

2020 - 2021

Thèse

pour le

Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

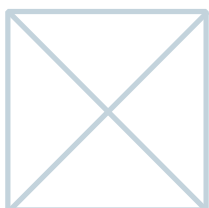
Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

Etude d'un mois dans une pharmacie d'officine
du Mans

Hervé Lucile

Sous la direction de Mr FAURE Sébastien

Membres du jury
DUVAL Olivier | Président
FAURE Sébastien | Directeur
GIFFARD Isabelle | Membre
RICHARD Mathilde | Membre



Soutenu publiquement le :
29 octobre 2020



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

2020 - 2021

Thèse

pour le

Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

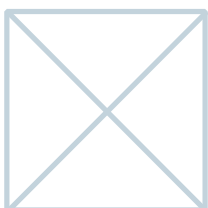
Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

Etude d'un mois dans une pharmacie d'officine
du Mans

Hervé Lucile

Sous la direction de Mr FAURE Sébastien

Membres du jury
DUVAL Olivier | Président
FAURE Sébastien | Directeur
GIFFARD Isabelle | Membre
RICHARD Mathilde | Membre



Soutenu publiquement le :
29 octobre 2020



**FACULTÉ
DE SANTÉ**
UNIVERSITÉ D'ANGERS

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :



- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

Consulter la licence creative commons complète en français :
<http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/>

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.

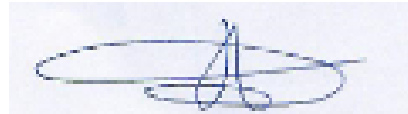


Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) **HERVE Lucile**
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **10 / 09 / 2020**



Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

| | | |
|-----------------------------|--|-----------|
| ABRAHAM Pierre | Physiologie | Médecine |
| ANNWEILER Cédric | Gériatrie et biologie du vieillissement | Médecine |
| ASFAR Pierre | Réanimation | Médecine |
| AUBE Christophe | Radiologie et imagerie médicale | Médecine |
| AUGUSTO Jean-François | Néphrologie | Médecine |
| AZZOUZI Abdel Rahmène | Urologie | Médecine |
| BAUFRETON Christophe | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire | Médecine |
| BENOIT Jean-Pierre | Pharmacotechnie | Pharmacie |
| BEYDON Laurent | Anesthésiologie-réanimation | Médecine |
| BIGOT Pierre | Urologie | Médecine |
| BONNEAU Dominique | Génétique | Médecine |
| BOUCHARA Jean-Philippe | Parasitologie et mycologie | Médecine |
| BOUVARD Béatrice | Rhumatologie | Médecine |
| BOURSIER Jérôme | Gastroentérologie ; hépatologie | Médecine |
| BRIET Marie | Pharmacologie | Médecine |
| CAILLIEZ Eric | Médecine générale | Médecine |
| CALES Paul | Gastroentérologie ; hépatologie | Médecine |
| CAMPONE Mario | Cancérologie ; radiothérapie | Médecine |
| CAROLI-BOSC François-xavier | Gastroentérologie ; hépatologie | Médecine |
| CHAPPARD Daniel | Cytologie, embryologie et cytogénétique | Médecine |
| CONNAN Laurent | Médecine générale | Médecine |
| COUTANT Régis | Pédiatrie | Médecine |
| COUTURIER Olivier | Biophysique et médecine nucléaire | Médecine |
| CUSTAUD Marc-Antoine | Physiologie | Médecine |
| DE BRUX Jean-Louis | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire | Médecine |
| DE CASABIANCA Catherine | Médecine Générale | Médecine |
| DESCAMPS Philippe | Gynécologie-obstétrique | Médecine |
| D'ESCATHA Alexis | Médecine et santé au travail | Médecine |

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

| | | |
|--------------------------|--|-----------|
| DINOMAS Mickaël | Médecine physique et de réadaptation | Médecine |
| DIQUET Bertrand | Pharmacologie | Médecine |
| DUBEE Vincent | Maladies Infectieuses et Tropicales | Médecine |
| DUCANCELLE Alexandra | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière | Médecine |
| DUVAL Olivier | Chimie thérapeutique | Pharmacie |
| DUVERGER Philippe | Pédopsychiatrie | Médecine |
| EVEILLARD Mathieu | Bactériologie-virologie | Pharmacie |
| FAURE Sébastien | Pharmacologie physiologie | Pharmacie |
| FOURNIER Henri-Dominique | Anatomie | Médecine |
| FURBER Alain | Cardiologie | Médecine |
| GAGNADOUX Frédéric | Pneumologie | Médecine |
| GARNIER François | Médecine générale | Médecine |
| GASCOIN Géraldine | Pédiatrie | Médecine |
| GOHIER Bénédicte | Psychiatrie d'adultes | Médecine |
| GUARDIOLA Philippe | Hématologie ; transfusion | Médecine |
| GUILLET David | Chimie analytique | Pharmacie |
| HAMY Antoine | Chirurgie générale | Médecine |
| HENNI Samir | Médecine Vasculaire | Médecine |
| HUNAUT-BERGER Mathilde | Hématologie ; transfusion | Médecine |
| IFRAH Norbert | Hématologie ; transfusion | Médecine |
| JEANNIN Pascale | Immunologie | Médecine |
| KEMPF Marie | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière | Médecine |
| LACCOURREYE Laurent | Oto-rhino-laryngologie | Médecine |
| LAGARCE Frédéric | Biopharmacie | Pharmacie |
| LARCHER Gérald | Biochimie et biologie moléculaires | Pharmacie |
| LASOCKI Sigismond | Anesthésiologie-réanimation | Médecine |
| LEGENDRE Guillaume | Gynécologie-obstétrique | Médecine |
| LEGRAND Erick | Rhumatologie | Médecine |
| LERMITE Emilie | Chirurgie générale | Médecine |
| LEROLLE Nicolas | Réanimation | Médecine |
| LUNEL-FABIANI Françoise | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière | Médecine |
| MARCHAIS Véronique | Bactériologie-virologie | Pharmacie |
| MARTIN Ludovic | Dermato-vénéréologie | Médecine |
| MAY-PANLOUP Pascale | Biologie et médecine du développement et de la reproduction | Médecine |

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

| | | |
|------------------------------|--|-----------|
| MENEI Philippe | Neurochirurgie | Médecine |
| MERCAT Alain | Réanimation | Médecine |
| PAPON Nicolas | Parasitologie et mycologie médicale | Pharmacie |
| PASSIRANI Catherine | Chimie générale | Pharmacie |
| PELLIER Isabelle | Pédiatrie | Médecine |
| PETIT Audrey | Médecine et Santé au Travail | Médecine |
| PICQUET Jean | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire | Médecine |
| PODEVIN Guillaume | Chirurgie infantile | Médecine |
| PROCACCIO Vincent | Génétique | Médecine |
| PRUNIER Delphine | Biochimie et Biologie Moléculaire | Médecine |
| PRUNIER Fabrice | Cardiologie | Médecine |
| REYNIER Pascal | Biochimie et biologie moléculaire | Médecine |
| RICHARD Isabelle | Médecine physique et de réadaptation | Médecine |
| RICHOMME Pascal | Pharmacognosie | Pharmacie |
| RODIEN Patrice | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques | Médecine |
| ROQUELAURE Yves | Médecine et santé au travail | Médecine |
| ROUGE-MAILLART Clotilde | Médecine légale et droit de la santé | Médecine |
| ROUSSEAU Audrey | Anatomie et cytologie pathologiques | Médecine |
| ROUSSEAU Pascal | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique | Médecine |
| ROUSSELET Marie-Christine | Anatomie et cytologie pathologiques | Médecine |
| ROY Pierre-Marie | Thérapeutique | Médecine |
| SAULNIER Patrick | Biophysique et biostatistique | Pharmacie |
| SERAPHIN Denis | Chimie organique | Pharmacie |
| TRZEPIZUR Wojciech | Pneumologie | Médecine |
| UGO Valérie | Hématologie ; transfusion | Médecine |
| URBAN Thierry | Pneumologie | Médecine |
| VAN BOGAERT Patrick | Pédiatrie | Médecine |
| VENIER-JULIENNE Marie-Claire | Pharmacotechnie | Pharmacie |
| VERNY Christophe | Neurologie | Médecine |
| WILLOTEAUX Serge | Radiologie et imagerie médicale | Médecine |

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

| | | |
|-------------------|-------------------------------|-----------|
| ANGOULVANT Cécile | Médecine Générale | Médecine |
| BAGLIN Isabelle | Chimie thérapeutique | Pharmacie |
| BASTIAT Guillaume | Biophysique et biostatistique | Pharmacie |

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

| | | |
|----------------------------|---|-----------|
| BEAUVILLAIN Céline | Immunologie | Médecine |
| BELIZNA Cristina | Médecine interne | Médecine |
| BELLANGER William | Médecine générale | Médecine |
| BELONCLE François | Réanimation | Médecine |
| BENOIT Jacqueline | Pharmacologie | Pharmacie |
| BIERE Loïc | Cardiologie | Médecine |
| BLANCHET Odile | Hématologie ; transfusion | Médecine |
| BOISARD Séverine | Chimie analytique | Pharmacie |
| CAPITAIN Olivier | Cancérologie ; radiothérapie | Médecine |
| CASSEREAU Julien | Neurologie | Médecine |
| CHEVALIER Sylvie | Biologie cellulaire | Médecine |
| CLERE Nicolas | Pharmacologie / physiologie | Pharmacie |
| COLIN Estelle | Génétique | Médecine |
| DERBRE Séverine | Pharmacognosie | Pharmacie |
| DESHAYES Caroline | Bactériologie virologie | Pharmacie |
| FERRE Marc | Biologie moléculaire | Médecine |
| FLEURY Maxime | Immunologie | Pharmacie |
| FORTRAT Jacques-Olivier | Physiologie | Médecine |
| HAMEL Jean-François | Biostatistiques, informatique médicale | Médicale |
| HELESBEUX Jean-Jacques | Chimie organique | Pharmacie |
| HINDRE François | Biophysique | Médecine |
| JOUSSET-THULLIER Nathalie | Médecine légale et droit de la santé | Médecine |
| JUDALET-ILLAND Ghislaine | Médecine générale | Médecine |
| KHIATI Salim | Biochimie et biologie moléculaire | Médecine |
| KUN-DARBOIS Daniel | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie | Médecine |
| LACOEUILLE Franck | Biophysique et médecine nucléaire | Médecine |
| LANDREAU Anne | Botanique/ Mycologie | Pharmacie |
| LEBDAL Souhil | Urologie | Médecine |
| LEGEAY Samuel | Pharmacocinétique | Pharmacie |
| LE RAY-RICHOMME Anne-Marie | Pharmacognosie | Pharmacie |
| LEPELTIER Elise | Chimie générale | Pharmacie |
| LETOURNEL Franck | Biologie cellulaire | Médecine |
| LIBOUBAN Hélène | Histologie | Médecine |
| LUQUE PAZ Damien | Hématologie biologique | Médecine |
| MABILLEAU Guillaume | Histologie, embryologie et cytogénétique | Médecine |
| MALLET Sabine | Chimie Analytique | Pharmacie |
| MAROT Agnès | Parasitologie et mycologie médicale | Pharmacie |
| MESLIER Nicole | Physiologie | Médecine |

