



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre : _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

**ETUDE DES PRESCRIPTIONS DES INHIBITEURS DE LA POMPE
A PROTONS AU REGARD DES RECOMMANDATIONS**

Présenté par Laetitia FIALON (née HUSSON)

Soutenu le 12 novembre 2024 devant le jury constitué de

Nathalie NIEDERHOFFER, Présidente

Emilie SICK, Directrice de thèse

Caren EL AMAR, Docteur en pharmacie

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg





Doyen	Esther HELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET
	Beatrice HEURTAULT
	Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURAUX
Responsable administrative	Rachel MOUCET

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDER	Biophysique
Séverine	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, virologie
Beatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	HELLENBERGER	Bio-informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHONNI	Chimie analytique
Rachel	MAIZ-WEITHAL	Pharmacologie
François	HIEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Nathalie	NIEDERHOFER	Pharmacologie
Jean-Yves	NABET	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHIM-KERTY	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogénétique
Catherine	VINTHON	Pharmacognosie
Pascal	WICHLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Mary	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Faustine	SOUKAS-SPIRAEL	Immunologie
Geneviève	UBEAU-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Mathieu	FOHRE	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAT	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	HEMILÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogénétique
Fareha	BATOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZ	Chimie analytique
Elise	BOMBARDÉ	Biophysique
Aurélien	BOURGEROUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUJANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUNAS	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSEY	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNÉAU	Pharmacologie
Manuela	CHER	Pharmacie biogénétique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Fabrice	COTTARD	Biotechnologie pharmaceutique
Marcello	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ABCHPOFF	Maternité médicale
Clément	JACQUENARD	Chimie pharmaceutique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	REBOUZEY	Parasitologie
Romain	RETSCH	Chimie en flux
Frédéric	REZUYELLA	Biostatistiques
Patrice	REY	Microbiologie
Edouard	REY	Biochimie
Andreas	REY	Biophysique
Ludvine	RIFKIN-VALDES	Analyse du médicament
Carole	ROZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yolande	SOUKAS	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélien	URBAN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOO	Physiologie
Maria	ZENOU	Chimie pharmaceutique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Henri	COUAT	Production de méd. anticancéreux
Nelly	ETIENNE-SELLOUM	Pharmacologie - pharm. clinique
Vincent	GES	Immunologie
Damien	RETA	Biochimie

Assistants hospitaliers universitaires

Abdelmalek	BERDIAN	Production de méd. anticancéreux
Maxime	RETT	Pharmacotechnique

REMERCIEMENTS

À madame Niederhoffer,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Vos cours de pharmacologie en deuxième année m'ont conforté dans le choix de mes études.

À madame Sick,

Merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse. Votre disponibilité et votre réactivité ont été un atout précieux pour ce travail.

À Caren,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. C'est au cours de notre stage hospitalier que j'ai appris à te connaître et que j'ai découvert la belle personne que tu es.

À ma maman,

Merci pour tout ce que tu as fait pour moi. Sans toi, rien de tout cela n'aurait été possible. Les réveils matinaux, les trajets jusqu'à la gare et les jours difficiles n'ont pas été vains.

À mon mari,

Merci pour ta patience et ton soutien sans faille durant toutes ces années. Je sais à quel point il a été difficile pour toi de me voir poursuivre mes études alors que tu avais déjà fini les tiennes. Mais tu as été là dès que c'était possible, à prendre de soin de moi comme tu sais si bien le faire. Et aujourd'hui, une toute nouvelle aventure nous attend.

TABLES DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
1. LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS.....	14
1.1. MEDICAMENTS DISPONIBLES SUR LE MARCHE	14
1.2. MECANISME D’ACTION	14
1.2.1. PHYSIOLOGIE DE LA SECRETION D’ACIDE GASTRIQUE	14
1.2.1.1. Les cellules G	15
1.2.1.2. Les cellules entérochromaffines-like	15
1.2.1.3. Les cellules bordantes	15
1.2.1.4. Les cellules principales	15
1.2.1.5. Les cellules à mucus fermées	15
1.2.1.6. La pompe à protons	16
1.2.2. INHIBITION THERAPEUTIQUE PAR LES IPP	17
1.3. PHARMACOCINETIQUE (10) (11) (12) (13) (14)	19
1.3.1. ABSORPTION	19
1.3.2. DISTRIBUTION	20
1.3.3. METABOLISATION	20
1.3.4. ÉLIMINATION	20
1.4. EFFETS INDESIRABLES	21
1.4.1. A COURT TERME	21
1.4.2. A LONG TERME	21
1.4.2.1. Troubles métaboliques.....	21
1.4.2.2. Risque osseux	23
1.4.2.3. Risque infectieux	24
1.4.2.4. Risques rénaux	25
1.4.2.5. Risque de démence	26
1.4.2.6. Risque oncologique	26
1.4.2.7. Risques cardiaques.....	28
1.4.2.8. Surmortalité	28
1.4.3. A L’ARRET DU TRAITEMENT	28
1.5. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES (84) (10) (11) (12) (13) (14)	29
1.5.1. MODIFICATION DE LA PHARMACOCINETIQUE DES IPP	29

1.5.1.1.	Inducteurs enzymatiques	30
1.5.1.2.	Inhibiteurs enzymatiques	30
1.5.2.	MODIFICATION DE LA PHARMACOCINETIQUE PAR LES IPP	30
1.5.2.1.	Lors de l'absorption.....	30
1.5.2.2.	Lors de la métabolisation	31
1.5.2.3.	Lors de l'élimination	32
2.	INDICATIONS DES IPP ET RECOMMANDATIONS DE LA HAS	32
2.1.	INDICATIONS (74)	32
2.2.	NON-INDICATIONS	33
2.3.	RECOMMANDATIONS DE LA HAS.....	33
2.3.1.	TRAITEMENT DU RGO ET DE L'ŒSOPHAGITE ASSOCIEE	33
2.3.1.1.	Traitement symptomatique du RGO	33
2.3.1.2.	Traitement de l'œsophagite par RGO	34
2.3.2.	TRAITEMENT DES ULCERES GASTRO-DUODENaux SANS INFECTION A HP	34
2.3.2.1.	Traitement de l'ulcère duodénal.....	34
2.3.2.2.	Traitement de l'ulcère gastrique	34
2.3.3.	TRAITEMENT DES ULCERES GASTRO-DUODENaux ASSOCIES A UNE INFECTION PAR HP	34
2.3.4.	PREVENTION ET TRAITEMENT DES LESIONS DIGESTIVES INDUITES PAR LES AINS	35
2.3.4.1.	Prévention des lésions induites par les AINS.....	35
2.3.4.2.	Traitement des lésions induites par les AINS	35
2.3.5.	TRAITEMENT DU SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON.....	35
3.	ÉTUDE DES PRESCRIPTIONS DES IPP	37
3.1.	MATERIEL ET METHODE	37
3.1.1.	LIEU ET DUREE DE L'ÉTUDE.....	37
3.1.2.	ÉLABORATION DU QUESTIONNAIRE.....	37
3.1.3.	PROPOSITION DU QUESTIONNAIRE	37
3.2.	RESULTATS	37
3.2.1.	CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	38
3.2.2.	CARACTERISTIQUES DES PRESCRIPTEURS	39
3.2.3.	CARACTERISTIQUES DES IPP PRESCRITS	39
3.2.4.	CONFORMITE DES PRESCRIPTIONS	40
3.2.5.	EFFICACITE DU TRAITEMENT	42

3.2.6.	REEVALUATION DU TRAITEMENT	43
3.2.7.	REPRISE DU TRAITEMENT APRES UN ARRET	43
3.3.	LIMITES DE L'ETUDE	44
4.	<u>LA DEPRESCRIPTION DES IPP.....</u>	<u>45</u>
4.1.	DANS QUELLES SITUATIONS FAUT-IL L'ENVISAGER ?	45
4.2.	QUELS SONT LES OUTILS DISPONIBLES ?	45
4.3.	QUELLES SONT LES STRATEGIES D'ARRET ?	45
4.4.	QUELS CONSEILS HYGIENO-DIETETIQUES APPORTES ?	46
4.5.	QUEL EST LE SUIVI ? (112) (114)	47
4.6.	QUEL EST LE ROLE DU PHARMACIEN ?	47
	<u>ANNEXES</u>	<u>49</u>
	<u>BIBLIOGRAPHIE.....</u>	<u>63</u>

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

HAS : Haute Autorité de Santé

HP : *Helicobacter pylori*

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

IRA : Insuffisance rénale aiguë

IRC : Insuffisance rénale chronique

NIA : Néphrite interstitielle aiguë

RGO : Reflux gastro-œsophagien

UGD : Ulcère gastro-duodéal

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma simplifié de la sécrétion d'acide gastrique. Réalisé avec Servier Medical Art	16
Figure 2 : Structure chimique des IPP	17
Figure 3 : Mécanisme d'action des IPP, exemple de l'oméprazole. Réalisé avec Servier Medical Art et adapté de « DESIGNING PRODRUGS AND BIOPRECURSORS ». Par Wermuth CG. The Practice of Medicinal Chemistry. Elsevier; 2003 p. 561-85. (9).....	18
Figure 4 : Mécanismes potentiellement impliqués dans le risque de fractures osseuses. Adapté de « Safety of Proton Pump Inhibitor Exposure » par de Yang Y, Metz DC. Gastroenterology. oct 2010;139(4):1115-27 (40)	24
Figure 5 : Répartition du nombre de patients en fonction de leur âge et de leur sexe.....	38
Figure 6 : Répartition du nombre de patients en fonction du nombre de traitements chroniques.....	38
Figure 7 : Répartition des IPP prescrits.....	40
Figure 8 : Répartition du nombre de patients en fonction de la durée d'utilisation des IPP	42
Figure 9 : Soulagement des symptômes pour les patients traités depuis 4 semaines et plus.....	42
Figure 10 : Réévaluation du traitement lors du renouvellement d'ordonnance	43
Figure 11 : Les raisons motivant une reprise du traitement après un arrêt.....	44

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Équivalence des IPP disponibles sur le marché	14
Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques des IPP	20
Tableau 3 : Indications et posologies des IPP par voie orale	36
Tableau 4 : Prescripteurs à l'origine de l'initiation du traitement.....	39
Tableau 5 : Conformité des indications du traitement par IPP	41

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire présenté aux patients sous IPP	49
Annexe 2 : Résultats obtenus au questionnaire.....	50
Annexe 3 : Algorithme de déprescription des IPP proposé par la HAS	58
Annexe 4 : Algorithme de déprescription des IPP proposé par l'OMéDIT PACA-Corse	59
Annexe 5 : Algorithme de déprescription des IPP utilisé aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.	60
Annexe 6 : Ordonnance de déprescription proposée par l'OMéDIT Grand Est.....	61

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments réduisant la sécrétion d'acide gastrique. Ils sont indiqués dans les pathologies liées à un trouble de l'acidité, du reflux à la maladie ulcéreuse.

L'oméprazole est le premier IPP qui a été mis sur le marché, en France, en 1989. Depuis, quatre autres molécules ont été commercialisées : l'ésoméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole.

Les IPP appartiennent à la classe des antiacides dont ils en sont les principaux représentants. Les antagonistes des récepteurs H_2 à l'histamine et les topiques antiacides font également partie de cette même classe.

En 2013, les antiacides représentent la 4^{ème} classe des médicaments les plus vendues en ville. Les IPP se retrouvent également dans le classement des substances actives les plus vendues avec respectivement la 13^{ème}, la 14^{ème} et la 30^{ème} position pour l'ésoméprazole, l'oméprazole et le pantoprazole.

En 2015, près de 16 millions de patients étaient traités en France par un IPP soit environ une personne sur quatre. Dans la moitié des cas, il s'agissait d'une initiation de traitement. Selon plusieurs études, l'Agence nationale du médicament et des produits de santé (ANSM) estime que le mésusage représenterait 40 à 80% des prescriptions (1).

Malgré une bonne tolérance, leur utilisation ne semble pas dénuée de risque. En effet, ces dernières années, plusieurs études alertent sur de potentiels effets indésirables à long terme.

L'objectif du présent travail est de déterminer si les prescriptions sont en accord avec les recommandations au moyen d'une étude réalisée en officine.

1. Les inhibiteurs de la pompe à protons

1.1. Médicaments disponibles sur le marché

Chaque IPP est disponible à pleine et demi-dose et leur équivalence est représentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Équivalence des IPP disponibles sur le marché

Spécialités	PA	Demi-dose	Pleine dose
Mopral[®] Zoltum[®]	oméprazole	10 mg	20 mg
Inexium[®]	ésoméprazole	20 mg	40 mg
Ogast[®] Ogastoro[®] Lanzor[®]	lansoprazole	15 mg	30 mg
Eupantol[®] Inipomp[®]	pantoprazole	20 mg	40 mg
Pariet[®]	rabéprazole	10 mg	20 mg

1.2. Mécanisme d'action

1.2.1. Physiologie de la sécrétion d'acide gastrique

L'estomac produit quotidiennement entre 1 L et 1,5 L de suc gastrique acide dont le pH peut descendre jusqu'à 1 (2). Cette acidité permet la digestion des aliments, l'absorption de la vitamine B12 et des minéraux tels que le phosphate, le fer et le calcium.

Elle assure également un rôle de barrière contre les infections en détruisant la majorité des micro-organismes ingérés (3) (4).

La muqueuse de l'estomac comporte plusieurs cellules spécialisées intervenant dans la sécrétion d'acide gastrique.

1.2.1.1. Les cellules G

La prise alimentaire stimule la sécrétion de gastrine, qui est un peptide de 17 acides aminés, par les cellules G de l'estomac.

1.2.1.2. Les cellules entérochromaffines-like

Les cellules entérochromaffines-like (ECL) portent les récepteurs des cholécystokinines (CCK2) de la gastrine dont la fixation induit une libération d'histamine (Fig. 1).

1.2.1.3. Les cellules bordantes

Les cellules bordantes (ou pariétales) portent les récepteurs H_2 de l'histamine dont la fixation induit la sécrétion de protons via l'activation de la pompe à protons, également appelée H^+/K^+ -ATPase. Les protons (H^+) s'associent aux ions chlorures (Cl^-) sécrétés par la cellule grâce à des canaux chlore pour former l'acide chlorhydrique (HCl).

Ces cellules sécrètent également le facteur intrinsèque qui est une glycoprotéine nécessaire à l'absorption de la vitamine B12.

1.2.1.4. Les cellules principales

Les cellules principales sécrètent le pepsinogène qui sera transformé en pepsine par l'action de l'acide chlorhydrique. La pepsine est une enzyme protéolytique intervenant dans la digestion des protéines.

1.2.1.5. Les cellules à mucus fermées

Les cellules à mucus produisent du mucus, pour protéger la muqueuse gastrique de l'acidité, et des ions bicarbonates pour tamponner localement l'acide chlorhydrique produit.

1.2.1.6. La pompe à protons

La pompe à protons est une protéine transmembranaire située au pôle apical des cellules pariétales gastriques. Elle est constituée d'une sous-unité α catalytique et d'une sous-unité β glycosylée. Elle sécrète un proton (H^+) dans la lumière gastrique en échange de l'entrée d'un ion potassium (K^+) dans la cellule. Cet échange se fait contre le gradient de concentration ce qui nécessite la consommation d'adénosine triphosphate (ATP) (5).

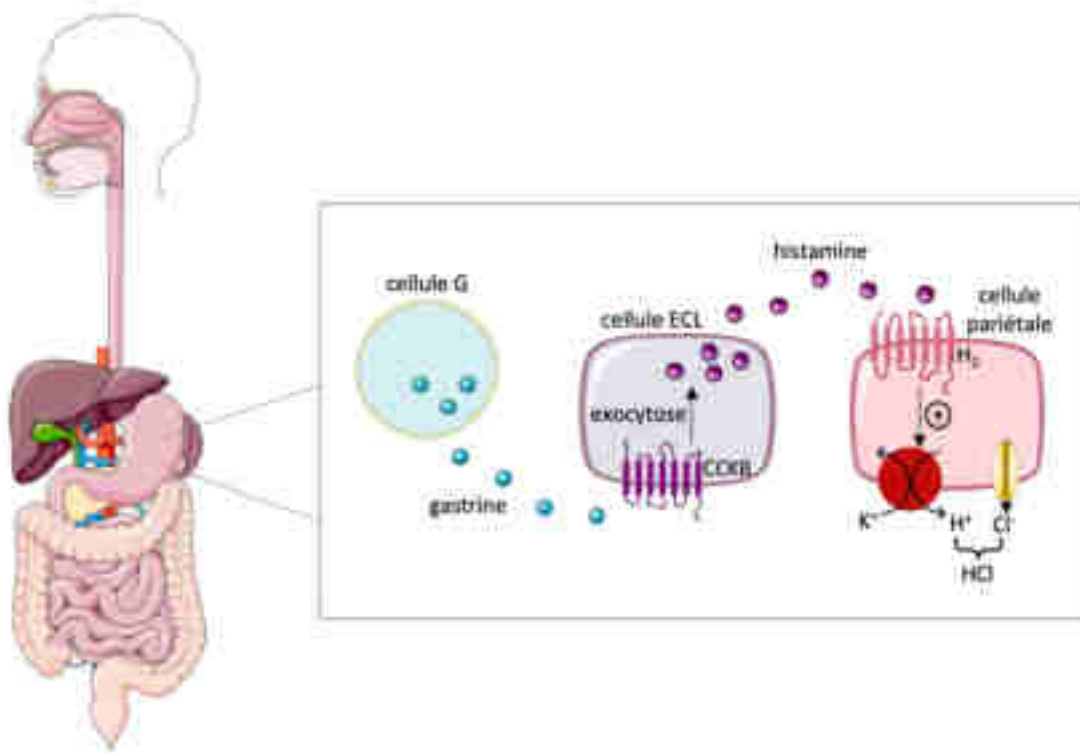


Figure 1 : Schéma simplifié de la sécrétion d'acide gastrique. Réalisé avec Servier Medical Art

1.2.2. Inhibition thérapeutique par les IPP

Les IPP sont des pro-drogues et bases faibles qui ont une structure de base commune, constituée d'un noyau benzimidazole relié à une pyridine par une fonction sulfoxyde (Fig. 2).

