Université de Lille Faculté de Pharmacie de Lille

Année Universitaire 2020/2021

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

POUR LE DIPLOME UNIVERSITAIRE EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Soutenu publiquement le 27 Octobre 2021

Par M. RAMANANTSOA Andritiana

Evaluation des prescriptions au long cours des inhibiteurs de pompe à protons : exemple a l'établissement public de santé mentale des Flandres

---

Membres du jury :

Président : GRESSIER Bernard, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie, Lille – Centre Hospitalier d'Armentières

Directeur de mémoire : SIMON Nicolas, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie – Centre Hospitalier Universitaire, Lille

Membre extérieure : SCHLEMMER Catherine, Docteur en pharmacie, EPSM des Flandres

Faculté de Pharmacie

de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 🖷 : 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective :	Régis BORDET
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN

Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur GRESSIER. Je suis honoré de vous avoir comme Président de jury. Vos cours de pharmacologie depuis l'ile Maurice m'ont permis de connaitre la base de ma formation pharmaceutique. Je vous remercie également de vos conseils sur les livres auxquels je me suis procuré sans attendre durant ma quatrième année.

A Monsieur le Professeur Nicolas SIMON. Je vous remercie beaucoup pour votre considération durant la composition de mon mémoire et de votre disponibilité. J'ai énormément appris de votre rigueur et j'en garde une expérience indéniable pour la suite de mon parcours.

A Mesdames Catherine SCHLEMMER et Anne GHEYSEN, pharmaciennes à l'EPSM des Flandres. Merci de votre accueil chaleureux à la pharmacie durant mon stage hospitalier en cinquième année. Vous m'avez sensibilisé sur le sujet des IPP, qui m'a permis de rédiger ce mémoire.

Merci à ma famille de m'avoir toujours soutenu durant mon parcours. Merci à toi Manantsoa pour avoir été à mes côtés depuis mon arrivée en France. Tu m'as toujours remotivé quand j'en avais besoin.

Université de Lille

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE

DIPLOME UNIVERSITAIRE EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année Universitaire 2020/2021

RAMANANTSOA

Andritiana

Evaluation des prescriptions au long cours des inhibiteurs de pompe à protons : l'exemple a l'établissement public de santé mentale des Flandres

---

Mots-clés : Inhibiteur de pompe à protons, recommandations, pharmacovigilance, mésusage, dosage, durée, suivi, accompagnement, deprescription

---

Résumé :

Les IPP sont des médicaments de première intention utilisés dans le traitement des syndromes peptiques comme le reflux gastroœsophagien et l'ulcère gastroduodénal, du à leur efficacité.

Leur utilisation au long cours peut être responsable d'apparition d'effets indésirables potentiels comme les infections gastro-intestinales.

L'étude sur les prescriptions des IPP à l'EPSM des Flandres a mis en évidence que la durée de traitement est le paramètre le moins respecté par rapport aux recommandations. En outre, lorsque le dosage de l'IPP n'est pas respecté par rapport aux recommandations, il s'accompagne plus souvent d'un non-respect de la durée.

Un usage au long cours des IPP nécessite une évaluation de la balance bénéfice/risque, et un suivi du patient. La deprescription reste une solution en accompagnement des régimes hygiéno-diététiques.

Membres du jury :

Président : GRESSIER Bernard, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie, Lille – Centre Hospitalier d'Armentières

Directeur de mémoire : SIMON Nicolas, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie – Centre Hospitalier Universitaire, Lille

Membre extérieure : SCHLEMMER Catherine, Docteur en pharmacie, EPSM des Flandres

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 21

I. GENERALITES SUR LE BON USAGE DES IPP 22

I.1 RAPPELS SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DES SYNDROMES PEPTIQUES ET LES PATHOLOGIES APPARENTEES 22

I.1.1 Le reflux gastroœsophagien (RGO) *22*

I.1.2 L'œsophagite *22*

I.1.3 L'ulcère gastroduodénal *23*

I.2 SPECIALITES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES EN FRANCE 24

I.3 LE MECANISME D'ACTION DES IPP, ET LES RECOMMANDATIONS DE BON USAGE 25

I.3.1 Mécanisme d'action principal des IPP *25*

I.3.2 La pharmacocinétique des IPP *26*

I.3.3 Indications, posologie, dosage, et durée recommandés des AMM *27*

I.3.4 Bon usage des IPP et modalités de prise *31*

I.4 LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET LES EFFETS INDESIRABLES DES IPP 31

I.4.1 Les interactions médicamenteuses *31*

I.4.2 Les effets indésirables courants *33*

II. LE MESUSAGE DES IPP 34

II.1 LES CHIFFRES SUR LA PRESCRIPTION AU LONG COURS 34

II.2 LES EFFETS INDESIRABLES AU LONG COURS 35

II.2.1 Les effets indésirables digestifs *35*

II.2.2 Les effets indésirables extra-digestifs *36*

II.3 LA BALANCE BENEFICES/RISQUES D'UNE PRESCRIPTION AU LONG COURS 38

III. PRESENTATION DE L'ETUDE DES PRESCRIPTIONS A L'EPSM DES FLANDRES 41

III.1 DESCRIPTION DE L'ETUDE SUR LES IPP 41

III.2 MATERIEL ET METHODES 42

III.2.1 Matériel *42*

III.2.2 Méthodes *42*

III.2.3 Descriptif des données *43*

III.3 RESULTATS 44

III.3.1 Description de la population étudiée *44*

III.3.2 Analyse des données *45*

III.3.3 Existence d'au moins une inadéquation *47*

III.3.4 Liens entre dosage, posologie et durée *48*

III.3.5 Analyse spécifique sur les dépassements de durée de traitement 48
III.4 DISCUSSION 49
III.4.1 Discussion sur les résultats de l'étude.....49
III.4.2 La vigilance des effets indésirables sur la santé mentale 50
III.4.3 Le suivi et l'éducation thérapeutique du patient.....51
III.4.4 Proposition d'un schéma de deprescription des IPP.....52
III.4.5 Régime hygiéno-diététique.....54
III.5 LIMITES 54

CONCLUSION 56

ANNEXES 57

BIBLIOGRAPHIE.....59

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP : antiagrégant plaquettaire
ADN : acide désoxyribonucléique
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AOD : Anticoagulant oral direct
ATCD : Antécédent
AVK : Anti vitamine K
COMPASS : Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies
CT : Commission de Transparence
CYP : Cytochrome P450
DCI : Dénomination commune internationale
DSS : Direction de la Sécurité Sociale
EPSM : Établissement public de santé mentale
Gél : Gélule
GIP : Groupe d'intérêt public
HAS : Haute Autorité de la Santé
HP : *Helicobacter pylori*
IM : Interaction médicamenteuse
IMC : Indice de masse corporelle
IPP : Inhibiteur de la pompe à protons
Mg : Milligrammes
NIA : Néphrite interstitielle aiguë
NICE : National Institute for Health and Care Excellence
NR : Non remboursé
OR: Odds ratio
PNNS : Plan National Nutrition Santé
PTH : Parathormone
RHD : Régime hygiéno-diététique
RGO: Reflux gastroœsophagien
SMR : Service médical rendu
SNDS : Système National des données de Santé
TRPM : Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M
TTT : Traitement
UGD: Ulcère gastroduodénal

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : LES CINQ INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS DISPONIBLES EN FRANCE [5] CP : COMPRIMES, GEL : GELULES ; NR : NON REMBOURSE 24
TABLEAU 2 : ÉQUIVALENCE DES DOSAGES DES IPP 25
TABLEAU 3 : PRINCIPALES CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES DES IPP [4] 26
TABLEAU 4 : LES INDICATIONS DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS [5] 28
TABLEAU 5 : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DES IPP [10] 32
TABLEAU 6 : STATISTIQUES DESCRIPTIVES DE L'AGE ET DE LA DUREE 44
TABLEAU 7 : RESULTAT DES FIBROSCOPIES SELON LEURS INDICATIONS 45
TABLEAU 8 : PROPORTION DES PATIENTS SELON LE NOMBRE D'INADEQUATION 46
TABLEAU 9 : EFFECTIF DES PATIENTS AYANT UN PARAMETRE INADEQUAT SELON LEUR INDICATION 46
TABLEAU 10: TABLEAU CROISE ENTRE LA PRESENCE D'AU MOINS UN TRAITEMENT AINS-AVK-AAP-AOD-CORTICOÏDES ET LA PRESENCE D'AU MOINS UNE INADEQUATION 47
TABLEAU 11 : TABLEAU CROISE ENTRE LE RESPECT DU DOSAGE ET LE RESPECT DE LA POSOLOGIE 48
TABLEAU 12 : COMPARAISON DE L'AGE DU GROUPE DUREE DEPASSEE ET LE GROUPE DUREE RESPECTEE 48
TABLEAU 13 : TABLEAU CROISE ENTRE LA PRESENCE D'AU MOINS UN TRAITEMENT AINS-AVK-AAP-AOD-CORTICOÏDES ET LE DEPASSEMENT DE LA DUREE 49

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : SCHEMA DE LA REGULATION DE LA SECRETION DE L'ACIDE GASTRIQUE PAR LES IPP [4] 25
FIGURE 2 : MECANISMES IMPLIQUES DANS L'APPARITION DU CANCER GASTRIQUE [6] 36
FIGURE 3 : MECANISMES IMPLIQUES DANS LE RISQUE OSSEUX DES IPP [29] 37
FIGURE 4 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LES INDICATIONS RECOMMANDEES 44
FIGURE 5 : PROPORTIONS DE PRESCRIPTIONS ADEQUATES 47
FIGURE 6 : SCHEMA DE DEPRESCRIPTION DE L'IPP (TIRE DE LA FIGURE 1 DE L'ARTICLE « DEPRESCRIRE LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS » [46]) 53

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : INDICATIONS PEDIATRIQUES DES IPP (HAS, FICHE SIGNALETIQUE DES IPP PAR INDICATIONS CHEZ L'ENFANT ET LE NOURRISSONS ET NIVEAUX DE SMR EMIS PAR LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, 2020.) 57
ANNEXE 2 : TABLEAU DES FREQUENCES DES EFFETS INDESIRABLES DES IPP [5,10]..... 58

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) appartiennent aux classes des médicaments les plus prescrites en ville et à l'hôpital dans le domaine de la gastroentérologie depuis 1989. En France, on estime aujourd'hui à 16 millions de patients prenant un IPP avec une progression du volume de consommation durant les 5 dernières années.

Ils ont été considérés depuis longtemps comme dépourvus de toxicité à cause de leur spécificité d'action au niveau des pompes gastriques. Les IPP sont connus aujourd'hui comme responsables d'effets indésirables digestifs et extra digestifs, dus à leur mésusage provenant d'une utilisation au long cours, ou à un dosage inapproprié. Leurs effets indésirables rares mais plus sévères, posent actuellement un problème de santé publique au niveau des patients plus exposés à cette classe de médicament.

L'objectif principal de ce travail est de mettre en évidence le mésusage des IPP chez l'adulte à travers une évaluation à un instant donné dans un établissement public de santé mentale, et par conséquent faire une synthèse des leviers sur lesquels nous pourrions nous appuyer pour limiter efficacement ce phénomène qui devient un problème de santé publique, tout en considérant la balance bénéfice/risque du traitement en question.

Dans un premier temps, nous parlerons de l'ensemble des indications de traitement par IPP dans le contexte de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) ou des recommandations médicales en vigueur. Puis, nous aborderons les conditions de bon usage et de leurs effets indésirables courants. Ensuite, nous nous intéresserons au mésusage des IPP avec les points de pharmacovigilance et les effets indésirables au long cours.

Puis, nous présenterons l'évaluation qui a été effectuée à la demande du pharmacien hospitalier de l'établissement public de santé mentale (EPSM) des Flandres, sur les prescriptions des IPP suite aux rappels de pharmacovigilance. Enfin, nous analyserons les solutions thérapeutiques adaptées pour faire face à ce mésusage et proposer des conduites à tenir appropriées pour maintenir la balance bénéfices/risques en faveur des patients.

I. Généralités sur le bon usage des IPP

I.1 Rappels sur la physiopathologie des syndromes peptiques et les pathologies apparentées

Différentes pathologies gastriques peuvent conduire à un traitement par IPP. Nous citerons les plus fréquentes dans ce paragraphe.