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

| | | |
|-----------------------------|---|-----------|
| MOUILLIE Jean-Marc | Philosophie | Médecine |
| NAIL BILLAUD Sandrine | Immunologie | Pharmacie |
| PAILHORIE Hélène | Bactériologie-virologie | Médecine |
| PAPON Xavier | Anatomie | Médecine |
| PASCO-PAPON Anne | Radiologie et imagerie médicale | Médecine |
| PECH Brigitte | Pharmacotechnie | Pharmacie |
| PENCHAUD Anne-Laurence | Sociologie | Médecine |
| PIHET Marc | Parasitologie et mycologie | Médecine |
| PY Thibaut | Médecine Générale | Médecine |
| RAYMOND-ROQUIN Aline | Médecine générale | Médecine |
| RINEAU Emmanuel | Anesthésiologie réanimation | Médecine |
| RIOU Jérémie | Biostatistiques | Pharmacie |
| ROGER Emilie | Pharmacotechnie | Pharmacie |
| SAVARY Camille | Pharmacologie-Toxicologie | Pharmacie |
| SCHMITT Françoise | Chirurgie infantile | Médecine |
| SCHINKOWITZ Andréas | Pharmacognosie | Pharmacie |
| SPIESSER-ROBELET Laurence | Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique | Pharmacie |
| TANGUY-SCHMIDT Aline | Hématologie ; transfusion | Médecine |
| TESSIER-CAZENEUVE Christine | Médecine Générale | Médecine |
| VIAULT Guillaume | Chimie organique | Pharmacie |

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE

| | | |
|-----------------------|---------|-----------|
| BRUNOIS-DEBU Isabelle | Anglais | Pharmacie |
|-----------------------|---------|-----------|

PRAG

| | | |
|---------------------|------------------|----------|
| AUTRET Erwan | Anglais | Médecine |
| BARBEROUSSE Michel | Informatique | Médecine |
| CHIKH Yamina | Économie-Gestion | Médecine |
| FISBACH Martine | Anglais | Médecine |
| O'SULLIVAN Kayleigh | Anglais | Médecine |

PAST

| | | |
|---------------------|------------------------|-----------|
| CAVAILLON Pascal | Pharmacie Industrielle | Pharmacie |
| LAFFILHE Jean-Louis | Officine | Pharmacie |
| MOAL Frédéric | Pharmacie clinique | Pharmacie |

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

ATER

| | | |
|---------------|------------------------------------|-----------|
| KILANI Jaafar | Biotechnologie | Pharmacie |
| WAKIM Jamal | Biochimie et chimie biomoléculaire | Médecine |

AHU

| | | |
|------------------|-----------------------------------|-----------|
| BRIS Céline | Biochimie et biologie moléculaire | Pharmacie |
| CHAPPE Marion | Pharmacotechnie | Pharmacie |
| LEBRETON Vincent | Pharmacotechnie | Pharmacie |

CONTRACTUEL

| | | |
|-------------|-------------|-----------|
| FOUDI Nabil | Physiologie | Pharmacie |
|-------------|-------------|-----------|

Remerciements

A Monsieur le professeur Sébastien Faure, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse, pour m'avoir aidée et suivie durant cette rédaction.

A Monsieur le professeur Olivier Duval, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

A la faculté de Pharmacie d'Angers, aux professeurs, pour m'avoir inculquée les compétences et les valeurs d'un bon pharmacien.

Aux professionnels de santé qui ont croisé mon chemin,

A la Pharmacie de Minimes, à toute son équipe, pour tout ce que j'ai appris parmi vous le samedi.

A Mme Giffard, ma maîtresse de stage de 6ème année, merci pour ces 6 mois dans votre officine. J'ai beaucoup appris et surtout aimé aller travailler tous les jours pour profiter de la belle ambiance qui règne dans votre pharmacie. Le relationnel que vous avez avec chaque patient et l'intérêt que vous portez à chacun est un exemple. Je vous remercie de faire partie de mon jury. Merci également à Emmanuelle, Sylvia et Valentine pour avoir rendu ce stage beaucoup trop court.

A la Pharmacie de l'Université, merci à Monsieur Bondu et à Mme Bondu pour m'avoir permis d'effectuer l'enquête de ma thèse, merci de m'avoir donné l'opportunité de débiter ma carrière dans votre officine. Merci à Vanessa, Aurélie, Barbara, Camille, Emeline et Edouard d'avoir mis autant d'enthousiasme à remplir les questionnaires, merci pour votre bonne humeur et les kilos pris par les nombreux goûter.

A la Pharmacie Jaurès Saint-Martin, merci à Mme Etienne pour l'intérêt que vous avez porté à cette thèse, ça y est, elle est enfin faite ! Merci à Julia, Mendy et Sylvain, pour votre gentillesse et votre bienveillance.

A la Pharmacie de la Paix, merci à Monsieur et Madame Chalmin, pour m'avoir accueillie durant mes stages de 2ème, 3ème et 4ème année, pour m'avoir donné envie de devenir pharmacien d'officine. Merci à Monsieur Chalmin de m'avoir à nouveau fait confiance il y a quelques mois et m'avoir permis de retourner travailler dans votre

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

pharmacie. Merci à Isabelle, Séverine, Solène, Amélie, Anaïs et Pauline d'être une si bonne équipe, merci pour tous les éclats de rire passés et futurs.

A ma famille,

A à mes parents, merci pour votre amour inconditionnel. Merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Merci d'avoir toujours eu confiance en moi, de m'avoir portée plus haut que je ne m'en pensais capable. Merci pour votre éducation, vos valeurs, la fierté que vous me portez. Vous êtes mon Papounet et ma Mamounette d'amour et je vous aime bien au-delà de tout.

A mon frère, pour avoir été un super grand frère quand j'étais petite et encore aujourd'hui. A Aurore, ma belle-sœur adorée. A Eleana et Orlane, mes nièces d'amour.

A mes grands-parents, merci pour tous les moments magiques et pleins d'amour que j'ai passé avec vous, à jamais dans mon cœur. J'espère vous rendre fiers.

Au reste de ma famille, pour m'avoir encouragée pendant mes études et dans la rédaction de cette thèse.

A mes amis,

A mes copines favorites, pour être à mes côtés depuis plus de 20 ans, vous êtes les sœurs que j'ai choisies, vous êtes une partie de ma famille. Merci de toujours être là. Des kilomètres nous séparent au quotidien mais nos retrouvailles sont toujours autant attendues année après année, je vous aime.

A mes amis de la faculté de pharmacie, pour avoir fait de mes années d'études des années inoubliables. A Mathilde, pour tous les moments qu'on a passé à rire de tout, pour toutes ces heures au téléphone, pour tous les trajets en voiture entre Le Mans et Angers, pour avoir été là depuis le premier jour à la réunion de rentrée et faire aujourd'hui partie du jury de ma thèse, merci. A Sara pour ta bonne humeur, Clo pour ton humour, Paul-Louis pour tes discussions insensées, Hérisson pour tes blagues bien à toi et Cyril pour ces soirées mémorables.

Et enfin à Gab, merci de ta présence, de ta patience, de supporter mon stress, de me faire autant rire. Merci de faire partie de ma vie. Je t'aime.

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| Remerciements | |
| Sommaire..... | |
| Table des figures..... | |
| Table des tableaux | |
| Liste des abreviations | |
| Introduction..... | 1 |
| Contexte..... | 1 |
| 1. Présentation des IPP | 1 |
| 2. Consommation d'IPP..... | 6 |
| 3. Effets indésirables et risques d'utilisation | 7 |
| 4. Indications des IPP selon l'AMM | 11 |
| Objectif | 17 |
| Matériel et méthode..... | 17 |
| 1. Lieu | 17 |
| 2. Recueil | 18 |
| 3. Analyse des résultats..... | 19 |
| Résultats | 19 |
| 1. Résultats généraux..... | 20 |
| 2. Objectif principal : conformité de la prescription | 21 |
| 3. Objectifs secondaires | 28 |
| Discussion | 31 |
| 1. Discussion des principaux résultats | 31 |
| 2. Points forts de l'étude | 38 |
| 3. Limites et biais de l'étude..... | 38 |
| Conclusion..... | 40 |
| Bibliographie..... | |
| Annexes | |
| Table des matières..... | |

Table des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : répartition des IPP prescrits en DCI dans les 70 prescriptions | 20 |
| Figure 2 : répartition des durées des prescriptions des IPP dans les 70 prescriptions . | 21 |
| Figure 3 : résultats de la conformité des 70 prescriptions..... | 25 |
| Figure 4 : répartition des non-conformités par critère sur les 42 prescriptions non conformes | 26 |
| Figure 5: répartition de la conformité en fonction de la durée de prescriptions sur les 70 prescriptions..... | 27 |
| Figure 6 : Réponse des patients à la question "La prescription est-elle justifiée selon vous ?" pour les 70 questionnaires | 29 |
| Figure 7 : réponse des patients à la question "Seriez-vous prêt à arrêter ce traitement ?" pour les 70 questionnaires | 30 |

Table des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Les IPP sur le marché..... | 2 |
| Tableau 2 : caractéristiques pharmacocinétiques des IPP (1) | 5 |
| Tableau 3 : principales indications des IPP par voie orale (11,28) | 12 |
| Tableau 4 : prévalence des indications de traitement d'IPP dans les 45 prescriptions conformes aux recommandations | 22 |
| Tableau 5 : prévalence des indications de traitement d'IPP dans les 25 prescriptions non conformes aux recommandations | 22 |
| Tableau 6 : Comparaison des groupes conforme et non-conforme en fonction de la date de délivrance, l'indication et la nature de l'IPP | 27 |

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

Liste des abréviations

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

RGO : Reflux gastro-œsophagien

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

PMF : Prescription médicale facultative

BI : Néphrite interstitielle

IRC : Insuffisance rénale chronique

FDA : Food and drug administration

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

HAS : Haute Autorité de Santé

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

DCI : Dénomination commune internationale

AFSSAPS : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

SNFGE : Société nationale française de gastro-entérologie

SNDS : Système national de données de santé

CESAME : centre de santé mentale angevin

OMéDIT : Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques

Introduction

Depuis leur arrivée en 1970, les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) ne cessent d'occuper une part croissante du marché des médicaments. Ils font aujourd'hui partie des médicaments les plus prescrits en France.

À la suite de mes études en Pharmacie à l'Université d'Angers et mes expériences de travail en officine, j'ai pu constater la large consommation des IPP autant sur prescription qu'en automédication.

Pourtant, ces médicaments ne sont pas dénués d'effets indésirables et de contre-indications pouvant mener à des cas parfois graves.

Le but de cette thèse est d'analyser ce que préconisent les recommandations françaises sur l'utilisation des IPP et, grâce à une étude réalisée dans une officine du Mans, rechercher si les ordonnances se font en accord avec ces consignes de prescriptions.

Contexte

1. Présentation des IPP

La pompe à proton, découverte dans les années 1970, ouvre la perspective de nouvelles thérapeutiques dans le traitement des dyspepsies et particulièrement par son statut de dernier maillon de la régulation de l'acidité gastrique (1).

Après plusieurs années de recherche, l'oméprazole est le premier IPP à recevoir une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1989.

1.1. Les différentes molécules sur le marché

Il existe cinq inhibiteurs de la pompe à proton sur le marché français (tableau 1) : l'oméprazole en 1989 est suivi par le lansoprazole en 1990 puis le pantoprazole en 1995 (2).

Ces IPP exposent à des variations pharmacocinétiques inter-individuelles non négligeables ainsi qu'à des interactions avec d'autres médicaments. Ils ne permettent pas une inhibition rapide et prolongée de la sécrétion acide. C'est pourquoi les recherches sont poursuivies.

Dans les années 2000 le rabéprazole puis l'ésoméprazole (isomère S de l'oméprazole) arrivent sur le marché. Le rabéprazole est moins métabolisé ce qui réduit la variabilité d'action et les interactions médicamenteuses. La clairance métabolique de l'ésoméprazole est diminuée par rapport aux autres IPP ce qui permet une augmentation de ses concentrations plasmatiques et donc une augmentation de son effet antisécrétoire (3).

Ils sont aujourd'hui tous génériques.