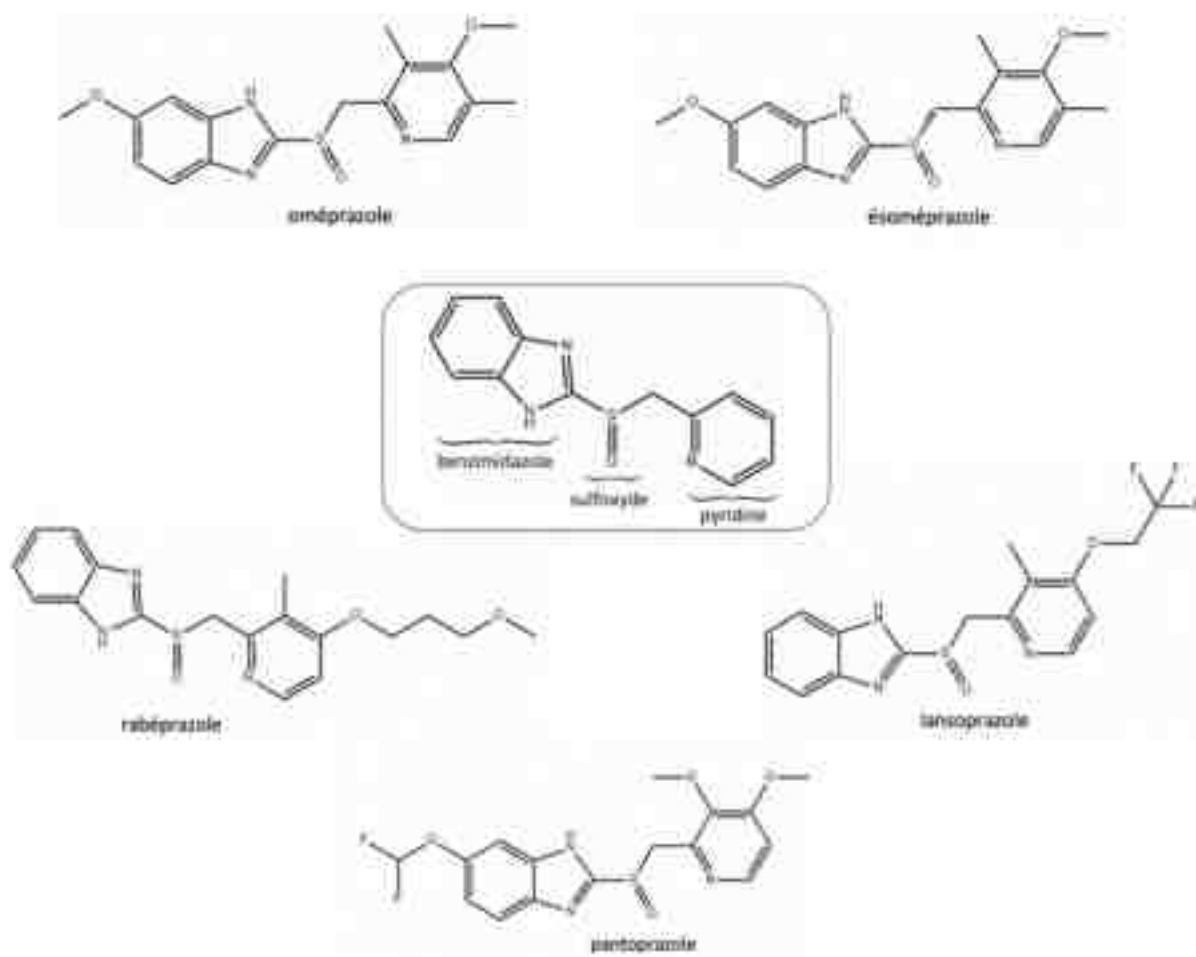


Figure 2 : Structure chimique des IPP

Après absorption et distribution, les IPP arrivent dans l'estomac et s'accumulent dans les canalicules intracellulaires des cellules pariétales où le pH acide (< 2) entraînent leur protonation (6). Les molécules actives ainsi formées, des sulfénamides tétracycliques, établissent des ponts disulfures avec les résidus cystéinyles de la sous-unité α de la pompe (Fig. 3).

L'inhibition étant liée à une liaison covalente, une synthèse de nouvelles pompes est nécessaire pour restaurer la fonction sécrétrice (7). La durée d'action des IPP est donc conditionnée par la vitesse de renouvellement des pompes qui est de 18 à 24 h (8).

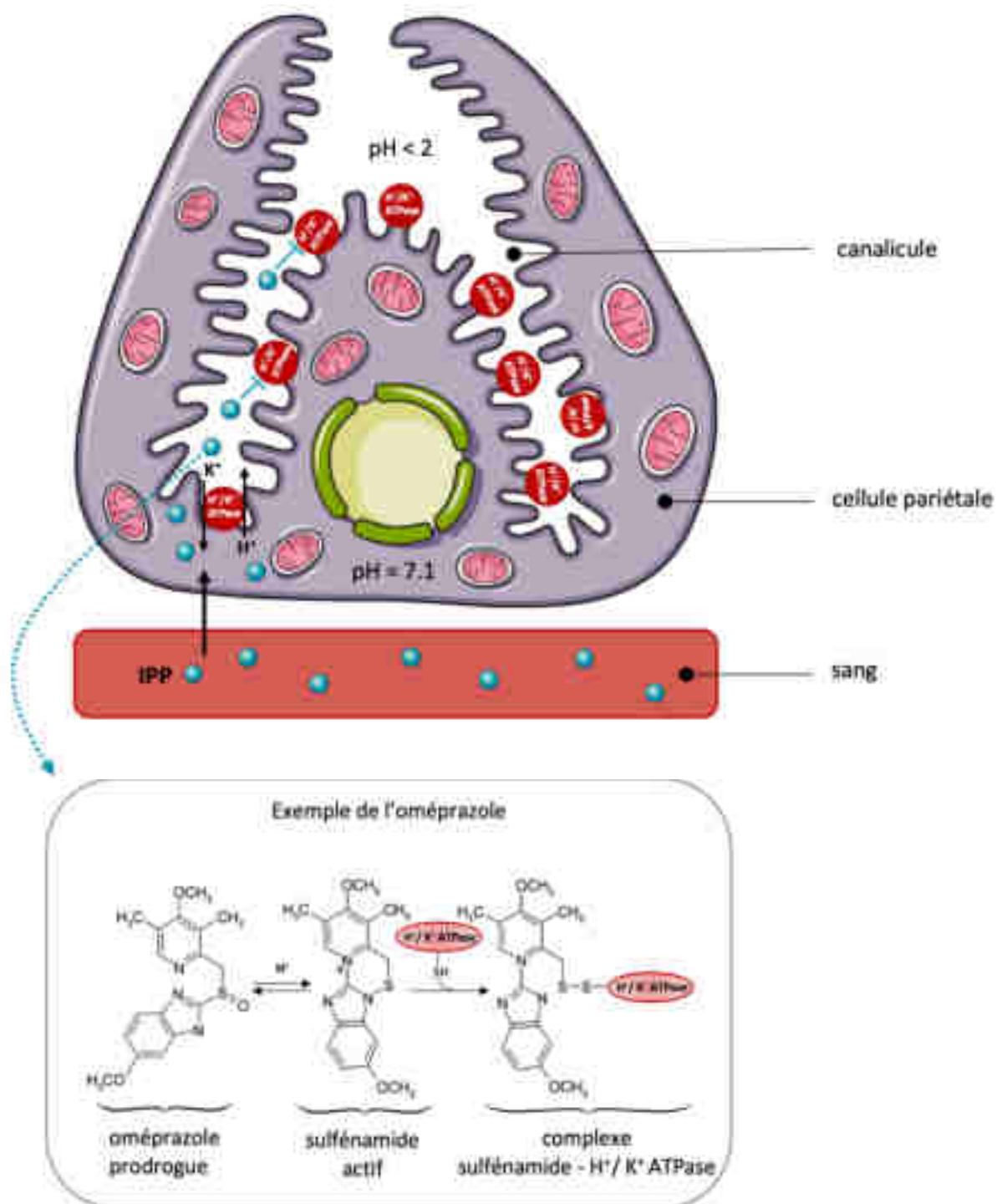


Figure 3 : Mécanisme d'action des IPP, exemple de l'oméprazole. Réalisé avec Servier Medical Art et adapté de « *DESIGNING PRODRUGS AND BIOPRECURSORS* ». Par Wermuth CG. *The Practice of Medicinal Chemistry*. Elsevier; 2003 p. 561-85. (9)

1.3. Pharmacocinétique (10) (11) (12) (13) (14)

1.3.1. Absorption

Les IPP étant activés en milieu acide, l'absorption par voie orale entraînerait leur activation dans l'estomac mais la dilution serait trop importante pour qu'ils puissent atteindre les canalicules gastriques à une concentration efficace et inhiber les pompes à protons.

Les IPP sont donc formulés sous forme gastro-résistante (comprimé, gélule, micro-granules) pour assurer leur absorption intestinale. Ainsi, les formes galéniques ne doivent pas être croquées ou mâchées mais avalées en entier. Pour les personnes ayant des difficultés de déglutition, les gélules peuvent être ouvertes et les granulés gastro-résistants contenus à l'intérieur peuvent être avalés tel quel ou mélangés à une boisson ou un aliment semi-solide (yaourt, compote).

La biodisponibilité orale varie de 40 à 90% selon les molécules et augmente lors de l'administration répétée pour l'oméprazole et l'ésoméprazole. La prise alimentaire n'a pas d'influence sauf pour le lansoprazole qui voit sa biodisponibilité diminuer de moitié.

Pour une efficacité optimale, la prise d'IPP doit s'effectuer 30 minutes avant le repas car la prise alimentaire stimule l'activation des pompes à protons qui pourront donc être inhibées. Les IPP n'agissent pas sur les pompes au repos (15).

D'un point de vue physiologique, la sécrétion d'acide gastrique est maximale la nuit mais la période de jeûne qui précède le petit déjeuner étant la plus longue, le nombre de pompes activées serait plus important. La prise matinale serait donc à privilégier pour un effet anti-sécrétoire optimal comme l'a recommandé l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, devenue l'ANSM, en 2007 (16).

Des études ont mis en évidence que les patients souffrants de symptômes diurnes étaient davantage soulagés par une prise matinale tandis que ceux souffrant de symptômes nocturnes l'étaient davantage par une prise le soir (17) (18).

La prise alimentaire serait un facteur déterminant de l'efficacité du traitement ce qui est problématique pour les patients ne prenant pas de petits déjeuners.

De plus, les repas du soir sont souvent copieux, ce qui favorise les symptômes nocturnes (18). Pour ces patients, la prise avant le repas du soir pourrait être une alternative.

1.3.2. Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est forte, entre 97 et 98%, pour tous les IPP.

1.3.3. Métabolisation

La métabolisation hépatique des IPP est assurée par les cytochromes P450 (CYP). La majorité du métabolisme fait intervenir l'enzyme CYP 2C19. Le reste du métabolisme est dépendant de l'enzyme CYP 3A4.

Environ 3% de la population européenne dispose d'une enzyme CYP 2C19 peu fonctionnelle. On parle alors de métaboliseurs lents. Dans ce cas, une augmentation des concentrations plasmatiques est observée mais ne nécessite pas une adaptation posologique. Le métabolisme est alors principalement assuré par le CYP 3A4.

1.3.4. Élimination

L'élimination est majoritairement urinaire, entre 80 et 90%, pour l'oméprazole, l'ésoméprazole, le pantoprazole et le rabéprazole. L'élimination du lansoprazole est fécale à 66%.

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques des IPP

	Oméprazole	Ésoméprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabéprazole
Biodisponibilité	40% PU 60% PR	50-64% PU 68-89% PR	80-90% ↓ 50% avec l'alimentation	77%	52%
LPP	97%			98%	97%
Métabolisation	CYP2C19 CYP3A4				
Élimination	Urinaire à 80%		Fécale à 66%	Urinaire à 80%	Urinaire à 90%
Demi-vie	< 1 h	1,3 h	1 à 2 h	1 h	

LPP : liaison aux protéines plasmatiques | PU : prise unique | PR : prises répétées

1.4. Effets indésirables

1.4.1. A court terme

Les IPP bénéficient d'une très bonne tolérance à court terme. Les effets indésirables les plus fréquents sont les diarrhées, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales et les céphalées.

Ces effets indésirables concernent moins de 5% des patients traités et disparaissent rapidement à l'arrêt du traitement (19).

1.4.2. A long terme

1.4.2.1. Troubles métaboliques

- Carence en vitamine B12

Dans l'alimentation, la vitamine B12 est liée aux protéines animales. Sous l'action de l'acidité gastrique, la liaison est hydrolysée ce qui libère la vitamine B12 qui se lie ensuite au facteur intrinsèque jusqu'à l'iléon, où elle est absorbée.

L'inhibition de la sécrétion acide pourrait donc interférer avec l'absorption de la vitamine B12.

Plusieurs études valident cette hypothèse. L'absorption de la vitamine B12 provenant des aliments est diminuée en présence d'anti-acides (anti-histaminiques H₂ et IPP) mais l'absorption de la vitamine B12 non liée aux protéines n'est pas diminuée (20) (21).

Une étude a évalué l'absorption de la vitamine B12 avant et après traitement par de l'oméprazole chez des hommes en bonne santé. Après 2 semaines de traitement, l'absorption de la vitamine B12 a diminué de manière significative passant de 3,2% à 0,9% pour les patients traités par oméprazole 20 mg et de 3,4% à 0,4% pour ceux traités avec le 40 mg (22).

- Hypomagnésémie

L'absorption gastro-intestinale du magnésium fait intervenir deux systèmes de transport. La diffusion passive assure l'absorption d'une faible fraction (7%), le reste étant absorbé par transport actif via les canaux TRPM6 et 7 (*Transient Receptor Potential Melastatin type 6/7*) situés au pôle apical des entérocytes. L'augmentation du pH gastrique diminuerait l'affinité de ces canaux pour le magnésium et donc son absorption, sans affecter la diffusion passive (23).

Plusieurs études ont mis en évidence des hypomagnésémies sévères et faiblement corrigées par une supplémentation orale. L'arrêt de l'IPP était nécessaire et permettait de corriger totalement la carence sous deux semaines (24) (25).

Les hypomagnésémies seraient sous-estimées en raison de leur caractère asymptomatique en l'absence d'autres facteurs aggravants comme une gastroentérite, une chirurgie digestive ou un traitement par diurétique (24).

- Carence martiale

Le fer alimentaire se divise en fer ferreux (Fe^{2+}), d'origine animale, et en fer ferrique (Fe^{3+}), d'origine végétale. Seul le fer ferreux est absorbé directement par l'entérocyte. Le fer ferrique doit d'abord être réduit en fer ferreux pour être absorbé. Cette réduction est sous la dépendance de l'acidité gastrique (26). L'hypochlorhydrie pourrait ainsi favoriser une carence martiale.

Jusqu'à récemment les études étaient contradictoires sur le sujet, probablement en raison du faible nombre de patient (au maximum 109 pour la plus importante).

En 2016, une étude rétrospective américaine sur plus de 466 000 patients a mis en évidence un risque accru de carence martiale pour une durée d'utilisation d'IPP supérieure ou égale à 2 ans. Le risque est d'autant plus important que les doses quotidiennes sont élevées et diminue après l'arrêt du traitement (27).

En 2018, une étude rétrospective britannique portant sur 26 000 cas de carence martiale a montré que l'utilisation continue d'IPP pendant 1 an ou plus augmentait le risque de carence de façon dose-dépendante (28).

En raison de la présence des deux types de fer dans l'alimentation, ces carences sous IPP touchent préférentiellement les personnes ayant de faibles apports et/ou des facteurs de risque reconnus (végétariens, végétaliens, personnes âgées, troubles masticatoires, carence en fer préalable) (29).

1.4.2.2. Risque osseux

Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation du risque de fractures osseuses induite par la prise d'IPP. Ce risque pourrait être la conséquence d'une malabsorption du calcium. En effet, l'augmentation du pH gastrique induite par les IPP empêcherait l'ionisation du calcium à partir de sels de calcium insolubles, étape indispensable à son absorption (30). D'autres mécanismes pourraient être impliqués tels que l'hypergastrinémie ou la carence en vitamine B12 (Fig. 4).

Le risque de fracture serait proportionnel à la dose quotidienne et à la durée du traitement. Selon une étude rétrospective britannique portant sur plus de 135 000 patients de plus de 50 ans, le risque de fracture de hanche après un an de traitement est augmenté de 1,44 fois pour les faibles doses et 2,65 fois pour les fortes doses (30).

