

Université de Lille

Année Universitaire 2024/2025

Faculté de Pharmacie de Lille

THESE
POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 26/05/2025

Par M. Baptiste DEVOS

**Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons à l'officine : état des lieux et
réévaluation de leur place dans la prise en charge thérapeutique**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas SIMON, Pharmacien, Professeur des Universités, Praticien hospitalier – Département de Pharmacie, Université de Lille et CHU de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Docteur Héroïse HENRY, Pharmacien, Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier – Département de pharmacie, Université de Lille et CHU de Lille

Assesseurs :

Madame le Docteur Marie Hélène LETERME, Pharmacien d'officine à Santes

Monsieur le Docteur François LOEZ, Médecin généraliste à Lomme

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 1/9

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Etienne PEYRAT
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources humaines	Bertrand DÉCAUDIN
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Damien CUNY
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen	Delphine ALLORGE
Premier Assesseur et	
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et	
Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable des Services	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86

M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85

M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/9

Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/9

M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8/9

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 9/9

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour

REMERCIEMENTS

A Madame Henry, directrice de thèse,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'être ma directrice de thèse. Un très grand merci pour votre aide tout au long de cette rédaction, pour vos conseils et vos commentaires. Merci pour votre expertise et votre rigueur.

A Monsieur Simon, président de jury,

Merci d'avoir accepté d'être président de jury,

Aux membres du jury,

Merci pour l'intérêt porté ainsi qu'à l'expertise que vous apportez à ma thèse,

A Laura,

Merci d'être mon alliée au quotidien. Merci de m'avoir épaulé toutes ces années d'étude, de m'avoir écouté et rassuré dans les moments de stress ou de doute. Merci de m'avoir permis de partager ces années avec toi, et merci pour toutes celles à venir.

A ma famille et à mes amis

Merci d'avoir été mon socle et d'avoir toujours été présents. Merci pour tout votre amour et votre soutien.

Merci à toi Papa, à toi Maman, pour m'avoir accompagné tout au long de ces études. Merci à toi Blanche pour l'ambiance que tu mets à la maison.

Merci aux copains qui se reconnaîtront pour tous ces souvenirs à la faculté mais aussi et surtout en dehors.

A Me Chausset, Me Lemoine et toute l'équipe de la Pharmacie Linné

Merci de m'avoir offert un cadre de travail agréable et proche des patients, ce qui m'a permis de mener mon étude pendant mon stage de sixième année en toute confiance. Merci pour le temps et l'attention que vous m'avez accordé.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	13
TABLE DES MATIÈRES	14
Liste des abréviations	16
Liste des tableaux	17
Liste des figures	18
Introduction	19
PARTIE 1 : Pathologies nécessitant un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons.	21
1.1 L'estomac	21
1.1.1 Rappels anatomiques et histologiques	21
1.1.2 La pompe à protons	22
1.2 L'oesophage	25
1.3 Pathologies liées à l'acidité gastrique	27
1.3.1 Pathologies gastro-duodénales	27
1.3.1.1 Ulcères gastro-duodénaux	27
1.3.1.2 Ulcère iatrogène	28
1.3.1.3 Infections à Helicobacter pylori	28
1.3.1.4 Syndrome de Zollinger Ellison	31
1.3.1.5 Hernie hiatale	31
1.3.2 Pathologies oesophagiennes	32
1.3.2.1 Le reflux gastro-oesophagien et l'oesophagite	32
A) Symptômes	33
B) Stratégie thérapeutique du RGO	34
1.3.2.2 Oesophage de Barrett et cancer de l'oesophage	36
PARTIE 2 : Les Inhibiteurs de la pompe à protons : indications validées, iatrogénie et recommandations de bon usage	38
2.1 Structure chimique et mécanisme pharmacologique	38
2.1.1 Structure chimique des inhibiteurs de la pompe à protons	38
2.1.2 Mécanisme pharmacologique des inhibiteurs de la pompe à protons	40
2.2 Indications	41
2.2.1 Traitement préventif	42
2.2.2 Traitement curatif	43
2.2.3 Traitement éradicateur de l'infection à Helicobacter pylori	43
2.2.4 Tableau récapitulatif	45
2.3 Effets indésirables associés à l'utilisation au long cours des inhibiteurs de la pompe à protons	46
2.3.1 Pullulation bactérienne chronique du grêle	47
2.3.2 Colite microscopique	48
2.3.3 Infection du liquide d'ascite chez le patient cirrhotique	48
2.3.4 Infection à Clostridium difficile	48
2.3.5 Malabsorptions (carence en fer, en vitamine B12, hypomagnésémie)	49
2.3.6 Ostéoporose et fracture du col du fémur	50

2.3.7 Néphrite interstitielle aiguë	50
2.4 Interactions médicamenteuses	51
2.5 Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons	54
2.5.1 Bonnes pratiques de prescription des inhibiteurs de la pompe à protons	54
2.5.2 Bonnes pratiques de réévaluation et de déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons	55
PARTIE 3 : Réévaluation et déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons : étude dans une pharmacie d'officine	57
3.1 Présentation de l'étude	57
3.2 Matériel et méthode	58
3.3 Résultats	58
3.3.1 Description de la population d'étude	58
3.3.2 Indications du traitement par inhibiteurs de la pompe à protons	59
3.3.3 Durée de traitement	60
3.3.4 Molécule choisie, posologie et durée de traitement en fonction de l'indication	61
3.3.5 Indications éligibles à une réévaluation	64
3.4 Discussion	66
3.4.2.1 Axes d'amélioration concernant la prise en charge des troubles gastro-duodénaux par IPP	67
3.4.2.2 Leviers et freins à la mise en place d'une prescription plus adaptée	67
3.4.2.2 De possibles alternatives aux IPP ?	69
3.7 Conclusion	70
DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE	71
Bibliographie	72

Liste des abréviations

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATP : Adénosine Tri Phosphate
BPM : Bilan Partagé de Médication
CPTS : Communautés Professionnelles Territoriales de Santé
DME : Dose Minimale Efficace
GJ : Gastrinémie à Jeûn
HAS : Haute Autorité de Santé
HCl : Acide chlorhydrique
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
MALT : Mucosa-associated Lymphoid Tissue
MTX : Méthotrexate
NIA : Néphrite Interstitielle Aiguë
RGO : Reflux Gastro-Oesophagien
ROSP : Rémunération sur Objectif de Santé Publique
SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
SZE : Syndrome de Zollinger Ellison

Liste des tableaux

Tableau 1 : Indications, posologie et durée de traitement des différents inhibiteurs de la pompe à protons
Tableau 2 : Doses et durées recommandées d'un traitement par IPP suivant les indications
Tableau 3 : Effets indésirables relatifs à un traitement par IPP au long cours
Tableau 4 : Interactions médicamenteuses des IPP durant la phase d'absorption lors d'administration concomitante avec d'autres médicaments
Tableau 5 : Interactions médicamenteuses des IPP durant la phase de métabolisation en cas d'administration concomitante avec d'autres médicaments
Tableau 6 : Interaction entre le méthotrexate et les IPP durant la phase d'élimination
Tableau 7 : IPP, posologie et durée de traitement en fonction de l'indication relevée dans l'étude
Tableau 8 : Description de la ROSP médecin traitant de l'adulte concernant l'efficience des prescriptions d'IPP

Liste des figures

Figure 1 : Coupe histologique transversale de fundus de lapin, colorée par la méthode de Van Gieson à faible grossissement (x10).

Figure 2 : Schéma de la représentation hypothétique de la H^+/K^+ - ATPase gastrique dans la membrane du canalicule sécrétoire de la cellule pariétale.

Figure 3 : Schéma du mécanisme du transport de HCl par la membrane du canalicule sécrétoire.

Figure 4 : Oesophage et structures associées.

Figure 5 : Schéma simplifié de la paroi de l'oesophage.

Figure 6 : Observation à faible grossissement (objectif x4) d'une coupe transversale d'oesophage de chien, colorée par la méthode de Van-Gieson.

Figure 7 : Ulcères duodénal et gastrique identifiés par fibroscopie.

Figure 8 : Schéma des différents types de hernies hiatales.

Figure 9 : Vue endoscopique de lésions oesophagiennes (oesophagite peptique).

Figure 10 : Matériel de pH-métrie.

Figure 11 : Tracé de pH-métrie, recueil de données sur 24 heures.

Figure 12 : Adénocarcinome visualisé au moyen d'une endoscopie oeso-gastrique.

Figure 13 : Structure chimique d'un noyau benzimidazole (a) et structures chimiques des IPP (b).

Figure 14 : Structure chimique d'un noyau pyridine (a) et structure commune des inhibiteurs de la pompe à protons (b).

Figure 15 : Recommandations de la HAS sur la conduite à tenir en cas de suspicion d'infection à *H. pylori*.

Figure 16 : Arbre décisionnel de la HAS sur les bonnes pratiques d'arrêt de traitement par IPP.

Figure 17 : Répartition des âges des patients inclus dans l'étude.

Figure 18 : Répartition des indications relevées dans l'étude.

Figure 19 : Répartition des durées de traitement par IPP des patients inclus dans l'étude.

Figure 20 : Répartition des résultats de réévaluation clinique.

Introduction

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont une famille de médicaments dits “anti sécrétoires gastriques”, utilisés en première intention dans la majorité des troubles relatifs à l’acidité gastrique (1). Ils sont principalement indiqués dans les pathologies du reflux et la maladie ulcéreuse.

Ils peuvent être utilisés à divers moments de la prise en charge, aussi bien en préventif qu’en curatif.

La prescription d’IPP en France représente un réel enjeu de santé publique ces dernières années. Une étude observationnelle de l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) publiée en 2018, mentionne que les initiations de traitement ne suivent pas toujours les indications recommandées et que la posologie n’est pas toujours adaptée (4).

En France, la consommation d’IPP est élevée (19 comprimés par personne par an en 2005 ; 23,5 en 2007) en comparaison à l’Allemagne (12 comprimés/personne/an), à l’Italie (18,9 comprimés/personne/an) et au Royaume-Uni (20,5 comprimés/personne/an), d’après la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2009 (7).

En décembre 2007, une baisse de 2,3% des montants des IPP remboursés par le régime général a été observée. En revanche, l’évolution en volume a montré une croissance des prescriptions d’IPP de 4,9 % en moyenne en 2007 par rapport à 2006 (données Medicam 2007). La baisse des montants remboursés cette année-là s’expliquait par l’arrivée des médicaments génériques des IPP.

Malgré cette baisse des remboursements, dans le contexte de dépenses globalement croissantes pour l’Assurance Maladie, la Haute Autorité de Santé (HAS) a été saisie par la Ministre de la santé et par la Caisse Nationale d’Assurance Maladie des Travailleurs Salariés pour rendre un avis sur les performances cliniques comparées des IPP.

En 2019, plus de 16 millions de français, soit environ un quart de la population, ont été traités par un IPP. Cet usage massif s’accompagne également d’un mésusage important : en effet, plus de la moitié des prescriptions ne serait pas justifiée. Ces traitements sont souvent prescrits de manière systématique ou pour des durées trop longues.

Dans ce contexte, la commission de la transparence de la HAS a confirmé l’intérêt du maintien du remboursement de ces médicaments dans le cadre de leur autorisation de mise sur le marché (AMM), mais a rappelé qu’ils doivent être mieux et moins prescrits (2).

Plus récemment, en 2022, la HAS a publié des recommandations concernant le Bon Usage des inhibiteurs de la pompe à protons, visant à encadrer les prescriptions inappropriées (absence d’indication, erreur de posologie tant sur la dose que la durée de prescription), avec encore trop de prescriptions au long cours injustifiées (41).

C'est en particulier dans le cadre de prescription au long cours (plus de 4 semaines de traitement, voire plusieurs mois) qu'ont été recensés par les centres de pharmacovigilance, divers effets indésirables et événements iatrogènes.

Dans ce travail de thèse, les objectifs seront de :

- définir succinctement les différents troubles gastro-duodénaux ou oesophagiens dont la stratégie thérapeutique inclut les IPP,
- détailler le mécanisme d'action des IPP et leurs effets indésirables,
- identifier à travers une étude de terrain les tendances actuelles de prescription des IPP, ainsi que les freins et leviers concernant leur réévaluation clinique.

PARTIE 1 : Pathologies nécessitant un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons

Dans cette première partie, nous allons procéder à des rappels anatomiques et histologiques concernant l'estomac, l'oesophage, ainsi qu'à une description des pathologies liées à la pompe à protons.

1.1 L'estomac

1.1.1 Rappels anatomiques et histologiques

L'estomac est la partie la plus dilatée du tube digestif. C'est à cet endroit que le bol alimentaire s'accumule et est chimiquement transformé.

La paroi de l'estomac est constituée de 4 parties distinctes :

- une muqueuse,
- une sous-muqueuse,
- une musculeuse,
- une enveloppe séreuse.

Une approche histologique de la paroi gastrique (Figure 1) permet de mieux comprendre la physiologie et le rôle de ces différentes couches dans le processus de digestion :

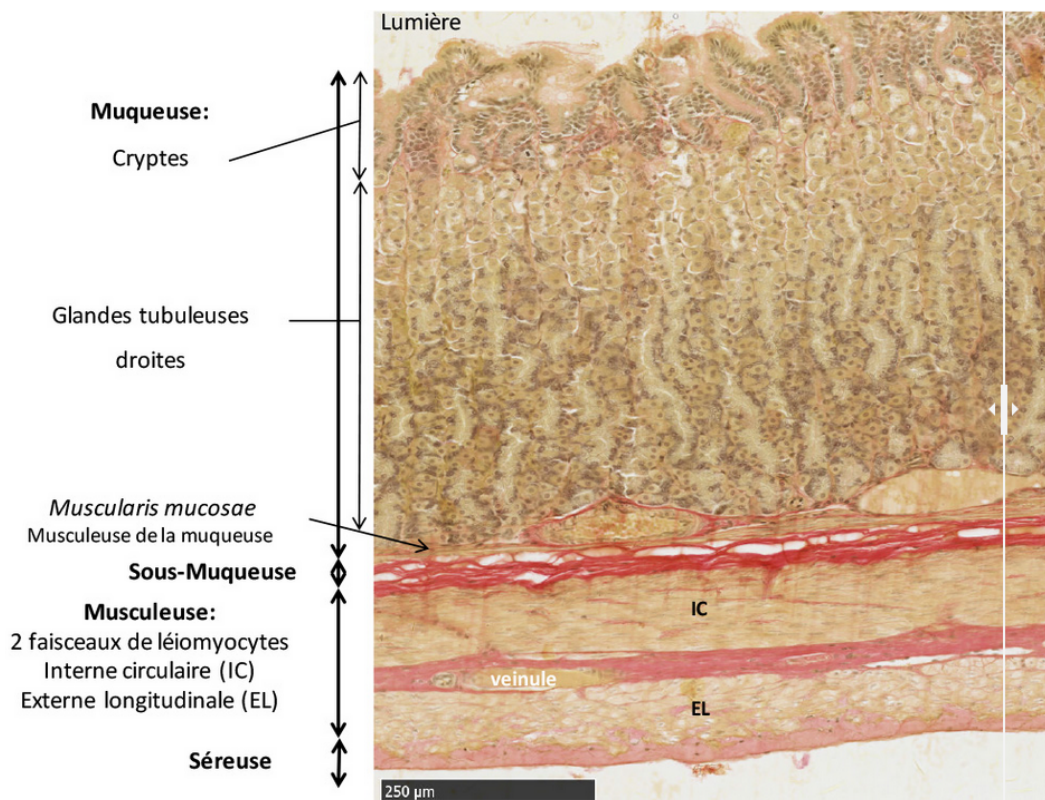


Figure 1 : Coupe histologique transversale de fundus de lapin, colorée par la méthode de Van Gieson à faible grossissement (x10) (13)

L'épithélium qui compose l'estomac est dit fovéolaire, c'est à dire séparé en lobules, qui s'ouvrent dans des invaginations appelées cryptes, servant de conduits pour les glandes gastriques.

Au sein de la paroi gastrique, de la lumière gastrique vers la sous-muqueuse, se succèdent :

- **les cryptes** : composées d'un épithélium de revêtement qui sert de protection chimique contre l'agression chlorhydropeptique et permet de lubrifier cette paroi. Ce sont des cellules à mucus, fermées.
Ce mucus agit comme un véritable film protecteur. Néanmoins, si cette barrière chimique vient à céder, la formation d'ulcère peut survenir à la suite de la répétition d'attaque protéolytique de la part de la sécrétion acide sur le tissu gastrique. Ces cellules ont donc un rôle central dans la physiologie de l'estomac.
- **les glandes tubuleuses droites,**
- **les cellules bordantes, sécrétrices d'acide chlorhydrique (HCl).** La sécrétion d'HCl est complémentaire de la sécrétion de gastrine. Elle permet la digestion des aliments et assure la relative stérilité du suc gastrique. Elle provient de la pompe H^+/K^+ ATPase, située au sein des canalicules de la membrane apicale de ces cellules. Elle est également régulée par voie nerveuse, en particulier par le nerf vague qui fait intervenir plusieurs médiateurs chimiques, comme l'histamine ou la gastrine.

La gastrine est une enzyme sécrétée également par la muqueuse de l'antra gastrique. Son rôle est principalement trophique. Elle intervient dans la régulation de la croissance des

cellules de la muqueuse gastrique (notamment fundique, où elle assure le développement et la survie des cellules génératrices de facteur intrinsèque). Elle stimule en outre la sécrétion acide qui exerce ensuite un rétrocontrôle négatif sur la gastrine.

1.1.2 La pompe à protons

La pompe à protons est une protéine transmembranaire.

Cette pompe est un complexe moléculaire H^+/K^+ - ATPase responsable de la sécrétion de protons rendant acide le milieu gastrique. Il existe d'autres pompes de la même famille que la pompe à protons, comme la pompe à sodium (Na^+ , K^+ - ATPase) et la pompe calcique (Ca^{2+} - ATPase) (9).

La pompe à protons transporte de manière active les protons et le potassium contre leur gradient de concentration, de manière concomitante à une hydrolyse de l'ATP (Adénosine TriPhosphate), d'où l'appellation de pompe à protons. Elle est de la famille des "P-ATPases" car elle repose sur un mécanisme de phosphorylation.

Comme vu précédemment, la sécrétion acide par la pompe à protons est régulée par des agents ou médiateurs chimiques stimulants : l'acétylcholine libérée par le nerf vague et ses terminaisons nerveuses, l'histamine sécrétée par les mastocytes situés dans la lamina propria, ou encore la gastrine.

Après étude de la distribution tissulaire de la H^+/K^+ - ATPase avec des anticorps monoclonaux par hybridation avec des sondes nucléotidiques, il a été prouvé qu'il y avait également des ATPases similaires au niveau du côlon et du rein. Cependant, la sécrétion d'HCl est retrouvée exclusivement avec les H^+/K^+ - ATPases gastriques.

Au repos, la pompe à protons est mise "en réserve" dans des vésicules intracytoplasmiques. C'est seulement quand la sécrétion acide est stimulée que se produit une migration de ces vésicules vers la membrane apicale pour former un canal sécrétoire dans lequel est alors concentrée toute l'ATPase, qui représente à cet endroit plus de 85% des protéines membranaires.

La pompe à protons comprend deux sous-unités distinctes qui agissent de manière complémentaire : la sous unité alpha et la sous unité bêta (Figure 2).