Tableau 1 : Les IPP sur le marché

| DCI de l'IPP (PRINCEPS) | Dosages | Formulation | |
|---|---------|--|-----------------------|
| Oméprazole (Mopral®) (Zoltum®) NR | 10 mg | Gélules gastro-résistantes contenant des granules gastro-résistantes | |
| | 20 mg | | |
| Lansoprazole (Lansor®) (Ogast®) (Ogastoro®) | 15mg | Gélules gastro-résistantes contenant des micro-granules gastro-résistantes | |
| | 30mg | Comprimés orodispersibles contenant des micro-granules gastro-résistantes | |
| Pantoprazole (Eupantol®) (Inipomp®) (Ipraalox®) NR (Pantoloc®)NR | 20 mg | Comprimés gastro-résistants | |
| | 40 mg | | Solutions injectables |
| | 20 mg | | |
| Rabéprazole (PARIET®) | 10 mg | Comprimé gastro-résistant | |
| | 20 mg | | |

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

| | | | | | |
|-----------------------------------|----------------------|---|-----------------------------------|---|--------------------------|
| Esoméprazole (Inexium®) | 10 mg | Granulés gastro-résistants pour suspension buvable en sachet | | | |
| | 20 mg | Comprimés gastro- résistants | Gélules gastro- résistantes | Gélules contenant des granules gastro- résistantes | Solutions injectables |
| | 40 mg | | | | |
| | (Nexium control®) NR | 20 mg | Comprimé gastro-résistant | | |

Des spécialités sont disponibles sans prescription médicale, en automédication, elles sont notées par le signe *NR* dans le tableau ci-dessus.

Il existe également des formes injectables lorsque la voie orale n'est pas envisageable. Les spécialités contenant du pantoprazole en injectable (Eupantol® et Inipomp®) sont disponibles en ville depuis 2004(4).

1.2. Classe thérapeutique

Les IPP font partie des médicaments des troubles de l'acidité, dans la classe des médicaments de l'ulcère peptique et du reflux gastro-œsophagien (RGO). Ils sont cinq sur le marché, de structure chimique type benzimidazoles substituées.

Dans la classe des médicaments prenant en charge les troubles de l'acidité on trouve également les antiacides, les antagonistes des récepteurs H₂ ainsi que les prostaglandines (5).

1.3. Caractéristiques pharmacocinétiques

Les IPP sont des molécules liposolubles, rapidement dégradées, ce qui explique la nécessité d'une forme gastro résistante. Il ne faut donc pas couper les comprimés ou ouvrir les gélules si elles sont gastro-résistantes. Il existe également des formes avec

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

des granulés gastro-résistants (tableau 1)) quand il n'est pas possible pour les patients d'avaler les comprimés.

La biodisponibilité de ces médicaments n'est pas ou peu modifiée par l'alimentation (6).

Les caractéristiques pharmacocinétiques diffèrent selon les molécules (tableau 2). Seul le lansoprazole a une biodisponibilité qui sera modifiée par le bol alimentaire. La biodisponibilité augmente après administration répétée de doses quotidiennes pour l'oméprazole (60%) et l'ésooméprazole (60 à 90%) mais reste inchangée pour les autres molécules. Elles sont cependant toutes métabolisées par les cytochromes P2C19 et P3A4. La liaison aux protéines plasmatique est similaire. L'élimination des IPP se fait principalement par voie urinaire.

Tableau 2 : caractéristiques pharmacocinétiques des IPP (1)

| | Absorption | Biodisponibilité | Liaison aux protéines plasmatiques | Métabolisation | Demi- vie | Elimination |
|---------------------|------------------------|---|---|----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| Oméprazole | Intestin grêle 3-6h | 35% (non réduite par l'alimentation) | 97% | Hépatique (CYP2C19 et CYP3A4) | 1h | Urinaire (80%) |
| Lansoprazole | Intestin grêle 1-2h | 80-90% (réduite à 50% par l'alimentation) | 97% | Hépatique (CYP2C19 et CYP3A4) | 1-2h | Urinaire (33%) et fécale (66%) |
| Pantoprazole | Intestin grêle 1-6h | 70-80% (non réduite par l'alimentation) | 98% | Hépatique (CYP2C19 et CYP3A4) | 1h | Urinaire (80%) |
| Esoméprazole | Intestin grêle | 50-65% (non réduite par l'alimentation) | 97% | Hépatique (CYP2C19 et CYP3A4) | 1,3h | Urinaire (80%) |
| Rabéprazole | Intestin grêle 3-4h | 52% (non réduite par l'alimentation) | 97% | Hépatique (CYP2C19 et CYP3A4) | 1h | Urinaire (90%) |

1.4. Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de la pompe à protons ou IPP sont des prodrogues. Sous forme basique les IPP sont des pro-médicaments inactifs. Le canalicule de la cellule pariétale est le seul compartiment biologique dont le pH est suffisamment acide pour activer les IPP ce qui les rend très spécifiques. Le groupe sulfoxyde est réduit sous l'influence des ions H^+ pour former un cycle sulfénamide. Celui-ci possède un soufre très réactif qui peut établir des liaisons S-S. Le pont disulfure des IPP se fixe alors de manière irréversible par une liaison covalente à l'unité α de l'enzyme H^+/K^+ ATPase également appelée pompe à proton (7). Cette dernière est l'effecteur final de la sécrétion acide. Cette enzyme présente à la surface des cellules pariétales fundiques ne peut alors plus échanger d'ion hydrogène ni de potassium. L'apport d'acide chlorhydrique à l'intérieur de l'estomac est alors stoppé, il en découle une baisse de l'acidité gastrique (8).

Cette action s'effectue sur la phase finale de la sécrétion acide gastrique. De ce fait, l'IPP a une action quel que soit le stimulus de la sécrétion gastrique (6).

L'inhibition irréversible de la pompe permet une action prolongée, c'est pourquoi une prise par jour est suffisante.

L'effet est maximal au bout de 2 à 4 jours selon la molécule et l'inhibition de la sécrétion acide est dose dépendante (6).

2. Consommation d'IPP

Les inhibiteurs de la pompe à proton sont largement utilisés en France. Ils se placent en quatrième position des médicaments les plus délivrés en ville en 2014(2). Une étude de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a montré que, en 2015, près de 16 millions de français ont eu une prescription d'IPP soit un quart de la population. Parmi ces 16 millions de prescriptions, la moitié correspondait à des initiations de traitement. Cette étude a également montré que la fréquence d'utilisation augmente avec l'âge puisqu'elle était de 25% chez les 18-65 ans et de 46% chez les plus de 65 ans (9).

Selon les données annuelles de l'assurance maladie française, 78 millions de boîtes d'IPP ont été prescrites et remboursées en 2017. Parmi ces prescriptions, seulement 8

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

millions environ (soit 10%) ont été des boîtes de moins de 28 unités de prises. Ces données rendent uniquement compte des remboursements de médicaments en ville, auquel il faut ajouter les ventes en ambulatoire (10).

Cette consommation est non seulement très répandue mais également en croissance constante. « Entre 2010 et 2015, les ventes d'IPP ont augmenté d'environ 27%, de 67 millions de boîtes vendues en 2010 à plus de 85 millions en 2015 » (11).

Par comparaison, une étude faite en 2006 dans cinq pays européens montre que la France est la deuxième consommatrice d'IPP, après l'Espagne et devant l'Allemagne, l'Italie et le Royaume-Uni (12).

Cette utilisation étendue des inhibiteurs de la pompe à proton est peut-être renforcée par le statut de médicament de prescription médicale facultative (PMF).

3. Effets indésirables et risques d'utilisation

Les IPP sont très bien tolérés à court terme par les patients c'est pourquoi ils sont facilement renouvelés. Les effets indésirables les plus fréquemment décrits sont les diarrhées, les nausées et vomissements, les douleurs abdominales et les maux de tête. Ils sont retrouvés chez moins de 5% des patients traités par IPP et disparaissent rapidement à l'arrêt du traitement (13). Cependant, des effets indésirables graves survenant après une utilisation à long terme sont de plus en plus décrits dans la littérature.

Une étude américaine montre que le risque de mortalité augmente de 17% pour une utilisation de 3 à 6 mois et de 51% pendant 1 à 2 ans par rapport à des patients utilisant les IPP pendant moins de 30 jours (10).

3.1. Risque de cancérisation

Plusieurs études montrent une augmentation significative du risque de développement de cancer gastrique à la suite d'une utilisation prolongée d'IPP. Ce mécanisme de cancérisation s'expliquerait par une hypergastrinémie induite par les IPP. Cette dernière prédispose à une néoplasie gastrique par hyperplasie accrue des cellules *Enterochromaffine Like* (ECL) (14). Les IPP sont le seul groupe de médicaments qui

provoque une hypergastrinémie à long terme aux doses utilisées en milieu clinique. Récemment, une étude a montré que les patients hypergastrinémiques avaient un risque accru de cancer gastrique lorsqu'ils étaient suivis pendant environ 25 ans (15). L'augmentation du risque est liée à la dose et à la durée de prise, elle n'est pas dépendante du sexe ou de l'âge (16).

Cependant, certaines études théoriques et plusieurs résultats expérimentaux montrent que les IPP augmenteraient la sensibilité et l'efficacité des agents chimiothérapeutiques. Les IPP auraient donc un rôle double dans la cancérogénèse et la potentialisation du traitement chimiothérapeutique (13).

3.2. Augmentation du risque de fracture

De nombreuses études montrent une augmentation du risque fracturaire avec la prise d'IPP (13,17). Cet effet s'expliquerait par l'augmentation du pH, induite par les IPP, empêchant l'ionisation du calcium à partir de sels de calcium insolubles et donc une malabsorption du calcium. Ce risque serait proportionnel à la durée de prise ainsi qu'à la dose administrée.

D'autres études évoquent d'une action directe sur les ostéoclastes en modifiant leur production acide, une modification du taux de vitamine B12 ou encore une augmentation de la libération d'histamine engendrant une augmentation de fragilité osseuse (13).

Une étude évaluant le risque de fracture ostéoporotique chez des femmes coréennes montre que l'utilisation d'IPP est associée à un risque accru de fractures ostéoporotiques par rapport à l'utilisation d'anti-H2. L'utilisation récente d'IPP au cours de la dernière année était associée à un risque accru de fracture alors que l'utilisation à distance d'IPP ne l'était pas. Le risque de fracture n'est pas corrélé à l'augmentation de la dose cumulative d'IPP. Comparé à l'utilisation de d'anti-H2 seul, l'utilisation d'IPP était associée à un risque accru de fractures ostéoporotiques, en particulier chez celles qui l'avaient utilisé au cours de la dernière année ou pendant plus d'un an (18).

3.3. Augmentation du risque d'infections digestives et respiratoires

Les IPP induisent une augmentation du pH au niveau du tractus gastro-œsophagien, or ce pH acide est primordial afin d'éviter la croissance bactérienne et la multiplication de colonies.

De nombreuses études montrent une augmentation des infections de souches gastro-intestinales en particulier à *Clostridium difficile* mais aussi à d'autres souches comme *Salmonella*, *Campylobacter* et *Shigella* (13).

Plusieurs articles démontrent également qu'il existe une relation entre l'administration des IPP et l'augmentation du taux de pneumonies. En effet, en inhibant la sécrétion acide, les IPP favorisent la prolifération des bactéries gastriques en particulier anaérobies pouvant passer dans les voies respiratoires en cas de broncho aspirations.

Une étude américaine montre que l'utilisation du pantoprazole est associée à un risque plus élevé de pneumonie nosocomiale par rapport à la ranitidine (19).

3.4. Troubles rénaux

Les néphrites interstitielles (NI) sont des atteintes inflammatoires de l'interstitium rénal et des tubules qui mènent à une insuffisance rénale, 60% d'entre elles sont d'origine médicamenteuse. Les IPP sont des médicaments pourvoyeurs de NI même si celles-ci sont rares, ils multiplieraient tout de même le risque par 2 à 3 (20). Tous les IPP ont été associés à des cas de NI, l'oméprazole et le rabéprazole semblent cependant plus fréquemment impliqués (13).

Une étude montre que l'insuffisance rénale chronique (IRC) vient s'ajouter aux effets secondaires des IPP sans que l'on en connaisse les mécanismes physiopathologiques. De nombreux facteurs étant en cause il est difficile de prouver une causalité (21). Le mécanisme pourrait être lié à celui responsable du risque de néphrite interstitielle qui est lui déjà bien documenté (22). Une autre étude met en évidence que l'utilisation des IPP est associée à un risque plus élevé d'incidence de l'IRC, ce qui n'est pas le cas avec l'utilisation d'anti-H2 (23).

