de l'ordonnance. On pourrait proposer la mise en place de **consultations dédiées à la révision de**

**l'ordonnance** chez les patients polymédicamentés. Cependant, cela nécessite à la fois du temps médical et l'adhésion du patient, qui n'est pas toujours facile à obtenir.

Par ailleurs, l'un des arguments avancés pour justifier les longues durées de prescription d'IPP était également un souci de démographie médicale, et notamment le **manque d'accès rapide aux gastro-entérologues et à l'endoscopie**. Il était également rapporté le fait que les patients peuvent être réfractaires à l'endoscopie, ce qui pouvait entraîner des prescriptions prolongées sans œsophagite prouvée.

Nous avons constaté qu'il y avait **peu d'échanges** avec les différents médecins, ou entre médecins et pharmaciens, pour discuter des durées et des indications de prescription des IPP. Les pharmaciens arguaient la difficulté matérielle de pouvoir s'entretenir avec le médecin par téléphone. Une meilleure coopération entre le pharmacien et le médecin pourrait être un levier pour permettre une prescription plus raisonnée des IPP, mais celle-ci demande du temps et des outils adaptés. De plus, le patient est au centre de cette interaction et doit accepter les propositions concernant sa prise en charge.

Cette thèse a permis de mettre en exergue la présence d'un certain **flou dans les recommandations de la HAS** à propos des indications des IPP. Il est parfois difficile de trancher à propos de la conformité de chaque prescription d'IPP par rapport aux indications. En effet, dans les recommandations de la HAS, la durée de prescription pour être conforme aux recommandations n'est pas clairement explicitée. La durée initiale maximale recommandée est de 6 semaines (ou 8 semaines dans le cadre d'un

ulcère gastrique). Cependant, il est également mentionné dans les indications que l'IPP peut être utilisé dans le cadre de « la prévention des rechutes au long cours ».

Par conséquent, il est difficile de définir une durée précise rentrant dans le cadre des indications. Dans le cadre de ce travail, nous avons donc décidé de considérer la limite de durée de prescription à 6 semaines (ou 8 semaines dans le cadre d'un ulcère gastrique), sauf si le dossier du patient mentionnait de façon claire une rechute des symptômes lors d'un essai d'arrêt du traitement. Ce flou dans les recommandations pourrait en partie expliquer la mauvaise connaissance des indications de prescription des IPP à la fois par les médecins et par les pharmaciens. Ainsi, si l'on veut de permettre une prescription et une délivrance raisonnée des IPP, il pourrait être souhaitable de clarifier ces recommandations afin qu'elles soient facilement compréhensibles et applicables par l'ensemble des praticiens.

Nous souhaitons également pointer la présence d'un paradoxe à propos de la prescription des IPP. En effet, la HAS et les AMM définissent des indications relativement strictes pour la prescription des IPP. Cependant, ces médicaments sont disponibles en vente libre en pharmacie, donc hors prescription médicale. Ce travail a permis de constater que la **délivrance des IPP sans ordonnance** en pharmacie était loin d'être anecdotique. Il paraît donc nécessaire, en plus de renforcer la connaissance des médecins prescripteurs d'IPP à propos des indications et des risques associés à cette classe médicamenteuse, de s'intéresser à la formation des pharmaciens. S'agissant de médicaments non dépourvus d'effets indésirables, les conseils avisés des pharmaciens officinaux sont dans ce cas d'autant plus souhaitables.

**La prescription et la délivrance de médicaments hors indications ne concernent pas seulement les IPP.** Selon les académies de médecine et de pharmacie (20), la proportion globale des prescription hors AMM sur l'ensemble des prescriptions est de 20%. Elle atteint jusqu'à 80% en pédiatrie hospitalo-universitaire. D'un point de vue législatif, si l'intérêt du patient le recommande, la prescription hors AMM est prévue par le code de la santé publique (article L.5121-12-1 CSP). Cependant, elle doit demeurer exceptionnelle. La dispensation hors AMM par le pharmacien est légale et reste sous la responsabilité de celui-ci. Le médecin doit veiller à noter la mention « hors AMM » sur l'ordonnance et doit informer son patient de la non-conformité de la prescription par rapport à son AMM et de l'absence d'alternative thérapeutique à bénéfice équivalent ainsi que le rapport bénéfice/risque. En pratique, cette mention « hors AMM » n'est pratiquement jamais mentionnée. La prescription hors AMM présente un risque accru et implique une vigilance renforcée lors de l'analyse pharmaceutique. Il est impératif qu'il y ait une communication entre le pharmacien et le médecin afin que le patient puisse bénéficier d'informations non contradictoires.