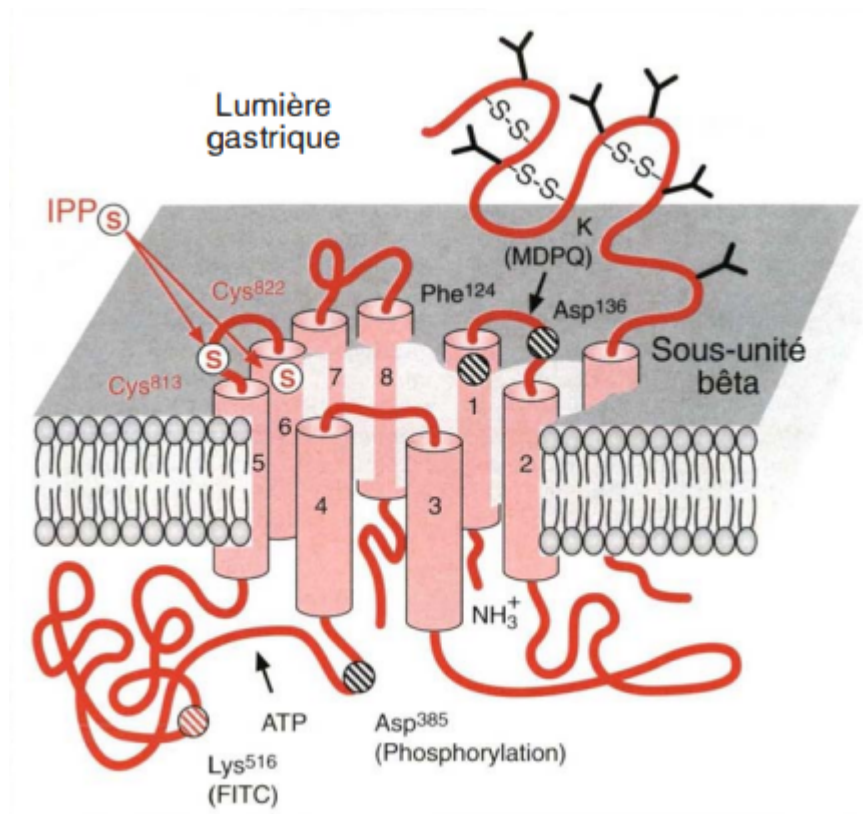


Figure 2 : Schéma de la représentation hypothétique de la H^+/K^+ ATPase gastrique dans la membrane du canalicule sécrétoire de la cellule pariétale (18)

Par analogie de structure avec les Na^+/K^+ ATPases, il est admis que la sous unité bêta assure un rôle de régulation de la sécrétion acide : elle permet le bon repliement de la sous unité alpha, et sa stabilisation à l'aide de ses cystéines amino-terminales, car les liaisons S-S inhibent l'activité ATPasique puisque ce sont des agents réducteurs.

Grâce à ses résidus glycosylés, la sous-unité bêta pourrait aussi avoir un rôle protecteur pour la sous-unité alpha contre l'activité protéolytique de la pepsine.

La sous-unité alpha, quant à elle, est la sous-unité "active" de la pompe. Elle assure à la fois le transport d'ions et la fonction enzymatique.

Elle possède un fonctionnement qui est une alternance de deux états distincts ayant des caractéristiques différentes et assurant deux rôles complémentaires :

- un état appelé "E1", dit "non phosphorylé", possédant une faible affinité pour l'ion K^+
- un état appelé "E2", possédant lui une forte affinité pour l'ion K^+

Chaque cycle permet le transport d'un ion H^+ vers la lumière gastrique, et donc le passage d'un ion K^+ dans le sens inverse, comme représenté dans la Figure 3 ci-dessous.

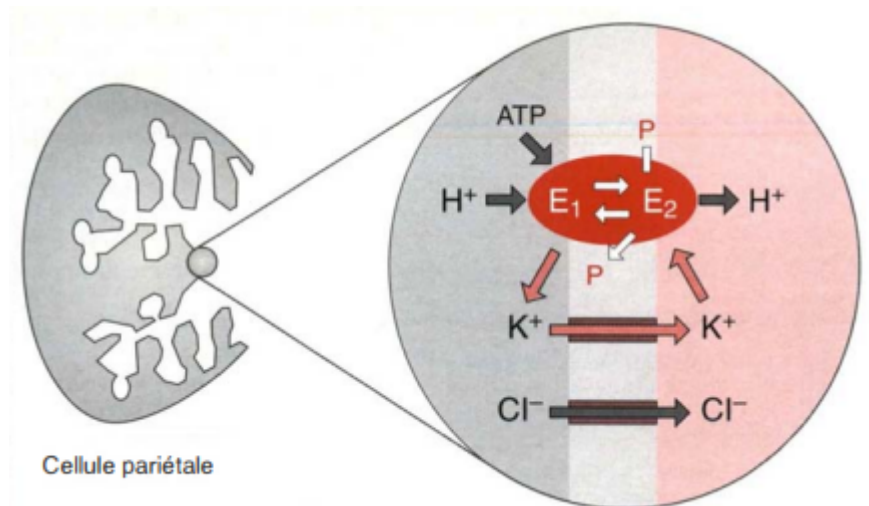


Figure 3 : Schéma du mécanisme du transport de HCl par la membrane du canalicule sécrétoire (18)

Le passage de deux ions chargés positivement dans un sens puis dans l'autre rend l'échange stoechiométriquement et électriquement neutre.

L'ion K⁺ étant recyclé et couplé à un transport d'ion Cl⁻, le système produit de l'acide chlorhydrique.

Deux domaines opposés jouent un rôle central durant le cycle catalytique et démontrent une réelle alternance de conformation de l'ATPase. Il s'agit des boucles extracellulaires fixant l'ATP d'un côté et l'ion K⁺ de l'autre.

En étudiant la fluorescence émise par marquage avec sondes, respectivement le MDPQ (1-(2 méthylphényl)-4 méthylamino-6-méthyl-2,3-dihydropyrrolo [3,2-c] quinoléine) et le FITC (isothiocyanate de fluorescéine), on observe un véritable mouvement de la part de la pompe.

En effet, si l'on fixe un ion H⁺ côté cytosolique, il se produit un rapprochement entre le site ATP et la membrane sécrétoire, et l'hydrolyse de l'ATP qui s'ensuit, enfonce le site luminal dans cette membrane.

A l'inverse, se produit une fixation d'un ion K⁺ côté luminal, ayant des effets strictement opposés.

Cette étude du fonctionnement de la pompe à protons nous permettra par la suite de mieux comprendre les mécanismes d'actions précis des IPP.

1.2 L'oesophage

L'oesophage est un long tube musculaire étroit qui transporte les aliments depuis le pharynx jusqu'à l'estomac au niveau du cardia (aussi nommé jonction oesogastrique) (Figure 4). Il mesure environ 25 centimètres.

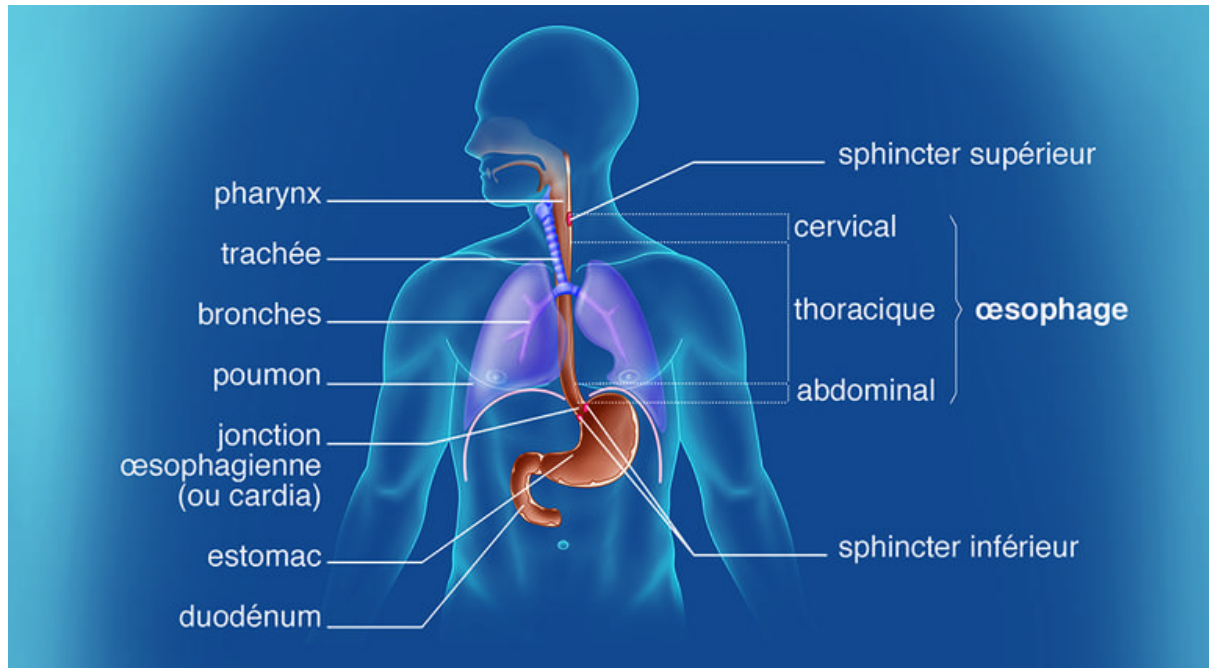


Figure 4 : Oesophage et structures associées (12)

Les sphincters délimitant l'oesophage, sont par définition des muscles annulaires entourant un orifice naturel qu'ils ferment en se contractant. Les sphincters oesophagiens supérieur et inférieur exercent cette fonction.

Le sphincter oesophagien supérieur est fermé au repos. Il s'ouvre pour permettre au bol alimentaire de passer à travers l'oesophage, au moment de la déglutition.

Le sphincter oesophagien inférieur effectue la jonction avec l'estomac. C'est ce "clapet" qui, quand il est fermé, empêche le contenu gastrique de remonter et de provoquer des douleurs notamment à cause de l'acidité du suc gastrique. Ces remontées parfois douloureuses sont le symptôme majeur du reflux gastro-oesophagien.

Le bon fonctionnement de ce sphincter est donc un élément central dans la compréhension de la physiopathologie des problèmes oesophagiens les plus courants.

La paroi de l'oesophage est composée de différentes couches ayant chacune une fonction (Figure 5).

La paroi de l'œsophage

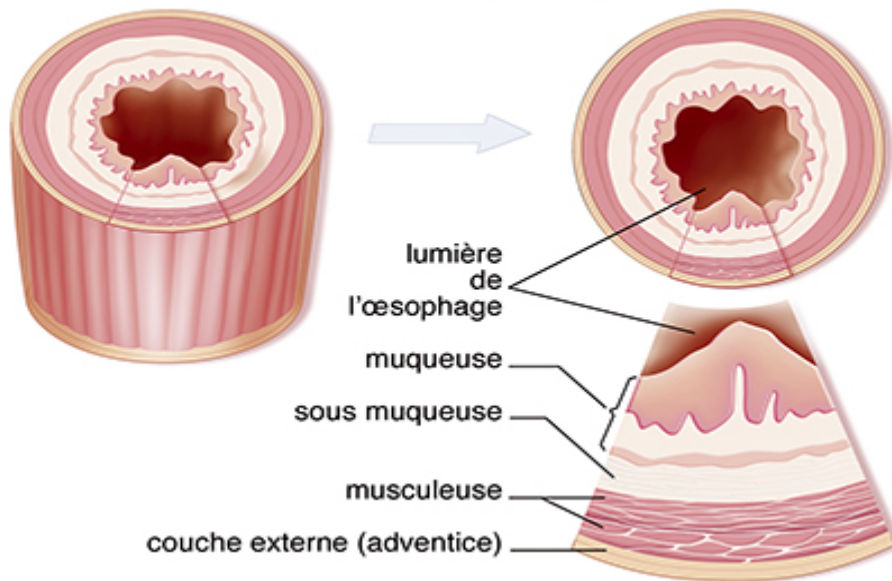


Figure 5 : Schéma simplifié de la paroi de l'œsophage (12)

La muqueuse œsophagienne est composée d'un épithélium squameux non-kératinisé stratifié, une lamina propria (membrane qui tapisse les cavités naturelles) et une muqueuse musculaire (Figure 6).

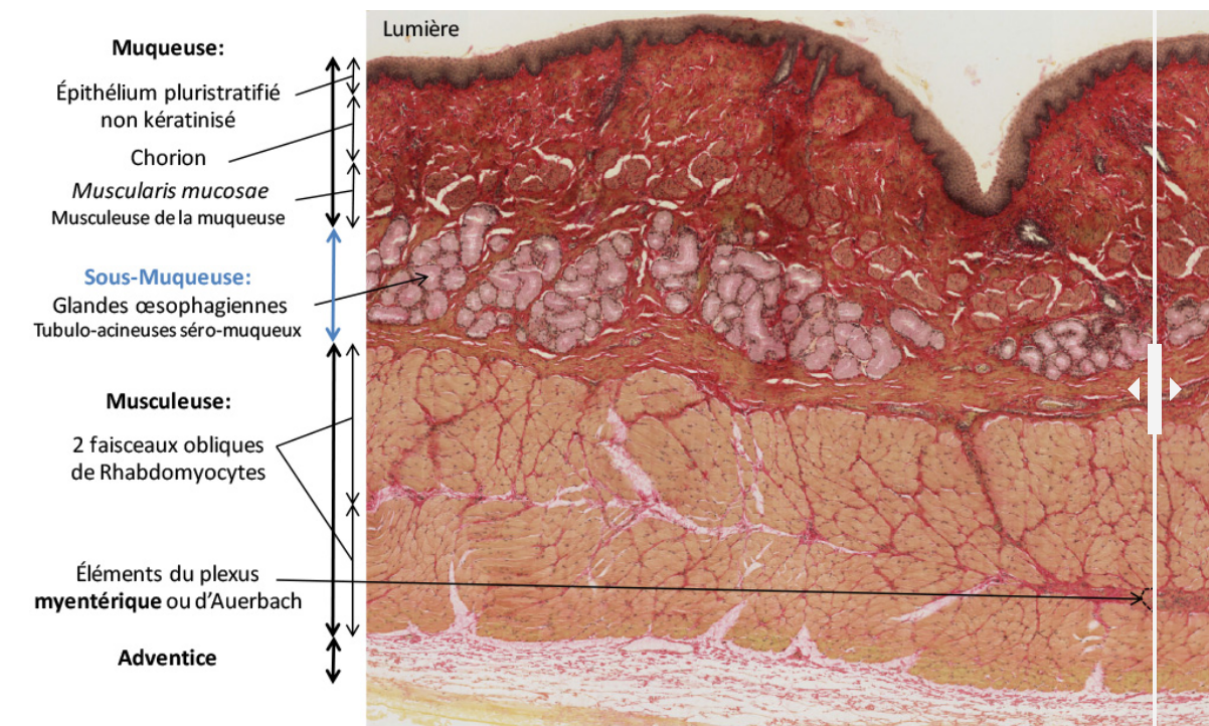


Figure 6 : Observation à faible grossissement (objectif x4) d'une coupe transversale d'œsophage de chien, colorée par la méthode de Van-Gieson (15)

La sous-muqueuse est composée des glandes sécrétrices de mucus. Ce mucus permet de lubrifier la paroi oesophagienne et donc de faciliter le déplacement des aliments au sein de l'oesophage.

1.3 Pathologies liées à l'acidité gastrique

1.3.1 Pathologies gastro-duodénales

1.3.1.1 Ulcères gastro-duodénaux

En France, chaque année, ce sont près de 90 000 ulcères gastro-duodénaux qui sont diagnostiqués par examen endoscopique, d'après la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) (29).

Un ulcère se caractérise par une lésion du tissu et de la muqueuse de la paroi de l'estomac ou du duodénum, qui a été corrodée par l'acide gastrique et les sucs digestifs. Cette destruction pariétale peut parfois aller jusqu'à la couche musculieuse externe, voire jusqu'à la perforation, entraînant une péritonite, urgence chirurgicale qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Dans le cas où cette altération tissulaire entre en contact avec un vaisseau sanguin, elle peut également être à l'origine d'une hémorragie.

La douleur liée à un ulcère est souvent décrite comme une crampe, habituellement soulagée par les repas et plus aiguë à distance de la prise alimentaire. Elle peut causer d'autres effets indésirables tels que :

- amaigrissement par perte d'appétit,
- nausées, vomissements,
- ballonnements, éructations,
- pyrosis.

Il existe deux causes principales à la formation d'ulcères : iatrogène ou liée à une infection par *Helicobacter pylori*.

1.3.1.2 Ulcère iatrogène

La cause principale de formation d'ulcères est la cause iatrogène, ce qui signifie en lien avec la prise médicamenteuse. Les médicaments en cause sont la plupart du temps, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), que ce soit en prise ponctuelle, ou avec un usage chronique. Au cours des traitements au long cours par AINS, la prévalence des ulcères gastro-duodénaux varie entre 15 et 30%. (42)

Le mécanisme est le suivant : les AINS inhibent les cyclo-oxygénases 1 et 2, par ailleurs essentielles à la synthèse de prostaglandines. Les prostaglandines sont des acides gras qui stimulent la production de mucus, ce dernier ayant pour fonction de protéger les parois gastro-duodénales et réguler la sécrétion acide. Ainsi, moins de mucus signifie un moindre rétrocontrôle négatif sur la sécrétion acide, et donc une hypersécrétion, combinée à des tissus moins protégés.

Tout ceci aboutit à une exposition répétée et amplifiée des tissus à l'acidité gastrique, et donc à la formation d'ulcères.

1.3.1.3 Infections à *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori est un bacille colonisant la muqueuse gastrique. Il représente la seconde cause majeure d'ulcères tant gastriques que duodénaux (95% des ulcères duodénaux et 70% des ulcères gastriques seraient causés par une infection à *H. pylori* en 2017 d'après la HAS) (10).

Cette bactérie a un double rôle dans la genèse de l'ulcère gastroduodénal : d'une part, elle est à l'origine d'une hypersécrétion acide chronique et d'autre part, par l'infestation de l'épithélium pylorique métaplasique du duodénum, elle fragilise et déstructure le mucus par la sécrétion de toxines.

Néanmoins, les mécanismes d'ulcération diffèrent selon la localisation : concernant l'ulcère gastrique, *H. pylori* va fragiliser la protection de la paroi gastrique d'après le mécanisme vu ci-dessus. Dans l'ulcère duodénal, cette fragilisation existe aussi, mais c'est surtout l'hypersécrétion gastrique qui est remarquable, d'autant que le milieu duodénal bénéficie habituellement d'un pH neutre permis par l'effet tampon des acides biliaires.

L'infection à *H. pylori* est la plus répandue au monde. En France sa prévalence est entre 15 et 30% (10) avec une contamination se produisant principalement dans l'enfance, de manière oro-orale.

Il existe plusieurs situations dans lesquelles le dépistage d'une infection à *H. pylori* est recommandé, par exemple en présence d'un ulcère duodénal ou gastrique, ou encore en cas de dyspepsie chronique sans qu'aucune lésion n'ait été mise en évidence à la gastroscopie.

Par ailleurs, ce dépistage peut être indiqué en cas d'anémie par carence martiale ou par carence en vitamine B12, en cas de lymphome gastrique, de purpura thrombopénique immunologique, en cas de prise d'aspirine ou d'AINS chez des patients ayant des antécédents d'ulcère.

Le diagnostic des ulcères se fait à partir d'une fibroscopie, ou endoscopie haute. Lors de l'examen, il est possible d'observer la présence d'une inflammation éventuelle de la muqueuse, ou la présence d'ulcères.

Selon la HAS, les modalités de recherche d'une infection à *H. pylori* varient en fonction des caractéristiques du patient :

- chez les patients ne présentant pas de symptôme digestif elle repose sur **“une sérologie suivie d'une gastroscopie avec biopsies si la sérologie s'avère positive ;**
- ou **“une gastroscopie avec biopsies en 1^{ère} intention chez les patients avec des symptômes orientant vers une pathologie digestive haute, les patients avec des facteurs de risque de cancer gastrique, en cas de lymphome gastrique du MALT ou avant une chirurgie bariatrique”(10).**

La **sérologie**, réservée au diagnostic, consiste à mettre en évidence les anticorps IgG (immunoglobulines de type G) spécifiques d'*Helicobacter pylori* dans le sérum.

Bien que généralement indiquée pour la recherche de *H. pylori* avant l'initiation des traitements, c'est le seul test dont les résultats ne sont pas impactés par la prise d'antibiotiques ou d'IPP, leur arrêt n'est donc pas nécessaire afin pour la réalisation de l'examen. La sensibilité et la spécificité de ce test peuvent dépasser les 95 %.