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

Le mécanisme de cet effet reste à confirmer, mais pourrait être lié à celui responsable de l'augmentation, bien documentée, du risque de néphrite interstitielle chez les personnes qui prennent des IPP.

3.5. Risques métaboliques

Les IPP pourraient induire des hypomagnésémies(24) et des déficits en vitamine B12 (25).

La suppression acide interférerait avec l'absorption de la vitamine B12 liée aux protéines. Une autre hypothèse serait une malabsorption de la vitamine B12 causée par une hypo ou une achlorhydrie.

En mars 2011, la Food and Drug Administration (FDA) a notifié aux professionnels de santé et au public que les IPP pris à long terme, soit pendant plus d'une année, peuvent entraîner des hypomagnésémies. Il est toutefois précisé que les personnes concernées ne vont pas développer d'hypomagnésémies symptomatiques sauf si elles ont conjointement des gastroentérites, utilisent des diurétiques, ou ont des comorbidités chroniques (21).

La cause de l'hypomagnésémie serait une diminution de l'absorption intestinale du magnésium. Une modification de l'enzyme ou du canal responsable de l'absorption active du magnésium par modification du pH intestinal par les IPP. L'absorption passive du magnésium ne serait pas altérée. Il s'agit d'un effet de classe commun à tous les IPP bien que le pantoprazole soit décrit comme le moins hypomagnésémiant (26).

L'incidence des hypomagnésémies serait largement sous-estimée en raison de la pauvreté des symptômes décrits en cas d'hypomagnésémie légère à modérée.

Des hypomagnésémies sévères réfractaires à l'administration de supplémentation associées à la prise d'IPP à long terme ont été décrites entraînant une hypocalcémie, une hypokaliémie, des manifestations neurologiques et cardiaques. Les symptômes ont disparu en deux semaines après l'arrêt des IPP.

4. Indications des IPP selon l'AMM

Les indications validées par l'AMM des IPP sont (11,27) (tableau 3) :

- Le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO :
 - ✓ Traitement symptomatique du RGO sans œsophagite ;
 - ✓ Cicatrisation de l'œsophagite ;
 - ✓ Traitement d'entretien et prévention des récurrences d'œsophagite par RGO.
- L'éradication d'*Helicobacter pylori* et le traitement des ulcères gastroduodénaux évolutifs sans infection à *H. pylori* ainsi que le traitement d'entretien de l'ulcère chez des patients non infectés par *H. pylori* ou chez lesquels l'éradication n'a pas été possible.
- La prévention et le traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :
 - ✓ Prévention des lésions dues aux AINS chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs de risques suivants : âgé de plus de 65 ans, antécédent d'ulcère gastroduodénal, traité par un antiagrégant plaquettaire, un anticoagulant ou un corticoïde ;
 - ✓ Traitement des lésions dues aux AINS, chez les patients pour lesquels un traitement par AINS doit être poursuivi.
- Le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison (maladie peptidique sévère rare s'expliquant par une sécrétion anormale de gastrine).

Le tableau 3 permet de visualiser la posologie en fonction de l'indication de prescription de l'IPP.

Tableau 3 : principales indications des IPP par voie orale (11,28)

| | RGO et œsophagite par reflux | | | Ulcère gastrique et duodénal | | Lésions dues aux AINS | |
|--------------------------------|--|------------------------------------|--|---|--|--|---|
| DCI | Traitement symptomatique du RGO sans œsophagite | Œsophagite par RGO | Traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO | Eradication de H. Pylori | Traitement de l'ulcère (gastrique ou duodénal) évolutif sans infection à <i>H.Pylori</i> | Traitement des lésions gastro-duodénales dues aux AINS | Prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS chez les sujets à risque |
| Lansoprazole 15-30mg | Demi-dose pendant 4 semaines (ou pleine dose si réponse insuffisante), éventuellement, | Pleine dose pendant 4 à 8 semaines | 15-30 mg/jour | Pendant 7 jours : 2 x pleine dose/jour associé à clarithromycine 1 g/jour et amoxicilline 2 g/jour ou | Pleine dose pendant 4 à 8 semaines | 3 mg/jour 4 à 8 semaines | Demi-dose jusqu'à la fin du traitement par AINS Pleine dose en traitement |

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---|---|---------------|---|------------------------------------|---------------------------|--|
| Oméprazole 10-20mg | traitement à la demande à long terme | | | métronidazole ou tinidazole 1 g/jour | | | des lésions dues aux AINS |
| | Demi-dose pendant 4 semaines (ou pleine dose en cas de réponse insuffisante), éventuellement traitement à la demande à long terme | Pleine dose pendant 4 à 8 semaines Double dose (40 mg/jour) en cas d'œsophagite sévère résistante à une cure de 20 mg/jour, pendant 4 semaines | 10-20 mg/jour | Pendant 7 jours : pleine dose x 2/jour associé à clarithromycine 1 g/jour et amoxicilline 2 g/jour ou métronidazole ou tinidazole 1 g/jour Puis demi-dose pendant 3 semaines en cas d'ulcère duodénal ou 3 à | Pleine dose pendant 4 à 6 semaines | 20 mg/jour 4 à 8 semaines | Pleine dose jusqu'à la fin du traitement par AINS Pleine dose en traitement des lésions dues aux AINS |

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

| | | | | | | | |
|---------------------------------|--|---|---|--|------------------------------------|---------------------------|--|
| Esoméprazole 20-40mg | | | | 5 semaines en cas d'ulcère gastrique | | | |
| | Demi-dose pendant 4 semaines (ou pleine dose en cas de réponse insuffisante), Eventuellement traitement à la demande à long terme | Pleine dose pendant 4 à 8 semaines | 20 mg/jour | Pendant 7 jours : 2 x demi-dose/jour associé à la clarithromycine 1 g/jour et amoxicilline 2 g/jour | Pas d'indication | 20 mg/jour 4 à 8 semaines | Demi-dose jusqu'à la fin du traitement par AINS Demi dose en cas de lésions induites par les AINS |
| Pantoprazole 20-40mg | Demi-dose pendant 4 semaines (ou pleine dose en | Œsophagite légère : Demi dose 2 à 4 semaines | 20 mg/jour 40 mg/jour en cas de récurrence | Pendant 7 jours : pleine dose x 2/jour associé à | Pleine dose pendant 4 à 8 semaines | Pas d'indication | Demi-dose jusqu'à la fin du |

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

| | | | | | | | |
|--------------------------------|---|---|---------------|---|-------------------------------------|------------------|--|
| Rabéprazole 10-20mg | cas de réponse insuffisante), éventuellement traitement à la demande à long terme | Puis à la demande en fonction des besoins après disparition des symptômes Œsophagites : pleine dose 4 à 8 semaines | | clarithromycine 1 g/jour et amoxicilline 2 g/jour ou métronidazole ou tinidazole 1 g/jour Ou 2 x pleine dose/jour associé à 2 g/jour d'amoxicilline et métronidazole ou tinidazole 1 g/jour ² | | | traitement par AINS Non indiqué en cas de lésions dues aux AINS |
| | Demi-dose pendant 4 semaines (ou pleine dose en | Pleine dose pendant 4 à 8 semaines | 10-20 mg/jour | Pendant 7 jours, pleine dose x 2/jour associé à | Pleine dose pendant 4 à 12 semaines | Pas d'indication | Pas d'indication |

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

| | | | | | | | |
|--|---|--|--|---|--|--|--|
| | cas de réponse insuffisante), éventuellement traitement à la demande à long terme | | | clarithromycine 1 g/jour et Amoxicilline 2 g/jour | | | |
|--|---|--|--|---|--|--|--|

La HAS a publié en 2009 une fiche de bon usage du médicament pour les inhibiteurs de la pompe à proton chez l'adulte. Ce texte indique notamment que la prescription des IPP n'est pas justifiée dans les cas suivants :

- La dyspepsie fonctionnelle sauf si un RGO y est associé ;
- La prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisées dans le cadre d'affections aiguës chez des patients ne présentant pas de critères de risques c'est-à-dire ayant moins de 65 ans, sans antécédent ulcéreux et n'étant traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïde.

Objectif

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer si les prescriptions médicales sont conformes aux recommandations françaises au sein d'une officine.

Dans un second temps, la persistance des symptômes, la compliance et l'utilisation d'IPP hors prescription par le patient ont été évalués.

Matériel et méthode

Pour répondre aux objectifs, une étude a été réalisée dans une pharmacie de quartier de Le Mans en octobre 2019, sur tous les patients adultes se présentant à l'officine de manière ambulatoire avec une prescription médicale contenant un IPP. L'étude a duré un mois afin d'avoir un large panel sans avoir de doublons avec les renouvellements d'ordonnances.

1. Lieu

L'étude s'est déroulée dans la Pharmacie de l'Université implantée depuis 2006 dans la ville de Le Mans en Sarthe. Elle se situe sur un rond-point très passager au cœur de l'Université du Mans, entre le campus étudiant et un quartier résidentiel. Elle est la pharmacie la plus proche du Centre Hospitalier du Mans ainsi que de la Clinique du Pré (Centre de chirurgie de la main).

La pharmacie de l'Université fait partie du groupement Giphar. Elle a racheté la pharmacie Métairie le 1^{er} janvier 2018 devenant alors la seule pharmacie dans un rayon de 2kms.

L'équipe se compose de deux pharmaciens titulaires, un pharmacien adjoint, cinq préparateurs et deux apprenties préparatrices ; en première et en deuxième années.

La fréquentation moyenne de l'officine est comprise entre 350 à 430 patients par jour pour environ 550 facturations par jour. La répartition moyenne en termes de facturation est de 60% pour les ordonnances et 40% pour les ventes directes sans ordonnances.

L'environnement médical proche de l'officine se compose d'un cabinet ORL (constitué de 3 spécialistes), d'un gynécologue, de médecins généralistes, d'un cabinet infirmier, d'un orthoptiste ainsi que d'un kinésithérapeute.

2. Recueil

L'étude s'est déroulée sur un mois, du 1^{er} au 31 octobre 2019. Toutes les personnes au comptoir ont été formées pour faire remplir un questionnaire (Annexe 1) à tous les patients se présentant avec une ordonnance contenant un IPP durant cette période. Une durée d'étude d'un mois a été retenue afin d'avoir un maximum d'inclusion en évitant les doublons apportés par les renouvellements.

Ont été exclues de l'étude les personnes mineures ainsi que les personnes ne présentant pas de prescription valable.

Pour le recrutement, il est expliqué au comptoir qu'un des médicaments figurant sur l'ordonnance est inclus dans une étude réalisée dans le cadre d'une thèse, il est proposé au patient d'y participer en répondant à quelques questions rapides de manière anonyme.

Après accord explicite du patient, les questions suivantes sont posées :

- Quel est le nom de votre médicament ?
- Quel est son dosage ?
- Depuis quand prenez-vous ce médicament ?
- Pourquoi prenez-vous ce médicament ?
- Avez-vous toujours des symptômes ?
- La prescription est-elle justifiée selon vous ?

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

- A quelle fréquence prenez-vous ce médicament ?
- Prenez-vous des IPP sans ordonnance ? Si oui à quelle fréquence ?
- Seriez-vous prêt à arrêter ce traitement ?

3. Analyse des résultats

Pour chaque questionnaire, une étude descriptive a été réalisée sur le logiciel Excel à partir des données suivantes :

- DCI de l'IPP ;
- Dosage de l'IPP ;
- Durée de traitement ;
- Indication ;
- Persistance des symptômes ;
- Prescription justifiée selon le patient (adhérence du traitement ?) ;
- Fréquence de prise ;
- Prise hors prescription ;
- Fréquence de prise hors prescription ;
- Volonté d'arrêter le traitement ;

La conformité de la prescription est évaluée selon 3 critères : indication, posologie et durée de prescription selon les recommandations françaises de la Haute autorité de santé (HAS), sur les recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) ainsi que sur le résumé des caractéristiques du produit (RCP) des différents IPP.