Une autre étude rétrospective sur plus de 63 000 patients confirme ces résultats avec un risque augmenté de 1,6 fois après 5 ans de traitement et jusqu'à 4,55 fois après 7 ans de traitement (31).

D'autres études rétrospectives confirment le risque augmenté de fracture de hanche (32) (33) mais également de fracture vertébrale (34).

Cependant, d'autres études rétrospectives ne retrouvent pas l'association entre le traitement par IPP et le risque de fractures (35) (36) (37) (38).

Une seule étude prospective a été menée sur plus de 160 000 femmes ménopausées. Elle a mis en évidence une majoration du risque de fracture vertébrale, de l'avant-bras ou du poignet mais pas de hanche (39).

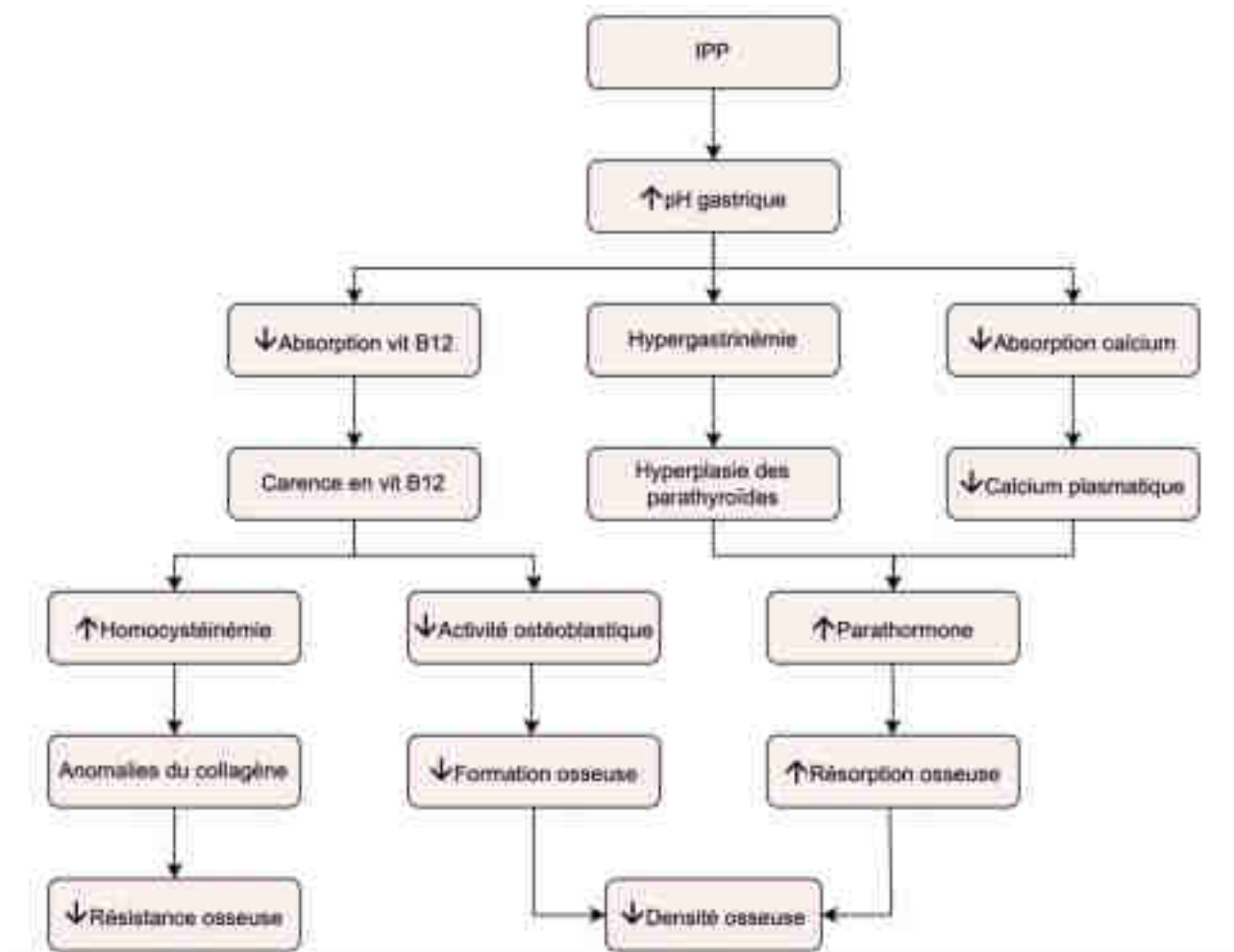


Figure 4 : Mécanismes potentiellement impliqués dans le risque de fractures osseuses. Adapté de « Safety of Proton Pump Inhibitor Exposure » par de Yang Y, Metz DC. *Gastroenterology*. oct 2010;139(4):1115-27. (40)

1.4.2.3. Risque infectieux

L'acidité gastrique permet d'inhiber la croissance bactérienne dans le tractus digestif or les IPP induisent une augmentation du pH ce qui peut favoriser les infections gastro-intestinales.

L'augmentation, dose-dépendante, du risque d'infection par *Clostridium difficile* est bien documentée par des études rétrospectives (41) (42) (43). L'étude COMPASS, randomisée, en double aveugle, contre placebo, a confirmé ce risque en 2019 (44).

Des infections intestinales à d'autres souches comme *Salmonella* ou *Campylobacter* ont également été décrites (45).

Les IPP seraient également associés à un risque de pneumonies plus élevé (46) (47) (48). Le mécanisme serait lié à une augmentation des bactéries gastriques notamment anaérobies (49) qui contamineraient ensuite les voies respiratoires lors de micro-aspirations bronchiques (46). Cependant, certains auteurs contestent les résultats en raison de nombreux biais possibles (50) (51).

1.4.2.4. Risques rénaux

- Néphrites interstitielles aiguës

Les néphrites interstitielles aiguës (NIA) sont caractérisées par une détérioration de la fonction rénale en réponse à une inflammation des tubules rénaux et des tissus interstitiels (52). L'étiologie est médicamenteuse dans 60% des cas (53). Les IPP font partis des substances incriminées. Ils seraient à l'origine de 14% des NIA médicamenteuses (54).

Une étude cas-témoins sur plus de 570 000 patients, sans antécédents rénaux et débutant un traitement par IPP, retrouve un risque significativement accru de NIA, jusqu'à 5 fois supérieur par rapport aux non-utilisateurs (55).

- Insuffisance rénale aiguë

De manière plus générale, l'utilisation d'IPP semble être associée positivement à l'insuffisance rénale aiguë (IRA), toutes causes confondues.

Une méta-analyse a regroupé toutes les études publiées sur le sujet jusqu'en 2016. Au total, 7 études (5 études de cohorte et 2 études cas-témoins) ont été incluses dans l'analyse. Une majoration du risque d'IRA, de l'ordre de 61%, a été constatée (56).

- Insuffisance rénale chronique

Les IPP ont également été suspectés d'induire une insuffisance rénale chronique (IRC).

La seule méta-analyse complète à évaluer ce risque a été publiée en mars 2023. Au total, 11 études (9 études de cohorte et 2 études cas-témoins) ont été incluses dans l'analyse. L'utilisation d'IPP était associée à un risque accru d'IRC de l'ordre de 72% (57).

Le risque serait proportionnel à la dose (58) (59) et à la durée du traitement (60). Il est également spécifique aux IPP car l'utilisation d'anti-histaminiques H₂ ne retrouve pas cette association (58) (60).

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si les IPP induisent directement des lésions rénales et, si tel est le cas, les mécanismes sous-jacents de cette relation.

1.4.2.5. Risque de démence

En 2013, une étude *in vitro* et *in vivo* chez des souris a mis en évidence que le lansoprazole favorisait la production de peptides β -amyloïdes (61). Or l'accumulation de ces peptides intervient dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer.

Pour la première fois, le risque de démence a été associée à l'utilisation des IPP ce qui a été le point de départ d'investigations chez l'homme.

Une revue systématique a regroupé toutes les études publiées sur le sujet entre janvier 2015 et mai 2022. Au total, 17 études (12 études de cohorte, 2 études transversales, 2 études contrôlées randomisées et 1 étude cas-témoins) ont été incluses dans l'analyse (62).

Sept études ont montré que l'utilisation d'IPP était associée à un risque accru de démence. Huit études n'ont trouvé aucune association et deux études ont montré une réduction du risque de démence avec l'utilisation d'IPP.

Ces résultats contradictoires ne permettent pas de tirer des conclusions définitives sur la relation entre l'utilisation des IPP et le risque de démence.

1.4.2.6. Risque oncologique

- Cancer gastrique

Un lien entre cancer gastrique et utilisation d'IPP est suspecté mais n'a pas été clairement démontré. Les premières inquiétudes ont été suscitées lors d'études réalisées chez le rat où l'inhibition chronique d'acidité induit une modification de la muqueuse gastrique, allant jusqu'au développement de tumeurs carcinoïdes (63) (64) (65).

Une revue systématique a regroupé toutes les études humaines publiées sur le sujet entre janvier 2000 et juillet 2021. Au total, 14 études (8 études de cohorte et 6 études cas-témoins) ont été incluses dans l'analyse. Trois études n'ont pas trouvé d'association entre l'utilisation d'IPP et le risque de cancer gastrique. Onze études ont trouvé une association significative. Les utilisateurs d'IPP présentaient un risque accru de cancer gastrique de 80% (66).

L'étude COMPASS, randomisée, en double aveugle, contre placebo, n'a pas mis en évidence de lien entre la survenue de cancers gastriques et la prise d'IPP. Cependant, la durée de l'étude était de 3 ans seulement (67).

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer le rôle des IPP dans la survenue de cancers gastriques.

L'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique par les IPP peut induire une hypersécrétion de gastrine (66) (69). Les cellules ECL répondent à cette hyperstimulation par une hyperplasie réactionnelle pouvant favoriser la survenue de cellules cancéreuses (65).

Les IPP induisent également une augmentation de la concentration en nitrites gastriques qui sont des cancérigènes connus (69).

Enfin, l'augmentation du pH est un facteur favorisant le développement d'*Helicobacter pylori*. L'implication de cette bactérie dans la survenue de cancer gastrique est bien connue. L'Organisation Mondiale de la Santé l'a classé comme agent carcinogène gastrique en 1994 (70). Cependant, le traitement de son éradication repose notamment sur la prise d'IPP ce qui peut constituer un biais dans les études les incriminant (71) (72).

- Cancer hépatique

Une méta-analyse de 2020 s'est intéressée aux utilisateurs d'IPP atteints d'une maladie hépatique chronique et a montré qu'ils avaient un risque augmenté de 67% de développer un cancer hépatique, par rapport aux non-utilisateurs (73). La prescription d'IPP doit être justifiée pour cette catégorie de patients (74).

1.4.2.7. Risques cardiaques

Certaines études suggèrent un lien entre l'utilisation d'IPP et la survenue d'évènements cardiovasculaires indésirables. La cause serait une interaction pharmacocinétique entre le clopidogrel, antiagrégant plaquettaire souvent prescrit dans les maladies cardiaques, et les IPP. Ce point sera donc abordé dans la partie sur les interactions médicamenteuses.

1.4.2.8. Surmortalité

Deux études de cohorte ont suivi des nouveaux utilisateurs d'IPP ou d'anti-histaminiques H₂ chez des anciens combattants américains.

La première étude a inclus plus de 350 000 nouveaux utilisateurs entre le 1^{er} octobre 2006 et le 30 septembre 2008. Sur un suivi médian de 5,7 ans, l'utilisation d'IPP était associée à un risque accru de décès de 25% par rapport à l'utilisation d'anti-histaminiques H₂ (75).

La deuxième étude a inclus plus de 210 000 nouveaux utilisateurs entre le 1^{er} juillet 2002 et le 30 juin 2004. Sur un suivi médian de 10 ans, l'utilisation d'IPP était associée à un risque accru de décès de 17% par rapport à l'utilisation d'anti-histaminiques H₂ (76).

L'analyse des sous-causes de décès a montré que l'utilisation d'IPP était associée à une surmortalité due aux maladies cardiovasculaires et aux maladies rénales chroniques.

A noter que pour ces 2 études la population étudiée était majoritairement masculine avec respectivement 93,51% et 95,93% d'hommes.

Ces résultats concordent néanmoins avec ceux d'une revue systématique d'études, publiées sur le sujet entre janvier 1990 et octobre 2016, où l'utilisation d'IPP était associée à une augmentation significative de la mortalité toutes causes confondues (77).

1.4.3. A l'arrêt du traitement

Les IPP seraient à l'origine d'un effet rebond, c'est à dire que la sécrétion d'acide gastrique à l'arrêt du traitement est supérieure à celle précédant le traitement, ce qui peut engendrer une certaine dépendance aux IPP.

La physiopathologie est encore incertaine mais ce rebond serait la conséquence de l'hypersécrétion de gastrine, à l'origine d'une hyperplasie des cellules ECL (Cf. 1.4.2.6 cancer gastrique). Cette hyperplasie pourrait accroître la capacité de sécrétion d'histamine, aboutissant *in fine* à une régulation positive de l'activité des pompes à protons (78).

Une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo, chez des volontaires sains, a mis en évidence l'apparition de symptômes liés à un rebond d'acidité, 4 semaines après l'arrêt du traitement pour 44% d'entre eux (79). Ces résultats confirment ceux d'une autre étude randomisée, en double aveugle, contre placebo (80).

Les caractéristiques de cet effet rebond ont été analysées par une revue systématique de la littérature. Cet effet se manifeste après une prise quotidienne d'IPP pendant au moins 4 semaines. Les symptômes surviennent entre 1 et 2 semaines après l'arrêt du traitement et peuvent persister jusqu'à 26 semaines (81).

Cela peut expliquer la difficulté des patients prenant des IPP, au long cours, à interrompre leur traitement. Seul 1 patient sur 3 qui utilise un IPP depuis plus de 4 ans est capable de l'arrêter de lui-même (82).

Plusieurs méthodes ont été proposées pour faciliter cet arrêt et une revue de la littérature a comparé leurs efficacités (83). L'éducation du patient avec un suivi médical (taux de réussite de 34%, réduction de dose pour 50% des patients) et l'arrêt progressif (taux de réussite de 58% ou 31% selon les études) sont les stratégies d'arrêt les plus efficaces, un an après la fin du traitement. L'arrêt brutal ne fonctionne que pour 14% des patients.

1.5. Interactions médicamenteuses (84) (10) (11) (12) (13) (14)

1.5.1. Modification de la pharmacocinétique des IPP

Les IPP étant métabolisés par les CYP 450, notamment le CYP 2C19 et dans une moindre mesure le CYP 3A4, ils sont sensibles aux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques.

1.5.1.1. Inducteurs enzymatiques

L'association d'un IPP à un inducteur puissant du CYP 2C19 ou 3A4, comme le millepertuis ou l'apalutamide, peut conduire à une augmentation de la métabolisation de l'IPP et donc à une baisse de l'efficacité thérapeutique de celui-ci.

1.5.1.2. Inhibiteurs enzymatiques

L'association d'un IPP à un inhibiteur du CYP 2C19 ou 3A4, comme la clarithromycine, le voriconazole ou la fluvoxamine, peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques de l'IPP par diminution de son métabolisme.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire sauf pour les insuffisants hépatiques sévères dont le traitement est prévu au long court.

1.5.2. Modification de la pharmacocinétique par les IPP

1.5.2.1. Lors de l'absorption

L'effet anti-sécrétoire des IPP conduit à une augmentation du pH gastrique ce qui peut diminuer l'absorption des médicaments dépendants du pH comme :

- Les anti-rétroviraux : rilpivirine, atazanavir
- Les anti-virus de l'hépatite C : ledipasvir, velpatasvir
- Les antifongiques azolés : posaconazole, itraconazole, ketoconazole
- Les hormones thyroïdiennes
- Les inhibiteurs de tyrosine kinases : dasatinib, bosutinib, erlotinib, géfitinib, crizotinib, afatinib (85) (86) (87)
- Les immunosuppresseurs : mycophénolate mofétil
- La vitamine B12
- L'ulipristal

Le risque encouru est une diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments ce qui peut aboutir à une inefficacité thérapeutique. Tous les niveaux d'interactions médicamenteuses sont retrouvés. Une seule association est contre-indiquée, celle avec la rilpivirine.

L'absorption des médicaments peut également être majorée. C'est le cas de la digoxine en association avec l'oméprazole. Ce n'est pas la modification du pH qui est en cause mais l'oméprazole qui induit une perméabilité gastrique à la digoxine (88) (89). Le risque est une augmentation de la digoxinémie pouvant atteindre des valeurs toxiques.

En cas d'association, notamment chez le sujet âgé, une surveillance particulière est recommandée (surveillance clinique, ECG et digoxinémie).

1.5.2.2. Lors de la métabolisation

Les IPP en plus d'être des substrats du CYP 2C19 peuvent également agir comme des inhibiteurs enzymatiques de ce même cytochrome.

Par conséquent, en cas d'administration concomitante avec des médicaments métabolisés par ces cytochromes, tels que l'escitalopram ou le tacrolimus, les concentrations plasmatiques de ces médicaments peuvent être augmentées et une réduction de la dose peut être nécessaire.