En revanche, elle n'est pas indiquée pour contrôler l'éradication du micro-organisme, car les anticorps peuvent persister plusieurs mois après éradication de la bactérie.

Son intérêt réside plutôt dans certaines situations où les autres examens non invasifs sont moins performants comme par exemple en cas d'ulcère hémorragique, d'atrophie gastrique, ou en cas de non-respect des recommandations d'arrêt des IPP et des antibiotiques.

En cas de sérologie positive, une gastroscopie dont les objectifs sont détaillés ci-après est recommandée.

Le **test respiratoire à l'urée marquée** et la **recherche d'antigènes dans les selles**, également non invasifs, peuvent être pratiqués. Le test respiratoire à l'urée marquée est utile pour le contrôle d'éradication de la bactérie

Comme énoncé précédemment, la **gastroscopie** est indiquée en cas de sérologie positive ou douteuse, ou bien chez les patients symptomatiques, à risque de cancer gastrique, ayant un lymphome du MALT ou avant une chirurgie bariatrique.

De manière générale, la fibroscopie digestive haute a pour but de rechercher les lésions présentes dans plusieurs pathologies digestives telles que le reflux gastro-oesophagien, la maladie de Crohn, ou les cancers de l'estomac et de l'oesophage par exemple. La figure 7 montre des ulcères gastriques multiples ou un ulcère duodénal, tous identifiés par fibroscopie.

La gastroscopie permet en plus de réaliser des biopsies gastriques à partir desquelles la mise en évidence de l'infection à *H. pylori* ainsi qu'une analyse anatomopathologique permettant de rechercher des lésions prénéoplasiques pourront être effectuées. Les biopsies permettent aussi d'effectuer un examen bactériologique et d'évaluer la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques.

Pour l'examen anatomopathologique, il est habituellement recommandé d'effectuer au moins 5 biopsies de localisations différentes, dont 2 au niveau de l'antré, 1 à l'angle et 2 au niveau du corps de l'estomac.

Pour l'examen bactériologique, 2 biopsies supplémentaires au niveau de l'antré et du corps sont à envoyer au laboratoire de bactériologie dans un milieu de transport spécifique. La réalisation de cet examen détermine la marche à suivre en ce qui concerne le traitement d'*H. pylori*.

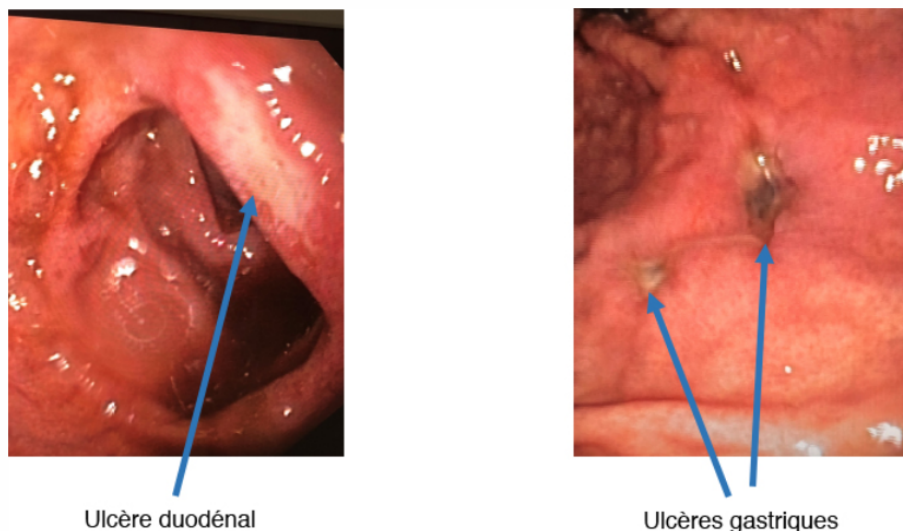


Figure 7 : Ulcères duodénal et gastrique identifiés par fibroscopie (21)

Il est aussi possible de réaliser une endoscopie pour vérifier la bonne cicatrisation d'un ulcère ou encore de l'utiliser pour intervenir en cas d'hémorragie digestive.

Le traitement d'un ulcère repose généralement sur l'arrêt du médicament gastrottoxique mis en cause s'il s'agit d'un ulcère iatrogène, associé à une cure d'IPP, et sur l'éradication d'*H. pylori* si nécessaire, là encore faisant intervenir une combinaison d'antibiotiques et d'anti sécrétoires gastriques.

1.3.1.4 Syndrome de Zollinger Ellison

Le syndrome de Zollinger Ellison (SZE) est une maladie due à une mutation génétique provoquant une hypergastrinémie secondaire à un gastrinome, entraînant une hypersécrétion gastrique.

Il touche en moyenne un individu sur 1 000 000, selon un sex ratio F/H de 1,3/1.

Les symptômes fréquemment décrits sont : une douleur abdominale, une diarrhée, en association à des nausées, des vomissements et une perte de poids. La maladie est souvent découverte à la suite de la première manifestation clinique majeure, dans la plupart des cas un ulcère compliqué.

Le diagnostic est suspecté à partir du tableau clinique. La gastrinémie à jeun (GJ) est presque toujours augmentée. Si la GJ est augmentée 10 fois ou plus et que le pH gastrique est inférieur à 2, le diagnostic est établi. Si la GJ est augmentée moins de 10 fois et que le pH est inférieur à 2, un test à la sécrétine (anormal > 120 pg/mL) et une mesure du débit acide gastrique basal (anormal >15 mEq/h) doivent être réalisés. L'imagerie (scintigraphie des récepteurs à la somatostatine, scanner, échographie abdominale ou endoscopique) est nécessaire pour localiser le gastrinome.

Les IPP occupent une place centrale dans la prise en charge durable des symptômes cliniques dans le cadre du SZE.

1.3.1.5 Hernie hiatale

La hernie hiatale est définie comme la remontée d'une partie de l'estomac dans le thorax. Majoritairement bénigne, elle peut cependant s'accompagner de complications comme d'un RGO, des douleurs gastriques, ou des vomissements répétés.

Deux types de hernies hiatales sont décrits (Figure 8) : soit par glissement (la jonction oesogastrique migre vers le haut), soit par roulement ou para-oesophagienne (la jonction oesogastrique reste en place et c'est l'estomac qui "roule" à côté).

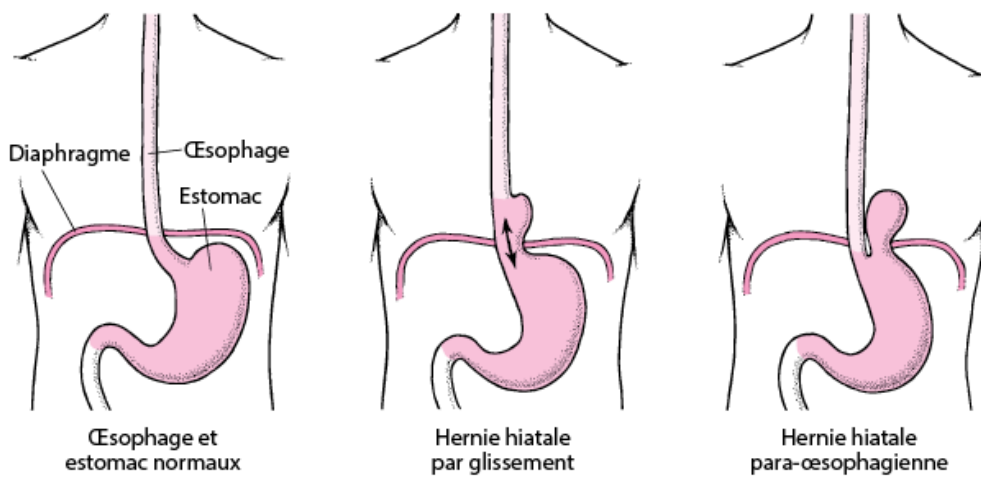


Figure 8 : Schéma des différents types de hernies hiatales (22)

La cause principale d'une hernie hiatale est la trop grande laxité ligamentaire autour de la jonction gastro-œsophagienne, appuyée par des contraintes mécaniques souvent causées par une surcharge pondérale.

Le diagnostic d'une hernie hiatale est souvent fait au décours de symptômes cliniques débouchant alors sur des examens de contrôle tels qu'une endoscopie digestive haute ou radioscopie, ou encore par scanner thoracique.

Le traitement du RGO en lui-même reste médical avec des IPP en cas de douleurs, en 1 à 2 prises quotidiennes. Une intervention par coelioscopie est envisageable, pour réduire la hernie hiatale et éventuellement refermer partiellement le hiatus gastro-œsophagien.

1.3.2 Pathologies oesophagiennes

1.3.2.1 Le reflux gastro-oesophagien et l'oesophagite

En 2018, une étude a établi que près de 10% de la population française souffrirait régulièrement de reflux gastro-oesophagien (RGO). Il est caractérisé par une remontée des sécrétions acides gastriques dans l'oesophage, occasionnant pyrosis (sensation de brûlure) et inflammation des muqueuses appelée oesophagite (Figure 9).

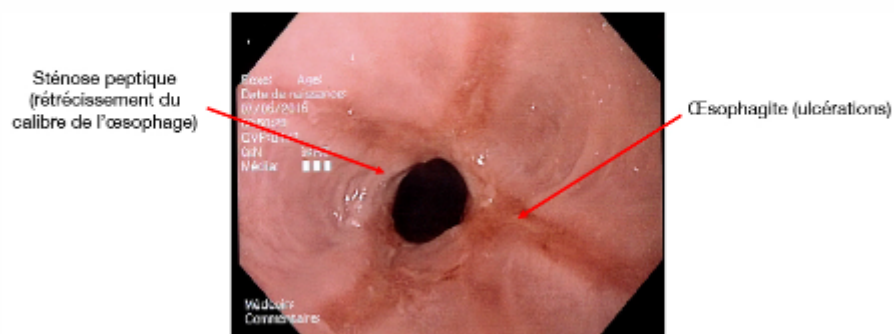


Figure 9 : Vue endoscopique de lésions oesophagiennes (oesophagite peptique) (16)

Ce reflux est dû à la mauvaise fermeture de la jonction gastro-oesophagienne. C'est un dysfonctionnement du muscle du diaphragme et du sphincter inférieur de l'oesophage. Une autre cause peut être la hernie hiatale (décrite précédemment).

La majorité du temps ces remontées acides sont physiologiques, mais lorsqu'elles occasionnent des lésions de la muqueuse de l'oesophage, elles deviennent pathologiques.

Le RGO est une pathologie qui survient plus fréquemment chez les patients présentant les facteurs de risques suivants :

- une prise de poids, même en l'absence de surpoids;
- une obésité abdominale, qui présente un risque accru de développer une hernie hiatale, elle-même favorisant la survenue d'un RGO. Cela s'explique également par une plus grande pression abdominale plus importante en lien avec la présence de graisse abdominale, qui contribue aux remontées acides.
- la iatrogénie : notamment avec les dérivés nitrés ou les inhibiteurs calciques, qui peuvent soit déclencher ou aggraver un reflux.
- le tabagisme
- la consommation d'alcool (16).

A) Symptômes

Les symptômes principaux du RGO sont en partie posturaux, c'est-à-dire qu'ils peuvent être favorisés dans certaines positions (penché en avant, allongé). Cet aspect postural est utilisé

en clinique pour poser le diagnostic, sans qu'il y ait besoin d'avoir recours à plus d'explorations, et ce chez plus de neuf malades sur dix.

Les symptômes du RGO sont aussi favorisés pendant la période post-prandiale : période propice à la remontée du bol alimentaire, par simple effet de remplissage gastrique.

D'autres symptômes moins courants peuvent survenir, par exemple :

- une toux chronique,
- des douleurs thoraciques pouvant faire penser à une angine de poitrine,
- des douleurs épigastriques (aigreurs d'estomac),
- une laryngite ou pharyngite.

B) Stratégie thérapeutique du RGO

Le RGO nécessite une prise en charge reposant un premier temps sur des règles hygiéno-diététiques puis en un deuxième temps sur un traitement médicamenteux adapté.

Les règles hygiéno-diététiques qui ont démontré leur efficacité sont les suivantes :

- éviter si possible les repas copieux, trop riches, trop abondants. De manière purement mécanique, plus le bol alimentaire est important, plus le risque de reflux en cas de défaut ou de fragilité de fermeture de la jonction gastrique supérieure sera important;
- garder une position verticale pendant au moins un intervalle de deux heures suivant la prise d'un repas (pour le repas du soir, il est recommandé de surélever la tête de lit);
- perdre du poids : en effet, comme nous l'avons vu précédemment, le surpoids est un facteur favorisant la survenue de RGO;
- identifier et diminuer la consommation des aliments dits "à risque" : ces aliments peuvent être différents d'un individu à un autre; dans la plupart des cas il s'agit d'aliments acides, ou d'épices;
- éviter les vêtements serrés qui peuvent également provoquer une surpression abdominale;
- entamer un sevrage tabagique si besoin et réduire sa consommation d'alcool.

En cas d'insuffisance des règles hygiéno-diététiques, chez un sujet jeune, hors personne considérée "à risque", présentant des symptômes spécifiques du RGO (pyrosis, régurgitations), la première ligne de traitement sera la prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons.

Les IPP principalement utilisés dans cette indication qu'est le "RGO objectivé sans oesophagite avec symptômes fréquents" sont : esoméprazole 20 mg, lansoprazole 15 mg, oméprazole 10 mg, pantoprazole 20 mg, rabéprazole 10 mg.

Les règles de bon usage dans cette indication sont d'utiliser les dosages les plus faibles pendant une période de traitement la plus courte possible.

Les IPP sont à prendre de préférence à jeun le matin, ou le soir 20 min avant le repas, ces conditions permettant une augmentation de 30% de leur efficacité (16).

De manière plus ponctuelle, des anti-acides peuvent être utilisés “à la demande” car ils ont une action plus rapide.

Citons par exemple l’association alginate de sodium, bicarbonate de sodium et carbonate de calcium (Gaviscon°).

Ce médicament forme un gel visqueux qui surnage dans l’estomac et protège l’œsophage en prévenant l’ascension du contenu de l’estomac. Chez l’adulte (et enfant de plus de 12 ans), une prise (sachet ou comprimé) est possible 3 à 4 fois par jour, à distance de la prise d’autres médicaments, avant ou après les repas en fonction de l’heure de survenue des symptômes.

En cas de signes d’alarme, d’inefficacité ou d’efficacité partielle de l’IPP, une endoscopie digestive haute, oeso-gastro-duodénale, est l’examen de référence. Elle est aussi recommandée chez les personnes de plus de 50 ans.

Cet examen permet d’observer la présence ou non de lésions, qui seraient indicatrices d’un oesophage de Barrett, métaplasie de l’oesophage correspondant à un état précancéreux.

Toutefois, même si aucune lésion n’est observée lors de l’endoscopie, le diagnostic du RGO ne peut être écarté. L’aspect clinique ne pouvant être suffisant à la pose du diagnostic, la pH-métrie est l’examen de seconde ligne lorsque la fibroscopie est normale, face à des symptômes atypiques ou chez les patients pour lesquels le traitement par IPP est inefficace.

La pH-métrie mesure le pH oesophagien grâce à une sonde ou une capsule sans fil (Figure 10), pendant 48 à 96 heures, afin de mieux caractériser les remontées acides.

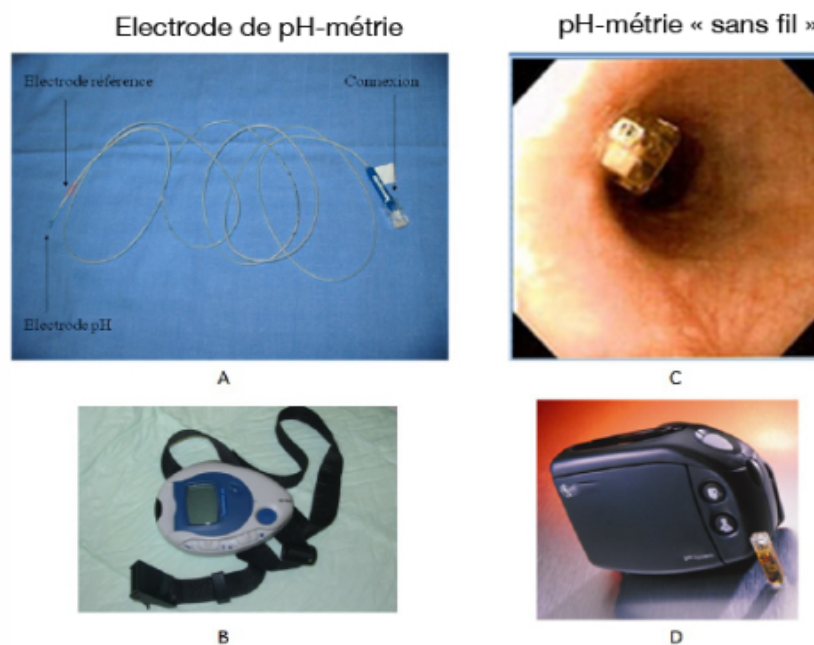


Figure 10 : Matériel de pH-métrie (16)

Cette captation en continu du pH au niveau oesophagien permet de mieux visualiser la fréquence et les heures de survenue des reflux ou remontées acides.

Sur 24h, il est possible d'avoir en rendu graphique un bilan de tous les reflux enregistrés sur une journée, avec en ordonnée les valeurs de pH, et en abscisse les heures correspondant à ces enregistrements (Figure 11).

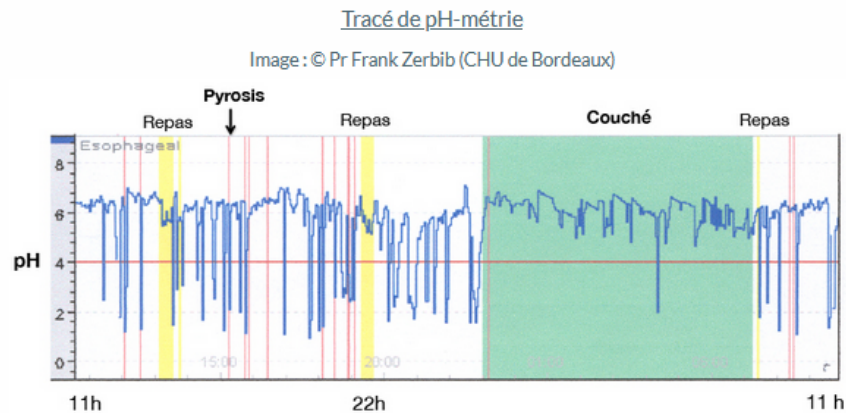


Figure 11 : Tracé de pH-métrie, recueil de données sur 24 heures (16)

Ces examens de seconde ligne peuvent donc permettre le diagnostic d'un RGO malgré l'absence de lésion visible à la fibroscopie.

Par ailleurs, le RGO peut être un terrain favorisant l'apparition de cancer de l'œsophage.

1.3.2.2 Oesophage de Barrett et cancer de l'oesophage

Chez 10% des personnes sujettes au RGO et développant un "oesophage de Barrett" (c'est-à-dire une inflammation sévère de la muqueuse œsophagienne), la survenue d'un adénocarcinome est observée.

Cette évolution en adénocarcinome fait suite à plusieurs années d'inflammation de la muqueuse œsophagienne. Le contact répété entre le suc gastrique et la muqueuse œsophagienne, causé par exemple par un mauvais fonctionnement de la jonction gastro-œsophagienne, provoque un état de métaplasie cellulaire, réaction de défense du corps. La métaplasie est la transformation d'un tissu cellulaire différencié, typique de l'organe observé, en un autre tissu cellulaire différencié, qui existe ailleurs mais ne devrait pas se trouver à cet endroit. Dans le cas de l'oesophage de Barrett, les cellules ressemblent à des cellules gastriques ou intestinales).