I.1.1 Le reflux gastroœsophagien (RGO)

Le RGO est un phénomène défini par la remontée du contenu gastrique acide au niveau de l'œsophage. Il devient alors pathologique quand il est responsable de symptômes gênants ou de complications [1]. Sa pérennisation favorise la survenue d'œsophagite. Les lésions et les symptômes sont corrélés à la présence anormale d'acide chlorhydrique au niveau œsophagien. Le RGO est d'origine fonctionnelle et multifactorielle. Chez l'enfant, il est très fréquent et se traduit par des régurgitations isolées, qui disparaissent après l'âge de un an. Les facteurs de risque du RGO sont nombreux [2] :

- la posture (décubitus, antéflexion),
- l'alimentation riche en graisse, les épices, l'alcool, le café, les boissons gazeuses,
- le tabagisme,
- la grossesse, principalement au 3ème trimestre,
- certains médicaments ayant des effets anticholinergiques comme la théophylline, les inhibiteurs calciques, les benzodiazépines, les antihistaminiques…

I.1.2 L'œsophagite

L'œsophagite est définie par l'état inflammatoire de la muqueuse œsophagienne allant du simple érythème à des lésions ulcérées. C'est la principale conséquence du RGO. Quand l'œsophagite est secondaire au RGO, elle est dite « peptique » puisque liée à l'agression chimique de la pepsine gastrique. Chez l'enfant, les œsophagites sont majoritairement causées par des reflux.

La classification de Los Angeles utilise un système de 4 grades pour l'évaluation endoscopique de l'œsophagite par reflux [3] :

- Grade A : 1 ou plusieurs cassures muqueuses ne dépassant pas 5 mm, dont aucune ne s'étend entre les sommets des plis muqueux,
- Grade B : 1 ou plusieurs cassures muqueuses de plus de 5 mm de long, dont aucune ne s'étend entre les sommets de 2 plis muqueux,
- Grade C : déchirures muqueuses qui s'étendent entre les sommets de 2 plis muqueux ou plus, mais qui concernent moins de 75 % de la circonférence de l'œsophage,
- Grade D : ruptures de la muqueuse qui concernent au moins 75 % de la circonférence de l'œsophage.

I.1.3 **L’ulcère gastroduodénal**

L’ulcère gastroduodénal est défini par la perte de substance plus ou moins profonde de la muqueuse duodénale ou gastrique, après attaque de la couche protectrice par le suc gastrique aboutissant à une lésion de la paroi.

Les causes et les facteurs de risque de cette maladie sont notamment, mais non exhaustivement [2] :

- le portage chronique d’*Helicobacter pylori*,
- les facteurs iatrogènes comme la prise d’anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d’acide acétylsalicylique,
- une hypersécrétion acide induite par la gastrine secrétée par une tumeur pancréatique ou duodénale (gastrinome, syndrome de Zollinger-Ellison),
- les ulcères de stress métabolique (exemple en réanimation),
- le tabagisme actif.

I.2 Spécialités pharmaceutiques disponibles en France

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des principes actifs inhibant la pompe responsable de la sécrétion des protons par les cellules pariétales de l'estomac [4]. Ils ont donc pour objectif thérapeutique de réduire l'acidité intra-gastrique. Ils sont prescrits dans divers états pathologiques comme le reflux gastroœsophagien ou les ulcères gastriques ou duodénaux.
L'omeprazole est le premier médicament ayant obtenu une AMM en 1987. Puis 4 autres principes actifs sont arrivés sur le marché : l'esoméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, et le rabéprazole.

Les IPP restent donc aujourd'hui les médicaments de première intention dans le traitement des troubles gastriques comme les œsophagites liées à un reflux gastroœsophagien ou les ulcères gastroduodénaux. Tous les IPP princeps commercialisés en France (tableau 1) disposent de médicaments génériques.

Tableau 1 : Les cinq inhibiteurs de la pompe à protons disponibles en France [5]

Cp : comprimés, gél : gélules ; NR : non remboursé

DCI	Nom commercial	Dosage (mg)	Forme galénique
Esomeprazole	Inexium®, Nexium control® nr	10-20-40	Cp et gél gastrorésistants, poudre pur suspension buvable, Poudre pour solution injectable/perfusion
Omeprazole	Mopral®, Zoltum®, Mopralpro® nr	10-20-40	Gél gastrorésistant
Pantoprazole	Eupantol®, Inipomp®, Ipraalox® nr, Inipepsia® retiré en 2019, Pantoloc® retiré en 2018	20-40	Cp et gél gastrorésistants, Poudre pour solution injectable intraveineuse
Lansoprazole	Lanzor®, Ogast®, Ogastoro®	15-30	Gél gastrorésistant, cp orodispersible
Rabéprazole	Pariet®	10-20	Cp gastrorésistant

Si les IPP ont des efficacités cliniques jugées équivalentes, il est nécessaire d'être vigilant à la prescription d'une dose équivalente, notamment lors d'un relais de prescription. Les équivalences de doses sont affichées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Équivalence des dosages des IPP

DCI	Demi-dose (mg)	Pleine-dose (mg)
Esoméprazole	20	40
Oméprazole	10	20
Pantoprazole	20	40
Lansoprazole	15	30
Rabéprazole	10	20

I.3 Le mécanisme d'action des IPP, et les recommandations de bon usage

I.3.1 Mécanisme d'action principal des IPP

Les IPP sont des inhibiteurs spécifiques, irréversibles et dose-dépendants de la pompe à protons H^+/K^+ ATPase entraînant ainsi un arrêt de la production d'acide chlorhydrique dans la lumière stomacale et par conséquent une augmentation du pH gastrique [4].

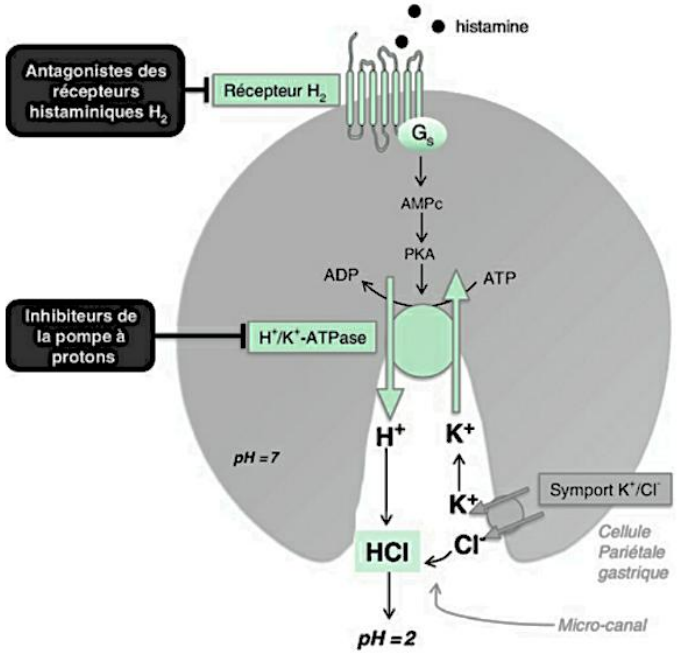

Figure 1 : Schéma de la régulation de la sécrétion de l'acide gastrique par les IPP [4]

Les IPP vont agir dans le micro-canal de la cellule pariétale gastrique dont le pH acide est

environ de 2. Les substrats ainsi ionisés vont se lier de façon covalente avec le groupement thiol (-SH) des cystéines de la sous unité α de la pompe H^+/K^+ ATPase. Le complexe formé rend la pompe inactive, et elle est inhibée de manière irréversible.
La reprise de l'activité sécrétrice de la pompe nécessite alors la synthèse de nouvelles pompes à protons. Étant donné que la demi-vie de renouvellement des pompes est de l'ordre de 18 à 24 heures, une prise unique quotidienne d'IPP permet une inhibition de 24 heures de la sécrétion de protons [6].

On notera la sélectivité par rapport aux autres pompes H^+/K^+ ATPase présentes dans le rein et dans le colon, à cause de la biotransformation locale des IPP à pH acide au niveau des cellules pariétales gastriques.

I.3.2 **La pharmacocinétique des IPP**

Les IPP sont administrés sous la forme gastro-résistante soit sous forme de gélules ou de comprimés. Ils sont activés en milieu acide au niveau gastrique. Cependant dans ces conditions, leur concentration serait trop faible pour inhiber efficacement la pompe à protons. Ils seront alors absorbés au niveau intestinal sous forme non ionisée [4].

Ils diffusent ainsi au niveau systémique et seront transformés de manière sélective au niveau du micro-canal des cellules pariétales gastriques. La forme active des IPP est par conséquent en concentration élevée à proximité de la pompe H^+/K^+ ATPase.

Tableau 3 : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des IPP [4]

Étape pharmacocinétique	Données
Absorption	Intestinale en 3 à 6 heures
Biodisponibilité	40-70%
Liaison aux protéines plasmatiques	Très forte 95%
Passage de la barrière hémato-encéphalique	Faible
Métabolisme	Hépatique Cytochrome P450 2C19 +++ Cytochrome P450 3A4
Elimination	Urinaire 80% sauf le lansoprazole qui est biliaire et rénale
Délai d'action	Quelques heures à quelques jours
Demi-vie	Environ 1 à 2 heures
Durée d'action	24 heures

I.3.3 **Indications, posologie, dosage, et durée recommandés des AMM**

Les indications des IPP sont la prise en charge préventive ou curative de l'œsophagite, du reflux gastroœsophagien ou des ulcères gastriques [5]. La dose administrée est dépendante de la situation thérapeutique considérée. La durée d'un traitement par un IPP ne devrait pas dépasser 4 à 8 semaines en général, sauf dans certains cas comme le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison ou les traitements d'entretien et de récidives. Un traitement symptomatique de RGO sans œsophagite sera aussi habituellement de 4 semaines à demi-dose 1 fois/jour. Le tableau 4 recense les indications des IPP.

<u>Tableau 4</u> : Les indications des inhibiteurs de la pompe à protons [5]

DCI	Indications	Dosage	Posologie	Durée
Esoméprazole	Traitement symptomatique du RGO	20 mg (demi-dose)	1 fois/jour	4 semaines
	Traitement de l'œsophagite érosive par reflux	40 mg (pleine-dose)	1 fois/jour	4 semaines
	Traitement d'entretien et prévention des récidives après cicatrisation d'une œsophagite par RGO	20 mg (demi-dose)	1 fois/jour	Traitement d'entretien
	Eradication d'HP avec antibiothérapie (amoxicilline 1 g + clarithromycine 500 mg)	20 mg (demi-dose)	2 fois/jour	7 jours
	Traitement du syndrome de Zollinger Ellison	40 mg (pleine-dose)	2 fois/jour initialement	Aussi longtemps que nécessaire selon les résultats cliniques (80-160 mg/jour)
Lansoprazole	Traitement symptomatique du RGO	15 mg (demi-dose)	1 fois/jour	4 semaines
	Traitement de l'ulcère duodénal	30 mg (pleine-dose)	1 fois/jour	2 semaines (2 semaines supplémentaires en cas de non cicatrisation)
	Traitement de l'ulcère gastrique et des ulcères induits par les AINS	30 mg (pleine-dose)	1 fois/jour	4 semaines (4 semaines supplémentaires en cas de non cicatrisation)
	Prévention de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique chez des patients à risque (+ de 65 ans ou avec un ATCD d'ulcère gastrique ou duodénal) nécessitant un traitement prolongé par AINS	15 mg (demi-dose)	1 fois/jour	A ajuster individuellement selon les résultats cliniques (30 mg/jour possible)
	Traitement de l'œsophagite par reflux	30 mg (pleine-dose)	1 fois/jour	4 semaines
	Eradication d'HP avec antibiothérapie (250-500 mg clarithromycine + 1 g amoxicilline ou 400-500 mg Métronidazole)	30 mg (pleine-dose)	2 fois/jour	7-14 jours
	Traitement du syndrome Zollinger Ellison	30 mg (pleine-dose)	2 fois/jour (60 mg journalière initialement)	Aussi longtemps que nécessaire (jusqu'à 180 mg/jour)
Pantoprazole	Traitement symptomatique du RGO	20 mg (demi-dose)	1 fois/jour	4 semaines