Le clopidogrel, qui est une prodrogue, est également métabolisé par le CYP 2C19. Une inhibition enzymatique induit dans ce cas une diminution des concentrations plasmatiques de son métabolite actif. La réduction de l'effet antiagrégant plaquettaire du clopidogrel, lors d'un traitement concomitant avec un IPP, a été démontrée *in vitro* mais les conséquences cliniques sont encore incertaines (90).

Plusieurs méta-analyses évoquent un risque accru d'évènements indésirables cardiovasculaires (91) (92) (93) (94) (95). Cependant, ces résultats sont contestés par d'autres études concluant à l'absence de lien entre ces évènements et l'utilisation d'IPP (96) (97) (98) (99).

Les études randomisées sont limitées et les études observationnelles sujettes à différents biais. Dans la plupart de ces études, les utilisateurs d'IPP étaient plus âgés et présentaient plus de comorbidités que les non-utilisateurs.

Pour certains auteurs, le traitement par IPP ne serait donc pas la cause d'une augmentation des évènements indésirables cardiovasculaires mais plutôt un marqueur d'un risque caractéristique de base accru (91).

En pratique, lorsqu'un traitement concomitant par clopidogrel et IPP est indispensable, il est préférable de les administrer séparément en respectant un délai de 12 heures afin de réduire l'interaction pharmacocinétique (8) (100). De plus, le pantoprazole et le rabéprazole seraient à privilégier en raison de leur plus faible capacité à inhiber le CYP 2C19 (91) (94) (101) (102).

L'oméprazole est également un inducteur du CYP 1A2. La métabolisation de l'anagrélide est dépendante de ce cytochrome. Ainsi, son efficacité peut être diminuée en raison d'une métabolisation plus importante. L'utilisation d'un autre IPP est à privilégier. Le cas échéant, une surveillance clinique et biologique est recommandée avec, si nécessaire, une adaptation de la dose d'anagrélide.

1.5.2.3. Lors de l'élimination

Les IPP inhibent également les pompes à protons au niveau rénal ce qui peut influencer l'élimination des médicaments qui dépendent de l'activité de ces pompes (103). C'est le cas du méthotrexate dont la toxicité hématologique augmente par diminution de sa clairance rénale. La co-prescription est déconseillée pour des doses de méthotrexate supérieures ou égales à 20 mg par semaine et à prendre en compte pour des doses inférieures.

2. Indications des IPP et recommandations de la HAS

2.1. Indications (74)

Les IPP ont l'AMM dans :

- Le traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO) et le traitement de l'œsophagite par RGO.
- Le traitement des ulcères gastro-duodénaux (UGD) associés ou non à une infection par *Helicobacter pylori*.
- La prévention et le traitement des lésions gastroduodénales induites par les AINS chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque : âgés de 65 ans ou plus, antécédent d'ulcère gastro-duodéal ou traité par un antiagrégant plaquettaire, un anticoagulant ou un corticoïde.
- Le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison qui est une maladie rare caractérisée par une hypersécrétion de gastrine et donc d'acide gastrique (104).

2.2. Non-indications

En 2009, la Haute Autorité de Santé identifie des situations de mésusage pour lesquelles les IPP n'ont pas l'AMM et ne doivent pas être prescrits (105) :

- La dyspepsie fonctionnelle sauf en cas de RGO associé.
- Les manifestations extradiigestives isolées compatibles avec un RGO comme les symptômes ORL, la toux chronique, l'asthme, ou les douleurs thoraciques d'étiologie non cardiaque. Ils ne doivent pas être utilisés comme traitement d'épreuve.
- Lors d'un traitement par AINS chez les patients non à risque.
- La pancréatite aiguë.
- Les lésions gastro-duodénales lors d'une cirrhose.
- La prévention des hémorragies digestives hautes pour les patients hospitalisés en unité de soin intensif.

En 2020, lors de la réévaluation des IPP, la HAS identifie une nouvelle situation de mésusage en cardiologie. Il s'agit de la prescription des IPP en prévention des complications digestives hautes pour les patients sous antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants oraux.

L'étude COMPASS qui a porté sur 17 000 patients n'a pas mis en évidence un bénéfice des IPP chez les patients à faible risque de complications digestives (pas d'antécédents d'ulcères gastro-duodénaux, d'hémorragies et/ou de perforations digestives).

Cependant, chez les patients à haut risque, des données complémentaires doivent être nécessaires pour établir leur bénéfice probable. En attendant, leur usage est donc hors AMM (74).

2.3. Recommandations de la HAS

2.3.1. Traitement du RGO et de l'œsophagite associée

2.3.1.1. Traitement symptomatique du RGO

Tous les IPP ont l'AMM pour cette indication. La prescription pendant 4 semaines, à demi-dose, est recommandée sauf pour l'oméprazole qui doit être utilisé à pleine dose. Les œsophagites les plus sévères, de grade C et D selon la classification de Los Angeles, sont à l'origine de récurrences fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement nécessitant un traitement d'entretien en cas d'impact sur la qualité de vie. Dans ce cas, la dose minimale efficace doit être recherchée. Un traitement « à la

demande » correspondant à une prise quotidienne d'IPP lors des périodes symptomatiques peut également être proposé. Il a l'avantage de réduire le nombre de comprimés mais semble réduire le soulagement des patients (106).

2.3.1.2. Traitement de l'œsophagite par RGO

Tous les IPP ont l'AMM pour cette indication. La prescription à pleine dose pendant 8 semaines est recommandée. La prescription d'un IPP au long cours et à dose minimale efficace est recommandée en raison des récurrences presque systématiques à l'arrêt du traitement.

2.3.2. Traitement des ulcères gastro-duodénaux sans infection à *Helicobacter pylori*

2.3.2.1. Traitement de l'ulcère duodénal

L'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole ont l'AMM pour cette indication. Le traitement repose sur l'utilisation d'un IPP pleine dose pendant 4 semaines. Un traitement d'entretien au long court, par demi-dose peut être envisagé chez les patients présentant des comorbidités sévères, des récurrences ou des complications ulcéreuses. Il permet de diminuer la fréquence des récurrences, les perforations et complications hémorragiques.

2.3.2.2. Traitement de l'ulcère gastrique

L'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole ont l'AMM pour cette indication. Le traitement repose sur l'utilisation d'un IPP pleine dose pendant 4 à 8 semaines. Cette durée peut être prolongée en présence de facteurs retardant la cicatrisation.

2.3.3. Traitement des ulcères gastro-duodénaux associés à une infection par *Helicobacter pylori*

Tous les IPP ont l'AMM pour cette indication. Le traitement repose sur l'utilisation d'un IPP pleine dose 2 fois par jour en association à une antibiothérapie. La durée de traitement est de 10 à 14 jours selon les protocoles d'antibiothérapies utilisées (107).

2.3.4. Prévention et traitement des lésions digestives induites par les AINS

2.3.4.1. Prévention des lésions induites par les AINS

L'oméprazole, l'ésoméprazole, le lansoprazole et le pantoprazole ont l'AMM pour cette indication. Lorsque l'utilisation d'AINS est indispensable chez les patients à risque, un traitement préventif par IPP est recommandé pendant la durée du traitement. L'utilisation d'une demi-dose est suffisante sauf pour l'oméprazole qui doit être utilisé à pleine dose. L'IPP ne doit pas être poursuivi après arrêt de l'AINS.

2.3.4.2. Traitement des lésions induites par les AINS

L'oméprazole, l'ésoméprazole, et le lansoprazole ont l'AMM pour cette indication. Les patients présentant des lésions digestives induites par AINS et dont la poursuite du traitement est indispensable, l'utilisation d'un IPP pleine dose est recommandée sauf pour l'ésoméprazole qui doit être utilisé à demi-dose. La durée de traitement est de 4 à 8 semaines.

2.3.5. Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

Tous les IPP ont l'AMM pour cette indication. Ils constituent le traitement médicamenteux de référence pour contrôler l'hypersécrétion gastrique de manière constante et durable. Les posologies utilisées sont largement supérieures aux autres indications.

L'initiation du traitement débute par un IPP à une dose journalière comprise entre 60 et 80 mg selon les molécules. La posologie est ensuite adaptée en fonction de la sécrétion d'acide gastrique basale et peut atteindre 120 à 180 mg par jour.

Tableau 3 : Indications et posologies des IPP par voie orale

Indications	Oméprazole 10-20 mg	Ésoméprazole 20-40 mg	Lansoprazole 15-30 mg	Pantoprazole 20-40 mg	Rabéprazole 10-20 mg
Traitement symptomatique du RGO	20 mg 4 semaines	20 mg 4 semaines	15 mg 4 semaines	20 mg 4 semaines	10 mg 4 semaines
Œsophagite par RGO	20 mg 8 semaines	40 mg 8 semaines	30 mg 8 semaines	40 mg 8 semaines	20 mg 8 semaines
Ulcère duodéal	20 mg 4 semaines	Non indiqué	30 mg 4 semaines	40 mg 4 semaines	20 mg 4 semaines
Ulcère gastrique	20 mg 4-8 semaines	Non indiqué	30 mg 4-8 semaines	40 mg 4-8 semaines	20 mg 4-8 semaines
Éradication d'HP	20 mg 2x/j 10-14 j	40 mg 2x/j 10-14 j	30 mg 2x/j 10-14 j	40 mg 2x/j 10-14 j	20 mg 2x/j 10-14 j
Prévention des lésions dues aux AINS	20 mg Durée de l'AINS	20 mg Durée de l'AINS	15 mg Durée de l'AINS	20 mg Durée de l'AINS	Non indiqué
Traitement des lésions dues aux AINS	20 mg 4-8 semaines	20 mg 4-8 semaines	30 mg 4-8 semaines	Non indiqué	Non indiqué
Syndrome de Zollinger- Ellison	60 mg/j	80 mg/j	60 mg/j	80 mg/j	60 mg/j

3. Étude des prescriptions des IPP

3.1. Matériel et méthode

3.1.1. Lieu et durée de l'étude

L'étude s'est déroulée dans une pharmacie urbaine, à Colmar. La pharmacie est située en face d'un centre commercial et au rez-de-chaussée d'un bâtiment où les étages supérieurs sont occupés par un pôle médical constitué de médecins généralistes et spécialistes (gynécologue, pneumologue, ophtalmologue, cardiologue, endocrinologue, pédiatre).

L'étude a été réalisée sur une période d'un mois, du 2 au 31 mai 2023.

3.1.2. Élaboration du questionnaire

Le questionnaire a été conçu pour que le patient puisse y répondre rapidement, le temps de la préparation de son ordonnance et donc maximiser le nombre de questionnaires collectés. Ainsi, les questions sont principalement à choix multiples, fermées ou exigeant des réponses courtes (annexe 1).

3.1.3. Proposition du questionnaire

Le questionnaire est proposé systématiquement à toute personne se présentant au comptoir avec une prescription d'IPP. Il est expliqué aux patients qu'un médicament figurant sur l'ordonnance fait l'objet d'une étude pour une thèse et qu'ils peuvent remplir de façon anonyme le questionnaire s'ils le souhaitent.

3.2. Résultats

Au total, 92 patients ont accepté de répondre au questionnaire. L'ensemble des réponses est disponible dans le tableau de l'annexe 2.

3.2.1. Caractéristiques des patients

Les patients étaient majoritairement de sexe féminin avec 64 femmes pour 28 hommes.

L'âge moyen global des patients était de 63,1 ans. L'âge moyen des femmes était de 61,1 ans avec 25 ans pour la plus jeune et 88 ans pour la plus âgée.

L'âge moyen des hommes était de 67,8 ans avec 45 ans pour le plus jeune et 89 ans pour le plus âgé.

La prescription d'IPP augmente avec l'âge des patients (Fig. 5).

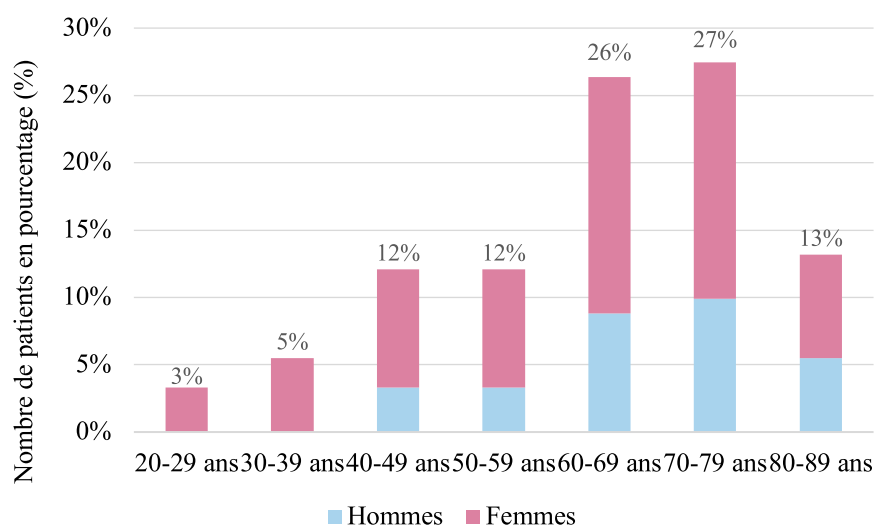


Figure 5 : Répartition du nombre de patients en fonction de leur âge et de leur sexe

En moyenne, les patients avaient un traitement chronique comprenant 3,7 médicaments. Le minimum était de 0 et le maximum de 13 médicaments (Fig. 6).

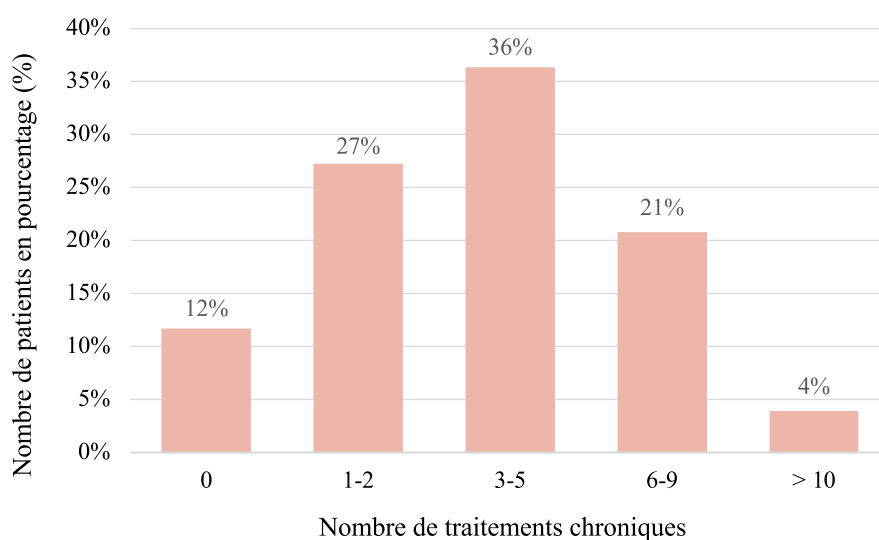


Figure 6 : Répartition du nombre de patients en fonction du nombre de traitements chroniques

3.2.2. Caractéristiques des prescripteurs

La première prescription est initiée majoritairement par des médecins généralistes (62% des cas) puis par des gastro-entérologues (19% des cas). Interviennent dans une plus faible proportion les chirurgiens (6%), les cardiologues (5%), les médecins hospitaliers (2%), les ORL (2%) et les rhumatologues (1%).

Tableau 4 : Prescripteurs à l'origine de l'initiation du traitement

Prescripteurs initiaux	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Médecin généraliste	57	62%
Gastro-entérologue	17	19%
Chirurgien	6	6%
- Digestif	2	2%
- Orthopédique	2	2%
- Spécialité non connue	2	2%
Cardiologue	5	5%
Médecin hospitalier	2	2%
ORL	2	2%
Rhumatologue	1	1%
Inconnu	2	2%

3.2.3. Caractéristiques des IPP prescrits

L'IPP le plus prescrit était l'ésoméprazole, avec 44% des prescriptions (Fig. 7). Pourtant, son efficacité et ses effets indésirables ne diffèrent pas des autres IPP (74). Sa prescription préférentielle provient probablement de sa commercialisation plus récente et d'un « chiral switch » réussi du laboratoire.

Le pantoprazole était le deuxième IPP le plus prescrit (22%), suivi de l'oméprazole (20%) puis du lansoprazole (11%). Le rabéprazole ne représentait que 3% des prescriptions ce qui peut s'expliquer par des indications plus restreintes par rapport aux autres IPP.