D'autres facteurs de risque comme la consommation chronique d'alcool, le tabagisme, et l'obésité sont reconnus comme étant fortement impliqués dans l'apparition de cancers œsophagiens dits "épidermoïdes".

Lors d'un examen gastrique, toute découverte d'une muqueuse œsophagienne qui a l'aspect d'une muqueuse de Barrett donne lieu à un suivi rapproché par des endoscopies digestives hautes supplémentaires tous les 3 à 5 ans afin de vérifier l'évolution éventuelle du tissu œsophagien. La première étape vers l'adénocarcinome est la dysplasie (anomalie de formation d'un tissu).

Avec près de 5 445 nouveaux cas par an, le cancer de l'œsophage est le 3ème cancer digestif le plus fréquent en France, après le cancer colorectal et le cancer de l'estomac. Il touche majoritairement les personnes entre 50 et 84 ans.

C'est un cancer majoritairement masculin puisque près de 75% des patients atteints entre 1990 et 2018 étaient des hommes.

Cependant, sur cette même période le taux d'incidence standardisé a diminué de 2,7 % par an chez les hommes passant de 14,7 cas pour 100 000 personnes années à 6,8 cas pour 100 000 personnes années. Chez la femme, à l'inverse, ce taux d'incidence a augmenté en moyenne de 0,9 % par année (taux variant de 1,2 pour 100 000 en 1990 à 1,5 en 2018).

Par définition, un cancer de l'œsophage est une tumeur maligne, dont il existe deux formes principales :

- L'adénocarcinome qui survient le plus généralement dans le tiers inférieur de l'œsophage, par modification histologique du revêtement de la partie basse par phénomène métaplasique, comme décrit précédemment (Figure 12).

Image : © Pr Frank Zerbib (CHU de Bordeaux)

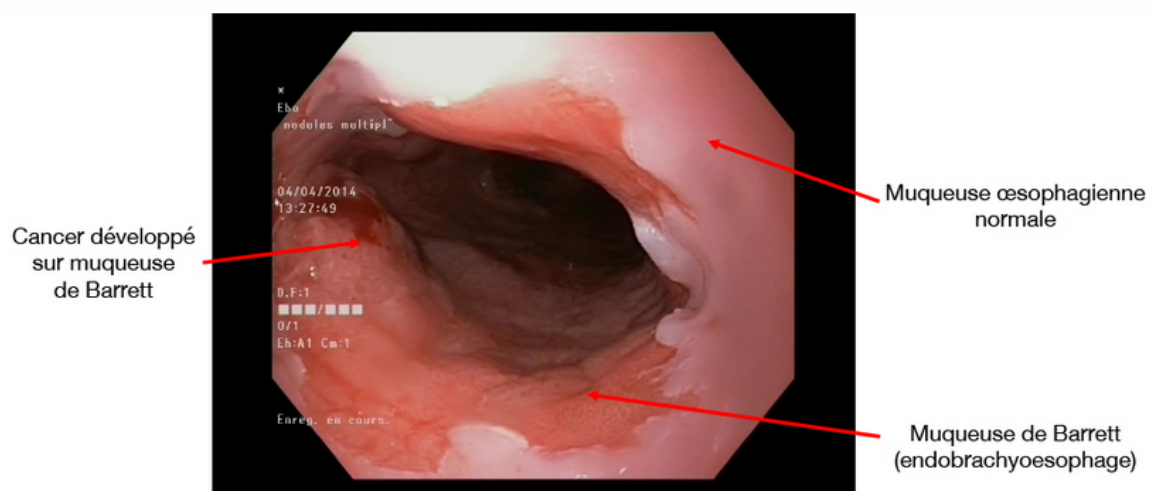


Figure 12 : Adénocarcinome visualisé au moyen d'une endoscopie oeso-gastrique (17)

- Le cancer épidermoïde qui a un aspect de muqueuse "normale" de l'œsophage. Il se situe dans la partie haute de l'œsophage. Plus fréquent que l'adénocarcinome, son incidence tend cependant à la baisse, notamment grâce aux campagnes de santé publique.

Par ailleurs, il existe également les sarcomes et les mélanomes qui sont beaucoup plus rares, représentant 1% des cancers.

Le diagnostic de ces cancers se fait par fibroscopie, ou endoscopie digestive haute.

Généralement, la tumeur a un aspect de bourgeon, ce qui va obstruer la lumière au niveau du conduit.

Durant l'examen, des biopsies sont réalisées. En fonction des résultats histologiques, il est possible de différencier un adénocarcinome d'un cancer épidermoïde.

Si le diagnostic est posé, une tomodensitométrie thoracique et oesophagienne est effectuée pour déterminer le stade cancéreux et l'étendue de la tumeur.

La prise en charge du cancer oesophagien est chirurgicale, mais débute obligatoirement par un sevrage tabagique et alcoolique si nécessaire.

Ensuite, elle est adaptée en fonction de la localisation, de l'étendue et de l'intensité des lésions.

PARTIE 2 : Les Inhibiteurs de la pompe à protons : indications validées, iatrogénie et recommandations de bon usage

2.1 Structure chimique et mécanisme pharmacologique

2.1.1 Structure chimique des inhibiteurs de la pompe à protons

Tous les IPP sont des composés dérivés du benzimidazole (figure 13).

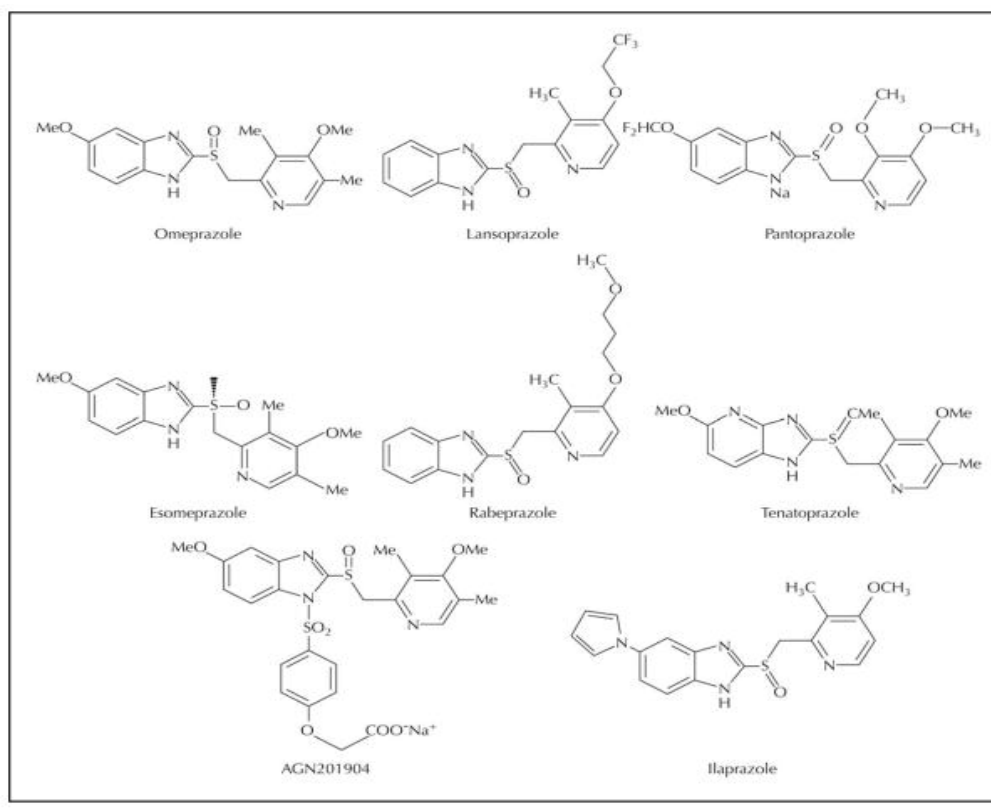
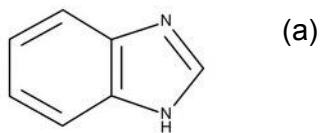


Figure 13 : Structure chimique d'un noyau benzimidazole (a) et structures chimiques des IPP (b) (11) (19)

L'étude de la structure chimique des IPP, détaillée dans la figure 14 ci-dessous, est primordiale à la compréhension exacte de leur action, qu'il est possible de qualifier de sélective. Elle leur confère des propriétés de base faible.

De plus, avec l'addition des cycles benzimidazoliques et pyridiniques, leur pK a des valeurs inférieures à 4. Ils sont donc non dissociés à pH neutre, très peu dans les compartiments cellulaires moyennement acides, et totalement dissociés dans le canalicule sécrétoire.

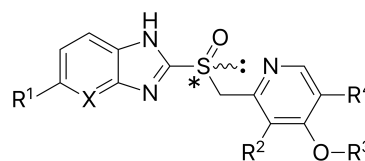
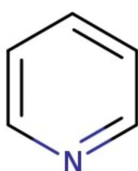


Figure 14 : Structure chimique d'un noyau pyridine (a) (20) et structure commune des inhibiteurs de la pompe à protons (b) (3)

Ils ont tous le même mécanisme d'action qui repose sur : une liaison covalente avec la sous unité alpha de l'ATPase (H^+ , K^+) des cellules pariétales gastriques. Cette liaison résulte en une inhibition totale et irréversible de l'activité de cette pompe, paralysée en état conformationnel E2.

2.1.2 Mécanisme pharmacologique des inhibiteurs de la pompe à protons

A l'état de base, ce sont des pro-médicaments inactifs (ou prodrogues). Cela signifie qu'une réaction chimique structurale sera nécessaire pour obtenir une molécule réactive à partir du pro-médicament.

Pour pouvoir se lier à la pompe à protons, il faut que le groupe sulfoxyde ($S=O$) de l'IPP soit réduit afin d'engendrer un cycle sulfénamide ($R-S-N-R$). C'est ce cycle sulfénamide, avec le soufre réactif, qui va alors venir établir une liaison S-S avec les cystéines libres de la sous unité alpha de l'ATPase.

Cette réaction chimique a lieu dans le canalicule sécrétoire, sur la face luminale, et est sous l'influence des ions H^+ .

Comme le canalicule sécrétoire de la cellule pariétale gastrique est le seul compartiment biologique dont le pH soit suffisamment bas pour qu'il y ait cette accumulation et activation des IPP, nous pouvons comprendre la spécificité d'action de ces derniers.

S'ajoute à cela une durée de vie brève de la forme sulfénamide active libre (forme précédant la formation de la liaison covalente), ce qui force les liaisons covalentes à s'effectuer dans l'environnement immédiat de la molécule, renforçant encore ici cette notion de spécificité.

S'ensuit la liaison covalente avec l'ATPase, qui est totale et irréversible. Le temps de demi-renouvellement de l'enzyme étant de l'ordre de 36 heures, la durée d'action des IPP est donc très longue, bien au-delà de leur présence dans le sang.

Concernant leur efficacité, la pompe à protons représente la dernière étape de la sécrétion acide.

Contrairement à une autre classe anciennement majoritaire d'anti-acides que sont les antihistaminiques de type 2 (anti-H₂), qui n'interviennent que sur la voie de stimulation histaminique de la sécrétion acide, les IPP inhibent l'acidité quelque soit le stimuli d'origine. Cela signifie qu'ils sont universellement efficaces.

2.2 Indications

Les IPP possèdent des indications distinctes : ils peuvent avoir des indications préventives, curatives ou être prescrits à visée éradicatrice dans le cas de l'infection à *H. pylori*.

Aucun IPP n'a d'AMM chez l'enfant de moins de 1 an (8).

Comme détaillé dans la tableau 1 ci-dessous, posologies (dosage et durée) des traitements diffèrent selon les indications.

**Tableau 1 : Indications, posologie et durée de traitement
des différents inhibiteurs de la pompe à protons (4)**

INDICATIONS	DUREE DE TRAITEMENT	POSOLOGIE JOURNALIÈRE				
		ESOMEPRAZOLE	LANSOPRAZOLE	OMEPRAZOLE	PANTOPRAZOLE	RABEPRAZOLE
Reflux gastro-œsophagien (RGO) et œsophagite par RGO						
Traitement symptoma- tique du RGO sans œsophagite	4 semaines	20 mg	15 à 30 mg	10 à 20 mg	20 mg	10 mg
Œsophagite par RGO : traitement curatif	4 à 8 semaines	40 mg	30 mg	20 mg (voire 40 mg formes sévères après 4 sem.)	20 mg (voire 40 mg)	20 mg
Œsophagite par RGO : traitement d'entretien / prévention des récides	A adapter selon le rapport bénéfice/risque et rechercher la dose minimale efficace	20 mg	15 mg (voire 30 mg)	10 mg (voire 20mg)	20 mg (voire 40 mg si récidive)	10 à 20 mg
Ulcères gastroduodénaux et éradication d'Helicobacter pylori						
Ulcère duodéal sans infection à H.pylori : traitement curatif	2 à 4 sem. : OMEPRAZOLE, LANSOPRAZOLE 4 à 8 sem. : PANTOPRAZOLE RABEPRAZOLE		30 mg	20 mg (voire 40 mg)	40 mg (voire 80 mg)	20 mg
Ulcère duodéal sans infection à H.pylori : traitement préventif des récides	A adapter selon le rapport bénéfice/risque			10 à 40 mg		
Ulcère gastrique sans infection à H.pylori : traitement curatif	4 à 8 sem. : LANSOPRAZOLE PANTOPRAZOLE 4 à 6 sem. : OMEPRAZOLE 6 à 12 sem. : RABEPRAZOLE		30 mg	20 mg (voire 40 mg)	40 mg (voire 80 mg)	20 mg
Ulcère gastrique sans infection à H.pylori : traitement préventif des récides	A adapter selon le rapport bénéfice/risque			20 à 40 mg		
Ulcère gastroduodéal hémorragique en relais de la voie parentérale	4 semaines	40 mg				
Syndrome de Zollinger-Ellison	Selon la durée des symptômes	80 à 160 mg (en 2 prises)	60 à 180 mg (en 2 prises)	20 à 120 mg (en 2 prises à partir de 80 mg)	80 à 160 mg (en 2 prises)	60 à 120 mg (en 2 prises)
Eradication de H. pylori (quadrithérapie bismuthée) ⁷	10 jours			40 mg (en 2 prises)		
Eradication de H. pylori (quadrithérapie concomitante) ⁷	14 jours	40 mg (en 2 prises)	60 mg (en 2 prises)	40 mg (en 2 prises)	80 mg (en 2 prises)	40 mg (en 2 prises)
Lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque*						
Traitement préventif	Jusqu'à la fin du traitement par AINS	20 mg	15 mg	20 mg	20 mg	
Traitement curatif	4 à 8 semaines	20 mg	30 mg	20 mg		

* Les patients à risque sont ceux sous AINS > 65 ans ou avec ATCD d'ulcères GD compliqués et/ou autre traitement co prescrit avec l'AINS (antagrégants, corticoïdes, anticoagulants), AFSSAPS 2007.

 Pas d'AMM dans cette indication

2.2.1 Traitement préventif

Comme vu ci-dessus, les IPP sont indiqués en **prévention dans les lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risques**; c'est à dire des patients de plus de 65 ans ou avec des antécédents d'ulcères gastroduodénaux compliqués et/ou ayant un traitement à risque ulcérogène ou de

saignement co-prescrit avec l'AINS (antiagrégants plaquettaires, glucocorticoïdes, anticoagulants). Cette définition du patient à risque est celle retenue pour la suite de ce travail, car il s'agit de celle de la HAS donnée le 08 septembre 2022 dans la fiche de bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons.

C'est sur cette indication qu'une majorité de prescriptions inadaptées sont identifiées au comptoir : dans la plupart des cas il s'agit d'une co-prescription d'IPP quasiment systématique à celle des AINS par exemple à la suite d'une opération chirurgicale, ou pour traiter des douleurs musculaires / articulaires, chez des individus qui ne remplissent pas les critères de patients à risque.

Les IPP sont également indiqués dans la **prévention des récurrences d'oesophagite par RGO**. Dans ce cas, il est recommandé de rechercher la dose minimale efficace (DME) sur la période de traitement la plus courte possible. Les IPP ayant une AMM dans ce cadre sont : l'esoméprazole 20 mg, le lansoprazole 15 mg, l'oméprazole 10 mg, le pantoprazole 20 mg, et le rabéprazole 10 mg.

En revanche, les IPP n'ont pas d'AMM pour soulager les manifestations extra digestives pouvant évoquer un RGO (toux chronique, syndrome ORL, asthme ou douleurs thoraciques non cardiaques).

Devant une symptomatologie de RGO, il est généralement recommandé de préconiser les règles hygiéno-diététiques et l'usage d'alginates (anti-reflux) ou d'antiacides à base de sels d'aluminium ou de magnésium, avant d'initier un traitement par IPP.

Le diagnostic de RGO doit être documenté et la prescription d'IPP ne doit pas être un test thérapeutique.

Dans le cadre de la **prévention des récurrences d'ulcères sans infection à *H. pylori***, l'oméprazole est indiqué à des doses de 10 mg à 40 mg pour les ulcères duodénaux et de 20 à 40 mg pour les ulcères gastriques. Le dosage est à adapter selon la balance bénéfice / risque, puisque dans ce cadre la recherche de la DME est de mise.

Concernant le SZE, les IPP sont également prescrits dans la **prévention des symptômes cliniques liés au gastrinome** : le schéma de posologie diffère des autres indications car dans ce cas précis il y a 2 prises journalières avec des dosages différents selon les molécules :

- 80 à 160 mg d'esoméprazole
- 20 à 180 mg de lansoprazole
- 20 à 120 mg d'oméprazole
- 80 à 160 mg de pantoprazole
- 60 à 120 mg de rabéprazole.

2.2.2 Traitement curatif

L'indication la plus commune est le **traitement du RGO non compliqué**, c'est-à-dire sans oesophagite : le stade où la muqueuse est enflammée suite au contact répété avec le suc gastrique n'a pas été atteint.

Dans ce cas-là, la durée recommandée de traitement est de 4 semaines.

On retrouve en prise quotidienne :

- 20 mg d'esoméprazole
- 15 à 30 mg de lansoprazole
- 10 à 20 mg d'oméprazole
- 20 mg de pantoprazole
- 10 mg de rabéprazole

En cas de **RGO avec oesophagite**, le traitement évolue en durée et en dose quotidienne. Une durée de 8 semaines est souvent envisagée.

La posologie en une prise quotidienne est de :

- 40 mg d'esoméprazole
- 30 mg de lansoprazole
- 20 à 40 mg d'oméprazole
- 20 à 40 mg de pantoprazole
- 20 mg de rabéprazole

Pour le **traitement d'un ulcère non causé par une infection à *H. pylori***, la prise en charge repose sur le recours à de l'oméprazole ou au lansoprazole pendant 2 à 4 semaines. En cas de recours au pantoprazole ou au rabéprazole, ce sera plutôt 4 à 8 semaines. Les dosages restent semblables au traitement d'une oesophagite par RGO : 30 mg de lansoprazole, 40 mg de pantoprazole, 20 mg de rabéprazole, 20 mg d'oméprazole.

Concernant le **traitement curatif des différentes lésions gastro-duodénales causées par iatrogénie des AINS**, les recommandations indiquent 4 semaines de traitement minimum et jusqu'à 8 semaines maximum avec 20 mg d'esoméprazole ou oméprazole, et 30 mg de lansoprazole.

2.2.3 Traitement éradicateur de l'infection à *Helicobacter pylori*

Les IPP ont un rôle d'éradication notamment dans les ulcères causés par une infection à la bactérie *Helicobacter pylori*.

La figure 15 ci-dessous détaille la conduite à tenir en cas de suspicion d'infection à *H. pylori*.