DCI	Indications	Dosage	Posologie	Durée
	Traitement de l'œsophagite par RGO	40 mg (pleine-dose)	1 fois/jour (dose pouvant être doublée)	4 semaines (4 semaines supplémentaires en cas de non cicatrisation)
	Traitement d'entretien et prévention des récidives des œsophagites par RGO	20-40 mg	1 fois/jour	A long terme, après cicatrisation 20 mg/jour est recommandé
	Traitement de l'ulcère duodénal	40 mg (pleine-dose)	1 fois/jour (dose pouvant être doublée)	2 semaines (2 semaines supplémentaires en cas de non cicatrisation)
	Traitement de l'ulcère gastrique	40 mg (pleine-dose)	1 fois/jour (dose pouvant être doublée)	4 semaines (4 semaines supplémentaires en cas de non cicatrisation)
	Prévention d'ulcères gastroduodénaux induits par les AINS chez les patients à risque	20 mg (demi-dose)	1 fois/jour	Jusqu'à la fin du traitement AINS
	Eradication d'HP avec Antibiothérapie (1 g amoxicilline 2 fois/jour + 500 mg clarithromycine 2fois/jour, ou 400-500 mg métronidazole 2fois/jour +250 mg - 500 mg clarithromycine 2 fois/jour)	40 mg (pleine-dose)	2 fois/jour	7-14 jours
	Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques	40 mg (pleine-dose)	2 fois/jour	Aussi longtemps que nécessaire selon les résultats cliniques (jusqu'à 160 mg/jour)
Oméprazole	Traitement symptomatique du RGO	20 mg (demi-dose)	1 fois/jour	4 semaines
	Traitement de l'œsophagite par reflux	10 mg, 20 mg si œsophagite sévère	1 fois/jour	4 semaines (4 semaines supplémentaires en cas de non cicatrisation)
	Traitement des ulcères duodénaux	20 mg (pleine-dose)	1fois/jour	2 semaines (2 semaines supplémentaires en cas de non cicatrisation)
	Traitement des ulcères gastriques	20 mg (pleine-dose)	1 fois/jour	4-8 semaines
	Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS	20 mg (pleine-dose)	1 fois/jour	Jusqu'à la fin du traitement AINS
	Eradication d'HP avec antibiothérapie (250-500 mg clarithromycine 2 fois/jour + 1 g amoxicilline 2 fois/jour	20 mg (pleine-dose)	2 fois/jour	7 jours

DCI	Indications	Dosage	Posologie	Durée
	ou 400-500 mg métronidazole) Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison	 20 mg (pleine-dose)	 3 fois/jour (60 mg journalière initialement)	 Aussi longtemps que nécessaire selon les résultats cliniques (jusqu'à 120 mg/jour)
Rabéprazole	Traitement symptomatique du RGO	10 ou 20 mg	1 fois/jour	4 semaines
	Traitement de l'œsophagite par reflux	20 mg (pleine-dose)	1 fois/jour	4-8 semaines
	Traitement des ulcères duodénaux	20 mg (pleine-dose)	1 fois/jour	2-4 semaines
	Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'AINS	20 mg (pleine-dose)	1 fois/jour	4-8 semaines
	Eradication d'HP avec antibiothérapie (250-500 mg clarithromycine 2 fois/jour + 1g amoxicilline 2 fois/jour ou 400-500 mg Métronidazole) Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison	20 mg (pleine-dose) 20 mg (pleine-dose)	2 fois/jour 2 fois/jour (60 mg/jour initialement)	7 jours -14 jours Aussi longtemps que nécessaire selon les résultats cliniques (jusqu'à 180 mg/jour)

Pour la population pédiatrique, l'oméprazole et l'ésoméprazole ont une AMM chez l'enfant à partir de 1 an, et le pantoprazole à partir de 12 ans. Aucun IPP n'a l'AMM pour chez l'enfant de moins de 1 an [7]. Ces indications sont entre autres l'œsophagite par reflux, l'éradication de *Helicobacter pylori*, le traitement symptomatique du RGO. Un tableau résume les indications pédiatriques en annexe 1 (Fiche signalétique des IPP par indications chez l'enfant et le nourrissons et niveaux de SMR émis par la Commission de la Transparence, 2020).

On notera aussi que chez le nourrisson, il est indispensable de différencier entre le RGO physiologique et le RGO symptomatique. En effet, les régurgitations sont fréquentes (50% avant l'âge de 3 mois, 67% à 4 mois), moins acides chez l'adulte, dont on observe une amélioration vers 12-18 mois [8]. Les IPP n'ont alors aucune indication et il faut à priori rassurer les parents dans un premier temps.

I.3.4 **Bon usage des IPP et modalités de prise**

La prise d'un IPP se fait à raison d'une à deux fois par jour à avaler avec un demi-verre d'eau à distance des repas. La prise peut se faire durant la journée sans besoin de spécification d'une prise le soir. Au contraire, des données récentes semblent plutôt en faveur d'une efficacité supérieure lors de la prise matinale, 30 minutes avant le petit-déjeuner [9]. Du point de vue pharmacocinétique, la prise le soir ne présente aucun intérêt sachant que son délai d'action est de 24 heures. Toutefois, il peut s'agir d'un moyen de réduire des interactions au niveau de l'absorption pour certains principes actifs.

Comme la majorité des formes galéniques des IPP seront en gélules gastrorésistants, il ne faut pas écraser ni croquer ni mâcher la gélule. En cas de problème de déglutition, il sera possible d'ouvrir les gélules, et à avaler le contenu avec un demi-verre d'eau, mais les granulés gastrorésistants contenus dans les gélules, ne pourront pas être mâchés. Pour le lansoprazole en comprimé orodispersible, il est possible de déliter les comprimés dans l'eau avant d'avaler le contenu du verre. Pour les cas plus compliqués, on utilisera une sonde gastrique.

I.4 Les interactions médicamenteuses et les effets indésirables des IPP

I.4.1 **Les interactions médicamenteuses**

Les interactions médicamenteuses des IPP sont principalement de deux types. Ils vont soit modifier l'absorption des autres médicaments à cause de l'augmentation du pH intra-gastrique, soit toucher le métabolisme de ces médicaments par l'intermédiaire des cytochromes P450 –CYP– (les CYP2C19 en majorité et 3A4 métabolisent les IPP, tableau 3

ci-dessus). On aura donc une diminution des concentrations plasmatiques des métabolites actifs ou une diminution de leurs concentrations.

Tableau 5 : Interactions médicamenteuses des IPP [10]

Types de mécanisme		Médicaments en interaction	Classification de l'interaction médicamenteuse
Diminution de l'absorption du médicament		antifongiques azolés : posaconazole, itraconazole-kétoconazole	à prendre en compte
		Inhibiteurs de protéase: atazanavir, indinavir, nelfinavir	association déconseillée, et contre-indication pour le nelfinavir
Interaction avec les cytochromes P450	**Augmentation des concentrations plasmatiques**	Mycophénolate mofétil	à prendre en compte
		Clopidogrel	non spécifié
		L-thyroxine	non spécifié
	Diminution des concentrations plasmatiques	Diazépam, phénytoïne, citalopram	non spécifié
		Imipramine, clomipramine	non spécifié
		Méthotrexate	Association déconseillée à des doses > 20 mg par semaine de méthotrexate à prendre en compte si dose inférieure
		Warfarine	non spécifié

On notera donc qu'on a 2 associations déconseillées avec les IPP dont une avec le méthotrexate à des doses supérieures à 20 mg, et une autre en cas de traitement antiviral avec un inhibiteur de protéase tel que l'atazanavir. Uniquement pour le nelfinavir qui est non commercialisé en France, on aura une contre-indication avec les IPP.

Dans ces conditions pour le méthotrexate, la conduite à tenir serait un arrêt provisoire de l'IPP pendant la période de forte dose de méthotrexate. L'IPP pourra être repris en cas d'ajustement inférieur à 20 mg de la dose de méthotrexate et selon les réponses cliniques [10].

Pour l'atazanavir, l'IPP est responsable d'une diminution de 75% des taux plasmatiques de d'atazanavir en cas d'association par exemple de l'oméprazole et l'atazanavir. Cette association est fortement déconseillée. Si l'association est jugée indispensable, une augmentation de l'atazanavir à 400 mg par jour avec des doses de 100 mg sera nécessaire sans dépasser 20 mg d'oméprazole (donc un IPP à demi-dose). Néanmoins, il est à noter

que même en cas d'augmentation de 400 mg d'atazanavir, l'exposition à l'atazanavir serait diminuée de 30% à cause de l'association avec l'oméprazole [10].

I.4.2 **Les effets indésirables courants**

Dans cette sous-partie, nous aborderons seulement des effets indésirables connus pour un usage à court ou moyen terme des IPP dans le respect des indications.

Les effets indésirables classiques des IPP sont les céphalées, diarrhées, nausées et vomissements, et douleurs abdominales (fréquence c.f. annexe 2). Ils sont facilement contrôlés et restent sans gravité. A l'arrêt du traitement, ces effets indésirables disparaissent [11].

Par ailleurs, le principal effet indésirable notable des IPP décrit dans plusieurs articles, reste l'effet rebond d'acidité suite à l'arrêt brutal du traitement. Il se produit plus ou moins à moyen terme et peut conduire à un effet de dépendance à l'IPP en question [12]. Un essai randomisé réalisé en 2009 contre placebo chez 120 volontaires sains asymptomatiques montre l'existence de cet effet rebond après un traitement de 8 semaines par esoméprazole à la dose de 40 mg/jour [13]. En effet, les résultats ont montré que 44% des sujets ayant pris le traitement présentent l'effet rebond, contre 10% dans le groupe témoins [13].
Cependant, cet essai a été effectué sur des volontaires sains asymptomatiques. En tout état de cause, on retiendra ici qu'on devra éviter à tout prix un traitement par IPP sans pathologie et symptômes justifiés afin d'éviter ce risque d'effet rebond.

A travers cette première partie, on retiendra donc que l'utilisation d'un IPP sera généralement de 4 à 8 semaines, dans le contexte des indications pour lesquels ils ont été mis sur le marché. Il est important de respecter le dosage avec la durée de traitement selon la pathologie en question. Une prise unique journalière est largement suffisante dans la majorité des cas sauf pour le traitement pour l'éradication de *Helicobacter pylori* et le syndrome de Zollinger-Ellison. Les IPP sont en général bien tolérés lors d'un usage conforme aux recommandations. Ils présentent des effets indésirables bénins, mais aussi des effets indésirables liés au mésusage, ce que nous allons maintenant aborder, ainsi que les conséquences, dans la deuxième partie.

II. Le mésusage des IPP

II.1 Les chiffres sur la prescription au long cours

Selon l'étude observationnelle de l'utilisation des IPP en France en 2015 à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS), 15,8 millions de patients ont pris un IPP sur prescription médicale soit un quart de la population française [7]. Entre 2010 et 2015, les ventes d'IPP ont augmenté d'environ 27%, passant de 67 millions de boîtes vendues en 2010 à plus de 85 millions en 2015 (source Octave – ANSM). Parmi ces 15,8 millions, 7,8 millions étaient des utilisateurs incidents (c'est-à-dire qu'ils n'avaient pas consommé d'IPP dans l'année précédente), soit la moitié.

Une utilisation au long cours d'un IPP peut être définie à partir d'une durée de traitement initial dépassant les 6 mois soit 24 semaines environ [7].

Patients incidents

Durant la période étudiée, les DCI les plus utilisés restent l'oméprazole représentant pour 44% des délivrances, l'esoméprazole pour 30%, et le pantoprazole pour 14%. La durée moyenne du traitement initial était de 41 jours pour l'ensemble des utilisateurs incidents, et 65 jours chez les plus de 65 ans. La durée de traitement par IPP s'est prolongée au-delà de 6 mois pour près de 310 000 utilisateurs incidents, soit 4%. Cette proportion atteignait 10% chez les plus de 65 ans. [14]

Plus de la moitié (54%) des utilisateurs incidents adultes initiaient un IPP en prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS. Parmi eux dans plus de 90% des cas, l'initiation de l'IPP avec l'AINS était concomitante, suggérant un traitement à visée préventive, et dans 80% des cas aucun facteur de risque justifiant l'utilisation systématique d'un IPP en association avec un AINS (âge supérieur à 65 ans, ou traitement concomitant par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant, ou corticoïde à usage systémique) n'était retrouvé [7].

Pour 32% (soit 2,4 millions) des utilisateurs incidents, l'indication du traitement par IPP ne pouvait être déterminée à partir des informations disponibles dans le SNDS. Une proportion importante de ces patients a probablement été traitée dans le cadre d'un RGO [8]. Toutefois, dans ce sous-groupe, seuls 8% des patients âgés de plus de 65 ans avaient bénéficié d'une endoscopie digestive haute, pourtant recommandée avant l'instauration du traitement par IPP dans la prise en charge du RGO chez les sujets âgés.

II.2 Les effets indésirables au long cours

II.2.1 Les effets indésirables digestifs

Risque d'infections gastriques

Les IPP sont responsables de l'altération digestive au niveau de la flore intestinale. L'acidité gastrique joue le rôle de barrière à la colonisation bactérienne.

Un pH < 4 pendant 15 minutes est bactéricide. L'administration d'un IPP pendant trois mois consécutifs entraine une prolifération bactérienne digestive chez 35% des patients par rapport aux contrôles sous placebo [15]. Des études rétrospectives montrent aussi qu'un traitement par un IPP était un facteur de risque de colite à *Clostridium difficile,* et facteur de risque significatif d'infection à *Clostridium difficile* [16]. Par ailleurs, *Salmonella* et *Campylobacter* font aussi partie des infections bactériennes potentielles liées à la diminution de l'acidité gastrique [17].