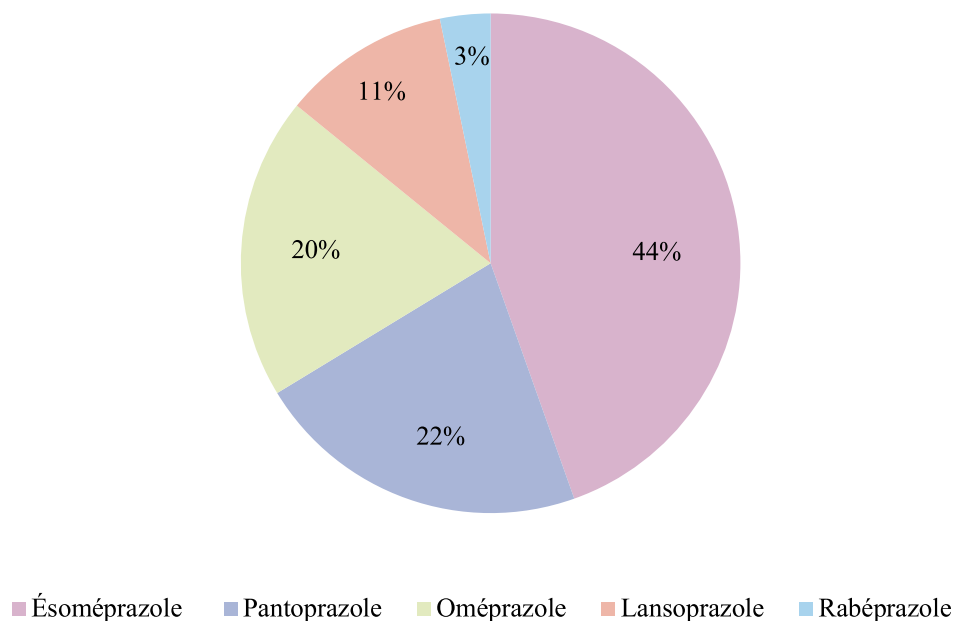


Figure 7 : Répartition des IPP prescrits

3.2.4. Conformité des prescriptions

Parmi les 92 patients, 36% avaient une indication conforme aux recommandations (tableau 5).

Le traitement du RGO, avec ou sans œsophagite, et la prévention des lésions dues aux AINS étaient les deux principales indications retrouvées. Le traitement des UGD ne représentait qu'une faible proportion des prescriptions.

Pour 63% des prescription d'IPP, l'indication n'était pas conforme aux recommandations (tableau 5). L'indication principale était le traitement des gastralgies avec 25% des prescriptions. Les autres indications retrouvées étaient : la prévention des lésions gastroduodénales sous antiagrégants plaquettaires ou anti-inflammatoires stéroïdiens (11%), la hernie hiatale (9%), la polymédication (4%), les troubles digestifs (3%), la suspicion d'une hémorragie digestive sous Xarelto® (1%) et le traitement post-opératoire d'un by-pass (1%). Dans 10% des cas, l'indication n'était pas connue du patient.

Tableau 5 : Conformité des indications du traitement par IPP

Indications	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Conformes à l'AMM	33	36%
RGO avec ou sans œsophagite	17	19%
UGD avec ou sans <i>Helicobacter pylori</i>	3	3%
Prévention et traitement des lésions dues aux AINS chez les patients à risque	13*	14%
Hors AMM	59	64%
Gastralgie	23	25%
Prophylaxie médicamenteuse	10	11%
- Anti-agrégation plaquettaire	5	5,5%
- Anti-inflammatoire stéroïdien	5	5,5%
Hernie hiatale	8	9%
Polymédication	4	4%
Troubles digestifs	3	3%
Suspicion d'une hémorragie digestive sous Xarelto®	1	1%
Traitement post-opératoire d'un by-pass	1	1%
Inconnue	9	10%

* Sur ces 13 patients, 8 étaient âgés d'au moins 65 ans ce qui constitue un facteur de risque. Pour les 5 autres patients, la prescription a été considérée, par défaut, comme conforme étant donné que le questionnaire ne comportait pas de questions sur les autres facteurs de risques.

Concernant la durée d'utilisation, 26% des patients sont venus pour une première délivrance (Fig. 8). La majorité des patients, soit 55%, utilisaient un IPP depuis plus d'un an. Les patients traités depuis huit semaines ou moins, conformément aux recommandations, ne représentaient que 4,5 % des patients. A noter que 9% des patients utilisaient ponctuellement un IPP en fonction de leurs symptômes ou lors de traitements répétés par AINS.

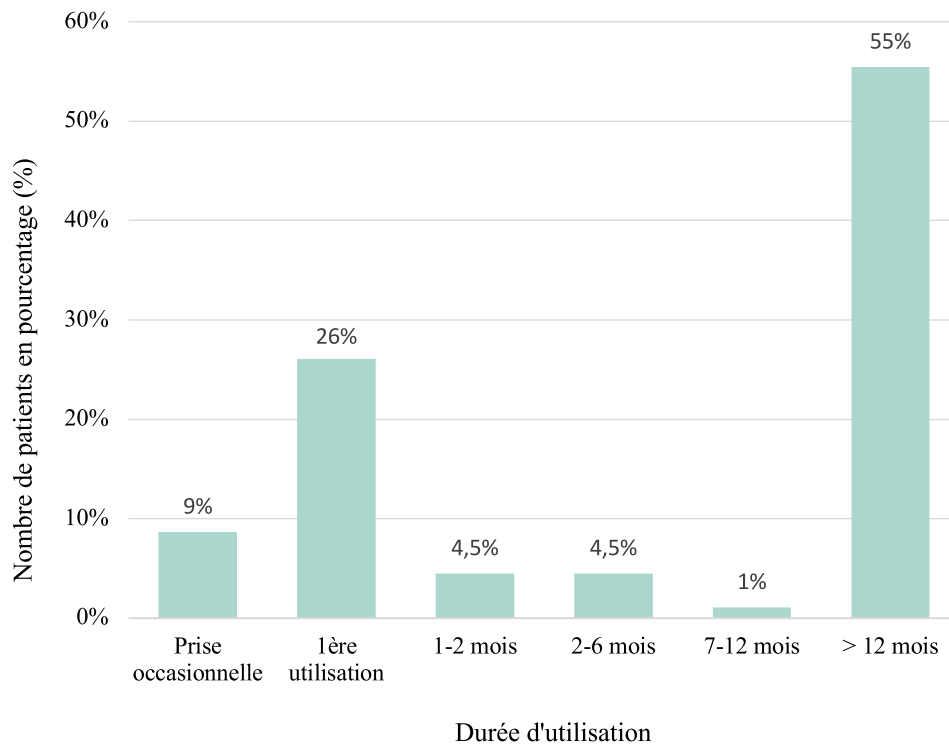


Figure 8 : Répartition du nombre de patients en fonction de la durée d'utilisation des IPP

Ces résultats sont en accord avec les chiffres de l'Assurance Maladie qui font état d'un mésusage pour 40 à 80% des patients sous IPP.

3.2.5. Efficacité du traitement

Sur les 68 patients sous IPP depuis au moins 4 semaines, 85% d'entre eux déclarent une efficacité totale et 4,5% une efficacité partielle (Fig. 9). En revanche, les symptômes persistent pour 3% des patients.

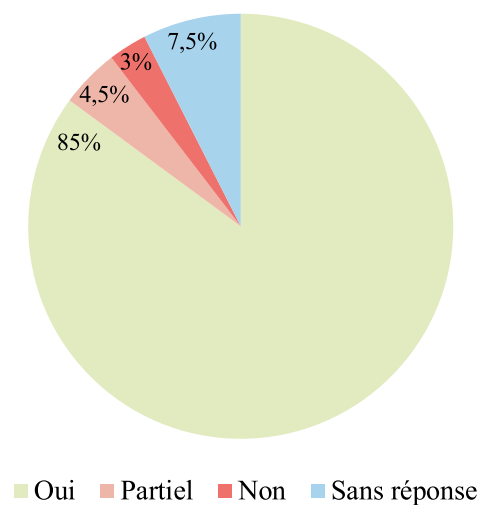


Figure 9 : Soulagement des symptômes pour les patients traités depuis 4 semaines et plus

3.2.6. Réévaluation du traitement

Lors du renouvellement de leur ordonnance chez le médecin, 42,5% des patients déclarent ne pas discuter de leur traitement par IPP (Fig. 10) or les recommandations actuelles préconisent une réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque pour tout traitement dépassant la durée initiale recommandée, soit 8 semaines (74).

L'utilisation prolongée d'IPP est rarement justifiée et peut contribuer à la polymédication, et par conséquence au risque iatrogénique, notamment chez les personnes âgées.

Le renouvellement ne doit donc pas être systématique mais doit faire l'objet d'une réévaluation en fonction de l'efficacité du traitement, des effets indésirables et des interactions médicamenteuses.

En outre, plus le traitement est long, plus il peut être difficile de faire comprendre au patient la pertinence de son arrêt.

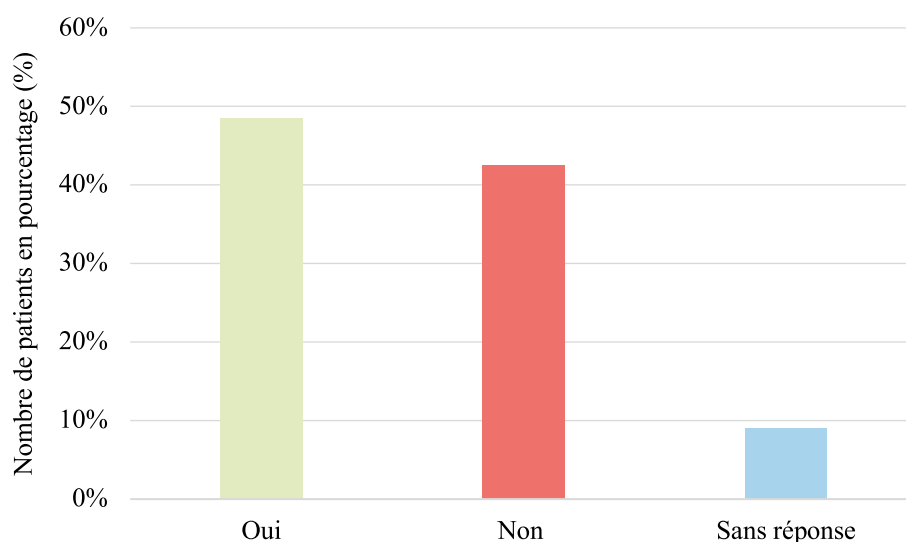


Figure 10 : Réévaluation du traitement lors du renouvellement d'ordonnance

3.2.7. Reprise du traitement après un arrêt

Dans cette étude, près d'un patient sur 5 a déjà arrêté son traitement par IPP avant de le recommencer. L'ajout d'un nouveau médicament a rendu nécessaire un nouveau traitement par IPP pour 6% d'entre eux (Fig. 11). Le retour des symptômes a motivé la reprise du traitement pour 71% d'entre eux, ce qui illustre bien le phénomène de rebond décrit plus haut.

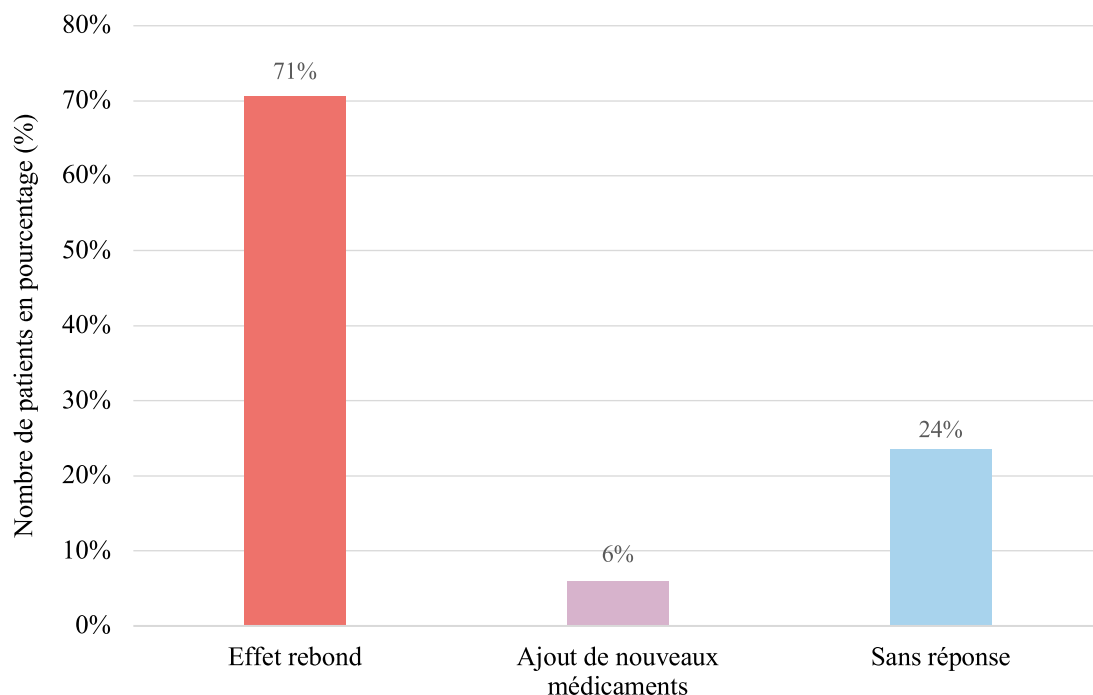


Figure 11 : *Les raisons motivant une reprise du traitement après un arrêt*

3.3. Limites de l'étude

L'étude a été réalisée dans une seule officine or les ordonnances établies dépendent des habitudes de prescription des médecins situés aux alentours, ce qui peut considérablement varier d'une officine à l'autre. Les habitudes de consommation varient également d'une région à l'autre (108) (109).

Le questionnaire a été conçu pour une facilité d'utilisation au comptoir et ainsi collecter un maximum de réponses. Cependant, un questionnaire plus détaillé notamment sur les facteurs de risque et antécédents aurait permis d'apprécier la conformité de l'indication pour toutes les prescriptions en rapport avec les AINS.

De plus, le questionnaire n'a pas été proposé à tous les patients éligibles de l'officine par oubli, faute de temps ou refus du patient. La population interrogée n'est donc pas nécessairement la plus représentative d'autant plus que toutes les indications des IPP ne sont pas représentées (syndrome de Zollinger-Ellison, traitement des lésions dues aux AINS).

4. La déprescription des IPP

Suite à la réévaluation des IPP en 2020, la HAS évoque leur mésusage et juge important « d’engager une dynamique de déprescription de ces médicaments » (110).

4.1. Dans quelles situations faut-il l’envisager ?

La déprescription doit être envisagée dans les situations suivantes :

- Absence d’indication ou indication méconnue
- Indication non conforme aux recommandations
- Patients traités pour une œsophagite de grade A ou B, depuis 4 à 8 semaines, et qui ne sont plus symptomatiques

Dans certaines situations, la déprescription n’est pas toujours possible :

- Œsophagite de grade C ou D
- Œsophage de Barrette (maladie précancéreuse de l’œsophage pouvant être la conséquence d’un RGO chronique)
- RGO symptomatique invalidant et insuffisamment contrôlé par un traitement intermittent

La poursuite du traitement est nécessaire avec une réévaluation régulière.

4.2. Quels sont les outils disponibles ?

Différents algorithmes de déprescription sont proposés par :

- La HAS dans le cadre d’un RGO (annexe 3)
- Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (annexe 4)
- L’OMéDIT PACA – Corse (annexe 5)

L’OMéDIT Grand Est a élaboré et mis à disposition une ordonnance de déprescription pré-remplie mais personnalisable pour chaque patient (annexe 6).

4.3. Quelles sont les stratégies d’arrêt ?

La HAS recommande un arrêt soudain en informant simplement le patient qu’un effet rebond est possible mais qu’il ne doit pas être à l’origine d’une nouvelle prescription. Dans la littérature aucun consensus n’existe mais plusieurs protocoles ont été proposés.

La Revue Prescrire suggère un arrêt en 4 étapes (111) :

- Étape 1 : réduire la posologie (de moitié par exemple)
- Étape 2 : espacer les prises
- Étape 3 : prise d'un médicament anti-acides (hors IPP) si besoin
- Étape 4 : arrêt

Aucune durée n'est recommandée pour chaque étape.

L'effet rebond survenant en moyenne 10 jours après l'arrêt, l'OMéDIT (observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques) Grand Est suggère de respecter une durée de 2 semaines par étape.

Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg suggèrent un arrêt par espacement des prises (112) :

- Semaine 1 et 2 : prise 1 jour/2
- Semaine 3 et 4 : prise 2 fois/semaine
- Semaines suivantes : arrêt

4.4. Quels conseils hygiéno-diététiques apporter ?

La survenue des symptômes liés au RGO dépend fortement de l'alimentation (113). Le respect de règles hygiéno-diététiques permet d'améliorer, voire de prévenir, ces symptômes.

- **L'alimentation :**

- Limiter la consommation excessive :
 - de café, de thé, d'alcool, de boissons gazeuses
 - d'épices, d'agrumes, de chocolat noir, d'aliments gras et pimentés
- Privilégier les cuissons légères (rôties, pochées, grillées, en papillote, bouillies)
- Éviter les repas trop copieux

- **Les positions à éviter :**

- Éviter de se coucher trop tôt après le dîner (attendre au moins trois heures)
- Ne pas s'allonger pour une sieste après le déjeuner (décaler ou opter pour une position semi-assise)
- Surélever la tête de lit pour dormir

- **Le mode de vie :**

- Pratiquer une activité physique régulière pour faciliter la digestion
- Lutter contre la surcharge pondérale
- Éviter de porter des vêtements trop serrés à la taille
- Traiter la constipation
- Entamer un sevrage tabagique

4.5. Quel est le suivi ? (112) (114)

La déprescription nécessite un suivi régulier du patient, idéalement après 4, 8 et 12 semaines d'arrêt. Chaque suivi est l'occasion de faire le point sur l'apparition de symptômes, les règles hygiéno-diététiques et éventuellement la prescription d'anti-acides (alginates, anti-H₂) si nécessaire.

La survenue de symptômes persistants, doit conduire à de nouvelles investigations (notamment la recherche d'*Helicobacter pylori*) et éventuellement réévaluer la prise en charge médicamenteuse.