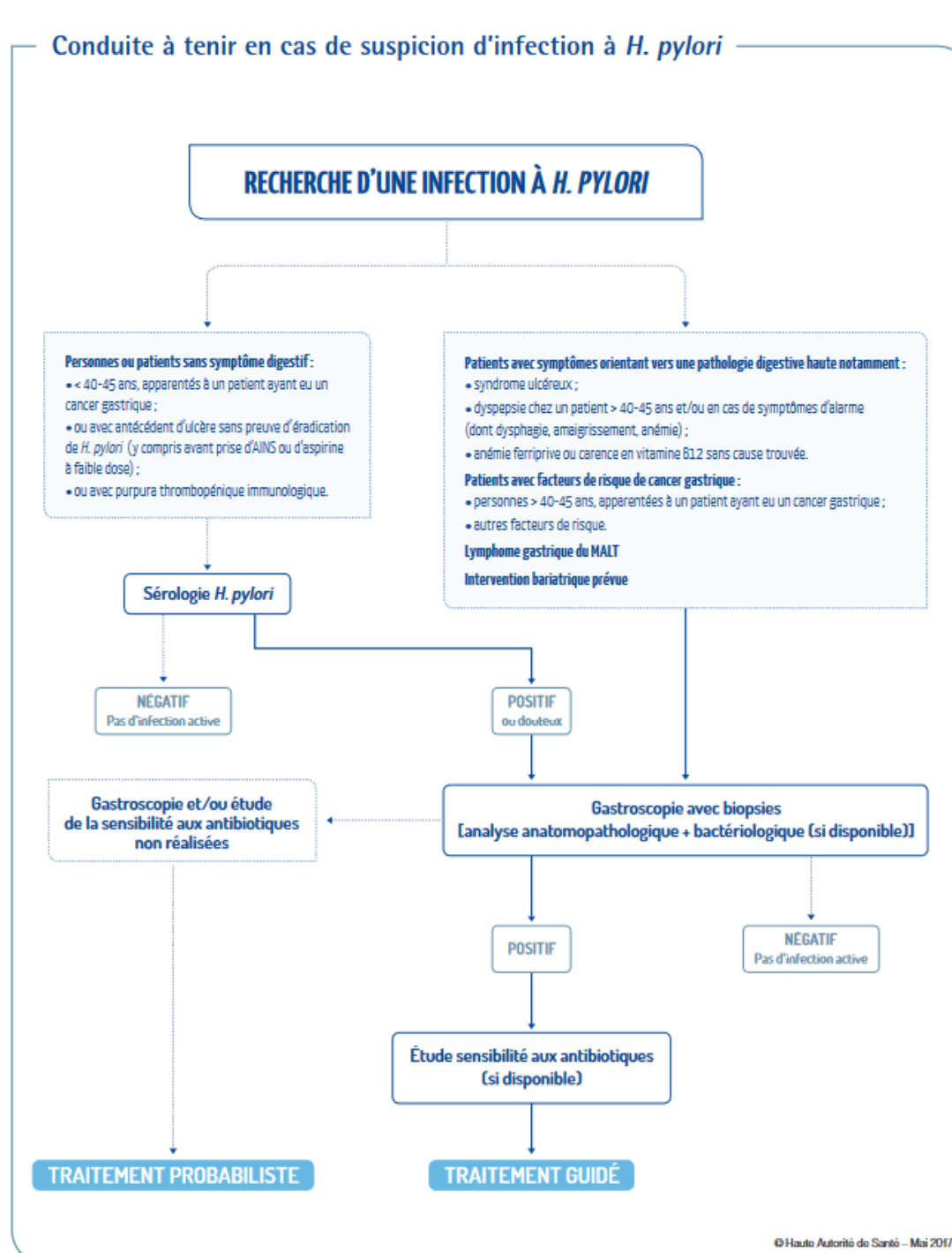


Figure 15 : Recommandations de la HAS sur la conduite à tenir en cas de suspicion d'infection à *H.pylori* (14)

L'antibiorésistance étant en très nette progression ces dernières années, les recommandations émises par la HAS placent en première ligne de la prise en charge, le traitement guidé, c'est-à-dire basé sur les résultats de l'antibiogramme.

Cependant, il arrive que la biopsie ne soit pas réalisable, ne permettant pas d'évaluer la sensibilité de la bactérie aux différents antibiotiques. Dans ce cas le traitement mis en place est qualifié de "probabiliste" selon 2 schémas de quadrithérapie :

- l'une dite "concomitante", associant IPP + amoxicilline + clarithromycine + métronidazole, pendant 14 jours;
- l'autre "avec bismuth" : IPP + sel de bismuth + tétracycline + métronidazole, pendant 10 jours. Cette quadrithérapie est à utiliser en cas d'allergie à l'amoxicilline notamment.

Dans ces quadrithérapies, les IPP utilisés sont :

- 40 mg d'ésoméprazole, 40 mg d'oméprazole, 60 mg de lansoprazole, 80 mg de pantoprazole, 40 mg de rabéprazole dans la quadrithérapie concomitante;
- de l'oméprazole 40 mg dans la quadrithérapie bismuthée.

Ces dosages sont répartis en 2 prises quotidiennes. Ce sont des doses maximales, spécifiques à cette indication.

L'efficacité de ce traitement d'éradication passe par une observance rigoureuse de la part du patient. Cela signifie que les professionnels de santé doivent, à travers l'information qu'ils procurent et l'accompagnement du patient, obtenir l'adhésion médicamenteuse.

2.2.4 Tableau récapitulatif

Le tableau 2 ci-dessous recense les doses et durées recommandées de traitement par IPP en fonction des principales indications.

**Tableau 2 : Doses et durées recommandées d'un traitement par IPP
suivant les indications (24)**

DOSAGES ET DURÉES RECOMMANDÉES		
Pathologie	Dose classique	Durée
Reflux sans oesophagite	Simple dose	4 semaines
Oesophagite	Simple dose	8 semaines
Ulcère duodénal	Simple dose	4 à 8 semaines
Ulcère gastrique	Simple dose	4 à 8 semaines*
Traitement de H pylori	Double dose	10 jours
Zollinger Ellison	20-60 mg par jour	Pas de limite

2.3 Effets indésirables associés à l'utilisation au long cours des inhibiteurs de la pompe à protons

Malgré leur spécificité d'action au niveau des pompes à protons gastriques, les IPP sont de plus en plus incriminés dans la survenue d'effets indésirables (28).

Les plus fréquents et "bénins" sont des céphalées, nausées, vomissements, ou encore diarrhées.

D'autres effets indésirables, plus sérieux, sont décrits lors de l'usage au long cours des IPP. Est définie comme usage dit "au long cours", une durée de prescription supérieure à 2 ans. Dans le tableau 3, nous retrouvons la liste de ces effets indésirables, avec leur odds-ratio ainsi que leur taux d'incidence.

L'odds ratio (OR), également appelé rapport des chances, rapport des cotes ou risque relatif rapproché, est une mesure statistique, souvent utilisée en épidémiologie, exprimant le degré de dépendance entre des variables aléatoires qualitatives.

Un odds ratio de 1 correspond à l'absence d'effet. En cas d'effet bénéfique, l'odds ratio est inférieur à 1 et il est supérieur à 1 en cas d'effet délétère. Plus l'odds ratio est éloigné de 1, plus l'effet est important. L'odds ratio peut aussi se calculer directement à partir de la table de contingence.

Tableau 3 : Effets indésirables relatifs à un traitement par IPP au long cours (28)

Effets secondaires	Odds-ratio ou incidence
Infection à <i>Clostridium difficile</i> (11)	OR 2,9 ; IC 95 % : 2,4-3,4
Autres infections gastro-intestinales	OR 2,55 ; IC 95 % : 1,53-4,26
Pullulation bactérienne chronique du grêle (13)	OR 16 ; IC 95 % : 4,8-53
Pneumopathie bactérienne (14)	OR 1,27 ; IC 95 % : 1,11-1,46
Infection chez le cirrhotique infection du liquide d'ascite (19) toute infection hors ILA (20)	OR 2,77 ; IC 95 % : 1,82-4,23 OR 2,97 ; IC 95 % : 1,9-4,7
Ostéoporose (23) fracture du col du fémur fracture vertébrale	OR 1,31 ; IC 95 % : 1,11-1,54 OR 1,56 ; IC 95 % : 1,31-1,85
Carence en vitamine B12	/
Carence en fer (28)	OR 2,49 ; IC 95 % : 2,35-2,64*
Hypomagnésémie (31)	OR 1,43 ; IC 95 % : 1,08-1,88
Carence en calcium	/
Néphrite interstitielle aiguë	1/12 500 patients/année
Insuffisance rénale chronique (36)	OR 1,26 ; IC 95 % : 1,20-1,33
Insuffisance rénale chronique terminale (36)	OR 1,30 ; IC 95 % : 1,15-1,48
Colite microscopique (37)	OR 7,29 ; 95 % IC : 1,81-43
Démence (44)	OR 1,38 ; IC 95 % : 1,04-1,83
Encéphalopathie hépatique (46)	OR 1,41 ; IC 95 % : 1,09-1,84
Rebond acide à l'arrêt du traitement	/

* durée de traitement par IPP > 2 ans

2.3.1 Pullulation bactérienne chronique du grêle

L'acidité gastrique jouant un rôle primordial en tant que barrière naturelle à la colonisation bactérienne du tube digestif. Par conséquent, la suppression acide provoquée par les IPP est reconnue comme étant une cause d'altération de la flore microbienne intestinale (34).

Cette action peut être à l'origine de pullulation bactérienne chronique de l'intestin grêle. Dans un article consacré aux effets secondaires des IPP au long cours (28) de l'Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie, une augmentation du risque de pullulation bactérienne chronique de l'intestin grêle est mise en avant chez des patients ayant un syndrome de l'intestin irritable et des sujets contrôles sains, avec un risque plus important pour les patients traités par IPP sur une période supérieure à 12 mois.

2.3.2 Colite microscopique

Les colites microscopiques sont à l'origine d'une diarrhée chronique. Ce sont des maladies inflammatoires encore mal connues, mais qui seraient entre autres favorisées par la prise au long cours notamment de lansoprazole en particulier. Ce lien est mis en évidence dans une méta-analyse publiée par Gilles Macaigne, rassemblant 12 études s'étant intéressées à la colite microscopique en lien avec les IPP (28). Une exposition continue aux IPP sur une durée d'au moins 12 mois était associée au risque le plus élevé de développer une CM avec un OR à 4,69 (IC95 % : 3,58-6,1) (32).

Tout IPP introduit dans les 6 mois qui précèdent une diarrhée chronique avec colite microscopique doit être incriminé. Dès l'arrêt du médicament responsable, une amélioration nette des symptômes est observée.

2.3.3 Infection du liquide d'ascite chez le patient cirrhotique

Comme vu précédemment, la suppression acide des IPP entraîne une augmentation du risque de pullulation bactérienne. Chez le patient cirrhotique en particulier, cela se traduit également par une augmentation du risque d'infection spontanée du liquide d'ascite. C'est une infection grave, responsable d'une mortalité élevée. Des études rétrospectives et méta-analyses (28) ont mis en évidence une association significative entre infection du liquide d'ascite et traitement par IPP.

Dans une étude prospective, l'utilisation d'IPP était associée à un risque significativement supérieur d'infections (OR 2,94) (33).

Par ailleurs, 30% des IPP prescrits dans le cadre de ces études n'avaient pas d'indication valide.

Il est donc nécessaire d'accroître la vigilance sur la prescription des IPP chez les malades cirrhotiques.

2.3.4 Infection à *Clostridium difficile*

Plusieurs études rétrospectives (28) ont montré que les IPP étaient un facteur de risque de colite à *Clostridium difficile*.

Une autre étude du *United Kingdom general practice research database* (28) incluant plus de 3 millions de patients a également mis en évidence qu'un traitement par IPP était un facteur de risque significatif d'infection à *Clostridium difficile*.

Enfin, une méta-analyse de 50 études (31) a relevé une association significative entre le traitement d'un IPP à long terme et l'apparition d'une infection à *Clostridium difficile* par rapport aux personnes non traitées (odds ratio: 1.26; 95%).

Par ailleurs, les IPP augmentent aussi le risque d'infection à *Salmonella* et *Campylobacter*. En cas de diagnostic d'infection à ces pathogènes, l'arrêt de l'IPP est l'une des premières étapes de la prise en charge.

2.3.5 Malabsorptions (carence en fer, en vitamine B12, hypomagnésémie)

L'hypochlorhydrie, conséquence directe de la suppression acide induite par les IPP, empêche la dissociation du fer non héminique des complexes alimentaires, limitant ainsi sa réduction en fer soluble et absorbable.

Une étude nord-américaine (28) ayant comparé plus de 77 000 malades avec carence martiale et près de 400 000 sujets contrôles, a montré que le traitement par IPP depuis au moins deux ans était significativement associé à une carence martiale, ce risque étant majoré chez les sujets jeunes et les femmes. Une ferritinémie < à 30 ng/mL est un critère diagnostique d'une carence martiale.

Le risque principal d'une carence martiale est d'entraîner une anémie. Les symptômes cliniques d'une carence martiale sont une pâleur, une asthénie, un essoufflement à l'effort, ou encore des ongles et cheveux cassants.

Ce phénomène de non dissociation protéique liée à une hypochlorhydrie induite est également observé pour la vitamine B12. Elle est ingérée complexée à des protéines alimentaires dont elle doit se détacher dans l'estomac suite à l'action du suc gastrique et de la pepsine. Or, les IPP induisent une baisse de la concentration en pepsine et rendent ainsi plus difficile cette dissociation.

Par ailleurs, les cellules gastriques sont également responsables de la sécrétion du facteur intrinsèque, qui permet la protection de la vitamine B12 vis à vis du catabolisme bactérien. Le risque de carence en vitamine B12 est donc corrélé à la durée et à la dose du traitement par IPP (36).

Les 2 critères diagnostiques habituellement reconnus de la carence en vitamine B12 sont : une concentration sérique de vitamine B12 (cobalamine) basse < 148 pmol/L (200 ng/L) associée soit à des signes cliniques et/ou hématologiques de carence en vitamine B12 soit à une concentration sérique élevée d'homocystéine ou d'acide méthylmalonique.

De manière concrète, une carence en vitamine B12 entraîne principalement des symptômes neurologiques tels que des tremblements, vertiges, des fourmillements aux extrémités, ou encore des troubles de la vision ou de la mémoire.

Enfin, dans le cas du magnésium, le traitement par IPP entraîne une altération de l'absorption intestinale active de ce dernier, par les récepteurs de la mélastatine. Cette altération serait la conséquence d'un mécanisme physiopathologique encore méconnu, mais bien corrélé à la modification du pH intestinal par les IPP (37).

La concentration normale de magnésium plasmatique va de 1,8 à 2,6 mg/dL (0,74 à 1,07 mmol/L).

Une carence en magnésium peut entraîner des maux de tête, une augmentation de l'anxiété, des tensions musculaires, mais aussi favoriser le risque de développer des maladies cardio-vasculaires.

L'incidence de cette association est largement sous-estimée (< 1/10 000) car encore méconnue, et très difficilement visible cliniquement quand l'hypomagnésémie est légère ou modérée.

2.3.6 Ostéoporose et fracture du col du fémur

La littérature concernant l'augmentation de risque de fracture sous traitement par IPP est discordante. Cela pourrait être lié à un sur-risque réel mais modeste des IPP.

Une méta-analyse incluant 5 études cas-contrôles, 3 études cas-contrôles nichées et 3 études de cohorte, montre une augmentation du risque de fracture du col fémoral de 31% et de fracture vertébrale de 56% (28).

De manière contradictoire, une autre méta-analyse comportant 4 études de cohorte et 6 études cas-contrôle, il n'était pas retrouvé d'association entre la dose d'IPP, ou la durée du traitement et le risque de fracture osseuse (38).

L'hypothèse selon laquelle les IPP diminueraient l'ionisation des sels de calcium insolubles ingérés, est intuitive mais non établie.

En pratique, il est toutefois recommandé de privilégier les sels de calcium sous forme soluble tels que le citrate, au carbonate.

2.3.7 Néphrite interstitielle aiguë

Les IPP ont récemment été incriminés dans des cas de néphrite interstitielle aiguë (NIA). C'est une atteinte inflammatoire de l'interstitium rénal, causée par une réaction d'hypersensibilité à un médicament.

Les études de la littérature (28) rapportent quelques cas cliniques de NIA associée à des IPP. Ils concernent majoritairement des sujets âgés (âge moyen 78 ans), particulièrement ceux polymédiqués, et notamment les femmes.

Les symptômes décrits sont : asthénie, sensation de malaise, fièvre, nausées. Dans 75% des cas, une leucocyturie est mise en évidence, associée à une protéinurie dans un tiers des cas et à une hématurie dans moins de 20% des cas. Le signe biologique majeur le plus fréquemment mis en évidence est l'anémie normocytaire normochrome.

Dès l'arrêt de l'IPP les symptômes s'améliorent nettement et le pronostic est favorable. Ce mécanisme étant celui d'une hypersensibilité, il n'est donc pas dose ni durée-dépendant. Dans le cas d'une NIA induite par un IPP, l'administration ultérieure même d'un autre IPP n'est pas recommandée.

En pratique, il est difficile d'établir des facteurs prédisposants à une NIA induite par IPP. Il faut cependant rester vigilant à tout symptôme évocateur d'une NIA, afin d'opérer au plus vite à l'arrêt de l'IPP en cas de confirmation (35).

2.4 Interactions médicamenteuses

Les IPP peuvent interagir avec d'autres médicaments par le biais de 3 mécanismes distincts (26) :

1) **En augmentant le pH gastrique**, ils peuvent diminuer l'absorption et la solubilité de familles médicamenteuses telles que les inhibiteurs de la tyrosine kinase, les anti-VIH, les traitements de l'hépatite C, certains antifongiques azolés et immunosuppresseurs. Ces interactions sont détaillées dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Interactions médicamenteuses des IPP durant la phase d'absorption lors d'administration concomitante avec d'autres médicaments (26)

Méc.	Classe médicamenteuse	DCI (Spécialité®)	Grade	Recommandations pratiques	Données de la littérature
Absorption Augmentation du pH gastrique	Cytostatique	Dasatinib (Sprycel®)	X Contre-indiqué	Eviter la prise d'un IPP en co-médication avec le dasatinib. Si un antacide est indispensable, considérer la prise d' Alucol® en veillant à respecter un intervalle de 2 heures entre la prise des 2 médicaments.	Oméprazole 40mg: ↓ 43% AUC du dasatinib chez 14 volontaires sains ¹ Rabéprazole 20mg 2x/j: ↓ 78% AUC du dasatinib chez 10 volontaires sains ² Esomeprazole 40mg: ↓ de 32% AUC du dasatinib dans 1 case-report ³
		Erlotinib (Tarceva®)		Eviter la prise d'un IPP en co-médication avec l'erlotinib	Oméprazole: ↓ AUC de 46% et ↓ de la Cmax de 61% ¹
		Pazopanib (Votrient®)		Eviter la prise d'un IPP en co-médication avec le pazopanib.	Esomeprazole: ↓ AUC de 40% et ↓ de la Cmax de 42% ⁴
		Gefitinib (Iressa®)	D Considérer changement thérapie	Si co-médication indispensable, espacer la prise de 12h avec le gefitinib.	Ranitidine: ↓ AUC de 47%. Pas d'étude spécifique avec IPP ¹
		Nilotinib (Tasigna®)		Si co-médication indispensable, utiliser avec prudence (suivi rapproché de la réponse au traitement)*	Oméprazole: ↓ AUC de 34% sans différence statistiquement significative sur la réponse au traitement ¹
		Bosutinib (Bosulif®)		Si co-médication indispensable, utiliser avec prudence (suivi rapproché de la réponse au traitement)*	Lansoprazole 60mg: ↓ AUC de 74% et ↓ de la Cmax de 54% chez 24 volontaires sains ¹
	Anti-HIV	Rilpivirine (Edurant®)	X Contre-indiqué	Eviter la prise d'un IPP en co-médication avec la rilpivirine. Si un antacide est indispensable, considérer la prise d' Alucol® 2h avant ou 4h après prise de rilpivirine.	Oméprazole 20mg: ↓ AUC de 40% et ↓ de la Cmax de 40% ¹
		Atazanavir (Reyataz®)	D Considérer changement thérapie	Si IPP indispensable: max. équivalent à 20mg d'oméprazole en augmentant la dose d'atazanavir*	Oméprazole 40mg: ↓ AUC de 94 % et ↓ de la Cmax de 96% chez 16 volontaires sains ¹