Une étude italienne publiée en 2010 a montré une pullulation bactérienne chronique de l'intestin grêle chez des patients ayant un RGO traités au long cours par IPP *versus* des patients ayant un syndrome de l'intestin irritable (OR 3,14 ; IC 95 % : 2,06-4,80) et des sujets sains (OR 16 ; IC 95 % : 4,80-53) [18]. Ce risque était plus élevé au cours des traitements par IPP de plus de 12 mois.

Les problèmes de malabsorption

Les trois éléments les plus touchés sont le magnésium, la vitamine B12 et le fer.

Le magnésium est absorbé au niveau intestinal soit par un transport actif soit par voie passive. Le transport actif du magnésium se fait par les récepteurs de la mélastine TRPM6 et TRPM7 des canaux protéiques. L'excrétion du magnésium est rénale. La cause de l'hypomagnésémie est bien une altération de l'absorption intestinale active [19]. Néanmoins, l'absorption passive n'est pas touchée. Deux hypothèses pourraient expliquer ce phénomène. La modification du pH intestinal par les IPP affecterait la mélastine ou le canal en question. Et enfin, ce serait la réaction aux IPP chez certains sujets qui présentent une mutation génétique du canal TRPM6 les rendant plus sensibles à cet effet indésirable [20]. Concernant l'hypomagnésémie, une méta-analyse de 2015 incluant 9 études observationnelles déduisait un effet modéré des IPP avec un risque relatif à 1,43 [21].

La vitamine B12 avec le folate, sont nécessaires à la formation et la maturation des globules rouges, la synthèse de l'ADN et à la fonction nerveuse. Elle a besoin d'être liée au facteur intrinsèque secrété par les cellules gastriques. Sans le facteur intrinsèque, la vitamine B12 est catabolisée par les bactéries, dont la pullulation est favorisée par l'achlorhydrie [6]. Un essai cas témoin américain publié en 2013 avait conclu une augmentation modérée du

risque de carence en vitamine B12 en cas de prise d'IPP prolongée supérieure à deux ans avec un odds ratio à 1,65 (1,58-1,73) et un effet dose [22]. Les anti-H2 sont eux aussi associés à cette carence.

Pour le fer, l'acidité gastrique permet la réduction du fer ferrique en fer ferreux soluble et absorbable. Elle dissocie le fer des complexes alimentaires afin de permettre son absorption. Des cas rapportés évoquent une inhibition compétitive de l'absorption du fer lors de la prise d'IPP [23]. Un premier essai de cas-témoins a montré qu'en cas de prise continue d'IPP de plus de un an et de prise intermittente d'IPP, les odds ratio associés à la carence martiale étaient de 3,6 et 1,5 [24]. Dans une autre étude cas-témoins qui excluait les patients à risque de carence martiale, on avait des résultats similaires avec un risque de carence martiale dont l'odds ratio est 2,5 [25].

Risque de cancer gastrique

Une infection par *Helicobacter pylori* et un traitement au long cours par un IPP augmentent le risque relatif de développement d'un adénocarcinome gastrique [26]. Les IPP induisent une hypergastrinémie puis une hyperplasie des cellules entérochromaffines.

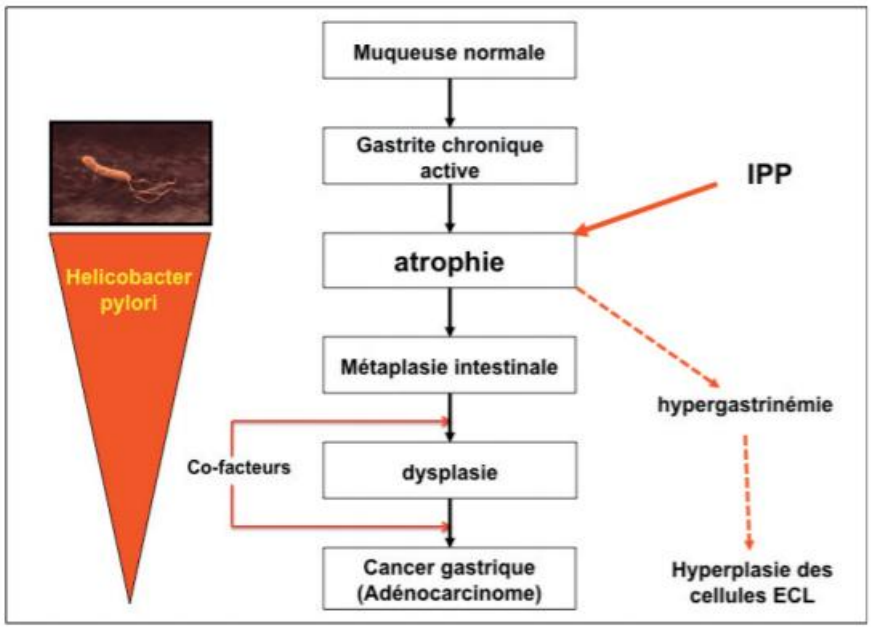

Figure 2 : Mécanismes impliqués dans l'apparition du cancer gastrique [6]

II.2.2 Les effets indésirables extra-digestifs

Risque osseux

Concernant le risque osseux, les IPP ont fait l'objet de plusieurs études mais qui restent discordantes. Certaines montrent un sur-risque de fractures en cas de traitement par les IPP, d'autres concluent à une non association [6]. Dans une méta-analyse, 3 études cas-

contrôles et 3 études de cohorte, les patients traités par IPP au long cours présentaient une augmentation de risque de fracture du col du fémur à 31% (OR 1,31 ; IC 95% : 1,11-1,54) et de fracture vertébrale de 56% (OR 1,56 ; IC 95% : 1,31-1,85) [27]. En revanche, dans une autre méta-analyse avec 4 études de cohortes et 6 de cas-contrôles, on ne retrouvait pas une association entre le risque de fracture osseuse et durée de traitement ainsi que la dose de l'IPP en question [28].

Les mécanismes impliqués dans le risque osseux sont citées dans la figure ci-dessous.

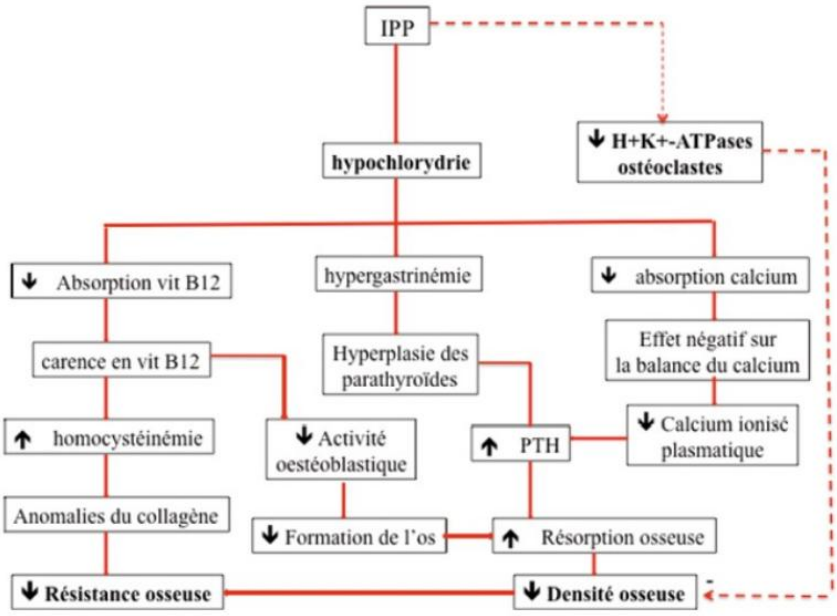

Figure 3 : Mécanismes impliqués dans le risque osseux des IPP [29]

A ce jour, le lien de causalité avérée sur le risque de fracture osseux et l'utilisation des IPP au long cours ne peut être affirmé [46]. Des méta analyses montraient des résultats d'augmentation modérée de risque de fractures sous IPP autour de 1,25, mais sur la durée d'exposition, ce risque disparaissait en cas d'usage chronique des IPP [30].

Néphrite interstitielle aiguë et insuffisance rénale chronique

La néphrite interstitielle aiguë (NIA) est le point de départ des effets indésirables dus aux IPP sur le plan rénal. C'est une atteinte inflammatoire de l'interstitium rénal et des tubules, liée à un mécanisme d'hypersensibilité à médiation humorale ou cellulaire, induite par un médicament dans 60% des cas [6]. Elle peut donc évoluer vers une insuffisance rénale chronique. La NIA induite concerne principalement les sujets âgés (63-89 ans) polymédiqués présentant des comorbidités et les femmes [31].

Une méta-analyse en 2017 de 5 études confirmait une augmentation modérée du risque d'insuffisance rénale chronique (1,3 fois) chez les personnes sous IPP, mais ce risque n'était pas observé chez les patients sous anti-H2 [32].

Infections pulmonaires

Le niveau bas d'acide chlorhydrique induit par les IPP provoque la colonisation du tractus gastro-intestinal supérieur avec les agents pathogènes venant de la cavité oro-pharyngée. Les micro-inhalations de liquide gastrique enrichi en bactéries pourraient donc être l'explication des infections pulmonaires communautaires.

Une méta-analyse en 2015 a montré un sur-risque de 27% de pneumopathie communautaire ou nosocomiale sous IPP (OR 1,27 ; IC 95% ; 1,11-1,46) dont un sur-risque de 52% pour les doses élevées d'IPP [33]. Cependant, le risque était maximal pour un traitement de moins de 7 jours, qui a aussi été retrouvé chez la population pédiatrique [34].

Démence et troubles psychiatriques

Les IPP passent la barrière hémato-méningée, et bloquent les pompes à protons des cellules micro gliales cérébrales. Ces cellules ont pour fonction de détruire les plaques de protéine amyloïde β [6]. On sait pourtant que le principal facteur de la maladie d'Alzheimer et de la démence en général, est l'accumulation de cette protéine amyloïde β en plaques séniles [35].

Par ailleurs, on ne peut conclure aujourd'hui un lien de causalité entre la prise d'IPP et l'apparition de la démence car les études faites à ce jour présentent des biais méthodologiques. Une étude cohorte prospective incluant des patients de plus de 65 ans suivis sur 7 ans, a même conclu que la prise d'IPP n'était pas associée au risque de démence même en cas de fortes doses [36].

II.3 La balance bénéfices/risques d'une prescription au long cours

Une réévaluation du service médical rendu des IPP était faite suite à la saisine de la commission de la transparence (CT) en 2019. Elle a eu pour but de voir pour chaque indication le SMR, la place des IPP dans la stratégie thérapeutique et si les pratiques peuvent être améliorées en utilisant pour les différentes situations cliniques des doses plus basses possibles et des traitements courts [37].

La CT a estimé que les IPP gardaient une place majeure dans leurs indications AMM, avec un rapport efficacité/effets indésirables qui reste important. En référence aux résultats de l'étude de tolérance COMPASS, elle souligne que le principal risque sur une utilisation au long cours des IPP reste la survenue d'infections intestinales [37].

La prescription au long cours ne peut être faite qu'après une réévaluation de son efficacité, et de son intérêt pour le patient.

Ainsi, pour chaque situation :

- **Dans le traitement symptomatique du RGO**

On doit d'abord rechercher les symptômes évocateurs d'un RGO comme le pyrosis, les brûlures gastriques et postprandiales, régurgitations acides. Le traitement doit être limité à 4 semaines en complément de régime hygiéno-diététique. Poursuivre le traitement à plus de 4 semaines nécessite une réévaluation au cas par cas en prenant compte des risques de polymédication, les interactions médicamenteuses, la tolérance et l'efficacité au long cours. Si la poursuite du traitement est justifiée, la dose minimale efficace (i.e. demi-dose), doit être recherchée et pour la durée la plus courte possible. Selon les recommandations de la CT, seuls le RGO avec une œsophagite de grade C ou D selon la classification endoscopique de Los Angeles, œsophage de Barrett, RGO non érosif documenté et répondant aux IPP peuvent justifier l'utilisation au long cours des IPP [37, 38,39].

- **UGD sans infection à *Helicobacter pylori***

Le traitement se fait avec un IPP ou un anti-H2 prescrit à pleine dose pendant une durée de 4 semaines. Pour les ulcères gastriques, la durée du traitement initial de 4 à 8 semaines peut être prolongée s'il existe des facteurs retardant la cicatrisation, comme la taille de l'ulcère. Le traitement au long cours réduit la fréquence des récidives, des complications hémorragiques et des perforations [37, 39,40].