Notre étude est la première à s'être intéressée aux arguments de prescription hors indication par les médecins généralistes et également aux arguments motivant la délivrance par les pharmaciens officinaux de ces traitements. Nous avons pu recueillir non seulement les données du dossier médical des patients, mais également nous entretenir avec les médecins prescripteurs et les pharmaciens qui délivraient le traitement. Cela permet d'avoir une vision d'ensemble de la chaîne du médicament.

Les entretiens semi-dirigés ont permis aux médecins et aux pharmaciens d'avoir une grande liberté d'expression sur leurs différents arguments. De plus, nous sommes revenus sur chaque dossier médical *via* le logiciel informatique en compagnie des

médecins généralistes interrogés afin de pouvoir potentiellement identifier si des facteurs individuels motivant les prescriptions hors indications existaient.

Nous avons été confrontés à plusieurs problématiques lors de la rédaction de cette thèse. Il s'agit d'un travail rétrospectif, ce qui entraîne par essence des données manquantes. Il a été notamment parfois difficile de retrouver le motif de prescription initiale malgré la recherche dans le dossier médical et l'entretien avec le médecin généraliste prescripteur.

Comme mentionné ci-dessus, il a été également parfois difficile de trancher sur la conformité ou non de la prescription aux indications reconnues par la HAS à cause des données manquantes ou du flou relatif des recommandations.

Il s'agit d'un travail unicentrique. Il est donc possible que notre étude ne reflète pas les habitudes de prescription de l'ensemble des cabinets de médecine générale à l'échelle française.

## **V. CONCLUSION**

Ce travail permet de confirmer que les IPP sont majoritairement prescrits en dehors des recommandations d'indications reconnues par les sociétés savantes. Ces résultats corroborent les chiffres de la HAS qui indique une prescription hors indications de 60%.

Nous avons mis en évidence que le patient occupe une place centrale dans la prise de décision de prescription. L'objectif principal étant de protéger et de le soulager.

Nous avons également constaté que les recommandations actuelles sont encore trop floues. Les professionnels de santé interrogés sont unanimes quant à la nécessité

d'une clarification sur le sujet (études, nouvelles conférences de consensus, harmonisation avec les sociétés savantes et référentiels).

Les professionnels de santé que nous avons interrogés sont conscients de l'enjeu de santé publique qui découle de cette problématique que des médicaments présentés initialement comme dénués de toute toxicité semblent finalement posséder des effets indésirables notamment sur le long terme.

Ce travail permet de proposer quelques leviers qui permettant de tendre vers une prescription plus raisonnée de cette classe médicamenteuse :

- L'éducation thérapeutique du patient, afin de le sensibiliser à la question des IPP et à la réévaluation médicamenteuse, pourrait constituer une partie de solution, même si celle-ci demande du temps et la mise en place de consultations dédiées.
- Une réévaluation plus fréquente des indications de prescription, de la posologie et de la durée de chaque molécule avec révision large de l'ordonnance devrait être systématiques. Il s'agit d'une partie du travail médical chronophage, mais capitale.
- La coordination des différents professionnels de santé est essentielle. Une harmonisation des pratiques entre les professionnels de santé hospitaliers et de ville, ainsi qu'entre les médecins prescripteurs et les pharmaciens officinaux, doit être renforcée.
- Le pharmacien pourrait tenir une place centrale grâce aux conseils dispensés aux comptoirs. Il pourrait également éditer des guides de bonnes pratiques et le dispenser aux patients. L'affichage de dépliants et d'affiches dans les cabinets médicaux et pharmacies, dans le but de sensibiliser à la sur-

prescription et à l'existence d'effets indésirables sur le long terme, pourrait également être une piste d'amélioration.