Méc.	Classe médicamenteuse	DCI (Spécialité®)	Grade	Recommandations pratiques	Données de la littérature
Absorption Augmentation du pH gastrique	Anti-HCV	Velpasvir (Epclusa®)	X Contre-indiqué	Si co-médication indispensable prendre avec de la nourriture 4h avant l'IPP à des doses maximales comparables à 20 mg d'oméprazole. Interaction aussi présente avec les antiacides. Si antiacide indispensable (p.ex IPP CI), le prendre 6h avant ou 4h après la prise de velpasvir.	Oméprazole 20 mg: ↓ AUC de 36% et ↓ de la Cmax de 37% si prise simultanée Oméprazole 20 mg: ↓ AUC de 55% et ↓ de la Cmax de 57% si prise à 12h d'intervalle Oméprazole 20 mg: ↓ AUC de 38% et ↓ de la Cmax de 48% si prise 2h avant le velpasvir Oméprazole 20 mg: ↓ AUC de 26% et ↓ de la Cmax de 33% si prise 4h après le velpasvir ¹
		Ledipasvir (Harvoni®)	D Considérer changement thérapie	Si IPP indispensable: posologie max. équivalent à 20 mg d'oméprazole en même temps qu'Harvoni. Les IPP ne doivent pas être pris avant Harvoni.	Oméprazole 20mg: ↓ AUC de 42% et ↓ de la Cmax de 48% si prise 2h avant le ledipasvir ¹ . Effet pas retrouvé si prise simultanée.
	Antifongique azolé	Itraconazole (Sporanox®)	D Considérer changement thérapie	Si IPP indispensable, administrer l'itraconazole avec une boisson ayant un pH <3,0 (coca/jus de citron) et préférer la solution buvable aux capsules (meilleure biodisponibilité).	Omeprazole 40mg: ↓ AUC de 64% et ↓ de la Cmax de 66% chez 11 volontaires sains ⁵
		Posaconazole (Noxafil®)		Si co-médication indispensable: préférer les comprimés (cpr) à la suspension buvable	Esomeprazole 40mg: ↓ AUC de 32% et ↓ de la Cmax de 46% avec la suspension buvable ¹ (pas retrouvé avec les comprimés : pas d'effet cliniquement significatif sur l'absorption des cpr)
	Immunosupresseur	Mycophenolate (Cellcept®)	D Considérer changement thérapie	Si co-médication indispensable, la dose de mycophénolate devrait possiblement être augmentée pour éviter le rejet du greffon*	Pantoprazole 40mg: ↓ AUC de 30% et ↓ de la Cmax de 60% ¹

2) En modifiant l'activité des cytochromes P450

Les IPP sont substrats des cytochromes P450, en particulier le CYP2C19 et le CYP3A4. Cependant, l'(es)-oméprazole et le lansoprazole sont par ailleurs inhibiteurs du CYP 2C19. Ils peuvent donc interagir avec le métabolisme d'autres médicaments métabolisés par ce cytochrome. Cela peut aboutir soit à une majoration de la toxicité de certains médicaments (ex : tacrolimus) soit à une diminution de l'efficacité de certains autres (ex : clopidogrel). Ces interactions sont détaillées dans le tableau 5 ci-dessous.

Le clopidogrel est une prodrogue dont l'un des métabolites est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Il est transformé par le CYP450 en drogue active qui va se fixer aux récepteurs plaquettaires. Ainsi, une diminution de l'efficacité du clopidogrel est possible lors de la co-prescription avec les IPP, puisqu'une moindre fraction de cette prodrogue sera transformée en drogue active. La littérature reste cependant divisée sur ce sujet.

Après réévaluation clinique, si un IPP est indispensable dans la thérapeutique d'un patient, il est recommandé de préférer le pantoprazole ou le rabéprazole qui ne sont pas inhibiteurs de ce cytochrome.

Tableau 5 : Interactions médicamenteuses des IPP durant la phase de métabolisation en cas d'administration concomitante avec d'autres médicaments (26)

Métabolisme	Immunosupresseur	Tacrolimus (Prograf®)	D Considérer changement thérapie	Si co-médication indispensable, préférer le pantoprazole et surveiller une éventuelle toxicité du tacrolimus*	Tous les IPP sauf le pantoprazol ont montré une augmentation des taux de tacrolimus, notamment chez les patients métaboliseurs lents du CYP2C19 ⁶
	Autre	Clopidogrel		Si co-médication indispensable, préférer le pantoprazole et éventuellement espacer les prises de 12h (cf. t _{1/2} IPP ~2h et inhibition réversible).	Les études sont controversées. La prudence reste de rigueur en raison du fait que l'interaction pharmacocinétique est bien présente ⁷

3) Enfin, **les IPP peuvent aussi influencer sur le métabolisme d'autres médicaments au niveau de l'élimination rénale**. C'est principalement le cas pour le méthotrexate (MTX). Un retard de l'élimination du MTX et une augmentation des concentrations de son métabolite actif (le 7-hydroxyméthotrexate) sont décrits. Le détail de cette interaction est retrouvé dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 : Interaction entre le méthotrexate et les IPP durant la phase d'élimination (26)

Élimination	Cytostatique	Methotrexate (MTX)	D Considérer changement thérapie	Si co-médication indispensable, surveiller une éventuelle toxicité du méthotrexate*	Pantoprazole 40mg: = AUC du MTX mais ↑ AUC de 70% du métabolite actif (7-hydroxyméthotrexate) ⁸

En France, la majeure partie des personnes polymédiquées, c'est-à-dire ayant plus de 5 molécules, est constituée de personnes âgées de plus de 65 ans, ayant ces traitements de manière chronique.

De par les nombreux effets indésirables vus ci-dessus, susceptibles d'aggraver les risques cardiovasculaires, comme des diminutions d'absorption vitaminique, il est donc évident que la prescription au long cours des IPP nécessite une vigilance toute particulière dans ce contexte.

Il convient donc, dans le cadre d'un traitement qui se prolonge au-delà des 4 à 8 semaines usuelles recommandées, de réévaluer les prescriptions voire de procéder à une déprescription lorsque les indications ne sont pas ou plus valides.

Par ailleurs, il n'y a pas de réelle situation constituant une contre-indication quant à l'utilisation d'IPP. La seule contre-indication qu'il est possible d'évoquer est l'absence d'indication.

Pendant la grossesse et l'allaitement il est préconisé d'avoir préférentiellement recours à des molécules plus anciennes telles que l'oméprazole et l'ésoméprazole au vu du recul dont

nous disposons. Sur le site du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) il est par exemple indiqué que l'utilisation de l'ésoméprazole, au vu des données rassurantes recueillies depuis plusieurs années, est utilisable à n'importe quel stade de la grossesse et pendant l'allaitement.

2.5 Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons

2.5.1 Bonnes pratiques de prescription des inhibiteurs de la pompe à protons

Pour rappel, en 2019, plus de 16 millions de Français, soit environ un quart de la population, ont été traités par un IPP. Plus de la moitié des usages ne serait pas justifiée d'après la HAS, ce qui confirme un contexte de mésusage massif (4).

Afin de prescrire et d'utiliser au mieux les IPP, la HAS a établi des recommandations de bonnes pratiques relatives à leur prescription. Ces bonnes pratiques sont également utiles pour les professionnels de santé non prescripteurs, en particulier les pharmaciens, afin d'assurer au mieux le suivi thérapeutique.

Les bonnes pratiques de prescription des IPP sont les suivantes :

- Initier un traitement par IPP en respectant les **recommandations** de la HAS (indication, dose et durée).
- Utiliser la **dose minimale efficace** : au long cours, dans une indication bien définie, proposer une diminution de dose (dose minimale suffisante pour contrôler l'apparition des symptômes).
- **Ne pas systématiser** la co-prescription d'un IPP en prévention avec un antiagrégant plaquettaire.
- **Réévaluer** le traitement afin de l'adapter aux durées de traitement préconisées ; ne pas le renouveler systématiquement. Réévaluer au moins tous les 3 mois l'indication d'un traitement au long cours par IPP.
- Penser à interroger le patient ou la famille au sujet de l'**automédication**.
- **Inform**er le patient sur la gestion de ce traitement (posologie, durée...) et les **risques au long cours**.
- **Tracer** l'information donnée au patient dans le dossier médical (4).

La HAS nous rappelle également ces points essentiels :

- En instauration ou en renouvellement, un IPP n'est pas toujours pertinent.
- Prévention de l'ulcère gastroduodéal (UGD) : associer un IPP aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) uniquement s'il existe des facteurs de risque de complications digestives.

- Reflux gastro-oesophagien (RGO) : le traitement initial est de 4 semaines. La poursuite du traitement est rarement justifiée, notamment chez les sujets âgés polymédiqués.

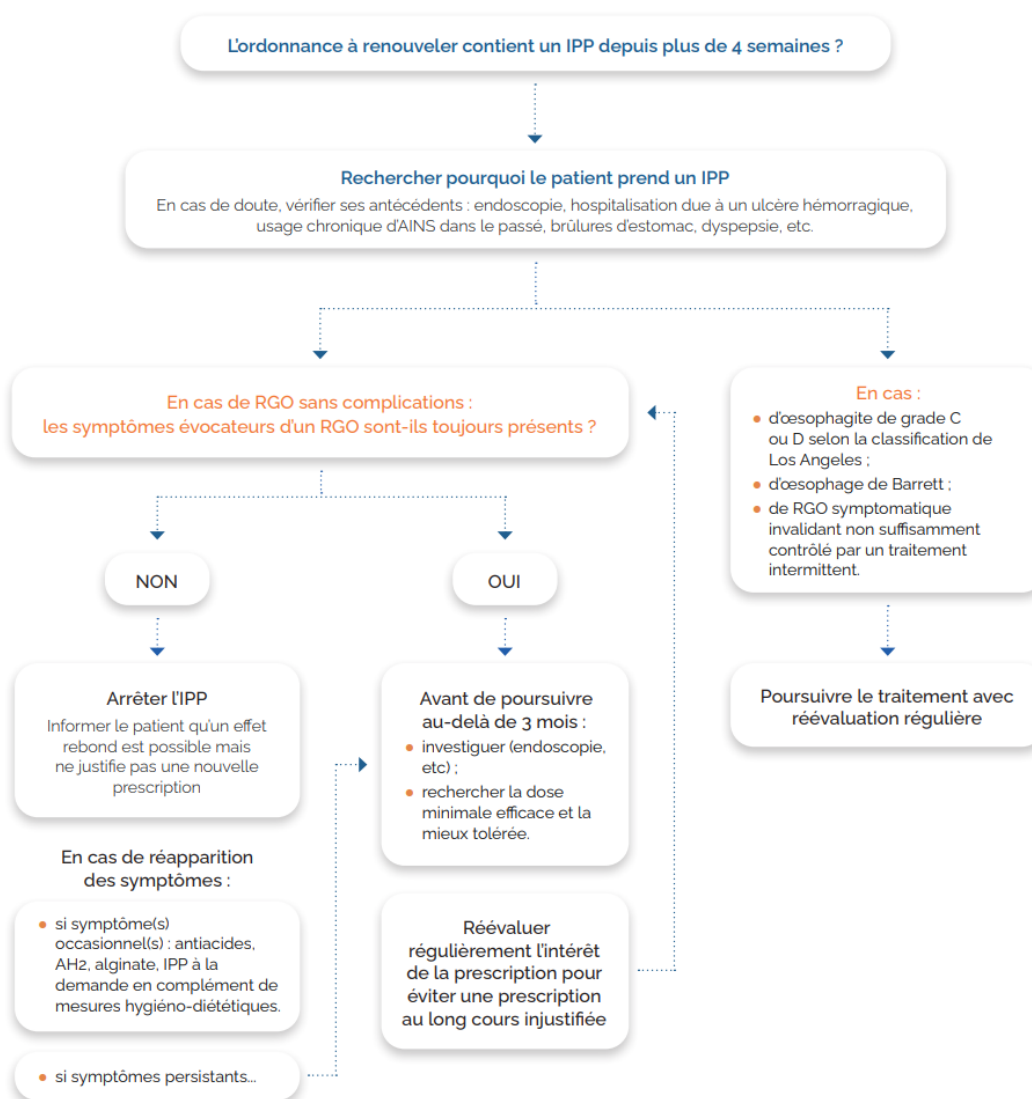
2.5.2 Bonnes pratiques de réévaluation et de déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons

Une prescription inappropriée d'IPP se caractérise soit par une durée excessive (dans la plupart des cas une durée supérieure à quatre semaines) soit par une posologie trop élevée, qui n'est pas "minimale efficace". Il convient toujours devant une ordonnance comportant un IPP au comptoir, d'essayer d'identifier l'indication de l'IPP pour vérifier le cadre de prescription.

Le traitement devra être réévalué en cas de RGO sans complications ou si les symptômes sont toujours présents après 3 mois de traitement. Le médecin encouragera le patient à réaliser des examens supplémentaires comme une endoscopie digestive, ou à rechercher une DME.

Si les symptômes sont occasionnels, alors il faudra recommander un arrêt de l'IPP. Les bonnes pratiques d'arrêt de traitement par IPP sont détaillées par la HAS dans la figure 16.

Arrêter un traitement : quand et comment déprescrire un IPP dans le RGO chez l'adulte ?



Le conseil pharmaceutique lors de la dispensation en pharmacie de ville est important pour prendre en compte les interactions médicamenteuses, les effets indésirables, la justification d'un traitement prolongé en l'absence d'avis médical. Une coordination entre le prescripteur et le pharmacien est indispensable. L'information du patient pour obtenir son adhésion doit être recherchée pour le succès de l'arrêt de l'IPP.

Ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la transparence : Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Figure 16 : Arbre décisionnel de la HAS sur les bonnes pratiques d'arrêt de traitement par IPP (41)

Néanmoins, au vu des risques d'effet rebond à l'arrêt du traitement, les précautions suivantes doivent être prises :

- informer le patient sur ce risque à l'arrêt du traitement ;
- avec accord du prescripteur : arrêter le traitement et surveiller la réapparition des symptômes ; ou diminuer progressivement les doses lorsqu'un antécédent d'effet rebond à l'arrêt d'un traitement par IPP est retrouvé dans le dossier patient ;
- préconiser une prise en charge alternative des symptômes occasionnels (règles hygiéno-diététiques, alginates...).

Arrêter par étapes, avec l'aide d'un professionnel de santé

La méthode la plus efficace pour réussir à arrêter un traitement par IPP se déroule par étapes successives, de quelques semaines chacune :

1. Diminuer de moitié la dose quotidienne de l'IPP.
2. Passer d'une prise par jour, à une prise un jour sur deux.
3. Prendre le médicament uniquement en cas de résurgence de symptômes invalidants.
4. Arrêter de prendre le médicament.

A chaque étape, il est possible d'utiliser un antiacide, afin de passer la période à risque de reprise d'activité gastrique liée à l'hypergastrinémie. Ces antiacides sont des "pansements" digestifs à base de sels d'aluminium, de carbonate de calcium. Quelques précautions sont de mise lors de l'utilisation de ces antiacides, comme par exemple les prendre à distance des autres médicaments (au moins 2 heures avant ou après). Ces antiacides à base de sels d'aluminium ne sont par ailleurs pas recommandés chez les patients âgés fragiles.

Si des reflux acides ou des brûlures d'estomac sont particulièrement gênants, il est possible de revenir à l'étape précédente pendant quelques jours à quelques semaines.

PARTIE 3 : Réévaluation et déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons : étude dans une pharmacie d'officine

3.1 Présentation de l'étude

Pendant mon stage de fin d'études, en sixième année, j'ai effectué un travail visant à mettre en application les recommandations actuelles de la HAS en analysant diverses ordonnances sur lesquelles figuraient des IPP.

Les objectifs de ce travail étaient :

- d'étudier les indications retrouvées lors de la dispensation d'ordonnances au comptoir et analyser leur cohérence par rapport aux recommandations en vigueur,
- d'identifier à la fois les difficultés rencontrées dans le parcours de déprescription pour les professionnels de santé, mais également les leviers pour les surmonter et ce qui pourrait être amélioré pour optimiser la prise en charge thérapeutique des patients.

3.2 Matériel et méthode

L'étude a fait au préalable l'objet d'une demande d'autorisation (dossier n°2023-010) auprès du délégué de la protection des données de l'Université de Lille.

L'étude menée concernait un échantillon d'ordonnances comportant un IPP (sélectionnées de manière aléatoire lors des dispensations au comptoir de l'officine), sur lequel les données suivantes ont été recueillies puis analysées :

- l'âge du patient,
- l'IPP prescrit, sa posologie et la durée de traitement,
- l'indication et si celle-ci nécessitait une réévaluation thérapeutique,
- la réalisation éventuelle d'une intervention pharmaceutique,
- les résultats de la réévaluation thérapeutique.

Les informations ont été obtenues soit directement auprès des patients, soit en utilisant l'historique médicamenteux ou les dossiers cliniques (lettre de sortie d'hospitalisation par exemple) contenus dans les dossiers médicaux partagés. Ces données ont ensuite été anonymisées et colligées dans un tableur Excel.

Un bref texte explicatif (Annexe 1) a été diffusé aux membres de l'équipe officinale afin de leur communiquer les objectifs de cette étude. Ainsi, ils pouvaient m'adresser les patients éligibles, me permettant ainsi d'inclure un nombre suffisant de patients.

Lors du recueil d'informations, si une indication était éligible à une réévaluation clinique, je m'assurais tout d'abord d'avoir le consentement du patient pour soit rechercher une DME, soit entreprendre une déprescription. Ensuite, se présentaient deux cas de figure : soit je joignais directement le prescripteur afin de lui proposer cette réévaluation, soit je demandais aux patients d'aborder ce point avec leur médecin traitant, lors de leur prochaine consultation, pour ceux qui préféraient cette méthode.

3.3 Résultats

Un total de n = 33 ordonnances a été analysé.

3.3.1 Description de la population d'étude

La répartition des âges des patients inclus dans l'étude est décrite dans la figure 17.

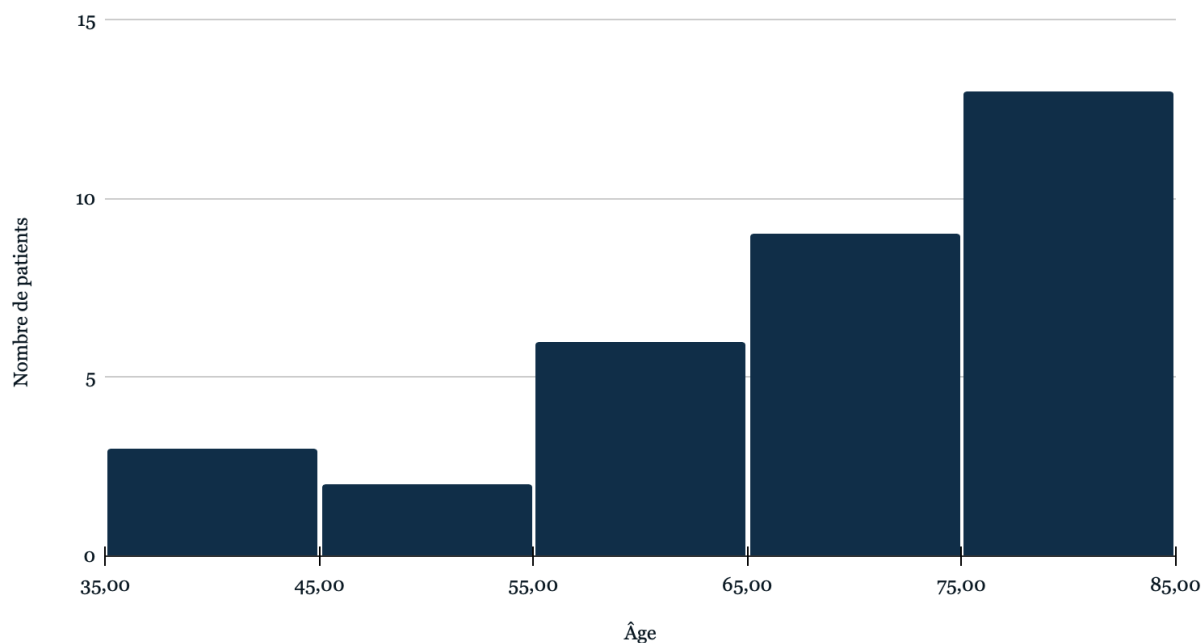


Figure 17 : Répartition des âges des patients inclus dans l'étude.