- **UGD associés à une infection à *Helicobacter pylori***

Le diagnostic d'UGD doit être confirmé par endoscopie et la prise en charge dépend de la présence ou non d'une infection à *H. pylori.* On commence par un IPP associé à une antibiothérapie justifiée par un antibiogramme de la culture des biopsies gastriques. L'éradication doit être contrôlée au moins 4 semaines après l'arrêt de l'antibiothérapie et 2 semaines après l'arrêt de l'IPP. Selon les recommandations européennes récentes du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) mises à jour en 2019, les IPP sont les médicaments de première intention. Les antagonistes des récepteurs H2 sont recommandés en cas d'échec du traitement par IPP [37,41].

Il est à noter que le taux de guérison à 4 semaines sous IPP est plus élevé que sous anti-H2 et ils sont moins efficaces que les IPP dans l'éradication d'*H. pylori*.

- **Usage hors AMM en cardiologie chez l'adulte pour prévenir les complications digestives hautes des antiagrégants plaquettaires et des anticoagulants oraux**.

La CT considère que cet usage n'est pas justifié chez les patients à bas risque. Chez les patients à haut risque de complications digestives (antécédents d'UGD, d'hémorragies

et/ou de perforations digestives), des données complémentaires sont nécessaires sachant qu'un bénéfice semble probable [37].

- **Prévention des lésions induites par les AINS**

L'utilisation de l'IPP ne se justifie que dans les situations ou l'âge du patient est supérieur ou égal à 65 ans, un antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal, et l'association à un antiagrégant plaquettaire (acide acétylsalicylique, clopidogrel) et/ou corticoïde et/ou anticoagulant [37,39].

- **Syndrome de Zollinger-Ellison**

En première intention, on utilisera les IPP par voie orale ou IV. Ce syndrome fait partie de l'un des rare cas de l'usage au long cours [37,42].

A travers cette deuxième partie, nous pouvons retenir que les IPP présentent de nombreux effets indésirables au long cours qui ne sont pas à négliger. Le plus important à souligner serait les infections gastro-intestinales provoquées par l'altération de la flore intestinale due aux effets au long cours des IPP ainsi que les risques carentiels. L'analyse de la balance bénéfice/risque doit primer avant l'instauration d'un traitement au long cours. Nous allons maintenant essayer d'illustrer le mésusage des IPP à travers une étude qui a été menée à l'EPSM des Flandres.

III. Présentation de l'étude des prescriptions à l'EPSM des Flandres

III.1 Description de l'étude sur les IPP

L'étude a été effectuée lors de l'année universitaire 2018-2019 en cinquième année officine, durant un de mes stages hospitaliers à la pharmacie hospitalière de l'établissement publique de santé mentale des Flandres (EPSM). Elle s'est faite sous la supervision des pharmaciennes qui m'ont confié la mission d'évaluer les prescriptions d'IPP faites au sein de l'établissement, suite aux rappels de pharmacovigilance sur les IPP.

L'étude couvre 7 unités de soins:

- L'unité « Boréale » sur Cappelle la Grande, avec des praticiens généralistes attachés,
- « Le nombre d'or » sur Cappelle la Grande, avec un praticien hospitalier généraliste,
- La « clinique psychiatrique de Rosendael », avec des praticiens généralistes attachés,
- « La Tonnelle » sur Dunkerque, avec un praticien hospitalier généraliste,
- Les unités « P4 et G4 », avec un praticien généraliste attaché,
- Le « G5 et la Clairière », avec un praticien hospitalier généraliste,
- Les unités « G2 et G3 » sur Bailleul avec un praticien hospitalier généraliste.

Chacune de ces unités accueille des patients adultes de tout âge, pour des durées d'hospitalisation allant de quelques jours à plusieurs années.
Dans l'application de la psychiatrie « sectorielle » qui est organisée à partir d'un territoire et non des pathologies, on observe diverses pathologies dans ces unités (schizophrénie, dépression, troubles bipolaires…). La typologie des affections psychiatriques ne diffère donc pas selon les unités observées.

L'EPSM de Bailleul fait partie de la direction commune entre l'EPSM des Flandres et de Lille Métropole, qui s'étendent de Dunkerque au sud de la métropole Lilloise. Elle comporte 15 secteurs psychiatriques adultes.

L'objectif de l'étude est avant tout de mettre en évidence les inadéquations entre les paramètres recommandés (dosage, posologie et durée) et d'essayer d'en identifier les facteurs.

III.2 **Matériel et méthodes**

III.2.1 **Matériel**

Les données ont été extraites du logiciel de prescription « Cariatides » (développé par GIP Symaris, Rouffach, France) à l'EPSM et les informations supplémentaires données par les médecins généralistes responsables de chaque unité. Pour certaines unités, l'historique des dossiers du patient a pu être adressé grâce à l'externe en médecine. Les infirmiers de service nous transmettaient par ailleurs les copies des ordonnances du médecin.
L'extraction et l'analyse des données ont été réalisées à partir du logiciel Microsoft Excel® (Microsoft, Redmond Washington, USA).

III.2.2 **Méthodes**

Les informations sont recueillies sous forme de tableaux descriptifs. Pour chaque patient, les indications inscrites dans « Cariatides » par le médecin sont comparées avec celles des recommandations officielles.

La méthodologie consiste à :

- Décrire la population étudiée,
- Mettre en évidence la proportion de prescriptions correspondant aux recommandations,
- Identifier les liens possibles entre le non-respect des recommandations et différents facteurs (âge, dosage, posologie ou durée non respectés, existence d'un autre traitement AINS-AVK-AAP-AOD-corticoïdes).

Une inadéquation sur le dosage est considérée si sa valeur dans le logiciel est différente de celle recommandée selon l'indication (Ex : Pantoprazole 40 mg prescrit, alors que le dosage recommandé est du Pantoprazole 20 mg).

Une inadéquation sur la posologie est considérée si la prise quotidienne du traitement diffère de celle recommandée selon l'indication (Ex : Pantoprazole 40 mg 2 fois/jour prescrit, alors que la posologie recommandée est Pantoprazole 40 mg 1 fois/jour).

Une inadéquation sur la durée est considérée si la durée du traitement dépasse de celle recommandée selon l'indication. Comme la récupération des données s'est faite au milieu du mois de Juin 2019, la date de début prescription de l'IPP dans Cariatides était donc notre référence pour juger de la durée du traitement jusqu'à mi Juin 2019. Pax exemple, si la date de début de traitement sur Cariatides est au 20/03/19, nous considérons une durée de 3

mois (13 semaines) de traitement jusqu'à mi Juin 2019. Dans cet exemple, si l'indication recommandée était de 4 semaines, la durée serait considérée comme inadéquate.

L'indication sur Cariatides ne correspondait pas toujours à celle recommandée. Elle a donc du faire l'objet d'une interprétation avec les pharmaciennes de l'EPSM durant l'extraction des données. Cette étape était indispensable pour classer chaque indication regroupée selon les recommandations. Au total, on a eu 6 indications regroupées qui correspondent bien à celles des recommandations : traitement symptomatique du RGO, traitement pour la cicatrisation de l'œsophagite, traitement pour la cicatrisation de l'ulcère gastrique ou duodénal, traitement préventif des récidives de l'œsophagite due à un RGO, traitement préventif de l'ulcère gastroduodénale induite par les AINS, et traitement des autres situations pathologiques hypersécrétoires. Par exemple, si l'indication Cariatides était pyrosis, qui est un symptôme du RGO, nous l'avons considérée comme une indication pour le traitement symptomatique du RGO.

Les données traitées n'ont pas été mis sur ce document pour alléger ce dernier. En tant que stagiaire de l'EPSM, j'ai réalisé l'extraction et la vérification des données durant la composition du mémoire. J'ai ensuite été accompagné dans l'analyse des données par un statisticien maitrisant les fonctions d'Excel.`

III.2.3 **Descriptif des données**

Les données se présentent sous la forme d'un tableau contenant les informations suivantes :

- Initiales du patient,
- Age (années),
- Indication,
- IPP prescrit,
- Dosage,
- Dosage recommandé,
- Posologie,
- Posologie recommandée,
- Durée traitement (semaines),
- Durée recommandée,
- Existence d'autres traitements AVK-AINS-AAP-AOD-corticoïdes,
- Unité de soins.

Le sexe du patient n'a pas pu être précisé.

Nous disposons d'un échantillon de 49 patients au total. La majorité d'IPP prescrit est du pantoprazole, spécialité utilisée en milieu hospitalier à cette période.

III.3 Résultats

III.3.1 Description de la population étudiée

Nous décrivons dans ce paragraphe les différentes données disposées de manière univariée.

Age et durée de traitement

Tableau 6 : Statistiques descriptives de l'âge et de la durée

	Médiane	Moyenne	Ecart type	Minimum	Maximum
Age (années)	50	52	15	24	89
Durée du traitement (semaines)	8	27	41	1	236

L'âge moyen des patients étudiés est de 52±15 ans. L'âge de deux patients est manquant. Etant donné la valeur de l'écart-type relativement faible par rapport à la moyenne, l'âge moyen est représentatif de la population.

La durée moyenne des traitements est de 27 semaines, et la durée médiane est de 8 semaines. Contrairement à l'âge, la durée apparait plus dispersée, avec un écart type de 41 semaines.

Les indications

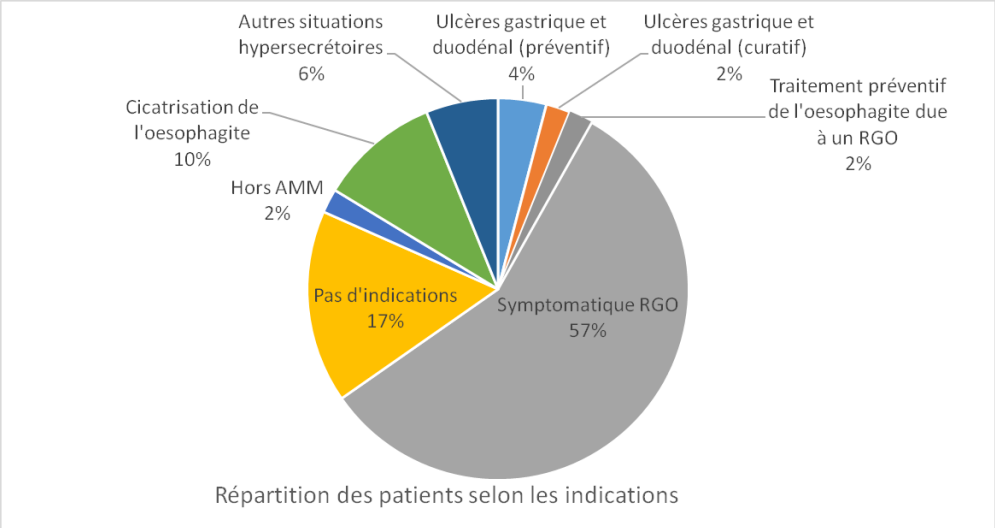

Figure 4 : Répartition des patients selon les indications recommandées

Sur nos 49 patients, **plus de la moitié (59%) se sont vus prescrire un IPP pour le traitement symptomatique du RGO sans œsophagite**. Le traitement de l'œsophagite due à un RGO pour une cicatrisation est la seconde indication la plus représentée, avec 10% des prescriptions. Les autres indications comme le traitement de l'ulcère gastrique, et les traitements des situations hypersécrétoires pathologiques restent peu nombreuses, entre 2% et 6%. A noter également que 17% des prescriptions d'IPP n'avaient pas d'indications renseignées sur logiciel de prescription.

Présence de fibroscopie

Concernant la présence d'une fibroscopie avant la prescription d'un IPP, le tableau ci-dessous décrit les résultats des 6 patients sur 49 (i.e.12%) ayant fait l'objet d'une fibroscopie selon leurs indications.

Tableau 7 : Résultat des fibroscopies selon leurs indications

Patient	Age	Unité	Résultat fibroscopique	Indications	IPP	Durée
1	26	Clinique psychiatrique de Rosendael	Aucune lésion	Traitement symptomatique du RGO	Pantoprazole 20 mg 1/j	6 semaines
2	59	Clinique psychiatrique de Rosendael	Œsophagite stade 2	Cicatrisation d'une œsophagite légère due à une RGO	Pantoprazole 40 mg 1/j	6 semaines
3	60	Nombre d'or	Antrite interstitielle chronique et gastrite fundique congestive	Hernie hiatale	Pantoprazole 20 mg 1/j	220 semaines
4	34	G2/G3	Ulcère avec lésions causées par l'ingestion de produits caustiques	Traitement symptomatique du RGO	Pantoprazole 40 mg 2/j	9 semaines
5	49	G2/G3	Aucune lésion	Pas d'indication inscrite	Rabéprazole 20mg 1/j	4 semaines
6	38	G2/G3	Aucune lésion	Traitement symptomatique du RGO	Pantoprazole 20 mg 1/j	4 semaines

III.3.2 **Analyse des données**

Pour toutes les analyses d'adéquation aux recommandations qui suivent, les patients sans indication et hors AMM ont été exclus étant donné l'absence de valeurs de référence pour le

dosage, la posologie et la durée. Ces patients exclus sont au nombre de 9, ramenant donc le nombre de patient de notre étude à 40.