- Les pouvoirs publics pourraient également jouer un rôle grâce aux campagnes publicitaires (de manière similaire à celles réalisées pour les antibiotiques). Cependant, elles nous semblent difficilement réalisables devant le lobbying pharmaceutique et les enjeux financiers.
- La réalisation d'études avec de hauts niveaux de preuves et sans conflits d'intérêt pourrait aider à clarifier les effets indésirables associés aux IPP, et potentiellement à faire diminuer leur prescription hors indications.
- Enfin, les sociétés savantes ont également leur rôle à jouer avec l'édition de recommandations claires et harmonisées, simplifiant la compréhension à la fois par le patient, le médecin et le pharmacien.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence. Rapport d'évaluation des inhibiteurs de la pompe à protons : HAS; 2021.
2. Gilles Macaigne. Gilles Macaigne. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons : mythes et réalités. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 2021;28(8):974-985.
3. Lachaux A, Caron N. Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP), inducteurs et cofacteurs d'allergie. *Rev Fr Allergol*. oct 2018;58(6):450-1.
4. O. Reinberg. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : peut être pas si inoffensifs que cela. *Rev Med Suisse* 2015; 11 : 1665 - 71.
5. Hunfeld NGM, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors: SYSTEMATIC REVIEW: REBOUND ACID HYPERSECRETION AFTER PROTON PUMP INHIBITORS. *Aliment Pharmacol Ther*. 6 déc 2006;25(1):39-46.
6. Theisen J. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest Surg*. févr 2000;4(1):50-4.
7. Dial S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *Can Med Assoc J*. 26 sept 2006;175(7):745-8.
8. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic Review of the Risk of Enteric Infection in Patients Taking Acid Suppression. *Am J Gastroenterol*. sept 2007;102(9):2047-56.
9. Ratelle M, Perreault S, Villeneuve JP, Tremblay L. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients with Ascites. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(6):330-4.
10. Beaugerie L, Pardi DS. Review article: drug-induced microscopic colitis - proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther*. août 2005;22(4):277-84.
11. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J*. 22 févr 2011;183(3):310-9.
12. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton Pump Inhibitors and Risk of Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Am J Gastroenterol*. juill 2011;106(7):1209-18.
13. 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*. 1 mai 2011;9(3):257-67.
14. Schenk, Kuipers, Klinkenberg-Knol, Bloemena, Sandell, Nelis, et al. Atrophic gastritis during long-term omeprazole therapy affects serum vitamin B<sub>12</sub> levels: ATROPHIC GASTRITIS, OMEPRAZOLE AND B12 LEVELS. *Aliment Pharmacol Ther*. oct 1999;13(10):1343-6.
15. 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*. 9 août 2015;37(7):1237-41.
16. Ray S, Delaney M, Muller AF. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. 2010;341:4.
17. Rodriguez LAG, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of

oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut*. 1 nov 2006;55(11):1538-44.

18. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *The Lancet*. sept 2009;374(9694):989-97.

19. Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, Plitt AE, Lutgen S. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus* [Internet]. 18 janv 2021 [cité 21 mars 2022]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/50133-adverse-effects-associated-with-proton-pump-inhibitor-use>

20. Bouvenot G, Juillet Y, Saint-Pierre A, Serre MP. Les Prescriptions médicamenteuses hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France. Une clarification est indispensable. *Bull Académie Natl Médecine*. nov 2018;202(8-9):1749-82.

**AUTEUR : Nom : LELONG**

**Prénom : Fabien**

**Date de soutenance : 22 juin 2023**

**Titre de la thèse : « Quels sont les arguments motivant la prescription en médecine générale et la délivrance en pharmacie officinale des inhibiteurs de la pompe à protons hors indications ? »**

**Thèse - Médecine - Lille « 2023 »**

**Cadre de classement : Médecine Générale**

**DES + FST/option : Médecine Générale**

**Mots-clés : Prescription, délivrance, bon usage du médicament, inhibiteurs pompe à protons**

**Résumé : Introduction** : Les IPP sont une classe de médicaments indiqués dans le reflux gastro-œsophagien et l'œsophagite par reflux, l'ulcère gastrique et/ou duodéal, et dans la prévention et le traitement des lésions digestives hautes induites par les AINS chez les sujets à risque. Leur consommation en France est croissante. D'après la Haute Autorité de Santé (HAS), les IPP sont prescrits hors des indications reconnues dans 60% des cas. **Objectif** : Nous avons souhaité comprendre quels étaient les arguments motivant la prescription des IPP en médecine générale et leur délivrance en pharmacie officinale hors des indications de la HAS. **Matériel et méthodes** : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. Nous avons recueilli l'ensemble des prescriptions d'IPP via une recherche sur le logiciel d'un cabinet de médecine générale, et nous nous sommes entretenus avec les médecins généralistes prescripteurs. Chaque prescription a été analysée de telle sorte à déterminer si elle correspondait aux indications de la HAS. Des entretiens avec les pharmaciens alentour ont également été réalisés pour comprendre la conduite qui était adoptée face à une prescription d'IPP notamment hors indications. **Résultats** : Nous avons mis en évidence que 56.5% des prescriptions d'IPP ne correspondaient pas aux indications recommandées par la HAS. Les médecins généralistes justifiaient ces prescriptions hors indication par leur volonté de voir les symptômes des patients soulagés et un manque de temps pour réviser l'ordonnance de façon systématique. Les pharmaciens mettaient en avant le respect de la prescription du médecin. **Conclusion** : La volonté de soulager le patient occupe une place centrale dans la décision de prescription hors indication. Il paraît nécessaire d'harmoniser les recommandations.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Dominique DEPLANQUE**

**Assesseurs : Dr Nassir MESSAADI**

**Directeur de thèse : Dr Wassil MESSAADI**