Les variables qualitatives sont décrites en effectifs et en pourcentages.

Les résultats sont analysés par un test du χ^2 de Pearson au risque alpha de 5% grâce au logiciel R.

Résultats

Les résultats ont été divisés en plusieurs parties. Dans un premier temps les résultats présentant les données générales de l'étude puis les résultats concernant l'objectif principal et enfin les résultats des objectifs secondaires.

1. Résultats généraux

Durant l'étude d'une période d'un mois s'étalant du 1^{er} au 31 octobre 2019, 151 boîtes d'IPP ont été facturées. 70 questionnaires ont été récoltés. 4 patients ont refusé de répondre au questionnaire par manque de temps.

1.1. Nature des molécules prescrites

Dans l'étude, l'IPP le plus prescrit est l'ésoméprazole puisqu'il figurait sur 50% des ordonnances, suivi par l'oméprazole pour 22% des ordonnances. Viennent ensuite le pantoprazole, le lansoprazole puis le rabéprazole pour respectivement 14%, 12% et 2% des prescriptions (figure 1).

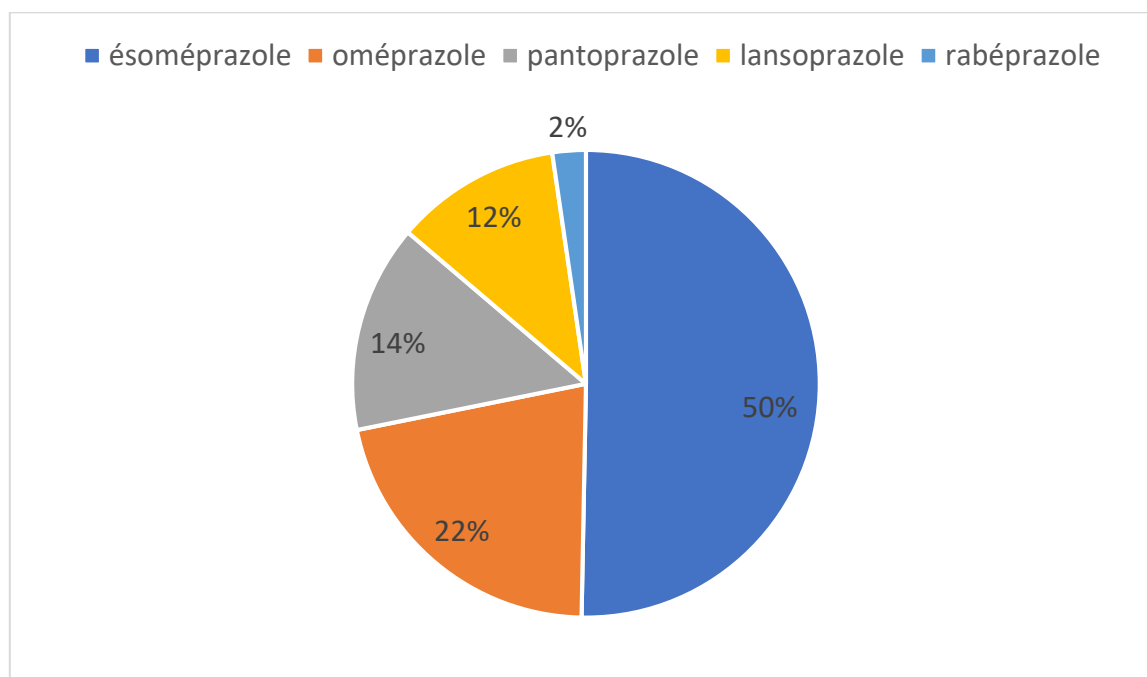


Figure 1 : répartition des IPP prescrits en DCI dans les 70 prescriptions

1.2. Caractéristiques de la durée de prise prescrite

La durée de traitement a été classée en 5 catégories :

- Primo-délivrance ;
- Délivrance datant d'un mois à 6 mois ;
- Délivrance datant de plus de 6 mois à 2 ans ;
- Délivrance datant de plus de 2 ans à 7 ans ;

- Délivrance de plus de 7 ans.

Concernant l'ancienneté des traitements par IPP, 36% des délivrances d'IPP était des primo-prescriptions. L'étude a révélé que 11% des patients prenaient leur traitement depuis un à six mois. Au contraire, l'étude a montré que 19% des patients prennent leur traitement par IPP depuis plus de 6 mois, 17% depuis plus de 2 ans et 17% depuis plus de 7 ans (figure 2).

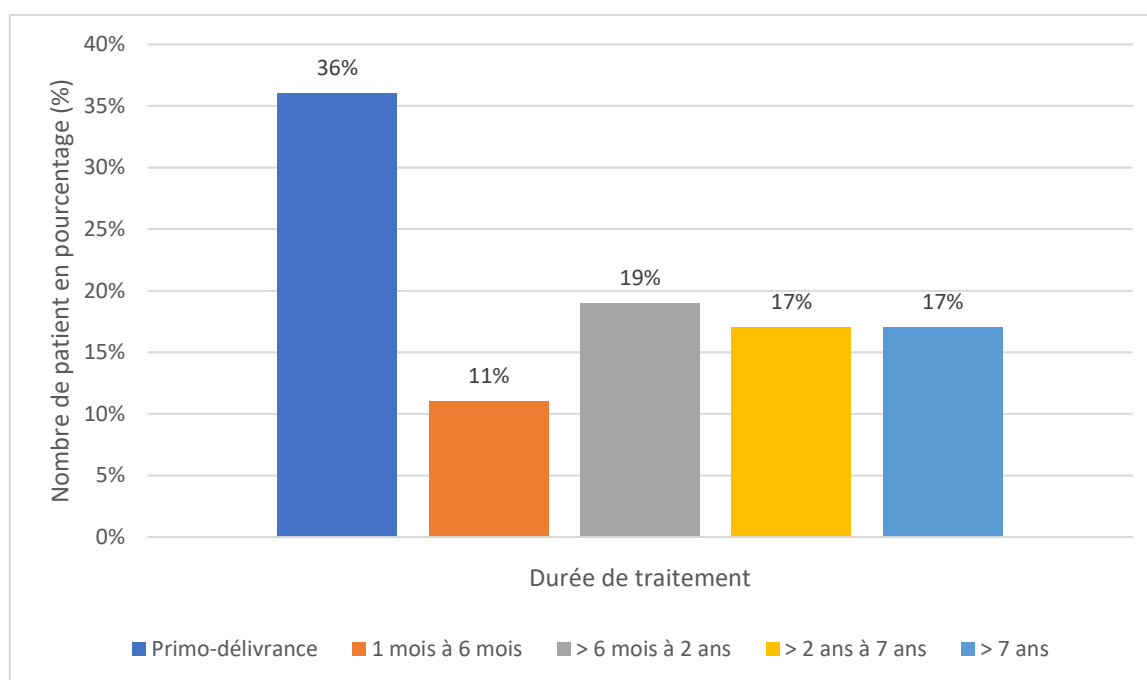


Figure 2 : répartition des durées des prescriptions des IPP dans les 70 prescriptions

2. Objectif principal : conformité de la prescription

2.1. Conformité des indications

Les résultats de l'étude montrent une conformité des indications pour 45 prescriptions soit 64% des traitements.

2.1.1. Indications conformes aux recommandations de prescriptions

Les IPP sont prescrit principalement pour traiter des symptômes du RGO ou dans la prévention des lésions dues aux AINS. On retrouve également 2 prescriptions dans le cadre de la prévention des récives d'œsophagite par RGO (tableau 4).

Tableau 4 : prévalence des indications de traitement d'IPP dans les 45 prescriptions conformes aux recommandations

| Indication | Nombre (45) | Pourcentage (%) |
|---|-------------|-----------------|
| Traitement symptomatique du RGO sans œsophagite | 22 | 31,4% |
| Prévention et traitement des lésions dues aux AINS | 21 | 30,0% |
| Traitement d'entretien et prévention des récives d'œsophagite par RGO | 2 | 2,9% |

2.1.2. Indications non conformes aux recommandations de prescriptions

Pour 25 patients soit 36%, l'indication ne correspond pas aux recommandations. La répartition des indications non conformes est présentée dans le tableau suivant (tableau 5).

11,4% des prescriptions sont faite pour traiter des gastralgies. La prophylaxie des traitements par AIS et la prophylaxie des traitements anticoagulants représentent 5,7% des prescriptions chacun. On retrouve ensuite la prophylaxie des traitements antibiotiques, la toux, les douleurs intercostales ainsi que la digestion avec respectivement 2,9%, 2,9%, 1,4% et 1,4%.

Trois patients ne connaissaient pas l'indication de leur traitement soit 4,3%.

Tableau 5 : prévalence des indications de traitement d'IPP dans les 25 prescriptions non conformes aux recommandations

| Indication | Nombre (25) | Pourcentage (%) |
|------------|-------------|-----------------|
| Gastralgie | 8 | 11,4% |

| | | |
|---|---|------|
| Prophylaxie pour traitement par anti-inflammatoire stéroïdien (AIS) | 4 | 5,7% |
| Prophylaxie pour un traitement anticoagulant | 4 | 5,7% |
| Prophylaxie pour traitement antibiotique | 2 | 2,9% |
| Toux | 2 | 2,9% |
| Douleurs intercostales | 1 | 1,4% |
| Digestion | 1 | 1,4% |
| Ne sait pas | 3 | 4,3% |

2.2. Conformité de la posologie en fonction de l'indication

Chaque posologie en fonction de l'indication a été analysée dans cette étude.

Pour les traitements symptomatiques ou d'entretien du RGO, toutes les posologies sont conformes aux recommandations de l'HAS.

Pour les traitements de prévention des lésions dues aux AINS, 14 posologies sont conformes, 7 posologies sur 21 ne sont pas conformes.

Sur 21 patients, 5 ont une prescription d'un IPP pleine dose ce n'est donc pas conforme. De plus, toutes ces prescriptions sont des instaurations de traitement qui doivent se faire à la dose la plus faible possible.

Une prescription contient du rabéprazole qui n'a pas l'AMM dans cette indication (11,29).

Une prescription contient du pantoprazole 20 mg à une posologie de 2 par jour en instauration de traitement ce qui n'est pas mentionné dans les recommandations mais peut être réalisé en pratique lorsque le reflux est réfractaire à une posologie d'une dose par jour (30).

Concernant les posologies pour les traitements d'entretien et de prévention des récives d'œsophagite par RGO, elles sont toutes deux conformes aux recommandations.

2.3. Conformité de la durée de traitement en fonction de l'indication

Pour la conformité de la durée de traitement, toutes les initiations de traitement ont été exclues.

Les durées des traitements symptomatiques du RGO sans œsophagite sont pour la plupart longues, seulement 5 patients sur 22 ont un traitement depuis moins d'un an. Il n'y a pas de recommandations strictes sur la durée de traitement d'entretien et de prévention de récurrence d'œsophagite par RGO. Cependant, la littérature montre que les risques de survenue d'effets indésirables augmentent lors d'une utilisation prolongée. Il est donc vivement conseillé de réévaluer régulièrement le traitement afin de juger de la nécessité du traitement par IPP.

Les durées de prescription pour les traitements d'entretien et de prévention des récurrences d'œsophagite par RGO sont toutes deux conformes aux recommandations.

2.4. Conclusion sur la conformité des prescriptions

En conclusion, l'évaluation de la conformité de la prescription selon les critères suivants : indication, posologie et durée de prescription selon les recommandations françaises de la HAS, sur les recommandations de l'ANSM ainsi que sur le RCP des différents IPP montrent que 28 prescriptions sur 70, soit 40% de ces dernières, sont conformes (figure 3).