4.6. Quel est le rôle du pharmacien ?

Le pharmacien est présent à toutes les étapes :

- Première délivrance : il s'assure de la bonne compréhension du patient concernant l'indication, la durée de traitement prévue ainsi que les modalités de prise. Il dispense également les conseils hygiéno-diététiques adaptés.
- Renouvellement : il s'assure de l'absence d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables.
- Arrêt du traitement : il évoque le phénomène de rebond, rappelle les mesures hygiéno-diététiques et signale au patient les symptômes nécessitant une nouvelle consultation.
- À tout moment : il peut détecter une situation de mésusage et, selon le patient, proposer un bilan de médication pour faire le point.

CONCLUSION

Depuis leur mise sur le marché à la fin des années 80, les inhibiteurs de la pompe à protons se sont rapidement imposés comme traitement de référence pour les pathologies liées à un trouble de l'acidité gastrique (RGO, ulcères gastro-duodénaux, prévention et traitement des lésions dues aux AINS, syndrome de Zollinger-Ellison).

Leur efficacité est à l'origine d'une croissance exponentielle de leur consommation, les classant parmi les médicaments les plus prescrits en France et dans le monde.

Très bien tolérés à court terme, leur innocuité à long terme est remise en cause par de nombreuses études qui évoquent des risques de troubles métaboliques, de fractures osseuses, d'atteintes rénales ou cardiaques, de démence, de surmortalité, ...

Les résultats de ces études sont néanmoins limités, pour la plupart d'entre elles, par leur caractère observationnel. En revanche, l'augmentation du risque d'infection intestinale est bien documentée et reconnue par la HAS.

La prescription d'un IPP devrait donc être limitée dans le temps et se doit d'être réévaluée régulièrement lorsqu'un usage au long cours est indispensable.

Pourtant, l'étude réalisée en officine présentée dans cette thèse met en évidence un mésusage important en accord avec les chiffres annoncés par l'ANSM. Plusieurs raisons expliquent ce phénomène :

- L'initiation du traitement dans des situations non justifiées
- L'absence de réévaluation du traitement et son renouvellement systématique
- L'effet rebond incitant à la reprise du traitement

Ainsi, la HAS encourage la déprescription des IPP. Des outils de bon usage et d'aide à la déprescription ont été diffusés auprès des professionnels de santé et sont disponibles sur leur site internet. D'autres outils ont été édités par l'OMéDIT pour accompagner au mieux le prescripteur et le patient dans cette démarche.

La déprescription a pour but d'éviter la survenue d'effets indésirables à long terme et d'événements iatrogènes pour le patient. Dans un contexte économique tendu, cela représente également une économie potentielle pour l'Assurance Maladie de plusieurs millions d'euros.

ANNEXES

Annexe 1: Questionnaire présenté aux patients sous IPP

Questionnaire **anonyme** sur la prescription des inhibiteurs de la
pompe à protons (IPP)
En vue de la rédaction d'une thèse

1. Quel est votre âge et votre sexe ?

Âge :

Sexe : ☐ Femme ☐ Homme

2. Combien de médicaments prenez-vous quotidiennement ?

.....

3. Parmi ces médicaments, lequel figure sur votre ordonnance ?

- ☐ Oméprazole (Mopral®, Zoltum®)
- ☐ Esoméprazole (Nexium®)
- ☐ Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®)
- ☐ Pantoprazole (Eupantol®, Inipomp®)
- ☐ Rabéprazole (Pariet®)

4. Depuis combien de temps prenez-vous ce médicament ?

- ☐ 1ère fois ☐ 1-2 mois ☐ 2-6 mois ☐ 6-12 mois ☐ > 1 an

5. Pourquoi ce médicament vous a été prescrit ?

.....

6. Le médicament a-t-il soulagé vos symptômes ?

.....

7. Qui vous l'a prescrit pour la première fois ? (médecin généraliste, gastro-entérologue,...)

.....

8. Parlez-vous de ce médicament avec votre médecin lors du renouvellement de votre ordonnance ?

.....

9. Avez-vous déjà essayé d'arrêter ce médicament ? Si oui, pourquoi l'avoir recommencé ?

.....

Patient	Age	Sexe	Traitements chroniques	IPP	Durée	Indication	Soulagement	Prescripteur initial	Renouvellement abordé	Arrêt	Pourquoi reprise ?
1	75	F	2	Ésoméprazole	>1an	Estomac	Oui	MT	Oui	Non	
2	63	F	0	Ésoméprazole	1 ^{ère} fois	HP		Gastro-entérologue			
3	56	F	/	Ésoméprazole	1 ^{ère} fois	Mal de ventre		MT			
4	67	H	5	Oméprazole	>1an	Remontées acides	Oui	MT	Non car efficace	Non	
5	75	H	4	Pantoprazole	>1an	Estomac	Oui	MT	Oui	Oui	Prise irrégulière
6	67	H	4	Pantoprazole	>1an	Hernie hiatale	Oui	Gastro-entérologue	Oui	Non	Remontées gastriques
7	34	F	3	Ésoméprazole	>1an	Reflux nocturnes	Oui selon dosage et prise	Chirurgien bariatrique	Non	Oui	Retour des reflux
8	88	F	5	Pantoprazole	>1an	Aigreur d'estomac	Oui	MT	Non	Non	
9	43	F	/	Ésoméprazole	>1an	Estomac	Oui	MT	Oui	Non	
10	37	F	0	Pantoprazole	>1an	RGO	Parfois	MT	Oui	Oui	Faisait vomir à la longue
11	83	H	/	/	2-6mois	AINS (douleur estomac)	Oui	MT	Oui	Oui	/
12	62	H	5	Oméprazole	1 ^{ère} fois	AIS		MT			
13	79	F	5	Rabéprazole	>1an	RGO	Oui	Gastro-entérologue	Non	Oui	Pas possible car j'en avais plus

Patient	Age	Sexe	Traitements chroniques	IPP	Durée	Indication	Soulagement	Prescripteur initial	Renouvellement abordé	Arrêt	Pourquoi reprise ?
14	62	F	6	Ésoméprazole	>1an	Remontées acides	Oui	MT	Oui	Oui	Retour des remontées acides
15	70	F	/	Ésoméprazole	>1an	Brûlures d' estomac	Oui	Gastro-entérologue	Oui	Non	
16	49	F	/	Ésoméprazole	1-2mois	Hernie hiatale	Non	Gastro-entérologue	Oui	Non	
17	66	H	5	Lansoprazole	>1an	Hernie hiatale	Oui	Gastro-entérologue	Non	Non	
18	38	F	1	Lansoprazole	1-2mois	Remontées acides	Oui	MT	Oui	Oui	Prise si besoin uniquement
19	63	F	/	Ésoméprazole	>1an	/	Oui	MT	Non	Non	
20	72	F	/	Oméprazole	>1an	/	Oui	/	/	Oui	/
21	64	F	2	Pantoprazole	1-2mois	Remontées acides	Oui un peu	Gastro-entérologue	/	Non	
22	82	F	0	Lansoprazole	>1an	Brûlures d' estomac	Oui	Gastro-entérologue	Non	Non	
23	60	F	/	Ésoméprazole	>1an	Beaucoup de médicaments	Oui	MT	Non	Oui	/
24	70	F	6	Lansoprazole	1-2mois	Brûlures d' estomac	Oui	MT	Non	Oui	Prise si besoin uniquement
25	86	H	8	Pantoprazole	>1an	Remontées acides	Oui	MT	Oui	Non	
26	65	F	2	Ésoméprazole	>1an	Reflux gastriques	Oui	MT	Non	Oui	/

Patient	Age	Sexe	Traitements chroniques	IPP	Durée	Indication	Soulagement	Prescripteur initial	Renouvellement abordé	Arrêt	Pourquoi reprise ?
27	60	H	5	Oméprazole	>1an	AINS prise quotidienne	Oui	MT	Oui parfois	Oui	Retour des douleurs
28	82	F	/	Ésoméprazole	>1an	Digestion	Oui	MT	Oui	Non	
29	65	H	4,5	Pantoprazole	2-6mois	Pose de stent	/	Cardiologue	Non	Non	
30	61	F	6	Oméprazole	>1an	Brûlures d' estomac	Oui	MT	/	Oui	Baisse à 2x/semaine
31	/	F	0	Ésoméprazole	1 ^{ère} fois	Gastrite		Gastro-entérologue			
32	82	F	6	Ésoméprazole	>1an	Remontées acides	Oui	MT	Oui	Oui	1 jour sur 2
33	42	F	0	Ésoméprazole	1 ^{ère} fois	AIS		Urgences à l' hôpital			
34	70	F	/	Ésoméprazole	>1an	Hernie hiatale	Oui	Gastro-entérologue	Oui	Non	
35	68	F	6	Oméprazole	>1an	Gastrite	Oui	MT	Oui	Oui	Ajout de nouveaux médicaments
36	65	H	1	Ésoméprazole	1-2mois	Reflux gastriques	Oui	MT	Oui	Non ?	
37	47	H	4	Pantoprazole	1 ^{ère} fois	2antiagrégants plaquettaires		Cardiologue			
38	74	H	1	Oméprazole	>1an	Brûlures d' estomac	Oui	MT	/	Oui	Prise par période
39	68	F	10	Rabéprazole	>1an	Beaucoup de médicaments	Oui	Hôpital	Non	Non	

Patient	Age	Sexe	Traitements chroniques	IPP	Durée	Indication	Soulagement	Prescripteur initial	Renouvellement abordé	Arrêt	Pourquoi reprise ?
40	59	F	0	Ésoméprazole	1 ^{ère} fois	Prise d' AIS		Chirurgien orthopédique			
41	75	H	10	Pantoprazole	>1an	Ne sait pas	/	MT	Non	Non	
42	70	F	5	Rabéprazole	>1an	Aigreur d' estomac	Oui	MT	Non	Oui	Aigreur d' estomac
43	69	F	/	Ésoméprazole	>1an	Remontées acides	Oui	Gastro-entérologue	Oui	Non	
44	69	F	3	Lansoprazole	>1an	Brûlures d' estomac	Oui	MT	Oui	Non	
45	44	F	1	Ésoméprazole	>1an	Prise d' AIS	Oui	MT	Non	Non	
46	25	F	2	Pantoprazole	>1an	Reflux gastriques	Oui	MT	Oui	Oui	/
47	45	H	/	Ésoméprazole	>1an	Ne sait pas		Chirurgien	Oui	/	/
48	39	F	3	Oméprazole	1-2mois	Médicaments trop fort	Oui	Chirurgien	Non	Oui	Calmer les douleurs
49	77	F	13	Lansoprazole	>1an	Beaucoup de médicaments	Oui	MT	Non	Non	
50	72	F	4	Oméprazole	>1an	Ne sait pas	Oui	MT	Non	Oui	Prise 1j/2 à mon initiative
51	64	F	6	Ésoméprazole	>1an	/	Oui	MT	Oui	Non	
52	47	F	2	Oméprazole	>1an	Brûlures d' estomac	Oui	MT	Oui	Oui	N' arrive pas à l' arrêter

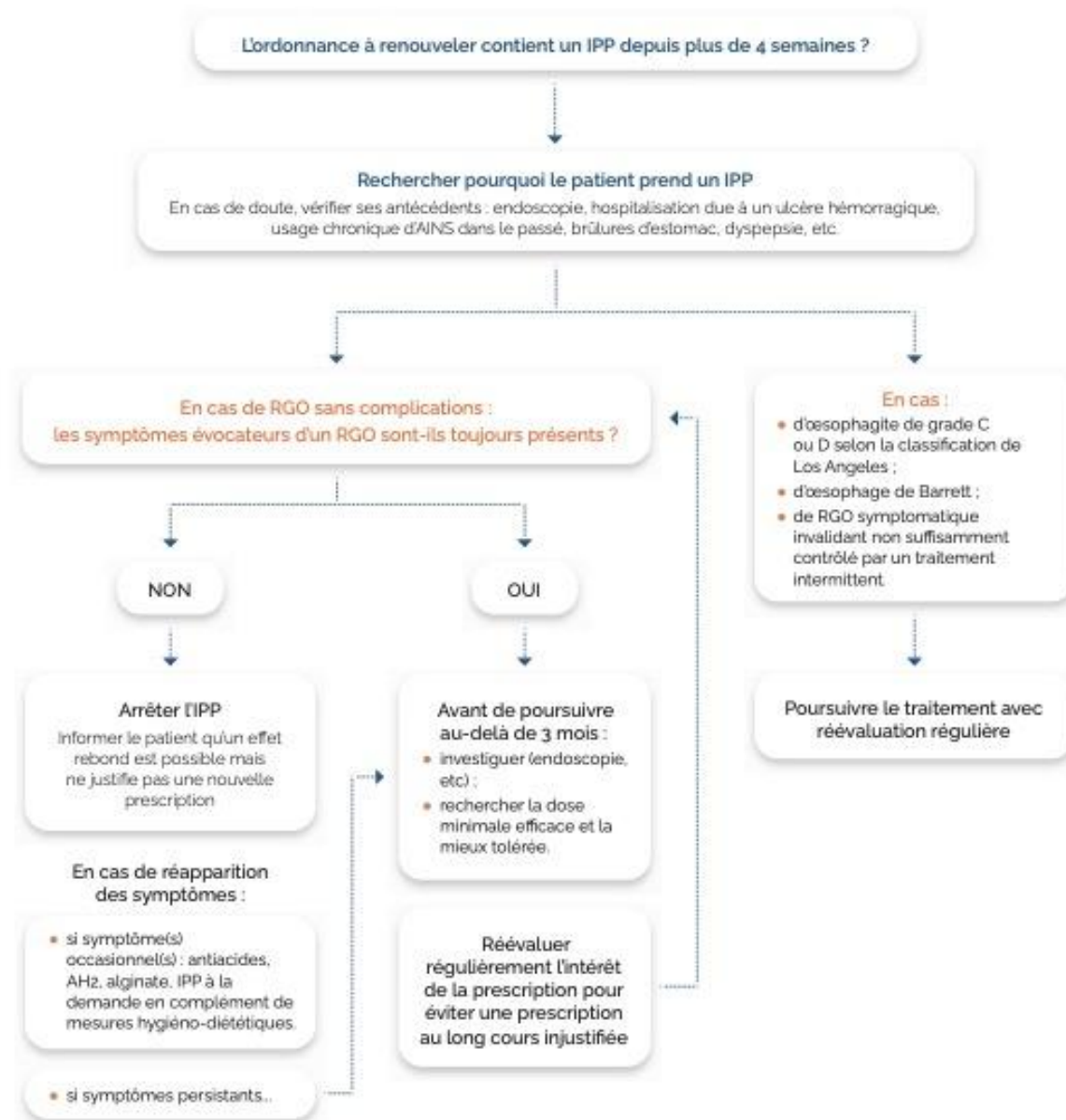
Patient	Age	Sexe	Traitements chroniques	IPP	Durée	Indication	Soulagement	Prescripteur initial	Renouvellement abordé	Arrêt	Pourquoi reprise ?
53	61	F	8	Pantoprazole	>1an	Reflux gastriques	Oui	MT	Non	Oui	Problèmes digestifs +++
54	81	H	8	Oméprazole	>1an	Pansement gastrique	Oui	MT	Non	Non	
55	63	F	3	Pantoprazole	>1an	Ulcère	Oui	Gastro-entérologue	Oui	Oui	Retour des douleurs
56	76	F	2	Pantoprazole	>1an	Hernie hiatale	Oui	MT	Oui	Non	
57	70	F	1	Ésoméprazole	1 ^{ère} fois	AINS		MT			
58	28	F	2	Lansoprazole	1 ^{ère} fois	Brûlures d' estomac		MT			
59	53	F	3	Ésoméprazole	>1an	Pour l' estomac	Oui	MT	/	Oui	/
60	85	F	6	Ésoméprazole	1 ^{ère} fois	Suspicion d' hémorragie digestive Xarelto®		MT			
61	47	H	/	Ésoméprazole	>1an	Estomac	Oui	MT	Oui	Non	
62	70	H	5	Pantoprazole	>1an	Prévention Kardegic	/	Cardiologue	Non	Non	
63	54	F	1	Oméprazole	1 ^{ère} fois	Reflux gastriques		ORL			
64	76	H	3	Oméprazole	>1an	/	Oui	Gastro-entérologue	Oui	Oui	Suite à brûlure
65	57	F8	4	Oméprazole	1 ^{ère} fois	AIS		Rhumatologue			

Patient	Age	Sexe	Traitements chroniques	IPP	Durée	Indication	Soulagement	Prescripteur initial	Renouvellement abordé	Arrêt	Pourquoi reprise ?
66	53	H	1	Ésoméprazole	2-6mois	HP	Oui	Gastro-entérologue	Non	Non	
67	52	H	6	Pantoprazole	>1an	Infarctus	/	Cardiologue	Oui	Non	
68	65	F	2	Ésoméprazole	1 ^{ère} fois	/		ORL			
69	63	H	/	Ésoméprazole	>1an	Gastrite	Oui	MT	Non	Oui	Occasionnel si crise
70	52	F	4	Oméprazole	>1an	AINS douleurs estomac	Oui	MT	Oui	Oui	Uniquement si prise d' AINS
71	78	F	2	Oméprazole	>1an	Reflux gastriques	Oui	MT	Oui	Oui	Prise occasionnelle
72	43	F	4	Ésoméprazole	2-6mois	Mal de ventre	Oui	MT	Non	Non	
73	67	F	1	Ésoméprazole	1 ^{ère} fois	Compenser l' AINS		MT			
74	42	F	0	Ésoméprazole	1 ^{ère} fois	Brûlure d' estomac		MT			
75	58	H	5	Lansoprazole	>1an	Brûlure d' estomac	Oui	MT	Oui	Non	
76	73	F	1	Ésoméprazole + Pantoprazole	>1an	Douleurs gastriques	Oui	Gastro-entérologue	Oui	Non	
77	87	F	/	Ésoméprazole	>1an	/	Oui	/	/	/	/
78	76	H	6	Pantoprazole	>1an	Hernie hiatale	Oui	MT	Non	Non	