Le tableau ci-dessous donne le nombre d'inadéquation par patient (0 inadéquation si dosage, posologie et durée sont respectés) :

Tableau 8 : Proportion des patients selon le nombre d'inadéquation

Nombre d'inadéquation	Nombre de patient	% de patient
0	16	**40,00%**
1	17	42,50%
2	5	12,50%
3	2	5,00%
Total général	**40**	**100,00%**

Ainsi, **40% des patients ont fait l'objet d'un respect complet des paramètres recommandés.**

Le tableau ci-dessous donne plus de détail sur le paramètre inadéquat selon les indications. Il donne le nombre de patient vérifiant chaque type d'inadéquation :

Tableau 9 : Effectif des patients ayant un paramètre inadéquat selon leur indication

		Paramètre inadéquat		
Indication	**Patients (N)**	**Dosage**	**Posologie**	**Durée**
Ulcères gastrique et duodénal (préventif)	1	0	0	1
Ulcères gastrique et duodénal (curatif)	1	0	1	0
Symptomatique RGO	17	6	2	17
Cicatrisation de l'œsophagite	3	2	0	2
Autres situations hyper sécrétoires	2	0	2	0
Total général	**24**	**8**	**5**	**20**

Nous noterons ainsi que la durée est le paramètre le moins respecté car sur les 24 patients présentant au moins une inadéquation, 20 sont concernés par un non-respect de la durée de traitement.

Il est à rappeler que la durée est considérée inadéquate si celle-ci est dépassée à la date de récupération des données (i.e. mi-juin 2019) comme expliqué dans la méthodologie. **Ainsi, il est établi que la moitié des patients (20 sur 40 soit 50%) de l'étude ont dépassé la durée recommandée de traitement.**

III.3.3 **Existence d'au moins une inadéquation**

L'existence d'au moins une inadéquation ne semble pas être liée à l'indication ayant amené au traitement. En effet, seule l'indication « Ulcères gastrique et duodénal (curatif) » présente 100% d'inadéquation, mais cette indication ne concerne qu'un patient :

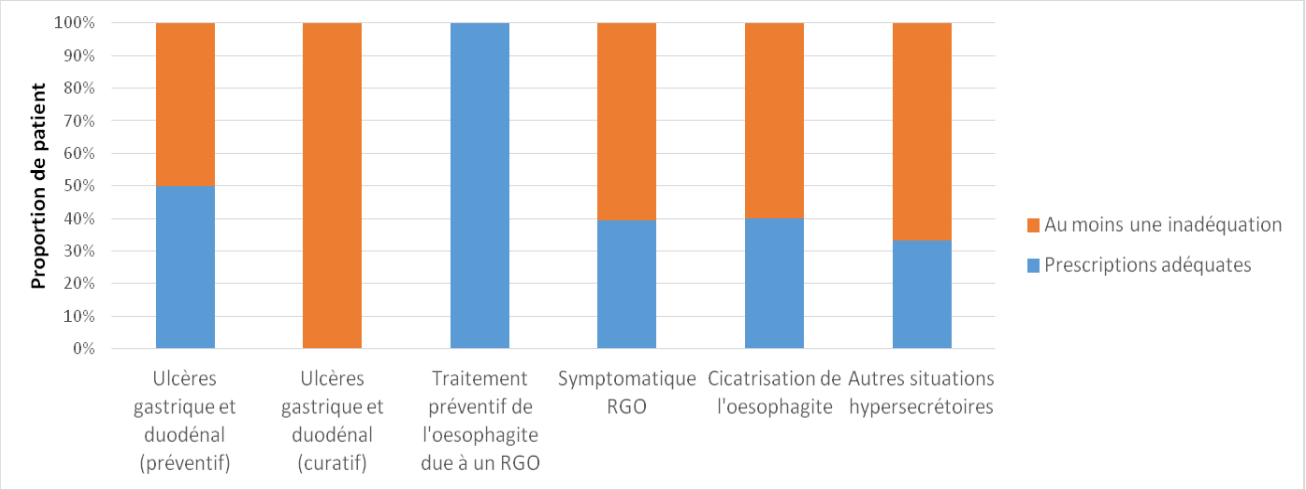

Figure 5 : Proportions de prescriptions adéquates

Une prescription est considérée inadéquate si elle présente au moins 1 inadéquation.

Par ailleurs, en croisant l'existence d'un traitement AINS-AVK-AAP-AOD-corticoïdes, on remarque que la proportion de patient vérifiant au moins une inadéquation passe de 56% à 69%, soit 25% d'augmentation relative :

Tableau 10: Tableau croisé entre la présence d'au moins un traitement AINS-AVK-AAP-AOD-corticoïdes et la présence d'au moins une inadéquation

	Aucune inadéquation	Au moins une inadéquation	Total
Aucun traitement	12 (44%)	15 (**56%**)	27 (100%)
Au moins un traitement	4 (31%)	9 (**69%**)	13 (100%)

L'âge moyen des patients des deux groupes (avec ou sans inadéquation) est comparable (respectivement 54 et 50 ans).

III.3.4 **Liens entre dosage, posologie et durée**

Il peut être intéressant d'observer les liens entre dosage et durée, notamment vis-à-vis du respect ou non des recommandations.

Pour cela, nous pouvons croiser deux à deux le fait de respecter chacun des paramètres. Par exemple, le tableau ci-dessous donne les effectifs de patients en croisant le respect ou non des dosages et de la durée. En analysant les différents croisements en effectif et en proportion, nous identifions une forme d'opposition entre le respect du dosage et de la durée :

Tableau 11 : Tableau croisé entre le respect du dosage et le respect de la posologie

	Respect Durée		
Respect du dosage	**Oui**	**Non**	**Total général**
Oui	3 (**19%**)	13 (81%)	16 (100%)
Non	1 (**13%**)	7 (88%)	8 (100%
Total général	4 (17%)	20 (83%)	24 (100%)

Le tableau précédent montre que le respect de la durée s'observe plus souvent avec celui du dosage (19% des cas). Comparativement, la durée est respectée seulement dans 13% des cas (soit 33% de baisse relative) dans le cas où le dosage n'est pas respecté.

III.3.5 **Analyse spécifique sur les dépassements de durée de traitement**

Une analyse spécifique peut être faite sur les dépassements de la durée recommandée dans la mesure où il s'agit du paramètre le moins respecté.
Nous pouvons dans un premier temps comparer l'âge des patients concernés par un dépassement ou non de la durée. Les âges moyens des deux groupes sont comparables, notamment au regard de l'écart autour de la moyenne :

Tableau 12 : Comparaison de l'âge du groupe durée dépassée et le groupe durée respectée

	Groupe durée non respectée	***Groupe durée respectée***
Moyenne	50	54

Ecart-type	12	13
Médiane	48	51
Minimum	25	24
Maximum	83	89

L'analyse croisée avec l'existence d'un traitement AVK-AINS-AAP-AOD-corticoïdes est reprise ici :

Tableau 13 : Tableau croisé entre la présence d'au moins un traitement AINS-AVK-AAP-AOD-corticoïdes et le dépassement de la durée

	Durée respectée	Durée dépassée	Total
Aucun traitement	11 (46%)	13 (54%)	24 (100%)
Au moins un traitement	4 (36%)	7 (64%)	11 (100%)

De manière équivalente à l'existence d'au moins une inadéquation, nous observons que la présence d'un traitement AVK-AINS-AAP-AOD-corticoïdes peut être un facteur encourageant un dépassement de la durée recommandée de traitement par IPP.

III.4 Discussion

III.4.1 Discussion sur les résultats de l'étude

L'étude réalisée ici a permis de mettre en évidence quelques facteurs liés au non respect du dosage, de la posologie ou de la durée de prescription des IPP chez une population de patient atteints de pathologies mentales et hospitalisés.

En synthèse, nous noterons que le respect de l'ensemble des paramètres de dosage, posologie, et durée reste minoritaire dans l'échantillon étudié (40% des cas étudiés).
La durée des traitements reste le premier paramètre le plus inadéquat concernant le mésusage des IPP, avec un dépassement de la durée recommandée dans 50% des cas. En parallèle avec les chiffres de l'étude observationnelle du SNDS, la proportion d'utilisateurs au long cours (durée du traitement initial dépassant 6 mois) est de 4%, et atteint 10% chez les patients > 65 ans [7].

La posologie, et le dosage représentent des erreurs médicamenteuses ou une adaptation de traitement mais dans une moindre mesure.

L'âge du patient ne constitue a priori pas un facteur déterminant dans le respect des paramètres recommandés.

Par ailleurs, la présence d'un anticoagulant oral, d'un AINS, d'un corticoïde ou d'un anti-agrégeant plaquettaire peut être un facteur expliquant le maintien du traitement par un IPP. La proportion de la durée dépassée passe de 54% à 64% avec la présence d'au moins un traitement AVK-AINS-AAP-AOD-corticoïdes. Elle n'est cependant pas adaptée et justifiée dans toute situation. Certaines situations peuvent justifier la prescription d'IPP chez le sujet âgé (>65 ans) poly pathologique ou > 75 ans :

- IPP en association à un AAP (ou un AINS) si antécédent d'ulcères gastroduodénaux
- IPP en association à un AAP+AVK ou AAP+AINS ou AINS+corticoïdes
- IPP en association aux corticoïdes au long cours

Selon les données du SNDS, la pertinence de l'utilisation d'IPP chez les patients co-traités par AVK-AINS-AAP-AOD-corticoïdes n'a pas pu être déterminée. Des études basées sur l'analyse de prescriptions médicamenteuses ont montré que l'utilisation inappropriée d'IPP en prévention des lésions gastroduodénales dues à la prise d'AINS-AVK-AAP-AOD-corticoïdes en l'absence d'antécédent ou de facteur de risque concerne jusqu'à plus d'un ¼ des patients traités par IPP. [7]

Enfin lorsque le dosage de l'IPP n'est pas respecté, il s'accompagne plus souvent d'un non-respect de la durée (19% *vs.* 13%).
Cette observation va dans le sens de la nécessité du respect des recommandations officielles. On remarque que le mésusage des IPP au niveau du dosage peut donc se répercuter sur la durée du traitement qui elle, sera aussi prolongée. De plus, on pourrait aussi redouter l'apparition des effets indésirables potentiels vu l'utilisation prolongée de l'IPP qui pourrait être évitable à juste titre.

III.4.2 **La vigilance des effets indésirables sur la santé mentale**

Comme nous avions cité précédemment, il a été évoqué que les IPP puissent donner des effets indésirables sur la santé mentale comme la démence et d'autres altérations cognitives chez les sujets prenant un IPP au long cours. Le mécanisme physiopathologique de l'altération du métabolisme de la protéine β amyloïde provoquée par l'usage au long cours des IPP pourrait expliquer ces effets indésirables [35].
La vigilance sur l'apparition de ces effets indésirables (démence, dépression, insomnie, hallucinations, agitation…) devra donc être considérée chez chaque patient prenant un traitement par IPP, surtout en cas d'antécédents d'hospitalisation et traitement pour un motif

psychique (schizophrénie, trouble bipolaire, dépression,…), et aussi chez un patient âgé > 65 ans.
Idéalement, le respect de la durée du traitement de l'IPP selon l'indication du traitement sera de mise. La poursuite du traitement sera évaluée par le médecin en considération de l'amélioration clinique (cicatrisation de l'œsophagite ou de l'ulcère confirmée par une endoscopie ou fibroscopie) et de son état physique.
En cas d'usage au long cours de l'IPP, le rapport bénéfice/risque entre le prolongement du traitement et les effets indésirables psychiques potentiels doit être réévalué par le prescripteur.
Tout produit à effet psychotrope agissant sur le système nerveux central tel que l'alcool et le tabac doit être strictement proscrit durant le traitement par IPP. De plus, ils auront un effet contreproductif au niveau digestif sur le résultat clinique espéré.
En cas de prise d'antidépresseur ou d'anticonvulsivant tel que diazépam, phénytoine, citalopram, imipramine, clomipramine, les IPP diminuent leurs concentrations plasmatiques car ils sont aussi métabolisés par les cytochromes P450 [17]. L'efficacité des antidépresseurs et des anticonvulsivants pourrait donc être diminuée si ces traitements ne sont pas ajustés.