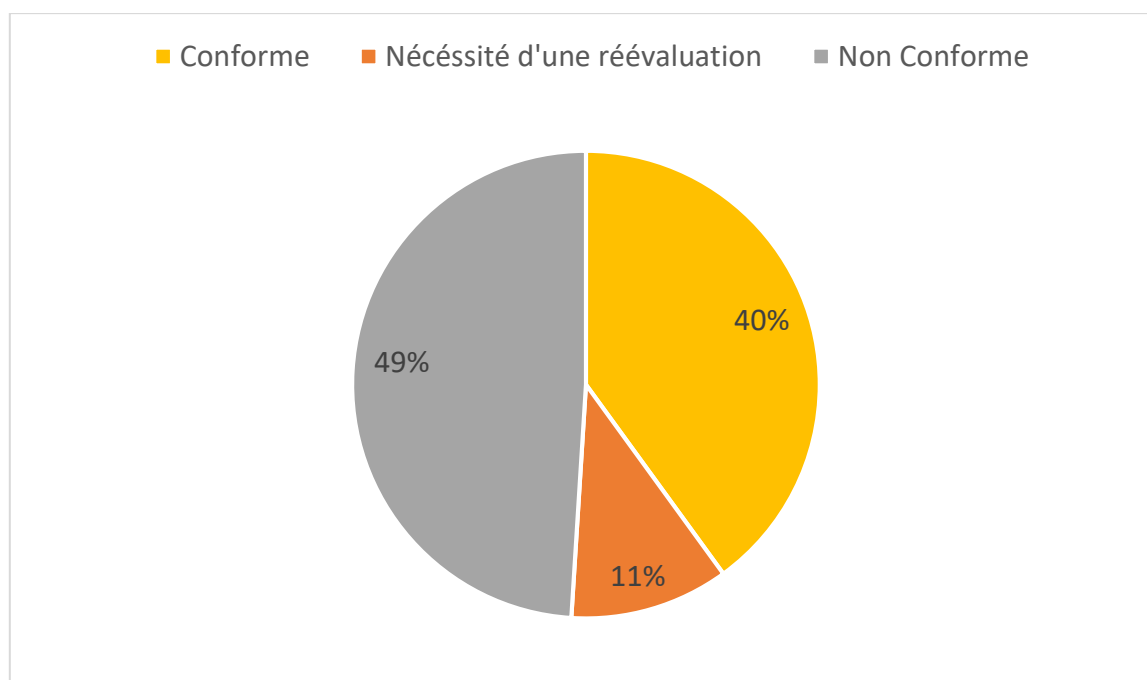


Figure 3 : résultats de la conformité des 70 prescriptions

Une catégorie « nécessité d'une réévaluation » a été ajoutée. Cette catégorie regroupe les prescriptions qui ne sont pas conformes ni non conformes, mais pour lesquelles il manque des informations. La plupart concerne les instaurations de traitements en prévention des lésions dues aux AINS pour lesquels nous n'avons pas d'indication sur la présence ou non de facteurs de risques justifiant cette co-prescription. Une partie des cas de cette catégorie sont des traitements au long cours des IPP qui ne sont pas recommandées mais peuvent être nécessaires dans certaines situations (traitement au long cours à haute dose par exemple). Il serait utile de vérifier pour ces cas, que le traitement est prolongé depuis des années pour une raison certaine et non pas par renouvellement automatique des ordonnances.

La plus grande raison de non-conformité des ordonnances est l'indication puisque 80% des patients dont la prescription est non-conforme prennent un IPP pour une indication hors AMM. Vient ensuite la posologie non conforme et pour seulement 3% des prescriptions une durée de traitement non conforme car trop prolongée (figure 4).

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

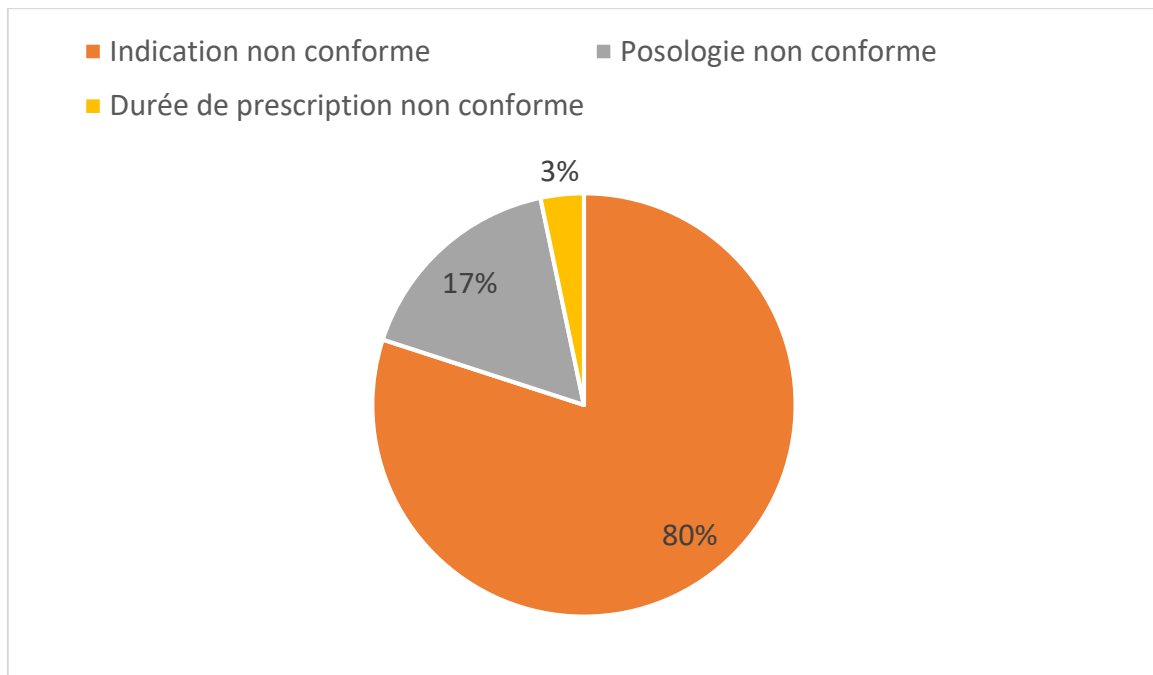


Figure 4 : répartition des non-conformités par critère sur les 42 prescriptions non conformes

La conformité a été évaluée en fonction de la durée de prescription (figure 5). Cette analyse permet d'avoir un aperçu plus global. On peut voir que pour les primo-délivrances, 76% des prescriptions ne sont pas conformes pour seulement 17% dans les prescriptions durant depuis plus de sept ans. Cependant, pour les prescriptions de plus de 7 ans, 33% nécessiteraient une réévaluation.

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

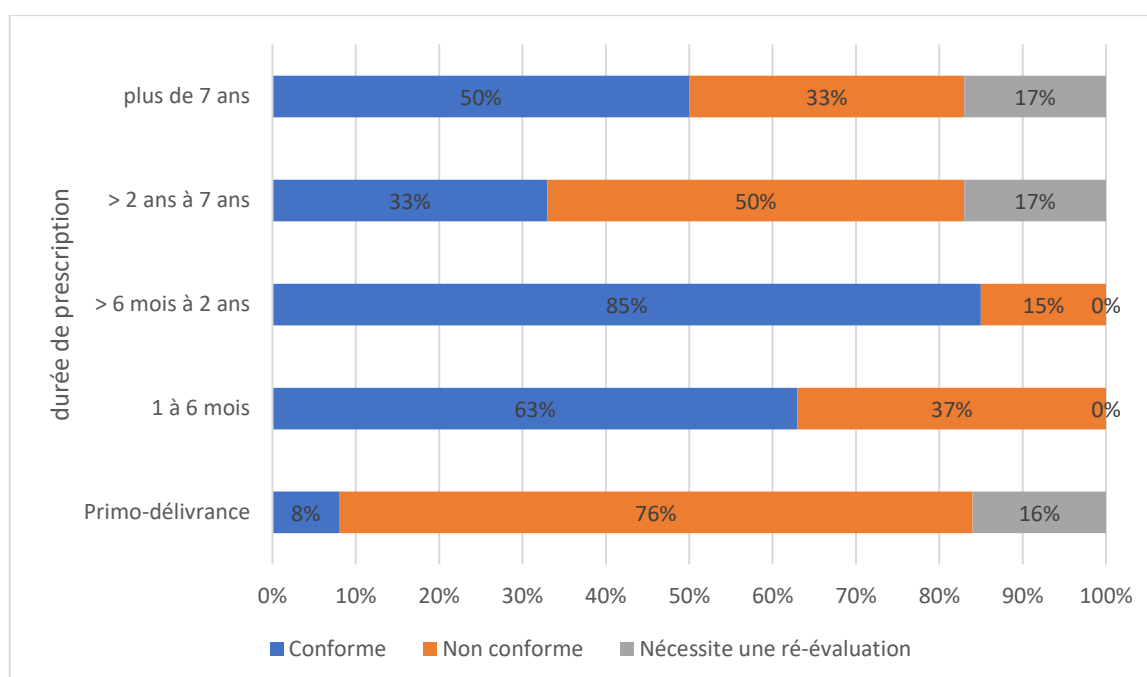


Figure 5: répartition de la conformité en fonction de la durée de prescriptions sur les 70 prescriptions

2.5. Les facteurs influant sur la conformité

Des tests statistiques ont été réalisés dans le but d'analyser la dépendance ou non de la conformité aux facteurs suivants : la nature de l'IPP, l'indication et l'ancienneté de la prescription (tableau 6).

Pour cette analyse, le groupe « nécessite une réévaluation » a été écarté.

Tableau 6 : Comparaison des groupes conforme et non-conforme en fonction de la date d'instauration, l'indication et la nature de l'IPP

| | Pourcentage de prescriptions conformes (nombre) | Pourcentage de prescriptions non conformes (nombre) | Test khi ² de Person |
|---------------------|---|---|---------------------------------|
| Date d'instauration | | | p-value |
| Primo-délivrance | 3% (2) | 30% (19) | 0.00033 |
| 1 à 6 mois | 8% (5) | 5% (3) | |
| >6 mois à 2 ans | 17% (11) | 3% (2) | |

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

| | | | |
|------------------------|----------|----------|---------|
| >2 ans à 7 ans | 6% (4) | 9% (6) | |
| Plus de 7 ans | 13% (8) | 6% (4) | |
| <i>Indication</i> | | | p-value |
| RGO | 59% (22) | 0% (0) | 1.7e-05 |
| AINS | 11% (4) | 24% (9) | |
| Récidive RGO | 6% (2) | (0) | |
| <i>Nature de l'IPP</i> | | | p-value |
| Esoméprazole | 24% (15) | 26% (16) | 0.78 |
| Oméprazole | 10% (6) | 12% (7) | |
| Pantoprazole | 6% (4) | 8% (5) | |
| Lansoprazole | 5% (3) | 6% (4) | |
| Rabéprazole | 0% (0) | 3% (2) | |

Grâce à cette analyse statistique, il est mis en évidence qu'il existe une différence significative ($p < 0,05$) de la conformité :

- En fonction de l'indication de l'IPP lors de la prescription. En effet, on retrouve plus fréquemment une non-conformité lorsque les IPP sont prescrit en prévention des lésions induites par les AINS.
- En fonction de l'ancienneté de l'instauration du traitement par IPP. La part de non-conformité dans les primo-prescription est plus importante alors que la part de conformité est plus importante quand les IPP sont prescrits depuis six mois à deux ans.

Par ailleurs, il n'y a aucune différence significative ($p > 0,05$) dans la comparaison de la conformité en fonction de la nature de l'IPP.

3. Objectifs secondaires

3.1. Persistance des symptômes

Une des questions posées dans le questionnaire au patient était « avez-vous toujours des symptômes ? ». Sur la totalité des patients, 15 soit 21,4% ont répondu avoir des symptômes persistants malgré la prise régulière du traitement. A noter que sur les 70 patients, 21 était en instauration de traitement donc la question n'était pas applicable.

Parmi les 15 patients de l'étude, 7 ont une demi-dose. Les recommandations indiquent que le traitement peut être augmenté à une pleine dose si le traitement par demi-dose entraîne une persistance des symptômes. Ces patients nécessiteraient donc une réévaluation de leur traitement.

En résumé, 31% des patients ayant un traitement de plus d'un mois rapportent une persistance des symptômes avec le traitement par IPP.