Nous avons dans notre échantillon de 33 patients, un âge moyen de 66,8 ans (67). Sur 33 patients, 21 ont plus de 65 ans, et 15 (soit 45,4%) sont considérés à risque de complications selon les critères de la HAS.

3.3.2 Indications du traitement par inhibiteurs de la pompe à protons

En ce qui concerne les indications des IPP, celles qui ont été identifiées dans l'étude sont détaillées dans la figure 18 :

Nombre

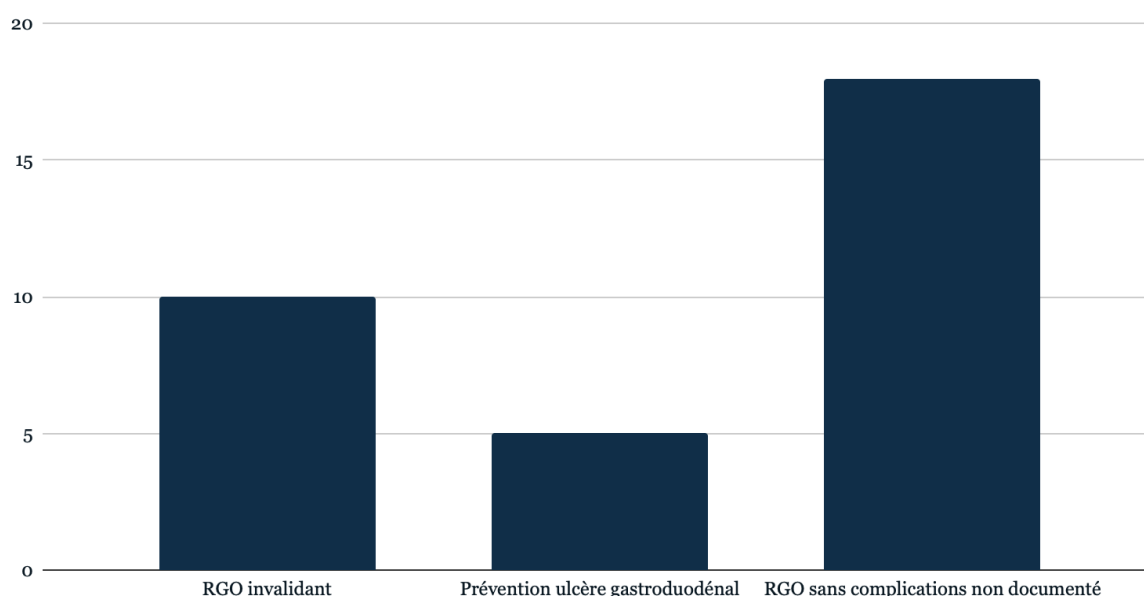


Figure 18 : Répartition des indications relevées dans l'étude (n = 33)

- 10 patients inclus dans l'étude (soit 30,3%) se sont vus prescrire un IPP dans le cadre d'un RGO invalidant (symptômes même sous traitement, ou trouble fonctionnel comme une hernie hiatale).
- 18 patients inclus dans l'étude (soit 54,5%) se sont vus prescrire un IPP dans le cadre d'un RGO sans complications, non documenté, qui est une indication nécessitant une réévaluation thérapeutique.
- 5 patients inclus dans l'étude (soit 15%) avaient un traitement par IPP indiqué dans la prévention de l'apparition d'ulcère gastroduodénal. Parmi ces 5 patients, 1 a moins de 65 ans, avec association d'antiagrégant plaquettaire et d'anticoagulant dans son traitement. Les 4 autres ont plus de 65 ans et sont aussi traités par un antiagrégant plaquettaire.

3.3.3 Durée de traitement

Sur les 33 patients, la répartition des durées de traitement est détaillée dans la figure 19 ci-dessous.

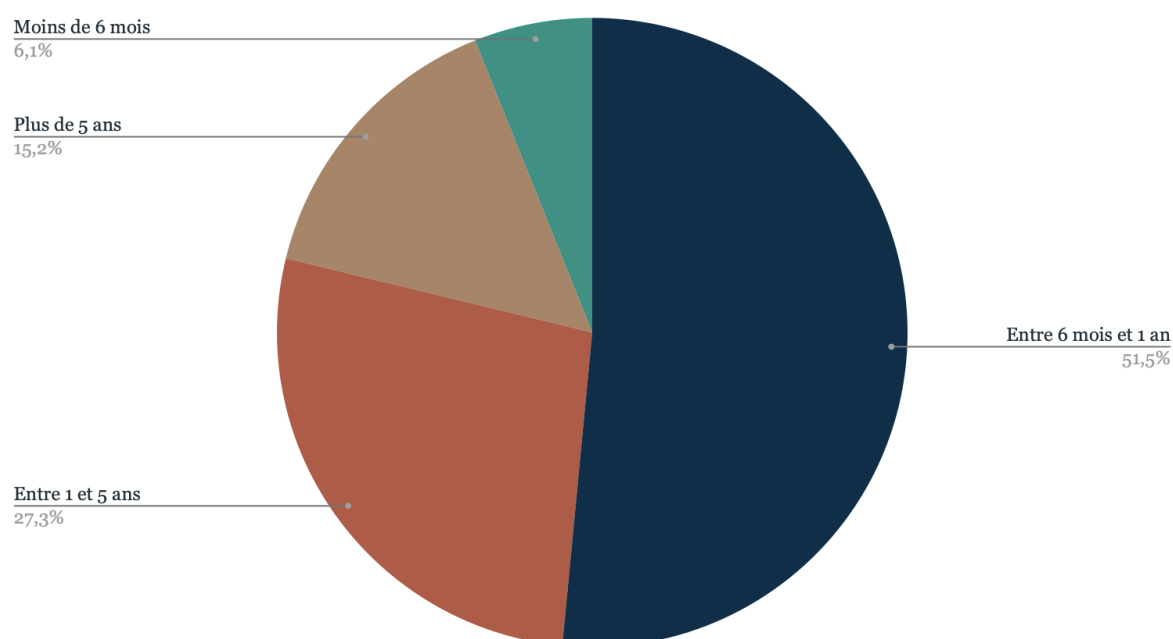


Figure 19 : Répartition des durées de traitement par IPP des patients inclus dans l'étude.

L'étude comporte 5 patients (soit 15,2%) traités depuis plus de 5 ans, 9 patients (soit 27,3%) traités depuis 1 à 5 ans, 17 patients (soit 51,5%) traités depuis 6 mois à 1 an, et 2 patients (soit 6,1%) traités depuis moins de 6 mois.

Sur les 2 patients traités depuis moins de 6 mois, celui traité pour un RGO sans complications est traité depuis plus de 2 mois, ce qui sort du cadre des 4 semaines préconisé par la HAS. L'autre patient est traité pour un RGO invalidant (avec hernie hiatale).

3.3.4 Molécule choisie, posologie et durée de traitement en fonction de l'indication

Le tableau 7 ci-dessous détaille pour chaque patient inclus dans l'étude, les informations concernant l'IPP prescrit, la posologie ainsi que la durée de traitement en fonction de l'indication relevée.

Tableau 7 : IPP, posologie et durée de traitement en fonction de l'indication relevée dans l'étude

N° Patient	Indication	IPP	Posologie	Durée de traitement
Patient 1 (Patient à risque)	RGO invalidant	Esomeprazole 20 mg	1 prise par jour	Entre 6 mois et 1 an
Patient 2	Prévention	Pantoprazole	1 prise par jour	Entre 1 et 5 ans

(Patient à risque)	ulcère gastroduodénal	20 mg		
Patient 3	RGO sans complications non documenté	Pantoprazole 40 mg	1 prise par jour	Entre 6 mois et 1 an
Patient 4 (Patient à risque)	Prévention ulcère gastroduodénal	Esomeprazole 40 mg	1 prise par jour	Entre 1 et 5 ans
Patient 5	RGO sans complications non documenté	Esomeprazole 20 mg	1 prise par jour	Entre 1 et 5 ans
Patient 6	RGO sans complications non documenté	Pantoprazole 20 mg	1 prise par jour	Entre 1 et 5 ans
Patient 7 (Patient à risque)	RGO invalidant	Pantoprazole 20 mg	1 prise par jour	Plus de 5 ans
Patient 8 (Patient à risque)	RGO invalidant	Esomeprazole 20 mg	1 prise par jour	Moins de 6 mois
Patient 9	RGO sans complications non documenté	Omeprazole 20 mg	1 prise par jour	Plus de 5 ans
Patient 10	RGO sans complications non documenté	Pantoprazole 40 mg	1 prise par jour	Plus de 5 ans
Patient 11	RGO sans complications non documenté	Pantoprazole 20 mg	1 prise par jour	Plus de 5 ans
Patient 12	RGO sans complications non documenté	Esomeprazole 40 mg	1 prise par jour	Plus de 5 ans
Patient 13 (Patient à risque)	RGO invalidant	Esomeprazole 40 mg	1 prise par jour	Entre 6 mois et 1 an
Patient 14	RGO sans complications non documenté	Rabeprazole 20 mg	1 prise par jour	Moins de 6 mois
Patient 15	RGO sans complications non documenté	Esomeprazole 20 mg	1 prise par jour	Entre 6 mois et 1 an

Patient 16	RGO sans complications non documenté	Esomeprazole 40 mg	1 prise par jour	Entre 1 et 5 ans
Patient 17	RGO sans complications non documenté	Esomeprazole 40 mg	1 prise par jour	Entre 1 et 5 ans
Patient 18 (Patient à risque)	RGO invalidant	Omeprazole 20 mg	1 prise par jour	Entre 6 mois et 1 an
Patient 19 (Patient à risque)	RGO invalidant	Esomeprazole 40 mg	1 prise par jour	Entre 1 et 5 ans
Patient 20 (Patient à risque)	RGO invalidant	Esomeprazole 40 mg	1 prise par jour	Entre 6 mois et 1 an
Patient 21 (Patient à risque)	RGO invalidant	Pantoprazole 20 mg	1 prise par jour	Entre 6 mois et 1 an
Patient 22 (Patient à risque)	Prévention ulcère gastroduodénal	Esomeprazole 20 mg	1 prise par jour	Entre 6 mois et 1 an
Patient 23	RGO sans complications non documenté	Esomeprazole 40 mg	1 prise par jour	Entre 1 et 5 ans
Patient 24 (Patient à risque)	RGO invalidant	Rabéprazole 10 mg	1 prise par jour	Entre 1 et 5 ans
Patient 25	RGO sans complications non documenté	Oméprazole 20 mg	1 prise par jour	Entre 6 mois et 1 an
Patient 26	RGO sans complications non documenté	Pantoprazole 40 mg	1 prise par jour	Entre 6 mois et 1 an
Patient 27 (Patient à risque)	RGO invalidant	Pantoprazole 40 mg	1 prise par jour	Entre 6 mois et 1 an
Patient 28	RGO sans complications non documenté	Pantoprazole 20 mg	1 prise par jour	Entre 6 mois et 1 an
Patient 29	RGO sans complications non documenté	Esomeprazole 40 mg	1 prise par jour	Entre 6 mois et 1 an

Patient 30	RGO sans complications non documenté	Omeprazole 10 mg	1 prise par jour	Entre 6 mois et 1 an
Patient 31 (Patient à risque)	Prévention ulcère gastroduodénal	Pantoprazole 40 mg	1 prise par jour	Entre 6 mois et 1 an
Patient 32 (Patient à risque)	Prévention ulcère gastroduodénal	Omeprazole 20 mg	1 prise par jour	Entre 6 mois et 1 an
Patient 33	RGO sans complications non documenté	Esomeprazole 20 mg	1 prise par jour	Entre 6 mois et 1 an

Ce recueil de données permet de confronter ces résultats au Tableau 2 qui relatait des doses et durées recommandées par la HAS en fonction des indications, chez les patients non à risque.

Au sein de cet échantillon de patients, nous retrouvons un total de 15 patients à risque complications.

Néanmoins, chez les patients ces patients non à risque les résultats sont les suivants :

- Pour les patients 5, 6, 9, 11, 14, 15, 24, 28, 30 et 33 un traitement pour **RGO sans complications par simple dose depuis plus de 4 semaines**. Cela ne respecte pas la durée de traitement recommandée. Ce patient a donc vu son traitement être réévalué.
- Pour les patients 3, 9, 10, 12, 16, 17, 23 ,26, 29 un traitement pour **RGO sans complications par double dose depuis plus de 4 semaines**. Cela ne respecte ni le dosage ni la durée de traitement recommandée. Ce patient a donc vu son traitement être réévalué.

3.3.5 Indications éligibles à une réévaluation

Sur ces 33 patients, nous avons donc 18 patients dont l'indication est éligible à une réévaluation selon les recommandations de la HAS. Tous ces patients sont traités pour un RGO non documenté, sans facteurs de complications, et présentent uniquement des douleurs ponctuelles, voire aucune douleur.

Sur ces 18 patients éligibles à la réévaluation, 13 (72,2%) se sont montrés intéressés par une recherche de dose minimale efficace (DME), un usage ponctuel ou une déprescription. Les 5 (27,8%) autres patients ont exprimé une volonté de continuer le traitement par IPP, souvent par appréhension des effets rebond, et de la recrudescence de symptômes.

Au total, 13 réévaluations ont donc pu avoir lieu. Parmi ces réévaluations, en fonction de l'importance et de la récurrence de la survenue des symptômes cliniques de RGO, trois

options pouvaient être mises en place : un usage ponctuel, ou dit “à la demande” de l’IPP, la recherche d’une DME, ou un arrêt simple de l’IPP.

Les résultats de ces réévaluations sont indiqués ci-dessous, dans la figure 20.

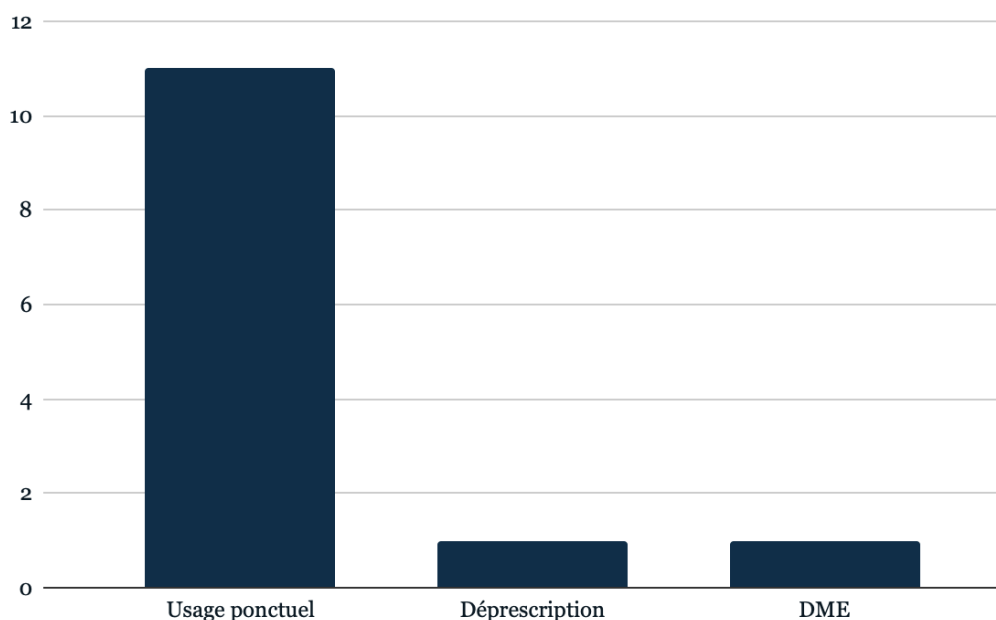


Figure 20 : Répartition des résultats de réévaluation clinique (n=13).

Après discussion avec les patients, 11 réévaluations ont abouti à un usage ponctuel de l’IPP. Il a été préconisé une prise 1 jour sur 2 pendant 4 à 5 jours avant de passer à la prise en cas de douleur, afin de réduire le risque d’effet rebond en cas d’arrêt brutal.

Sur ces 11 réévaluations, seulement 1 patient a ressenti un effet rebond important menant à un abandon de la réévaluation, 1 autre patient a totalement arrêté son IPP dans un second temps.

Une déprescription totale a été également mise en place, sans recrudescence de symptômes dans les semaines qui ont suivi. La patiente, suite au dialogue au comptoir, a fait part à son médecin traitant de son souhait d’arrêter l’IPP, indiqué initialement pour des douleurs gastriques, qui ne se manifestaient plus depuis quelques mois.

Enfin, un passage à la DME a été effectué. Le patient était traité depuis 1 an par Ésoméprazole 40 mg. Le dosage a été revu à la baisse (20 mg) en collaboration avec le médecin traitant, sans que le patient n’ait ressenti de recrudescence de symptômes. Cette démarche a été effectuée en ouvrant tout d’abord le dialogue avec le patient au comptoir, puis en contactant le prescripteur.

En conclusion nous avons donc un total de 12 patients qui ont soit pu arrêter leur IPP, soit vu le dosage de leur traitement diminuer, soit utilisent leur IPP de manière plus ponctuelle, leur permettant ainsi de réduire le nombre de médicaments pris quotidiennement, et limitant donc les effets iatrogènes.

3.4 Discussion

Les IPP font l'objet d'un très large mésusage, mais leur réévaluation n'est que trop peu abordée.

Cette étude présente certains biais, notamment la faible taille de l'échantillon. De plus, les prescriptions ont été sélectionnées au hasard, excluant un aspect exhaustif parmi la population de patients traités par IPP. Il est donc possible que la représentativité de notre étude soit limitée par ce mode de sélection.

D'autre part, il aurait été intéressant de compléter les items d'analyse des données, notamment de demander au comptoir si les patients avaient déjà expérimentés un arrêt ou une diminution de dose ou encore pourquoi les patients avec un RGO non compliqué restent avec un IPP au long cours plutôt que d'utiliser des anti-acides de manière plus ponctuelle (est-ce lié à l'aspect pratique de l'IPP en une prise par jour, son efficacité, le fait qu'il y ait moins d'interactions avec d'autres traitements ?).

Les résultats de notre étude ont permis de confirmer le mésusage décrit par la HAS.

Tout d'abord concernant la moyenne d'âge, comme dit précédemment, quasiment deux tiers des patients inclus avaient plus de 65 ans, ils sont donc plus susceptibles de rencontrer des effets indésirables ou des interactions médicamenteuses en raison du déclin physiologique (et/ou parfois pathologique) de leur fonctions rénale et hépatique.

Il est également remarquable de voir que quasiment la moitié des patients inclus était éligible à une réévaluation de leur indication, car ne rentrant pas dans les recommandations officielles. En effet il s'agissait en majorité d'un traitement par IPP de plus de 4 semaines, concernant en majeure partie des patients traités pour des RGO sans facteurs de complications.

Prenons les résultats obtenus chez les patients ayant une indication réévaluable : près d'un tiers a refusé par crainte d'effets rebond, et un seul a opté pour une déprescription totale. Cela peut être mis en perspective avec le fait que premièrement les IPP sont une classe de médicaments à très forte efficacité, ce qui explique en partie pourquoi une réticence est observée lors de l'évocation d'un arrêt, même partiel. Deuxièmement, une autonomie de la gestion du traitement, associée à des effets rebond souvent déjà éprouvés, peuvent justifier également ces résultats.

Ce que j'ai pu particulièrement observer lors de mon étude est qu'il y a un manque général de réévaluation de l'intérêt de l'IPP dans la prise en charge thérapeutique, d'autant plus chez les populations de patients âgés et polymédiqués. Cette observation est renforcée par le fait que sur les 13 réévaluations engagées pendant l'étude, 11 patients étaient âgés de 65 ans ou plus.