III.4.3 **Le suivi et l'éducation thérapeutique du patient**

Selon les avis de la CT suite à la saisine faite en 2019 par la Direction de la Sécurité Sociale (DSS), une élaboration d'une fiche de bon usage à destinations des professionnels de santé sera faite par un groupe de travail composé de médecins généralistes, pharmaciens, gastroentérologues, rhumatologues, cardiologues, pédiatres, oto-rhino-laryngologistes et représentants d'usagers et de patients [43].
Cette fiche aura pour but de faire évoluer les pratiques de prescription de ville, mais aussi celles de délivrance dans les officines. Par la suite, une deuxième fiche à destination des patients sera aussi proposée. A ce jour, la date de passage en commission reste encore à définir.

On peut déjà proposer une fiche de dispensation adaptée pour le pharmacien, dans le cadre de la dispensation de l'IPP et du suivi du patient à l'officine. Cette fiche aura tout d'abord pour but de vérifier la concordance du dosage, de la posologie et de la durée du traitement par l'IPP en fonction de l'indication précise selon les informations de l'ordonnance et celles données par le patient au comptoir. Il faut informer sur les cas d'usage définis dans le temps encadrés par les recommandations, et les cas exceptionnels d'usage au long cours. La délivrance de la quantité suffisante avec le bon dosage et les conseils adaptés de prise revêt une grande importance. Le suivi du patient à partir du dossier pharmaceutique ou du

dossier médical partagé pourra ainsi être fait sur 4 à 8 semaines. En cas de nouvelles prescriptions dépassant les recommandations, l'anamnèse du patient devra être ré-abordée. La nécessité d'arrêter l'IPP doit être évoquée avec le patient tout en présentant les bénéfices et les effets indésirables pouvant surgir. En cas d'apparitions de nouveaux symptômes, une dose minimale efficace sera recherchée et discutée avec le médecin et le patient.

Dans un second temps, une fiche d'informations sur les IPP pourra être remise au patient afin de renforcer l'information thérapeutique autour des IPP. Tout d'abord, on peut y intégrer une description brève des IPP avec leur rôle dans la guérison de la maladie sous forme de question/réponse ou un questionnaire « vrai/faux ». Les effets indésirables potentiels des IPP doivent être renseignés de façon compréhensible pour le patient. Ensuite nous présenterons les cas qui vont se présenter devant lui pour qu'il puisse devenir acteur dans la prise en charge de sa maladie :

- Dans quel(s) cas il faut revoir son gastroentérologue et continuer l'IPP ?
- Dans quel(s) cas il est bénéfique d'arrêter l'IPP ?

Le patient doit être apte à détecter la situation qui constitue la meilleure option pour arrêter l'IPP. Il sera ainsi orienté vers son médecin et son pharmacien pour mettre en place une stratégie d'arrêt de l'IPP à travers différentes alternatives et un régime hygiéno-diététique adapté. Une brochure à destination des patients est disponible sur le site de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal [44].

III.4.4 **Proposition d'un schéma de deprescription des IPP**

La déprescription pourrait se définir comme le processus planifié et supervisé de réduction de dose ou d'arrêt d'un médicament susceptible de causer des dommages ou de ne plus apporter de bénéfice [45]. Elle peut se faire soit par une réduction de la dose, l'arrêt ou l'utilisation d'un dosage « à la demande » chez un patient qui a terminé au moins 4 semaines de traitement par IPP pour une indication précisée ayant une AMM (cf. *supra*) ou une utilisation hors AMM. Les patients pouvant être traités au long cours pour un syndrome Zollinger-Ellison, un œsophage de Barrett, une œsophagite sévère de grade C ou D, ou des antécédents documentés d'ulcères gastro-intestinaux hémorragiques ne seront donc pas concernés.
L'objectif de la déprescription est donc de réduire les effets indésirables potentiels connus des médicaments tout en maintenant ou en améliorant la qualité de vie.

Une équipe canadienne a élaboré des lignes directrices pour la déprescription des IPP: [46]

- Diminuer la dose quotidienne ou arrêter et passer à une utilisation au besoin (forte recommandation, preuves de faible qualité)
- Alternativement, envisager l'utilisation d'un anti-H_2 comme alternative aux IPP (recommandation faible, preuves de qualité moyenne). Il est à noter que les anti-H_2 doivent être utilisés avec prudence lié à leur risque d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses importants.

Pour les personnes atteintes de RGO léger à modéré, la diminution de la dose d'un IPP n'entraîne pas une rechute significativement plus importante par rapport à la poursuite d'une dose standard. Par contre, le traitement à la demande et le passage aux anti-H_2 augmentent le risque de rechute des symptômes plus que la diminution de la dose. [46]

Les patients ayant eu une adaptation de leur traitement par IPP ont été suivis durant 4 et 12 semaines après la déprescription et à nouveau 6 à 12 mois. Ils ont signalé une récurrence des symptômes durant cette période.

Un bref schéma de déprescription est proposé en figure 6. Le message clé à faire passer au patient entamant le processus de déprescription, serait que les résultats cliniques et l'arrêt total des symptômes est un processus à long terme. Il faut lui faire comprendre la nécessité d'opérer la déprescription sur le moyen terme pour arriver à la finalité attendue. Un suivi régulier et un retour de sa part sera attendu.

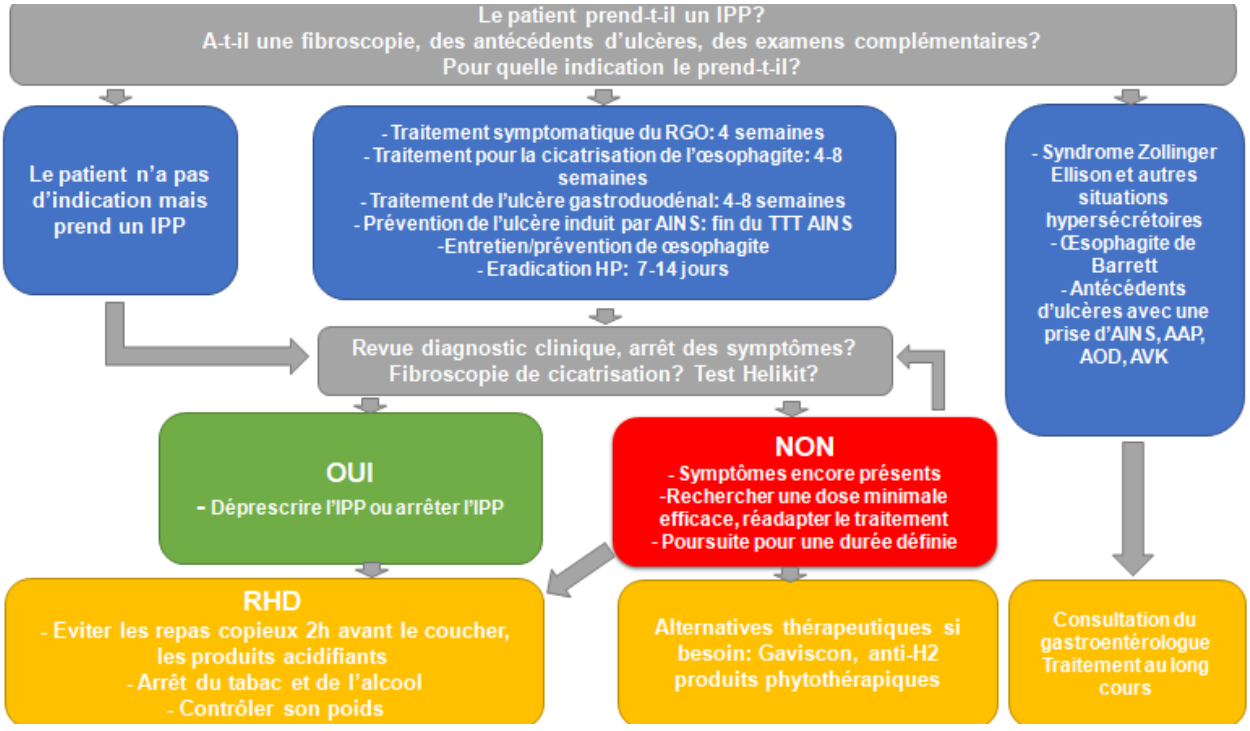

Figure 6 : Schéma de deprescription de l'IPP (tiré de la figure 1 de l'article « déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons » [46])

III.4.5 **Régime hygiéno-diététique**

Voici quelques conseils simples à appliquer pour limiter l'apparition des symptômes, et améliorer la qualité de vie du patient dans le cadre des règles hygiéno-diététiques [47]:

A éviter/limiter :

- Les repas trop abondants et trop liquides comme le potage le soir,
- Se coucher trop proche de la fin du diner,
- Le tabac et l'alcool (voire à arrêter),
- Le chocolat (à remplacer par le chocolat blanc ou le miel),
- Les produits caféinés comme le café, les thés vert et noir (à remplacer par le café décaféiné, thé déthéiné ou le thé rouge d'Afrique du Sud),
- La consommation d'aliments gras comme la charcuterie et les fritures,
- Les jus d'agrume comme le jus d'orange (à remplacer par du jus de fraise ou kiwi)
- Les boissons gazeuses,
- ail et oignons
- La consommation de vinaigrette (à remplacer par le vinaigre balsamique),
- Les vêtements trop serrés,
- Certains médicaments : théophylline, anticholinergiques, bêtabloquants, dérivés nitrés, inhibiteurs calciques

A appliquer :

- Prendre le temps de bien mastiquer les aliments,
- Equilibrer et varier son alimentation selon les recommandations du Plan National Nutrition Santé (PNNS),
- Perdre du poids si besoin selon son IMC,
- Surélever la tête de 10 cm à l'aide de cales,
- Essayer de canaliser le stress.

III.5 **Limites**

L'étude présentée comporte plusieurs limites.

Elle reste tout d'abord limitée à des prescriptions des IPP dans les 7 unités. Le suivi de ces patients et la correction des traitements n'ont pas pu être renseignés entièrement faute de temps et de renseignements complémentaires.
L'interprétation de l'indication inscrite sur le logiciel de prescription vers l'indication selon les recommandations n'est pas toujours adaptée à la situation clinique du patient. Pour pallier à cela, il y a eu des échanges avec certains médecins concernant l'adaptation possible ou non du traitement. Suite à ces échanges, certaines indications notées sur le logiciel de prescription ont pu être corrigées ou complétées. Pour certains patients, ils ont pu proposer

une date d'un possible arrêt de l'IPP. Compte tenu de la durée du stage, ce suivi n'a pas pu être fait complètement.

Enfin, il aurait été aussi intéressant d'identifier et décrire les effets indésirables au long cours sur ces patients en cas d'apparition, particulièrement sur la santé mentale compte tenu du contexte et du lieu d'hospitalisation à l'EPSM. Cela aurait permis d'étudier les liens entre mésusage et apparition potentielle d'effets indésirables.

CONCLUSION

Le mésusage des IPP reste aujourd'hui un problème de santé publique. Un changement dans les habitudes de prescriptions et de délivrance doit être considéré.

Le principal paramètre inadéquat du mésusage reste la durée de traitement. Elle est souvent trop longue par rapport aux recommandations.

L'effet indésirable des IPP le plus notable sur une utilisation au long cours reste la survenue d'infections intestinales selon le rapport de la Commission de la Transparence.

L'application des régimes hygiéno-diététiques devrait être la première ligne de traitement en accompagnement des IPP, mais aussi dans le cadre d'une possible deprescription. Dans ce cas, la dose minimale efficace sera recherchée.

Le suivi et l'accompagnement du patient restent les points primordiaux pour limiter efficacement le phénomène de mésusage des IPP.

ANNEXES

Annexe 1 : Indications pédiatriques des IPP (HAS, Fiche signalétique des IPP par indications chez l'enfant et le nourrissons et niveaux de SMR émis par la Commission de la Transparence, 2020.)