3.2. Compliance du patient

Deux questions du questionnaire ont été posées afin d'évaluer la compliance du patient pour son traitement. Il est essentiel d'estimer l'adhésion du patient puisqu'elle définit l'observance et donc la réussite du traitement (figure 5) (figure 6).

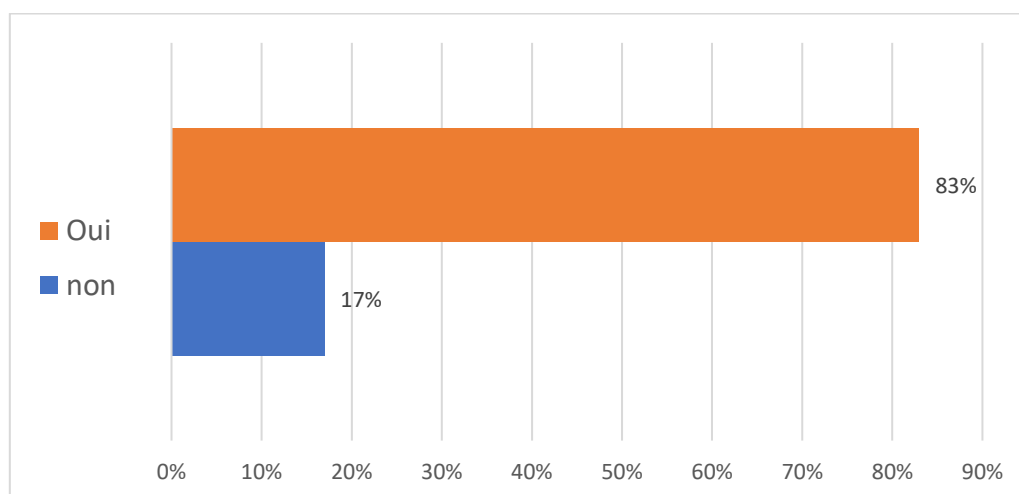


Figure 6 : Réponse des patients à la question "La prescription est-elle justifiée selon vous ?" pour les 70 questionnaires

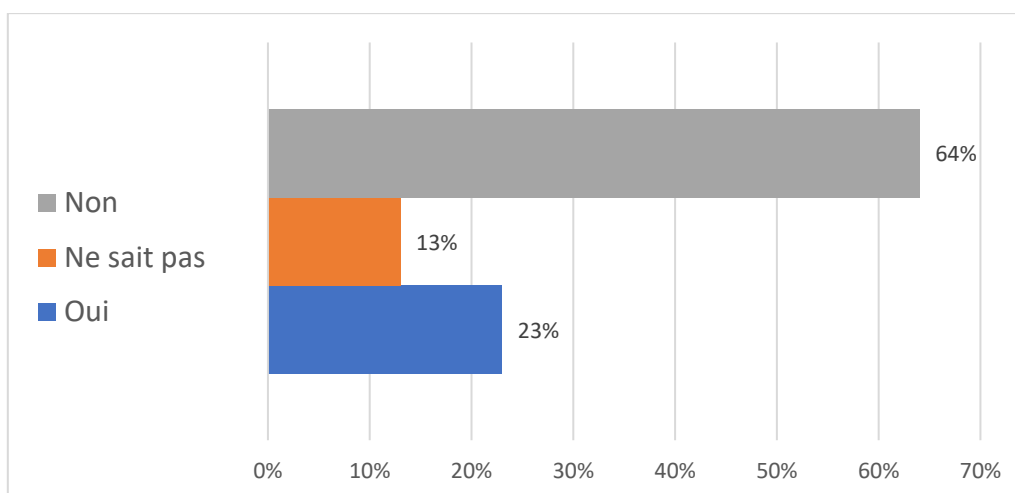


Figure 7 : réponse des patients à la question "Seriez-vous prêt à arrêter ce traitement ?" pour les 70 questionnaires

Grace à ces deux questions, on découvre que 12 patients pensent que la prescription n'est pas justifiée et 16 patients seraient prêts à arrêter leur traitement.

Parmi ces patients, 10 ont évoqué la non-justification de prescription et la possibilité d'un arrêt de traitement. Il y a donc 14% des patients qui n'adhèrent pas à leur traitement.

Il est également intéressant de souligner que 6 de ces patients ne savaient pas très bien pour quelle indication l'IPP était prescrit.

Certains patients ont évoqué avoir essayé d'arrêter leur traitement auparavant sans consultation du médecin. Cette tentative s'est soldée par un échec, ils ont fait face à un rebond d'acidité qui les a poussé à poursuivre leur traitement.

3.3. Utilisation des IPP en hors prescription

9 patients sur 70 soit 12,9% ont eu recours à l'utilisation d'un IPP hors prescription.

La moitié de ces patients avait déjà un traitement par IPP. Deux d'entre eux prennent des IPP sans ordonnance car le dosage prescrit n'est pas suffisant pour soulager leurs symptômes. Pour les 3 autres patients, il leur est déjà arrivé de prendre des IPP en vente libre en attendant le renouvellement de leur prescription par le médecin.

Les 4 patients restants ont utilisé des IPP hors prescription avant d'avoir un traitement sur prescription. Parmi eux, trois ont des prescriptions hors AMM.

Discussion

Il est maintenant important d'avoir un esprit critique, de comparer ces résultats aux données présentes dans la littérature afin de mettre en évidence les points forts et les limites de ce travail.

1. Discussion des principaux résultats

1.1. Nature des traitements

L'étude observationnelle de l'ANSM montre qu'en 2015, la part des délivrances était de 37,4% pour l'oméprazole, 33,4% pour l'ésooméprazole, 16,5% pour le pantoprazole, 8,2% pour le lansoprazole et 4,5% pour le rabéprazole. Les chiffres ne coïncident donc pas même s'ils respectent une infériorité de prescription pour le pantoprazole, lansoprazole et le rabéprazole (11).

L'ésooméprazole représente la moitié des prescriptions dans notre étude. En effet toutes les ordonnances provenant de l'hôpital sont des ordonnances « types » qui contiennent de l'ésooméprazole ce qui a déséquilibré les résultats.

Il est judicieux de se demander s'il y a une supériorité d'efficacité d'un IPP selon les indications.

La HAS a réalisé en 2009 une analyse critique de la littérature portant sur 25 études. Il en ressort qu'aucun IPP ne montre de supériorité par rapport à un autre dans les indications suivantes : traitement symptomatique du RGO, éradication d'*H. pylori*, ulcère duodéal évolutif, ulcère gastrique évolutif, traitement d'entretien de l'ulcère duodéal, traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS, prévention chez les sujets à risque des lésions gastro-duodénales dues aux AINS.

Cependant, l'étude a montré que, pour l'œsophagite par RGO, l'ésooméprazole 40 mg semble plus efficace que l'ésooméprazole 20 mg, le lansoprazole 30mg et le pantoprazole 40 mg. Les résultats sont à relativiser puisque la dose d'ésooméprazole utilisée à 40mg a été comparée à l'oméprazole 20mg alors que l'AMM stipule que le dosage peut être augmenté à 40mg par jour en cas d'œsophagite sévère.

De plus, cette étude porte sur des critères endoscopiques, peu utilisés en pratique clinique, puisque l'œsophagite par RGO est le plus souvent traitée à l'aveugle.

Pour la prévention des récurrences du RGO avec œsophagite à six mois, l'ésoméprazole 20 mg par jour est apparu plus efficace que le lansoprazole 15 mg par jour (31).

Il convient également d'avoir une notion des dépenses de santé afin d'utiliser l'IPP le plus efficace pour une indication donnée au plus faible coût.

1.2. Caractéristiques de la durée de prise prescrite

L'étude a révélé que 11% des patients prenaient leur traitement depuis un à six mois ce qui apparaît faible vu les recommandations françaises qui conseillent un traitement curatif de quatre à huit semaines en moyenne.

En comparaison aux résultats de l'ANSM, seulement 4% des utilisateurs avaient une durée de traitement dépassant six mois. Lorsque le délai d'interruption de traitement était défini à 60 jours, la proportion d'utilisateur au long cours augmentait à 6,4% de la population. Ces résultats sont largement inférieurs à ceux obtenus dans notre étude (11).

Une analyse réalisée en médecine interne a montré que pour 51% des patients la durée de prescription des IPP était supérieure à un an (32). Dans notre étude, cette valeur est de 41%.

Ceci pose question puisque de nombreux textes dans la littérature scientifique montrent que les effets indésirables des IPP surviennent au long cours. En effet, la balance bénéfices-risques des traitements chroniques d'entretien ou à visée préventive des inhibiteurs de la pompe à protons semble être largement défavorable.

Une bascule vers un traitement « à la demande » peut être une réponse aux traitements de longue durée. Une étude de 2006 (33) montre le bénéfice d'un traitement « à la demande » des IPP pour des patients à symptomatologie légère (symptômes d'intensité modérée avec prédominance diurne et faible retentissement sur la qualité de vie) et confirmée à l'endoscopie. Les gastroentérologues mettent en avant la simplicité d'utilisation, la compréhension et la préférence des patients vis-à-vis de ce mode de traitement, ainsi que le coût de ce dernier.

1.3. Conformité des indications

Les recommandations de l'AFFSAPS (34) pour la bonne pratique des IPP indiquent que la prescription des IPP doit être justifiée par une endoscopie préalable à la mise en place du traitement dans deux cas :

- Le reflux gastro-œsophagien typique au moins hebdomadaire chez un patient de moins de 60 ans sans signe d'alarme (amaigrissement, dysphagie, hémorragies digestives, anémie) ;
- En prévention des lésions induites par les AINS chez des malades de plus de 65 ans ou ayant des facteurs de risques (nommés précédemment).

La Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) et la HAS quant à elles recommandent la réalisation d'une endoscopie digestive haute systématique avant la mise en place d'un traitement IPP chez tous les patients ayant plus de 50 ans pour la prise en charge du RGO et chez tous les patients âgés de plus de 45 ans pour la prise en charge de l'ulcère gastro-duodéal (28).

Parmi les patients recevant un IPP pour un traitement symptomatique du RGO, il est important de préciser que seulement quatre personnes ont été diagnostiquées par fibroscopie.

Pour le reste des patients, l'étude manque de données puisque cette variable n'était pas renseignée dans le questionnaire.

Concernant la prise d'IPP dans la prévention et le traitement des lésions dues aux AINS, celle-ci est, pour rappel, recommandée uniquement dans les cas suivants :

- Patient de plus de 65 ans
- Patient ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal
- Patient traité par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde à usage systémique (31).

Dans notre étude, 30% des patients reçoivent un IPP pour cette indication. Nous n'avons pas d'informations sur la présence ou non de facteurs de risques justifiant la prescription.

Dans l'étude réalisée par l'ANSM, plus de la moitié des patients ont reçu un IPP en prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS. Or 80 % des patients ne

présentaient les facteurs de risques ci-dessus justifiant l'utilisation d'un IPP en association avec un AINS (11).

Selon l'ANSM, la prescription d'IPP dans le traitement de dyspepsie fonctionnelle n'est actuellement pas justifiée.

L'AMM des IPP ne stipule en aucun cas leur utilisation pour le soulagement des manifestations extradigestives isolées pouvant être liées à un RGO (pouvant se manifester par des symptômes ORL, une toux chronique, un asthme ou des douleurs thoraciques qui ne sont pas d'origine cardiaque) (11).

L'utilisation des IPP dans la prévention des lésions gastroduodénales dues aux thérapies potentiellement gastro toxiques suivantes est courante mais ne fait pas partie des indications décrites dans le cadre de l'AMM :

- Antiagrégant plaquettaire (incluant l'aspirine à faible dose), double anti-agrégation par aspirine et clopidogrel, anticoagulant
- Corticoïdes à usage systémique
- Traitements spécifiques des cancers

L'AFSSAPS stipule qu'en revanche, « chez des patients ayant eu une hémorragie digestive lors d'un traitement par aspirine faible dose et devant le poursuivre, il est recommandé d'associer systématiquement un IPP, après avoir recherché, et traité si nécessaire, une infection par *Helicobacter pylori* » (28).