Les IPP sont instaurés en majorité soit en réponse à des douleurs gastriques ponctuelles, soit lors d'hospitalisation, en concomitance avec des anti-inflammatoires qui eux seront utilisés ponctuellement. Mais ce que nous observons c'est que même après l'arrêt des

symptômes gastriques, même après l'arrêt du traitement anti-inflammatoire, l'IPP a tendance à rester dans le traitement quotidien.

3.4.2.1 Axes d'amélioration concernant la prise en charge des troubles gastro-duodénaux par IPP

Les IPP sont aujourd'hui largement prescrits et consommés en France. C'est une classe de médicament à forte efficacité thérapeutique. Néanmoins, il incombe aux professionnels de santé au contact des patients de rester vigilants pour qu'ils soient utilisés en respectant les recommandations de bon usage.

Les axes concrets d'amélioration sont : une prescription moins systématique d'IPP en association avec des AINS (sauf chez les patients dits à risque) sur une courte durée de traitement, une meilleure réévaluation lors de prise au long cours, notamment chez les personnes âgées, et une meilleure communication sur les effets indésirables ainsi que la possible prise à la demande, c'est à dire en réaction à la survenue de symptômes gastro-oesophagiens.

En effet, selon les études disponibles ayant comparé une prise continue ou une prise à la demande des IPP suggèrent une réduction des coûts et de moindres effets secondaires en cas de prise intermittente (39). De plus, entre les deux groupes comparés (prise en continu versus prise à la demande), la qualité de vie et la sévérité des symptômes se sont améliorées dans les deux groupes au cours du suivi, sans différence significative entre eux.

3.4.2.2 Leviers et freins à la mise en place d'une prescription plus adaptée

Afin d'aider les professionnels de santé à effectuer des prescriptions plus adaptées, ces dernières années, nombreux sont les outils qui ont été développés afin de faciliter la communication entre les différents acteurs de la prise en charge thérapeutique sur le terrain.

Les nouvelles recommandations de la HAS et d'autres outils comme la ROSP (rémunération sur objectif de santé publique) par exemple permettent de faciliter la mise en place de réévaluations thérapeutiques. La ROSP est une incitation pour les médecins à suivre les recommandations de santé publique indiquées par la HAS.

Voici brièvement la ROSP encourageant la réévaluation thérapeutique des IPP dans le cadre d'une co-délivrance d'IPP et d'AINS, présentée dans le tableau 8 suivant :

Tableau 8 : Description de la ROSP médecin traitant de l'adulte concernant l'efficacité des prescriptions (27)

Part des patients de moins de 65 ans sans facteur de risque mesurable de lésions digestives induites par les AINS, avec codélivrance d'IPP et d'AINS, parmi les patients sous AINS (indicateur décroissant)			
Objectif intermédiaire	Objectif cible	Seuil minimal	Points
38 %	≤ 17 %	5 patients	30

Ce sont donc des objectifs décrits aux médecins prescripteurs sous forme d'indicateurs. Le but étant de réduire la co-prescription inappropriée entre AINS et IPP chez des patients qui ne sont pas considérés comme "à risque".

Par ailleurs, le contexte actuel d'interprofessionnalité qui vise à mettre en avant la collaboration entre professionnels de santé (principalement médecins traitants et pharmaciens ici) pousse de plus en plus à la communication entre ces derniers.

Un exemple concret réside dans les communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS) qui se démocratisent et encouragent la coopération entre les différents acteurs de santé du territoire.

En officine, une nouvelle mission que sont les bilans partagés de médication (BPM), encourage à la collaboration inter-professionnels. Ce dispositif s'adresse aux patients de 65 ans ou plus, souffrant d'une ou plusieurs pathologies chroniques et présentant au moins cinq molécules ou principes actifs prescrits pour une durée supérieure ou égale à 6 mois (30).

Concrètement, il s'agit d'un processus de plusieurs étapes qui, par l'analyse des traitements du patient par le pharmacien, en collaboration ensuite avec le médecin et le patient, permet d'évaluer l'observance, la tolérance et la connaissance du traitement, mais aussi d'identifier les interactions médicamenteuses et vérifier les conditions de prise et le bon usage des médicaments.

En regardant plus en détail les étapes de l'accompagnement détaillées sur le site de l'assurance maladie (30), le BPM se décompose de la manière suivante :

- un entretien de recueil des traitements et des modalités de gestion/administration/connaissance de ces traitements par le patient
- une **analyse** des traitements du patient, avec transmission des conclusions pharmaceutiques au médecin traitant
- un **entretien-conseil** au cours duquel sont délivrées au patient les recommandations sous forme d'un plan d'accompagnement qui reprend le bon usage de ses médicaments

- des entretiens de suivi d'**observance**
- un **bilan** des entretiens réalisés

Ces différents outils mis en place par l'assurance maladie agissent en tant que leviers à la réévaluation thérapeutique.

Malheureusement, sur le terrain, des éléments qui peuvent freiner cette initiative globale sont décrits :

- Premièrement les IPP sont des médicaments très efficaces, d'autant plus que l'effet rebond à l'arrêt, dont nous avons parlé précédemment, entraîne beaucoup d'échecs chez les patients qui initient un arrêt thérapeutique ou une diminution de posologie.
- Deuxièmement, les effets indésirables présents à long terme tels que les malabsorptions vitaminiques, ou encore les augmentations de risque d'évènements indésirables (fracturaire, cardiovasculaire) ne sont pas aussi visibles cliniquement par les patients comme peuvent l'être des maux de tête ou des vomissements par exemple. Cela rend plus difficile le fait de faire prendre conscience au patient qu'il existe des effets indésirables, pas directement tangibles au quotidien. De plus, comme vu auparavant, ils peuvent aussi provoquer une hypersécrétion de gastrine, ce qui accentue les troubles gastriques et donc renforce ce cercle de "dépendance" aux IPP.
Cela explique en partie pourquoi certains patients sont réticents à la déprescription.
- Enfin, réévaluer ces traitements est chronophage, dans un contexte où les médecins généralistes manquent déjà de temps, et où les réticences de la part des patients peuvent être nombreuses, notamment dûes aux arguments cités précédemment. Les missions confiées aux pharmaciens telles que les BPM, également chronophages au regard du temps à consacrer à la récupération d'informations médicales, ne sont que trop peu mises en place.

Malgré tout, il est indispensable de continuer à mettre en place une démarche de réévaluation continue, afin de limiter la survenue d'évènements iatrogènes et ainsi optimiser le suivi des patients.

Ceci s'applique aussi bien aux IPP qu'aux nouvelles missions du pharmacien qui s'inscrivent également dans cet esprit de coopération privilégiée entre professionnels de santé telles que la réalisation de TRODs (tests rapides d'orientation diagnostique) pour les angines ou pour les cystites.

3.4.2.2 De possibles alternatives aux IPP ?

Par ailleurs, dans l'actualité récente, une nouvelle classe d'anti sécrétoires gastriques témoignent d'un avenir prometteur pour représenter une alternative aux IPP dans le RGO.

Il s'agit des P-CABs, bloqueurs sélectifs de la pompe à protons, en bloquant l'accès des ions potassiums à la pompe, empêchant ainsi leur échange avec les ions H^+ .

Les études ont montré que les P-CABs peuvent maintenir des niveaux de pH intragastrique cibles plus longtemps sur une période de 24 heures que les IPP (40).

Plusieurs études ont comparé l'efficacité des P-CABs par rapport aux IPP dans des indications telles que :

- Dans le RGO, où les P-CABs sont plus efficaces que les IPP pour traiter les œsophagites sévères, que ce soit en première ligne ou en entretien.
- Dans le cas de l'ulcère gastro-duodéal, les P-CABs peuvent s'avérer bénéfiques pour traiter les ulcères résistants aux IPP et même pour prévenir la récurrence lors d'hémorragies digestives.

Dans l'objectif d'éradication de *H. pylori*, le P-CAB vonoprazan a démontré sa supériorité par rapport aux IPP.

Ils ne sont pas encore disponibles en Europe mais déjà disponibles aux Etats-Unis depuis fin 2023. Bien entendu, ces médicaments devront faire l'objet de pharmacovigilance et être utilisés dans des indications médicalement validées.

3.7 Conclusion

Les IPP ont une place primordiale dans la prise en charge thérapeutique de différentes pathologies courantes gastro-duodénales.

Néanmoins, malgré leur grande efficacité, ils ne sont pas dénués d'effets indésirables.

Cela fait maintenant quelques années que les autorités de santé pointent du doigt une mauvaise utilisation de ces médicaments, de par leur sur-prescription et une sous-évaluation de leurs risques à long terme.

Il incombe donc aux professionnels de santé, sur le terrain, au contact direct avec les patients, d'inverser cette tendance. Cela représente un véritable enjeu de santé publique pour ces prochaines années et le pharmacien d'officine a un rôle clé dans l'initiation de leur réévaluation, en collaboration avec le médecin traitant et le patient.

Bibliographie

- (1) Ahmed Abdelwahab, Clark John. Proton pump inhibitors (PPI). StatPearls. 2022. Consulté le 08/01/2023. Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557385/>,
- (2) Haute Autorité de Santé. Les IPP restent utiles mais voient être moins et mieux prescrits. Consulté le 04/10/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits
- (3) Pubchem. Omeprazole structure. Consulté le 12/04/2024. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Omeprazole>
- (4) Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique du Grand Est. Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) per os. 2019. Consulté le 08/11/2022. Disponible sur : <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/media/44183/download?inline>
- (5) Willy Goss, Klaus Von Holt, Friederike Thomé. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. 2016. Consulté le 10/01/2023. Disponible sur : <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2487379>
- (6) Farrell Barbara, Pottie Kevin, Thompson Wade, Boghossian Taline, Pizzola Lisa, Rashid Farah Joy, Walsh Kate, Welch Vivian, Moayyedi Paul. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. 2017. Consulté le 31/10/2022. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- (7) Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation. 2009. Consulté le 13/10/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf
- (8) Haute Autorité de Santé, Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie. Diagnostic de l'infection par *Helicobacter Pylori* chez l'adulte. 2017. Consulté le 13/10/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf
- (9) Pharmacomédicale Site Web. Fiche Inhibiteurs de la Pompe à Protons. 2021. Consulté le 25/10/2022. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-pompe-a-proton>
- (10) Haute Autorité de Santé. Infection par *Helicobacter Pylori* chez l'adulte : la HAS précise les actes de diagnostic et les modalités de traitement. 2017. Consulté le 13/10/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2775406/fr/infection-par-helicobacter-pylori-chez-l-adulte-la-has-precise-les-actes-de-diagnostic-et-les-modalites-de-traitement
- (11) Jai Moo Shin & Georges Sachs, Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. 2008. Consulté le 15/10/2022. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2855237/>

- (12) Institut National du Cancer, L'oesophage. Consulté le 17/11/2022. Disponible sur :
<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancers-de-l-oesophage/L-oesophage>
- (13) UFR de médecine de Nantes. L'estomac. 2023. Consulté le 07/02/2023. Disponible sur : <https://histologie.univ-nantes.fr/lestomac/>
- (14) Haute Autorité de Santé, Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie. Pertinence des soins : Diagnostic de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte. 2017. Consulté le 23/01/2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2774280
- (15) UFR de médecine de Nantes. L'oesophage. 2023. Consulté le 07/02/2023. Disponible sur : <https://histologie.univ-nantes.fr/loesophage/>
- (16) H. Joubert. Reflux gastro-oesophagien. Février 2018. Consulté le 03/04/2023. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/reflux-gastro-oesophagien-rgo>
- (17) H. Joubert. Cancer de l'oesophage. Janvier 2018. Consulté le 03/04/2023. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/cancer-de-loesophage-1>
- (18) J-M. Lewin. Les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique : mode d'action et intérêt thérapeutique. 1995. Consulté le 07/04/2023. Disponible sur : MS_1995_1_62.pdf (inserm.fr)
- (19) Merck. Fiche produit Benzimidazole. Consulté de 07/04/2023. Disponible sur : https://www.merckmillipore.com/FR/fr/product/Benzimidazole.MDA_CHEM-821956?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F
- (20) National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 1049, Pyridine. Consulté le 09/07/2024. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pyridine>
- (21) H. Joubert. Ulcères de l'estomac et du duodénum. Février 2018. Consulté le 03/04/2023. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/ulceres-de-lestomac-et-du-duodenum>
- (22) Kristlee Lee Lynch. Hernie hiatale. Février 2024. Consulté le 03/03/2024. Disponible sur : <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/troubles-%C5%93sophagiens-et-de-la-d%C3%A9glutition/hernie-hiatale>
- (23) H. Joubert. Hernie hiatale.. Janvier 2018. Consulté le 03/04/2023. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/hernie-hiatale-0>
- (24) Drsm Auvergne-Rhône-Alpes. Webinaire IPP au long cours. Consulté le 16/04/2023. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=-C5ApmymJSE>
- (25) Naina Mohamed Pakkir Maideen. Adverse effects associated with long-term use of proton pump inhibitors. Mai 2023. Consulté le 24/10/2023. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10248387/>
- (26) Marie Humbert-Claude. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : Interactions médicamenteuses. Février 2022. Consulté le 15/04/2023. Disponible sur : https://www.phel.ch/jcms/phel_19544/inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp-interactions-medicamenteuses?details=true
- (27) Assurance Maladie. Rémunération sur objectifs : Médecin traitant de l'adulte. Décembre 2023. Consulté le 23/05/2024. Disponible sur :

<https://www.ameli.fr/roubaix-tourcoing/medecin/exercice-liberal/facturation-remuneration/remuneration-objectifs/medecin-traitant-adulte>

- (28) Gilles Macaigne. Effets secondaires des IPP au long cours. 2018. Consulté le 01/06/2024. Disponible sur : https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2018/03/177_188_Macaigne.pdf
- (29) Ramsay Santé. Ulcère à l'estomac. 2019. Consulté le 04/04/2024. Disponible sur : <https://www.ramsaysante.fr/vous-etes-patient-en-savoir-plus-sur-ma-pathologie/ulcere-lestomac#:~:text=La%20Soci%C3%A9t%C3%A9%20nationale%20fran%C3%A7aise%20de,par%20la%20bact%C3%A9rie%20Helicobacter%20pylori>
- (30) Assurance maladie. Bilan partagé de médication : accompagnement pharmaceutique des patients âgés polymédiqués. Janvier 2024. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/pharmacien/sante-prevention/accompagnements/accompagnement-pharmaceutique-patients-chroniques/bilan-partage-medication>
- (31) F. Cao. Updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of Clostridium difficile infection. Août 2017. Consulté le 26/11/24. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28842261/>
- (32) Gilles Macaigne. Colites microscopiques d'origine médicamenteuse. Octobre 2023. Consulté le 26/11/24. Disponible sur : https://www.jle.com/fr/revues/hpg/e-docs/colites_microscopiques_dorigine_medicamentouse_333170/article.phtml
- (33) O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Kamath PS, Patton HM, Biggins SW, et al. Long-term use of antibiotics and proton pump inhibitors predict development of infections in patients with cirrhosis. Consulté le 26/11/24. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25130937/>
- (34) Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. Consulté le 26/11/24. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20060064/>
- (35) Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review : proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. Consulté le 26/11/24. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17661758/>
- (36) Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg EC et al. Atrophic gastritis during long-term omeprazole therapy affects serum vitamin 12 levels. Consulté le 26/11/24. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10540050/>
- (37) Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. Consulté le 26/11/24. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20856115/>
- (38) Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a sytematic review and méta-analysis of observationnal studies. Consulté le 26/11/24. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21483462/>
- (39) Caroline Guignot. Reflux : les IPP à la demande changent-ils vraiment la donne ? - Medscape - 26 nov 2024. Consulté le 29/12/2024. Disponible sur : <https://français.medscape.com/s/voirarticle/3612188>

- (40) Nathalie Raffier. Antisécétrétoires : les P-CABs, une alternative aux IPP dans le RGO ? - Medscape - 24 oct 2024. Consulté le 29/12/2024. Disponible sur : <https://français.medscape.com/voirarticle/3612058>
- (41) Haute Autorité de Santé. Bon USage des Inhibiteurs de la pompe à protons. 08 septembre 2022. Consulté le 06/07/2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/fiche_bum_-_bon_usag_e_des_inhibiteurs_de_la_pompe_a_protons_ipp.pdf
- (42) Gérard Thiéfin. Toxicité gastroduodénale des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. 01 janvier 2023. Consulté le 02/05/2025. <https://www.em-consulte.com/article/16653/toxicite-gastroduodenale-des-medicaments-anti-infl>

Annexe 1 : Texte de présentation de l'objectif du recueil d'informations à l'équipe officinale.

Dans le cadre de ma thèse, je m'intéresse à la prescription au long cours des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

L'objectif global est d'établir une démarche de réévaluation du traitement par IPP en m'appuyant sur les bonnes pratiques recommandées par la HAS.

Concrètement, un dialogue sera ouvert avec chaque patient au comptoir présentant une prescription comportant un IPP, afin de contextualiser le traitement (**indication**). -> "rechercher pourquoi le patient prend un IPP".

La réévaluation se fera en s'appuyant sur les documents de la HAS (*fiche signalétique des IPP par indications* et *Arrêter un traitement : quand et comment déprescrire un IPP dans le RGO chez l'adulte ?*).

Toute réévaluation requiert une information du patient pour obtenir son **adhésion**.

Nom : Devos

Prénom : Baptiste

Titre de la thèse : Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons à l'officine : état des lieux et réévaluation de leur place dans la prise en charge thérapeutique

Mots-clés : Inhibiteurs de la pompe à protons, indications, effets indésirables, déprescription, bon usage.

Résumé :

Depuis quelques années, la prévalence des prescriptions d'IPP dans la population française est élevée, creusant un écart significatif entre les pratiques de prescription et les recommandations de bon usage de la HAS. Ce phénomène de surprescription associé à un renouvellement sans réévaluation entraîne un usage prolongé des IPP, et donc un coût important pour l'Assurance Maladie et les dépenses de santé de manière plus globale. Les IPP ont des indications telles que le traitement du reflux gastro-oesophagien, la prévention d'ulcères gastro-duodénaux ou encore l'éradication d'*Helicobacter Pylori* pour des durées dépassant rarement les 8 semaines de traitement. L'usage hors AMM le plus fréquemment retrouvé est dans le cadre de la dyspepsie fonctionnelle. En plus des effets indésirables à court terme tels que les céphalées, la constipation ou encore la diarrhée, s'ajoutent d'autres effets indésirables en cas de prise à long terme tels qu'une augmentation des infections bactériennes intestinales, des malabsorptions de minéraux, pouvant également aller jusqu'à des atteintes rénales.

C'est dans ce contexte qu'a été menée une étude de terrain au comptoir de l'officine, permettant l'analyse de 33 ordonnances comportant des IPP au long cours. Pour près d'une vingtaine, une procédure de réévaluation thérapeutique de l'IPP a été mise en place avec le patient et le médecin généraliste.

Cette étude a permis de mettre en lumière les freins et les leviers qui impactent ces démarches. D'un côté, de par un effet rebond fréquent, d'effets indésirables insidieux non toujours palpables, et par manque de temps de la part de professionnels de santé toujours plus sollicités, nombreuses sont les difficultés qui s'opposent à une réévaluation efficiente des IPP. Mais de par la mise en place progressive d'outils par les autorités de santé, les professionnels de santé sont de plus en plus armés afin de répondre à ces enjeux de santé publique.

Membres du jury :

Président : Professeur SIMON Nicolas, Professeur des Universités, Praticien hospitalier – Département de Pharmacie, Université de Lille et CHU de Lille

Directeur de thèse : Madame Héroïse HENRY, Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier Département de pharmacie, Université de Lille et CHU de Lille

Assesseur(s) : Madame LETERME Marie Hélène, Pharmacien d'officine à Santes,

Monsieur LOEZ François, Docteur en médecine, Médecin généraliste à Lomme.