Patient	Age	Sexe	Traitements chroniques	IPP	Durée	Indication	Soulagement	Prescripteur initial	Renouvellement abordé	Arrêt	Pourquoi reprise ?
79	71	H	3	Ésoméprazole	>1an	Hernie hiatale	Oui	Gastro-entérologue	Oui	Oui	Retour des problèmes
80	72	H	7	Pantoprazole	>1an	Brûlures d' estomac	Oui	MT	Non	Non	
81	70	H	5	Oméprazole	1 ^{ère} fois	Reflux avec vomissements		Gastro-entérologue			
82	82	H	8	Ésoméprazole		Problème d' estomac	Oui	MT	Non	Oui	/
83	29	F	2	Ésoméprazole	1 ^{ère} fois	Suite à By-pass		Chirurgien digestif			
84	72	F	2	Lansoprazole	1 ^{ère} fois	AINS injectable		MT			
85	32	F	5	Pantoprazole	>1an	Post infarctus - anticoagulant	Oui	Cardiologue	Non	Non	
86	73	F	3	Ésoméprazole	1 ^{ère} fois	AINS		MT			
87	51	F	1	Ésoméprazole	1 ^{ère} fois	AINS		MT			
88	79	F	8	Pantoprazole	>1an	AINS au long court		MT	Non	Non	
89	86	F	4	Ésoméprazole	1 ^{ère} fois	AINS		MT			
90	51	F	0	Oméprazole	1 ^{ère} fois	AINS		Chirurgien ortho			
91	43	F	0	Lansoprazole	1 ^{ère} fois	AINS		MT			

Annexe 3 : Algorithme de déprescription des IPP proposé par la HAS

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)

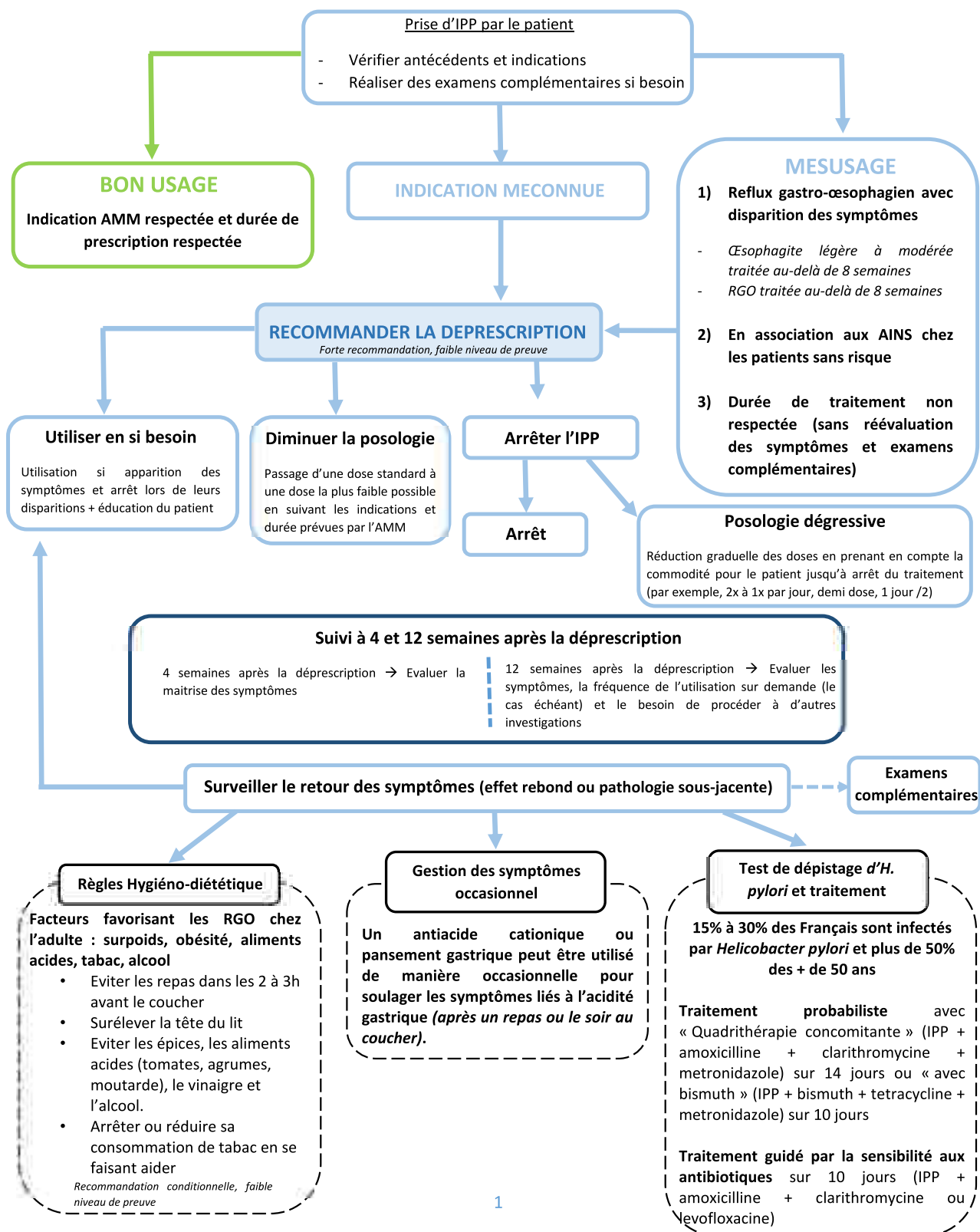
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Annexe 4 : Algorithme de déprescription des IPP proposé par l'OMéDIT PACA-Corse

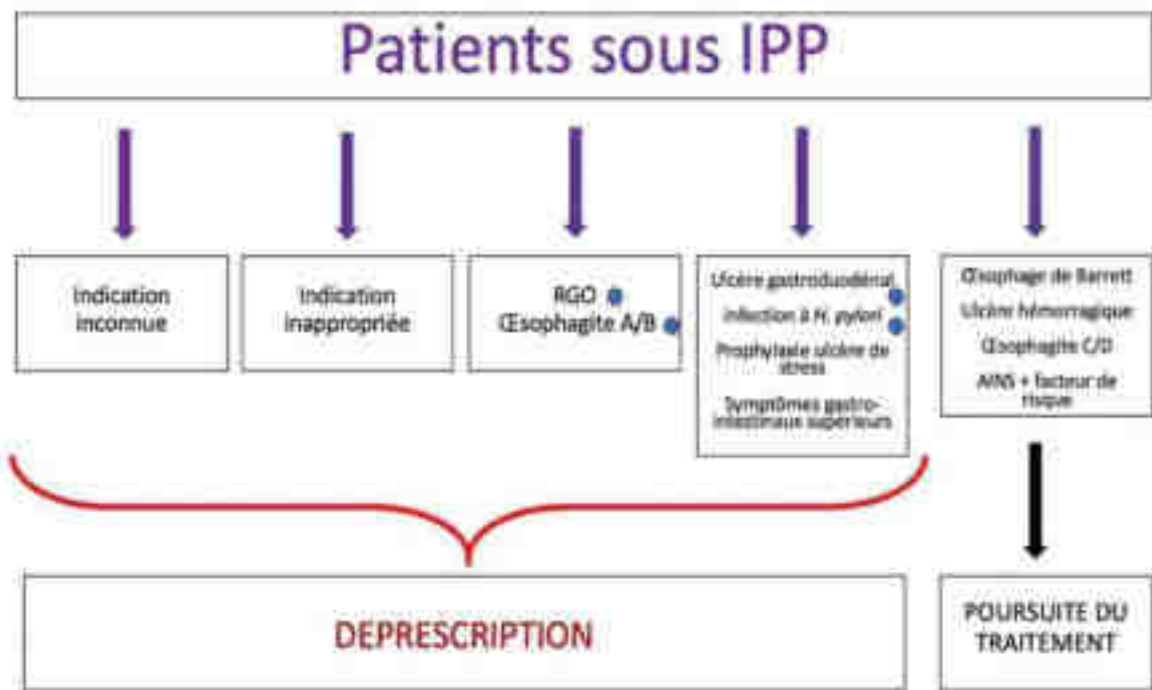


Bon usage et algorithme de déprescription des IPP

20/05/2022



Annexe 5 : Algorithme de déprescription des IPP utilisé aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg



● Au-delà de la durée recommandée pour cette indication



Ordonnance

de déprescription

Juin 2024

Date :

Renseignements :

Médecin :

Nom du patient :

Déprescription :

Médicament à déprescrire :

Explications : Votre situation a évolué, il est aujourd'hui plus adapté d'arrêter de prendre ce médicament. Bien entendu, si la situation évolue de nouveau, nous réadapterons votre prise en charge médicamenteuse.

Préconisations et conseils complémentaires associés à la démarche : Ce médicament agit en diminuant la production d'acide de l'estomac. Après une prise pendant plusieurs semaines, il est possible que des symptômes transitoires (comme des remontées acides) surviennent à l'arrêt (dans un délai d'environ 10 jours après l'arrêt du médicament). Pour limiter la survenue éventuelle de symptômes, je vous propose de l'**arrêter progressivement** (Rayer les mentions non retenues et préciser les modalités : par réduction de la dose, espacement des prises, autre :

Voici quelques conseils hygiéno-diététiques :

Concernant l'alimentation :

- Éviter la consommation excessive de :
 - o boissons alcoolisées, café, eaux gazeuses
 - o de fruits oléagineux (noix, amandes etc.), d'épices, d'agrumes, de pains frais, de tomates
- Favoriser les cuissons légères (pochées, rôties, papillotes, bouillies)
- Limiter les repas trop gras / copieux

Diner au moins 3 heures avant d'aller se coucher et surélever la tête du lit d'environ 45°

- Pratiquer une activité physique régulière comme la marche
- Éviter le tabac
- Éviter de porter des vêtements trop serrés, etc.

Prendre un médicament antiacide en cas de besoin :

① **Pansement gastrique de type** : alginate de sodium/bicarbonate de sodium (Gaviscon®) ou hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium (Maalox®) : espacer la prise d'autres médicaments d'au moins 2h si possible

② Si les symptômes persistent :

- Anti-H2 (Cimétidine, Famotidine)

Prescription :

Liste des médicaments prescrits : se référer à l'ordonnance réalisée en date du ____/____/____

Suivi :

Je vous propose un suivi en plusieurs temps (environ après 4 semaines, 8 semaines, 12 semaines peut être conseillé) pour surveiller comment se passe l'arrêt du traitement et l'éventuelle survenue de symptômes.

En cas de symptômes inhabituels et persistants sur plusieurs jours n'hésitez pas à me recontacter ou à contacter votre pharmacien !

Propositions d'un plan de prise (à adapter à la stratégie d'arrêt choisie) :

☐ Espacement des prises :

Semaine 1 et 2 Du .../.../... au .../.../...	Prendre le médicament 1 jour/2
Semaine 3 et semaine 4 Du .../.../... au .../.../...	Prendre le médicament 2 fois/semaine (jours à définir avec le patient) : .../.../...
Arrêt du médicament le .../.../...	

☐ Réduction de la dose et espacement des prises (adapté pour de fortes posologies) :

Semaine 1 et 2 Du .../.../... au .../.../...	
Diminution de la posologie de moitié :	
Semaines suivantes	
Espacement des prises (1 jour/2, 1 jour/3, ...) jusque l'arrêt	Arrêt le .../.../...

Avez-vous pris un médicament antiacide au cours de l'arrêt ?

Informations générales :

N'hésitez pas :

- à consulter ce document sur le Reflux Gastro-Œsophagien dont les règles hygiéno-diététiques proposées en première page proviennent : reflux_gastro-oesophagien_infant-croquet_2017.pdf
- à compléter votre carte de suivi avec les dates de prochaines consultations.

Pensez à ramener vos médicaments périmés ou non utilisés à votre pharmacie !

Signature du médecin :

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. Etude observationnelle à partir des données du SNDS, France 2015. 2018.
2. Allen A, Flemstrom G, Garner A, Kivilaakso E. Gastroduodenal mucosal protection. *Physiological Reviews*. 1 oct 1993;73(4):823-57.
3. Bazin T, Lamarque D. La sécrétion acide : régulation, applications en clinique, actualités. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 1 avr 2018;25(4):342-52.
4. Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiol Rev*. 1 avr 2020;100(2):573-602.
5. Sachs G, Prinz C, Loo D, Bamberg K, Besancon M, Shin JM. Gastric acid secretion: activation and inhibition. *Yale J Biol Med*. 1994;67(3-4):81-95.
6. Ward RM, Kearns GL. Proton Pump Inhibitors in Pediatrics: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Pharmacogenetics, and Pharmacodynamics. *Pediatr Drugs*. avr 2013;15(2):119-31.
7. Landry Y, Gies J-P, Sick E, Niederhoffer N. Pharmacologie : des cibles à la thérapeutique. 4e éd. Malakoff: Dunod; 2019. 77-78 p.
8. Macaigne G. Effets secondaires des IPP au long cours [Internet]. 2018 [cité 20 nov 2022]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2018/03/177_188_Macaigne.pdf
9. Wermuth CG. DESIGNING PRODRUGS AND BIOPRECURSORS. In: *The Practice of Medicinal Chemistry* [Internet]. Elsevier; 2003 [cité 28 nov 2022]. p. 561-85. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780127444819500374>
10. Résumé des caractéristiques du produit - LANZOR 15 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66475001&typedoc=R#RcpPosoAdmin>
11. Résumé des caractéristiques du produit - INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62824142&typedoc=R>
12. Résumé des caractéristiques du produit - INIPOMP 40 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67560860&typedoc=R>
13. Résumé des caractéristiques du produit - MOPRAL 20 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64103828&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
14. Résumé des caractéristiques du produit - PARIET 20 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62909137&typedoc=R>
15. Peghini PL, Katz PO, Castell DO. Ranitidine controls nocturnal gastric acid breakthrough on omeprazole: A controlled study in normal subjects. *Gastroenterology*. déc 1998;115(6):1335-9.
16. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations de bonne pratique : les antisécrétoires gastriques chez l'adulte [Internet]. 2007 [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/download/file/fid/341#:~:text=En%202007%2C%20les%20donn%C3%A9es%20pharmacologiques,li%C3%A9es%20%C3%A0%20l'acide%20chlorhydrique>
17. Hendel J, Hendel L, Aggestrup S. Morning or evening dosage of omeprazole for gastro-oesophageal reflux disease? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 31 mars 2007;9(6):693-7.
18. Pehlivanov ND, Olyae M, Sarosiek I, McCallum RW. Comparison of morning and evening administration of rabeprazole for gastro-oesophageal reflux and nocturnal gastric acid breakthrough in patients with reflux disease: a double-blind, cross-over study: MORNING OR EVENING ADMINISTRATION OF RABEPRAZOLE IN GERD. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. nov 2003;18(9):883-90.
19. Reinberg, O. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : peut-être pas si inoffensifs que cela. *Revue Medicale Suisse*. 2015;1(485):1665-71.