DCI et spécialités	Eradication de *Helicobacter pylori*	Ulcère duodénal évolutif	Ulcère gastrique évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal	Traitement des lésions GD dues aux AINS	Prévention des lésions GD dues aux AINS chez les sujets à risque	Traitement symptomatique du RGO	Œsophagite par RGO	Traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO	Syndrome de Zollinger-Ellison	SMR (date de l'avis de la Commission de la transparence)
Lansoprazole (15, 30 mg) LANZOR, OGAST, OGASTORO	En l'absence de données cliniques suffisantes, l'utilisation d'OGAST / LANZOR et OGASTORO n'est pas recommandée chez l'enfant. Le traitement chez les nourrissons de moins de un an doit être évité, les données cliniques disponibles n'ayant pas démontré d'effet bénéfique du lansoprazole dans le traitement du reflux gastro-œsophagien.										
Oméprazole (10, 20 mg) MOPRAL, ZOLTUM	*Enfants de plus de 4 ans et adolescents* Pendant 7 jours: Poids 15- 30 kg : 10 mg associé à amoxicilline 25 mg/kg et clarithromycine 7,5 mg/kg, 2 fois par jour Poids 31- 40 kg : 20 mg associé à amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg, 2 fois par jour Poids > 40 kg : 20 mg associé à amoxicilline 1g et clarithromycine 500 mg, 2 fois par jour	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	*Enfants à partir d'1 an et ≥ 10 kg* : 2 à 4 sem ≥ 1 ans et de 10 à 20 kg : 10 mg/j jusqu'à 20 mg/j ≥ 2 ans et ≥ 20 kg : 20 mg/j jusqu'à 40 mg/j	*Enfants à partir d'1 an et ≥ 10 kg* : 4 à 8 sem ≥ 1 ans et de 10 à 20 kg : 10 mg/j jusqu'à 20 mg/j ≥ 2 ans et ≥ 20 kg : 20 mg/j jusqu'à 40 mg/j	Non indiqué	Non indiqué	SMR important dans les indications de l'AMM Mopral – Zoltum : 16/09/2015 (RI)
Esoméprazole (10, 20, 40 mg) INEXIUM	*Enfants de plus de 4 ans et adolescents* (Seule la forme sachet est adapté aux enfants de moins de 11 ans) Pendant 7 jours: Poids < 30 kg : 10 mg associé à amoxicilline 25 mg/kg et clarithromycine 7,5 mg/kg, 2 fois par jour Poids 30- 40 kg : 20 mg associé à amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg, 2 fois par jour Poids > 40 kg : 20 mg associé à amoxicilline	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	*Enfant de plus d'1 an jusqu'à 11 ans et poids ≥ à 10 kg* 10 mg/j 8 sem max *Adolescents à partir de 12 ans* : 20 mg/j 4 sem	*Enfant de plus d'1 an jusqu'à 11 ans et poids ≥ à 10 kg* 8 sem entre 10 et 20 kg : 10 mg/j ≥ 20 kg: 10 à 20 mg/j *Adolescents à partir de 12 ans* : 40 mg/j 4 sem + 4 sem	*N'est indiqué que chez les adolescents à partir de 12 ans* : 20 mg/j	Non indiqué	SMR important dans les indications de l'AMM INEXIUM : 20/07/2016 (inscription complément de gamme) et 15/02/2012 (RI)
	1g et clarithromycine 500 mg, 2 fois par jour										
Pantoprazole (20-40 mg) EUPANTOL, INIPOMP	L'utilisation d'EUPANTOL et d'INIPOMP n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans en raison de l'insuffisance des données de sécurité et d'efficacité dans cette tranche d'âge.										
Rabéprazole (10, 20 mg) PARIET	L'utilisation de PARIET n'est pas recommandée chez l'enfant, en raison de l'absence d'étude chez ces patients.										

Annexe 2 : Tableau des fréquences des effets indésirables des IPP [5,10]

Effets indésirables courants	Fréquence
Céphalées	Fréquent
Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulences, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)	Fréquent
Vertiges	Peu fréquent
Paresthésie, étourdissements, somnolence	Peu fréquent
Sécheresse buccale	Peu fréquent
Dermatite, prurit, rash, urticaire	Peu fréquent
Trouble du gout	Rare
Vision trouble	Rare
Alopécie, photosensibilisation	Rare
Malaise, augmentation de la sudation	Rare
Effets indésirables digestifs liés à l'utilisation au long cours	**Fréquence**
Augmentation des enzymes hépatiques	Peu fréquent
Colite microscopique	Fréquence indéterminée
Hépatite avec ou sans ictère	Rare
Stomatite et candidose gastro-intestinale	Rare
Insuffisance hépatique, encéphalopathie	Très rare
Effets indésirables extra-digestifs liés à l'utilisation au long cours	**Fréquence**
Œdème périphérique	Peu fréquent
Leucopénie, thrombocytopénie	Rare
Hyponatrémie	Rare
Hypomagnésémie associée ou non à une hypocalcémie ou une hypokaliémie	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	
Insomnie	Peu fréquent
Agitation, confusion, dépression	Rare
Agressivité, hallucinations	Très rare

BIBLIOGRAPHIE

[1] Frederic Gottrand, Dominique Turck. Gastroentérologie pédiatrique. Paris, John Libbey Eurotext, 2016.

[2] Jean Paul BELON, Sebastien Faure, François Pillon. Pathologie et thérapeutique commentées. Issy les moulineaux, Elsevier Masson, 2013.

[3] Saraf SS, Udupi GR, Hajaré SD. Classification de l'œsophagite à l'aide de techniques de traitement d'images. Int J Comput Appl 2012 ; 42 (18) : 45 - 50.

[4] Nelly Etienne-Selloum, Sebastien Faure. Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique. Issy-les Moulineaux, Elsevier Masson, 2015.

[5] ANSM, Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Répertoire des spécialités pharmaceutiques. [Online] 2020. http://www.ansm.sante.fr

[6] Gilles Macaigne. Effets secondaires des IPP. Post'U. 2018.

[7] ANSM, Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), étude observationnelle à parti des données du SNDS. France, 2015. [Online] Décembre 2018.

[8] K.Garcette. Doit-on abandonner la prescription des IPP dans le RGO du nourrisson? Réalité pédiatrique #178. Avril 2013

[9] J. Tack, E. Louis, V. Persy, D. Urbain. Utilisation optimale des inhibiteurs de pompe à protons dans le cadre des soins primaires. Rev Med Liège 2014; 69 : 3 : 139-145

[10] Vidal. Monographie Inexium 20mg cp gatroresistants. [Online]. Novembre 2020

[11] Olivier Reinberg. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP): peut-être pas si inoffensifs que cela. Rev Med Suisse 2015; 11: 1665-71

[12] GillenD, WirzAA, ArdillJE, McCollKE. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and Helicobacter pylori status. Gastroenterology 1999;116:239–47

[13] Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. Gastroenterology 2009;137:80-7.

[14] HAS, Haute Autorité de la Santé, Commission de la Transparence. Rapport d'évaluation des inhibiteurs de la pompe à protons. Annexe. 2020

[15] Theisen J, Nehra D, CitronDet al. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastrooesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. J Gastrointest Surg 2000; 4:50-4.

[16] Dial S, Delaney JAC, Schneider V, Suissa S. Proton pumpinhibitor use and risk of community acquired Clostridium difficile associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. CMAJ 2006;175:745-8

[17] Leonard J, Marshall JK, Moayyedi PI. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol 2007;102:2047-56

[18] Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8:504-8.

[19] Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. Curr Opin Gastroenterol 2011; 27:180-5.

[20] Regolisti G, Cabassi A, Parenti E, Maggiore U, Fiaccadori E. Severe hypomagnesemia during long-term treatment with a proton pumpinhibitor. Am J Kidney Dis 2010; 56:168-74.

[21] 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. 2015 Aug;37(7):1237–41.

[22] Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA. 2013 Dec 11;310(22):2435–42.

[23] Regolisti G, Cabassi A, Parenti E, Maggiore U, Fiaccadori E. Severe hypomagnesemia during long-term treatment with a proton pumpinhibitor. Am J Kidney Dis 2010; 56:168-74.

[24] Sophie Ribiere, Marie-Anne Guillaumot, Amélie Barré, Einas Abou Ali, Maximilien Barret, Stanislas Chaussade, Romain Coriat. Quel est le vrai risque au long cours des inhibiteurs de la pompe à protons ? Revue systématique. Paris, Elsevier Masson.2019

[25] Tran-Duy A, Connell NJ, Vanmolkot FH, Souverein PC, de Wit NJ, Stehouwer CDA, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study. J Intern Med. 2019 Feb; 285(2):205– 14.

[26] Garcia Rodriguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. Gut 2006; 55:1538-44

[27] Eom CS, Park SM, Myung SK et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analyse of observational studies. Ann Fam Med 2011;9:257-67.

[28] 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. 2011 Jul;106(7):1209–18; quiz 1219.

[29] Yu-Xiao Yang and David C. Metz. Safety of Proton Pump Inhibitor Exposure. Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology. Gastroenterology 2010; 139:1115–1127.

[30] Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2016 Jan; 27(1):339–47.

[31] Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26:545-53.

[32] Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Chesdachai S, Panjawatanana P, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Associations of Proton-Pump Inhibitors and H2 Receptor Antagonists with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2017; 62(10):2821–7.

[33] Eom CS, Jeon CY, Lim JW et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia : a systemic review and méta-analysis. CMAJ 2011;183:310-9.

[34] Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. Pediatrics 2006;117:817-20.

[35] Badiola N, Alcalde V, Pujol A, et al. The proton pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. PLoS One 2013; 8:e58837.

[36] Gray SL, Walker RL, Dublin S, Yu O, Aiello Bowles EJ, Anderson ML, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Dementia Risk: Prospective PopulationBased Study. J Am Geriatr Soc. 2018 Feb;66(2):247–53.

[37] HAS, Haute Autorité de la Santé, Commission de la Transparence. Rapport d'évaluation des inhibiteurs de la pompe à protons. Annexe. 2020

[38] Société nationale française de Gastro-Entérologie. Reflux gastro-oesophagien (RGO). Paris: SNFGE; 2018. https://www.snfge.org/content/reflux-gastro-oesophagien-rgo

[39] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations de bonne pratique : les antisécrétoires chez l'adulte. Saint-Denis: AFSSAPS; 2007. https://www.snfge.org/download/file/fid/341

[40] Société nationale française de Gastro-Entérologie. Ulcères de l'estomac et du duodénum. Paris: SNFGE; 2018. https://www.snfge.org/content/ulceres-de-lestomac-et-du-duodenum

[41] National Institute for Health and Care Excellence. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Clinical Guideline. London: NICE; 2014.

https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/resources/gastrooesophageal-reflux-disease-and-dyspepsia-in-adults-investigation-and-management-35109812699845

[42] Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence. Médicament inhibiteurs de la pompe à protons : réévaluation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf

[43] HAS, Haute Autorité de la Santé. Fiche de bon usage du médicament « Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons», recommander les bonnes pratiques. Note de cadrage. 12 Novembre 2020.

[44] Cara Tannenbaum. Brochure sur les risques de certains médicaments : les médicaments contre le reflux gastrique. Institut universitaire de gériatrie de Montréal. 2014.

https://static1.squarespace.com/static/5b228b21b27e39f258f12ae0/t/60df37cda54d004ec6395840/1625241551159/Me%CC%81dicaments+pour+ le+reflux+gastrique_IPP.pdf

[45] Thompson W, Farrell B. La déprescription : qu'est-ce que c'est et que nous disent les preuves ? Can J Hosp Pharm 2013 ; 66 (3) : 201 – 2

[46] Barbara Farrell, Kevin Pottie, Wade Thompson, Taline Boghossian, Lisa Pizzola, Farah Joy Rashid, Carlos Rojas-Fernandez, Kate Walsh, Vivian Welch et Paul Moayyedi. Déprescription des inhibiteurs de la pompe à proton. Guide pratique de clinique fondée sur des données probantes. Mai 2017, 63 (5) 354-364

[47] François Bobin. Règles hygiéno-diététiques en cas de reflux gastro-œsophagien et supra-œsophagien. Service orl polyclinique de poitiers.

http://orlpoitiers.fr/wp-content/uploads/2013/04/Regime-RGO.pdf

Université de Lille

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE

DIPLOME UNIVERSITAIRE EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année Universitaire 2020/2021

RAMANANTSOA

Andritiana

Evaluation des prescriptions au long cours des inhibiteurs de pompe à protons : l'exemple a l'établissement public de santé mentale des Flandres

---

Mots-clés : Inhibiteur de pompe à protons, recommandations, pharmacovigilance, mésusage, dosage, durée, suivi, accompagnement, deprescription

---

Résumé :

Les IPP sont des médicaments de première intention utilisés dans le traitement des syndromes peptiques comme le reflux gastroœsophagien et l'ulcère gastroduodénal, du à leur efficacité.

Leur utilisation au long cours peut être responsable d'apparition d'effets indésirables potentiels comme les infections gastro-intestinales.

L'étude sur les prescriptions des IPP à l'EPSM des Flandres a mis en évidence que la durée de traitement est le paramètre le moins respecté par rapport aux recommandations. En outre, lorsque le dosage de l'IPP n'est pas respecté par rapport aux recommandations, il s'accompagne plus souvent d'un non-respect de la durée.

Un usage au long cours des IPP nécessite une évaluation de la balance bénéfice/risque, et un suivi du patient. La deprescription reste une solution en accompagnement des régimes hygiéno-diététiques.

Membres du jury :

Président : GRESSIER Bernard, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie, Lille – Centre Hospitalier d'Armentières

Directeur de mémoire : SIMON Nicolas, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie – Centre Hospitalier Universitaire, Lille

Membre extérieure : SCHLEMMER Catherine, Docteur en pharmacie, EPSM des Flandres