20. Steinberg WM, King CE, Toskes PP. Malabsorption of protein-bound cobalamin but not unbound cobalamin during cimetidine administration. *Digest Dis Sci.* mars 1980;25(3):188-92.
21. Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT. Effect of Long-Term Gastric Acid Suppressive Therapy on Serum Vitamin B12 Levels in Patients with Zollinger-Ellison Syndrome. *The American Journal of Medicine.* 1 mai 1998;104(5):422-30.
22. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole Therapy Causes Malabsorption of Cyanocobalamin (Vitamin B12). *Ann Intern Med.* févr 1994;120(3):211-5.
23. Bai JPF, Hausman E, Lionberger R, Zhang X. Modeling and Simulation of the Effect of Proton Pump Inhibitors on Magnesium Homeostasis. 1. Oral Absorption of Magnesium. *Mol Pharmaceutics.* 3 déc 2012;9(12):3495-505.
24. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clinical Endocrinology.* août 2008;69(2):338-41.
25. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-Pump Inhibitors and Hypomagnesemic Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 26 oct 2006;355(17):1834-6.
26. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 11 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=fer>
27. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology.* 1 mars 2017;152(4):821-829.e1.
28. Tran-Duy A, Connell NJ, Vanmolkot FH, Souverein PC, de Wit NJ, Stehouwer CDA, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study. *Journal of Internal Medicine.* 2019;285(2):205-14.
29. Samaras D, Genton-Graf L, Pichard C, Samaras N, Lang PO. Statut en vitamines et en oligo-éléments : impact des médicaments. *Rev Med Suisse.* 6 juin 2012;344(22):1229-36.
30. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *JAMA.* 27 déc 2006;296(24):2947-53.
31. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ.* 12 août 2008;179(4):319-26.
32. Lee J, Youn K, Choi NK, Lee JH, Kang D, Song HJ, et al. A population-based case-control study: proton pump inhibition and risk of hip fracture by use of bisphosphonate. *J Gastroenterol.* 1 sept 2013;48(9):1016-22.
33. Cea Soriano L, Ruigómez A, Johansson S, García Rodríguez LA. Study of the Association Between Hip Fracture and Acid-Suppressive Drug Use in a UK Primary Care Setting. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2014;34(6):570-81.
34. Ding J, Heller DA, Ahern FM, Brown TV. The Relationship Between Proton Pump Inhibitor Adherence and Fracture Risk in the Elderly. *Calcif Tissue Int.* 1 juin 2014;94(6):597-607.
35. Lai SW, Lin CH, Lin CL, Liao KF. Proton pump inhibitors therapy and the risk of hip fracture in older people in Taiwan. *Eur Geriatr Med.* 1 avr 2018;9(2):169-74.
36. Harding BN, Weiss NS, Walker RL, Larson EB, Dublin S. Proton pump inhibitor use and the risk of fractures among an older adult cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* juin 2018;27(6):596-603.
37. Hoff M, Skovlund E, Skurtveit S, Meyer HE, Langhammer A, Sogaard AJ, et al. Proton pump inhibitors and fracture risk. The HUNT study, Norway. *Osteoporos Int.* 1 janv 2020;31(1):109-18.
38. Reyes C, Formiga F, Coderch M, Hoyo J, Ferriz G, Casanovas J, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of fragility hip fracture in a Mediterranean region. *Bone.* 1 févr 2013;52(2):557-61.
39. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, et al. Proton Pump Inhibitor Use, Hip Fracture and Change in Bone Density In Postmenopausal Women Results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 10 mai 2010;170(9):765-71.
40. Yang Y, Metz DC. Safety of Proton Pump Inhibitor Exposure. *Gastroenterology.* oct 2010;139(4):1115-27.
41. Park YH, Seong JM, Cho S, Han HW, Kim JY, An SH, et al. Effects of proton pump inhibitor use on risk of *Clostridium difficile* infection: a hospital cohort study. *J Gastroenterol.* déc 2019;54(12):1052-60.
42. Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of Gastric Acid Suppression With

- Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 1 juin 2017;177(6):784.
43. Tawam D, Baladi M, Jungsuwadee P, Earl G, Han J. The Positive Association between Proton Pump Inhibitors and Clostridium Difficile Infection. Innov Pharm. 9 mars 2021;12(1):21.
 44. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Pantoprazole to Prevent Gastroduodenal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Gastroenterology. août 2019;157(2):403-412.e5.
 45. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic Review of the Risk of Enteric Infection in Patients Taking Acid Suppression. Am J Gastroenterology. sept 2007;102(9):2047-56.
 46. Laheij RJF, Sturkenboom MCJM, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BHC, Jansen JBMJ. Risk of Community-Acquired Pneumonia and Use of Gastric Acid-Suppressive Drugs. JAMA. 27 oct 2004;292(16):1955-60.
 47. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 22 févr 2011;183(3):310-9.
 48. Miano TA, Reichert MG, Houle TT, MacGregor DA, Kincaid EH, Bowton DL. Nosocomial pneumonia risk and stress ulcer prophylaxis: a comparison of pantoprazole vs ranitidine in cardiothoracic surgery patients. Chest. août 2009;136(2):440-7.
 49. Theisen J, Nehra D, Citron D, Johansson J, Hagen JA, Crookes PF, et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. Journal of Gastrointestinal Surgery. 1 janv 2000;4(1):50-4.
 50. Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. World J Gastroenterol. 21 mai 2010;16(19):2323-30.
 51. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 1 mars 2017;152(4):706-15.
 52. Masson E. EM-Consulte. [cité 15 févr 2024]. Néphropathie tubulo-interstielle aiguë. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1468276/nephropathie-tubulo-interstielle-aigue>
 53. Gauthier T, Wauters J. Les néphrites interstitielles aiguës. Médecine et hygiène. 2000;58(2289):434-8.
 54. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. Am J Kidney Dis. oct 2014;64(4):558-66.
 55. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. Kidney Int. oct 2014;86(4):837-44.
 56. Yang Y, George KC, Shang WF, Zeng R, Ge SW, Xu G. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. Drug Des Devel Ther. 24 avr 2017;11:1291-9.
 57. Wu CC, Liao MH, Kung WM, Wang YC. Proton Pump Inhibitors and Risk of Chronic Kidney Disease: Evidence from Observational Studies. J Clin Med. 15 mars 2023;12(6):2262.
 58. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med. 1 févr 2016;176(2):238-46.
 59. Rodríguez-Poncelas A, Barceló MA, Saez M, Coll-de-Tuero G. Duration and dosing of Proton Pump Inhibitors associated with high incidence of chronic kidney disease in population-based cohort. PLoS One. 2018;13(10):e0204231.
 60. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. J Am Soc Nephrol. oct 2016;27(10):3153-63.
 61. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter LM, Multhaup G, Lleó A, et al. The Proton-Pump Inhibitor Lansoprazole Enhances Amyloid Beta Production. PLoS One. 8 mars 2013;8(3):e58837.
 62. Gao X, Shao ZY, Grysman N, Grossberg GT. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Dementia in Older Adults: A Systematic Review. 1 [Internet]. févr 2023 [cité 16 mars 2024]; Disponible sur: <https://touchneurology.com/alzheimers-disease-dementia/journal-articles/proton-pump-inhibitor-use-and-risk-of-dementia-in-older-adults-a-systematic-review/>

63. Wetscher GJ, Hinder RA, Smyrk T, Perdakis G, Adrian TE, Profanter C. Gastric acid blockade with omeprazole promotes gastric carcinogenesis induced by duodenogastric reflux. *Dig Dis Sci*. juin 1999;44(6):1132-5.
64. Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. *Digestion*. 1986;35 Suppl 1:42-55.
65. McColl KEL, Gillen D. Evidence That Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces the Symptoms it Is Used to Treat. *Gastroenterology*. 1 juill 2009;137(1):20-2.
66. Poly TN, Lin MC, Syed-Abdul S, Huang CW, Yang HC, Li YC (Jack). Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Gastric Cancer: Current Evidence from Epidemiological Studies and Critical Appraisal. *Cancers (Basel)*. 21 juin 2022;14(13):3052.
67. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. 1 sept 2019;157(3):682-691.e2.
68. Masson E. EM-Consulte. [cité 1 mai 2024]. Action des inhibiteurs de la pompe à protons sur la sécrétion gastrique acide : mécanismes, effets des traitements au long cours. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/66584/action-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-sur-l>
69. Mowat C, Carswell A, Wirz A, McColl KE. Omeprazole and dietary nitrate independently affect levels of vitamin C and nitrite in gastric juice. *Gastroenterology*. avr 1999;116(4):813-22.
70. FMC-HGE [Internet]. 2003 [cité 7 avr 2024]. Cancers gastriques et Helicobacter pylori. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2003-paris/cancers-gastriques-et-helicobacter-pylori/>
71. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med*. 18 avr 1996;334(16):1018-22.
72. Merchant SH, VanderJagt T, Lathrop S, Amin MB. Sporadic duodenal bulb gastrin-cell tumors: association with Helicobacter pylori gastritis and long-term use of proton pump inhibitors. *Am J Surg Pathol*. déc 2006;30(12):1581-7.
73. Song HJ, Jiang X, Henry L, Nguyen MH, Park H. Proton pump inhibitors and risk of liver cancer and mortality in patients with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 juin 2020;76(6):851-66.
74. Haute Autorité de Santé. Rapport d'évaluation des inhibiteurs de la pompe à protons (spécialités et génériques) [Internet]. 2020 [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf
75. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open*. 4 juill 2017;7(6):e015735.
76. Xie Y, Bowe B, Yan Y, Xian H, Li T, Al-Aly Z. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ*. 30 mai 2019;365:l1580.
77. Shiraev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ*. avr 2018;27(4):443-50.
78. FMC-HGE [Internet]. [cité 6 mai 2024]. Effets secondaires des IPP au long cours. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/effets-secondaires-des-ipp-au-long-cours/>
79. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. juill 2009;137(1):80-7, 87.e1.
80. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic Symptom Development After Discontinuation of a Proton Pump Inhibitor: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Gastroenterology*. juill 2010;105(7):1531-7.
81. Bordillon C. Rebond d'acidité gastrique à l'arrêt des inhibiteurs de la pompe à protons: revue systématique de littérature.
82. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, Mattsson N, Jensen C, Agerforz P, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-

- controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 sept 2006;24(6):945-54.
83. Haastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM, Hansen JM, Jarbøl DE. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. *Family Practice.* 1 déc 2014;31(6):625-30.
 84. ANSM. Thésaurus des interactions médicamenteuses. 2023.
 85. ONCO. Liste des interactions médicamenteuses avec votre traitement anti cancéreux [Internet]. 2015 [cité 29 janv 2024]. Disponible sur: https://onco-nouvelle-aquitaine.fr/wp-content/fiches-medicaments/pc/files/protocoles/interactions_medicamenteuses.pdf
 86. Institut National du Cancer. Médicaments ciblant BCR-ABL : imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib Médicament ciblant JAK: ruxolitinib / Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables. 2015.
 87. Institut National du Cancer. MÉDICAMENTS CIBLANT EGFR : ERLOTINIB, GÉFITINIB, AFATINIB /Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables. 2016.
 88. Oosterhuis B, Jonkman JH, Andersson T, Zuiderwijk PB, Jedema JN. Minor effect of multiple dose omeprazole on the pharmacokinetics of digoxin after a single oral dose. *Br J Clin Pharmacol.* nov 1991;32(5):569-72.
 89. Gabello M, Valenzano MC, Barr M, Zurbach P, Mullin JM. Omeprazole Induces Gastric Permeability to Digoxin. *Dig Dis Sci.* 1 mai 2010;55(5):1255-63.
 90. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol.* 22 janv 2008;51(3):256-60.
 91. Lee D, Kim JS, Kim BJ, Shin SY, Kim DB, Ahn HS. Influence of individual proton pump inhibitors on clinical outcomes in patients receiving clopidogrel following percutaneous coronary intervention. *Medicine.* 30 déc 2021;100(52):e27411.
 92. Siller-Matula JM, Jilma B, Schrör K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* déc 2010;8(12):2624-41.
 93. Huang B, Huang Y, Li Y, Yao H, Jing X, Huang H, et al. Adverse cardiovascular effects of concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res.* avr 2012;43(3):212-24.
 94. Niu Q, Wang Z, Zhang Y, Wang J, Zhang P, Wang C, et al. Combination Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 1 mars 2017;22(2):142-52.
 95. Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, Huang WQ. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012 – 2016). *BMC Cardiovascular Disorders.* 5 janv 2017;17(1):3.
 96. Guo H, Ye Z, Huang R. Clinical Outcomes of Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2 août 2021 [cité 13 mai 2024];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.694698/full>
 97. Ahn JH, Park Y, Bae JS, Jang JY, Kim KH, Kang MG, et al. Influence of rabeprazole and famotidine on pharmacodynamic profile of dual antiplatelet therapy in clopidogrel-sensitive patients: The randomized, prospective, PROTECT trial. *Platelets.* 2 avr 2020;31(3):329-36.
 98. Gerson LB, McMahon D, Olkin I, Stave C, Rockson SG. Lack of significant interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: meta-analysis of existing literature. *Dig Dis Sci.* mai 2012;57(5):1304-13.
 99. Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, Loke YK. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: meta-analysis. *Int J Cardiol.* 10 août 2013;167(3):965-74.
 100. Besse DV, Gerstel DE. Faut-il croire à l'interaction entre les inhibiteurs de la pompe à protons et le clopidogrel ? *Rev Med Suisse.* 20 oct 2010;267(37):1970-5.
 101. COMPARISON OF INHIBITORY EFFECTS OF THE PROTON PUMP-INHIBITING

- DRUGS OMEPRAZOLE, ESOMEPRAZOLE, LANSOPRAZOLE, PANTOPRAZOLE, AND RABEPRAZOLE ON HUMAN CYTOCHROME P450 ACTIVITIES | Drug Metabolism & Disposition [Internet]. [cité 27 mai 2024]. Disponible sur: <https://dmd-aspetjournals-org.scd-rproxy.u-strasbg.fr/content/32/8/821.long>
102. Cuisset T, Frere C, Quilici J, Poyet R, Gaborit B, Bali L, et al. Comparison of Omeprazole and Pantoprazole Influence on a High 150-mg Clopidogrel Maintenance Dose: The PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) Prospective Randomized Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 22 sept 2009;54(13):1149-53.
 103. Beorlegui B, Aldaz A, Ortega A, Aquerreta I, Sierrasesúmega L, Giráldez J. Potential interaction between methotrexate and omeprazole. *Ann Pharmacother*. sept 2000;34(9):1024-7.
 104. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome de Zollinger Ellison [Internet]. [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=913&lng=FR
 105. Haute Autorité de Santé. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation [Internet]. 2009 [cité 16 nov 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf
 106. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, Welch V, Moayyedi P, Rojas-Fernandez C, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 mars 2017;2017(3):CD011969.
 107. [helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf](#) [Internet]. [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf
 108. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 11 août 2024]. Consommation de médicaments : des disparités régionales coûteuses pour la collectivité. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/archives/consommation-de-medicaments-des-disparites-regionales-couteuses-pour-la-collectivite>
 109. Consommation des médicaments : âge, sexe, quel profil type ? - data.gouv.fr [Internet]. [cité 11 août 2024]. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/fr/reuses/consommation-des-medicaments-age-sexe-quel-profil-type/>
 110. Haute Autorité de Santé - Les IPP restent utiles mais doivent être moins et mieux prescrits [Internet]. [cité 16 août 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213773/fr/les-ipp-restant-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits
 111. Journal d'actus en matière de déprescription médicamenteuse.pdf [Internet]. [cité 28 août 2024]. Disponible sur: <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/index.php/media/125993/download?inline>
 112. Julia NEYROUD. Déprescription des Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) non indiqués, en médecine hospitalière et libérale. Faisabilité et réussite effective à 1 mois puis à 3 mois de suivi. 2022. [Internet]. [cité 28 août 2024]. Disponible sur: https://publication-theses.unistra.fr/public/theses_exercice/MED/2022/2022_NEYROUD_Julia.pdf
 113. FMC-HGE [Internet]. [cité 11 sept 2024]. Quelles recommandations diététiques dans le RGO ? Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2024/quelles-recommandations-dietetiques-dans-le-rgo/>
 114. Algorithme de déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). 2018.pdf [Internet]. [cité 30 août 2024]. Disponible sur: https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2019/04/deprescribing-algorithms-2018_Fr.pdf

TITRE DE LA THÈSE :

ETUDE DES PRESCRIPTION DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS AU REGARD DES RECOMMANDATIONS

Soutenue le 12 novembre 2024

A la Faculté de Pharmacie de Strasbourg

Par Laetitia FIALON (née HUSSON)

Née le 21/01/1996 à Strasbourg

Directrice de thèse : Emilie SICK

RÉSUMÉ :

Depuis leur mise sur le marché à la fin des années 80, les inhibiteurs de la pompe à protons se sont rapidement imposés comme traitement de référence pour les pathologies liées à un trouble de l'acidité gastrique. Leur efficacité est à l'origine d'une croissance exponentielle de leur consommation, les classant parmi les médicaments les plus prescrits en France et dans le monde.

Lors de leur réévaluation en 2020, la HAS alerte sur leur usage massif s'accompagnant d'un mésusage important.

Un questionnaire réalisé sur un échantillon de patients en officine met en évidence une proportion importante de prescription en dehors des recommandations, aussi bien pour l'indication que pour la durée du traitement.

Cette surprescription n'est pas sans conséquence pour le patient avec un risque d'interactions médicamenteuses, d'événements iatrogènes ou encore d'effets indésirables à long terme.

Récemment, des outils de bon usage et d'aide à la déprescription ont été mis à disposition des professionnels de santé pour encourager une utilisation plus juste et rationnelle des inhibiteurs de la pompe à protons.

MOTS CLÉS :

Prescription | Inhibiteurs de la pompe à protons | Recommandations | Mésusage | Déprescription

THESIS TITLE :

STUDY OF PRESCRIPTION OF PROTON PUMP INHIBITORS IN ACCORDANCE WITH RECOMMANDATIONS

Defended on November 12, 2024

At the Faculty of Pharmacy of Strasbourg

By Laetitia FIALON (nee HUSSON)

Born on 01/21/1996 in Strasbourg

Thesis advisor : Emilie SICK

ABSTRACT :

Since their introduction to the market in the late 1980s, proton pump inhibitors have quickly established themselves as the treatment of choice for gastric acid-related disorders. Their efficacy has led to exponential growth in consumption, making them one of the most widely prescribed drugs in France and worldwide.

At the time of their re-evaluation in 2020, HAS warned of their massive use, accompanied by significant misuse.

A questionnaire carried out on a sample of patients in pharmacies revealed a high proportion of prescriptions outside the recommendations, both in terms of indication and duration of treatment.

This over-prescribing is not without consequences for the patient, with the risk of drug interactions, iatrogenic events and long-term adverse effects.

Recently, healthcare professionals have been provided with tools to promote the correct use of proton pump inhibitors, and to help with deprescribing.

KEYWORDS :

Prescription | Proton pump inhibitors | Recommendations | Misuse | Deprescribing