Il est compliqué de conclure sur la totalité des conformités de prescription étant donné le manque d'informations. Il aurait été plus facile de conclure si nous avions ajouté dans le questionnaire des questions portant sur la pose du diagnostic (avec ou sans fibroscopie préalable) et la présence ou non de facteurs de risques (âge, antécédents, traitements associés).

Concernant les posologies, pour les traitements de prévention des lésions dues aux AINS, 14 posologies sont conformes, 7 posologies sur 21 ne sont pas conformes.

Dans cette indication, la HAS précise que quand il n'y a pas de bénéfice clinique pour la prescription d'IPP pleine dose, il doit être prescrit un IPP à demi-dose (sauf l'oméprazole pleine dose) pour une durée la plus courte possible (31).

Sur 21 patients, 5 ont une prescription d'un IPP pleine dose ce n'est donc pas conforme. De plus, toutes ces prescriptions sont des instaurations de traitement qui doivent se faire à la dose la plus faible possible.

Une prescription contient du rabéprazole qui n'a pas l'AMM dans cette indication (11,29).

Une prescription contient du pantoprazole 20 mg à une posologie de 2 par jour en instauration de traitement ce qui n'est pas mentionné dans les recommandations mais peut être réalisé en pratique lorsque le reflux est réfractaire à une posologie d'une dose par jour (30).

A propos de la conformité de la durée de traitement, la HAS recommande un arrêt du traitement pour la prévention des lésions dues aux AINS en même temps que le traitement par AINS. Sur les huit prescriptions d'IPP pour le traitement ou la prévention des lésions dues aux AINS qui ne sont pas des instaurations de traitement, seulement la moitié des patients affirment ne pas prendre l'IPP quand ils ne prennent pas d'AINS.

La question de la durée de prescription est complexe à traiter puisqu'il manque des informations. Les traitements au long cours ne sont pas recommandés mais sont parfois nécessaires si les symptômes ne peuvent être soulagés par d'autres traitements. De nombreux questionnaires ont été classés comme conformes, même si la durée de prescription dépassait 2 ans, par manque d'informations sur les critères nécessitant un prolongement du traitement.

En conclusion, l'évaluation de la conformité de la prescription montre que 28 prescriptions sur 70, soit 40% de ces dernières, sont conformes.

En comparaison, une étude grenobloise réalisée sur le mois de mars 2004 montrent que 22,8% des prescriptions d'IPP étaient des instaurations de traitement, 85,9% d'entre elles provenaient de médecins généralistes. Parmi l'échantillon sélectionné, les motifs de prescriptions étaient pour 56,1% l'association à d'autres médicaments, le reflux gastro-œsophagien pour 29,4% et la dyspepsie pour 11,4%. Le taux de non-conformité était de 46,3% (35).

En 2004, une étude montre 40% des prescriptions d'IPP dans un service de médecine interne sont non conformes aux recommandations d'utilisation pour les 70-79 ans. Cette

proportion augmente à 46% pour les patients entre 80 et 89 ans et 72% chez les patients ayant plus de 90 ans (32).

Une étude au CHU de Rouen met également en évidence une sur-prescription des IPP et conclut sur la nécessité d'une amélioration de la bonne prescription des IPP (36).

Enfin, l'étude observationnelle réalisée par l'ANSM en 2018 à partir des données du Système national des données de santé (SNDS) relève le même constat.

Pour éviter la sur-prescription des IPP, de nombreux outils ont été créés afin d'accompagner la prescription. L'observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques (OMÉDIT) a par exemple réalisé une fiche de bonne pratique et bon usage des IPP *per os* chez la personne âgée décrivant (Annexe 3) (37) :

- Les indications recommandées des IPP et les doses quotidiennes ;
- Les Bonnes pratiques de prescription des IPP ;
- Les bonnes pratiques de dé-prescription des IPP ;
- La non-indication des IPP chez la personne âgée.

1.4. Persistance des symptômes

Une étude réalisée par le Centre de Santé Mentale Angevin (CESAME) concorde avec nos résultats puisqu'elle montre que 35% des patients ne ressentent pas de diminution des symptômes avec la prise du traitement (38).

Le traitement par IPP est très efficace, cependant près de 30% des patients restent symptomatiques malgré un traitement bien conduit, c'est le reflux réfractaire. Il convient dans ce cas de faire de plus amples examens (notamment une endoscopie œso-gastro-duodénale), de vérifier la compliance du traitement ainsi que d'optimiser le traitement médical (30) avec, par exemple, les mesures suivantes :

- Prendre l'IPP 30 minutes avant le repas (la prise à jeun est recommandée car la nourriture active une grande proportion de pompes et les IPP ne peuvent inactiver que les pompes à protons qui sécrètent de manière active (39)) ;
- Changer la posologie à 2 prises par jour plutôt qu'une (30 minutes avant le déjeuner et le souper (39)) ;
- Changer l'IPP ;
- Associer l'IPP à des alginates ou un antihistaminique de type 2.

1.5. Compliance du patient

Selon l'étude, 14% des patients n'adhèrent pas à leur traitement et 6 ne connaissent pas l'indication de celui-ci.

Plusieurs études réalisées en médecine générale (40,41) montrent que la connaissance du traitement et l'observance sont liées. Une bonne connaissance du traitement entraîne une meilleure observance.

Certains patients ont évoqué avoir essayé d'arrêter leur traitement et ont fait face à un rebond d'acidité qui les a poussés à reprendre ce traitement.

L'effet rebond des IPP a été démontré dans plusieurs études (13). Un essai randomisé en double aveugle contrôlé par placebo avec 120 volontaires sains a été mené en 2009 (42). Les participants ont été randomisés pour 12 semaines de placebo ou 8 semaines d'ésoméprazole à 40 mg par jour suivies de 4 semaines avec le placebo. Après le retrait du traitement par IPP chez les volontaires sains, 44% présentent des symptômes d'un effet rebond contre 10% dans le groupe témoin. Cette étude faite chez des patients qui n'ont aucun symptôme montre que l'acidité est supérieure après l'arrêt du traitement. Cette hyperacidité entraîne des douleurs poussant les patients à poursuivre le traitement. Cette situation conduit à une prise chronique, exposant à des effets indésirables parfois graves et à une dépendance physique au traitement.

C'est pourquoi tout arrêt de traitement doit être fait en accord avec le prescripteur, expliqué au patient et instauré progressivement. Dans la revue « Canadian Family Physician », une équipe formée de 5 professionnels de la santé ; un médecin de famille, trois pharmaciens et un gastro-entérologue ont créé un algorithme de dé-prescription des inhibiteurs de la pompe à proton. Grâce à la vérification de l'indication et le suivi des symptômes, l'algorithme permet de savoir s'il faut poursuivre le traitement, diminuer ou arrêter le traitement (Annexe 4) (43).

1.6. Utilisation des IPP en hors prescription

Il est primordial lors d'une demande spontanée d'un IPP au comptoir de s'assurer de la bonne connaissance du patient du traitement, de son indication et de sa posologie pour ne pas entraîner un mésusage. En effet, on a pu remarquer avec l'étude que des patients ayant un IPP prescrit complètent leur traitement par un IPP en vente libre. Ceci ne devrait

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

pas arriver si toute demande au comptoir était accompagnée de conseils afin de limiter la surconsommation sans un avis médical préalable.

2. Points forts de l'étude

Cette étude a permis d'avoir une idée des conditions de prescriptions des IPP. L'étude a apporté des données provenant directement des réponses des patients aux questionnaires. Ceci permet d'avoir un point de vue différent des études déjà existantes sur le sujet qui se basent sur les données de prescriptions et ne s'adressent pas directement aux patients. Le questionnaire permet une vision non seulement sur le traitement mais également sur la connaissance et l'adéquation du patient pour sa prise en charge médicamenteuse.

Le questionnaire a été rempli par les pharmaciens ou les préparateurs en posant les questions aux patients directement au comptoir. Ce choix a été fait dans le but d'amener le questionnaire comme une discussion afin d'ouvrir le dialogue avec le patient.

Les résultats sont globalement en accord avec les données retrouvées dans la littérature grâce à un échantillon de 70 questionnaires.

Une durée d'étude d'un mois a permis un tour d'horizon de l'activité de l'officine en évitant les doublons engendrés par les renouvellements d'ordonnances. Ces résultats étant facilement extrapolables à l'année.

La pharmacie de l'Université du Mans est une pharmacie de taille moyenne, se plaçant entre un quartier résidentiel et le centre hospitalier. L'étude a pu bénéficier d'un large panel de prescripteurs (médecins généralistes, médecins spécialistes, médecins hospitaliers) ainsi qu'une diversité de patients.

Cette étude permet un questionnement sur les pratiques et peut permettre un redoublement des vigilances lors de la prescription par les médecins comme lors de la dispensation des IPP par les pharmaciens.

3. Limites et biais de l'étude

La principale limite de cette étude a été le manque d'informations. En effet le questionnaire a été fait pour être facilement réalisable au comptoir et surtout pour être

rapide afin de déranger le moins possible les patients. Seulement, avec le recul, il aurait fallu des informations supplémentaires pour aboutir à des résultats plus fiables.

Le questionnaire aurait pu comporter des questionnements sur facteurs de risque (âge, antécédant(s), traitement(s) associé(s)...) notamment pour pouvoir conclure sur les conformités d'indication des traitements.

L'étude ne propose pas de visibilité sur toutes les indications possibles des IPP (pas d'ulcère de syndrome Zollinger-Ellison par exemple) ce qui n'est donc pas représentatif de la population.

7 prescriptions sur 70 soit 10% sont des prescriptions standard de sortie de chirurgie orthopédique de la clinique du Pré ce qui a pu fausser les statistiques. Ce sont des prescriptions comportant systématiquement de l'Inexium® 40mg (ésoméprazole) pendant 8 jours (Annexe 2). Nous avons retrouvé cette prescription identique à plusieurs reprises ce qui pose question sur la vérification des facteurs de risques. Néanmoins, les facteurs de risques n'étant pas renseigné dans le questionnaire, nous ne pouvons pas conclure à la non-conformité de la prescription.

Il aurait été intéressant de savoir si l'IPP était prescrit en première intention ou si d'autres traitements ont été expérimenté au préalable. La connaissance de prescription de traitements associés aux IPP pouvant renforcer la thérapeutique (comme des antiacides par exemple) aurait également permis d'enrichir l'étude.

Finalement, la volonté de faire un questionnaire avec l'avis des patients a engendré un manque de données et d'objectivité même s'il apporte un autre point de vue que les études déjà existantes dans la littérature.

Conclusion

Le marché des IPP est colossal en France, une personne sur quatre a reçu au moins une délivrance d'IPP en 2015. Cette utilisation, parfois banalisée, ne semble pas toujours correspondre aux recommandations françaises. Notre étude a permis de mettre en évidence que 60% des prescriptions ne respectent pas les recommandations françaises : le traitement est souvent initié dans une indication de prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS sans présence de facteurs de risques identifiables.

Bien que les IPP bénéficient d'une sécurité d'emploi, ce sont des molécules qui peuvent avoir des interactions avec de nombreux médicaments et des effets indésirables pouvant être graves et pourtant méconnus, les IPP étant de surcroît plus souvent prescrit chez des patients polymédicamentés.

Le rôle du pharmacien est capital dans la dispensation des IPP avec ou sans ordonnance. Il est important de ne pas sous-estimer les douleurs gastriques au comptoir, qui peuvent être un vrai handicap dans la vie des patients, et d'accompagner vers la bonne prise en charge.

Une étude de 2016 effectuée dans un service de gériatrie montre une prescription non conforme chez 40% des patients (44). Cette étude montre également l'importance de l'éducation à la bonne utilisation des IPP.

Lors de la délivrance, le pharmacien doit se poser les bonnes questions (1) : l'âge du patient, la présence de symptômes typiques (pyrosis, régurgitations acides) et la fréquence de celles-ci, la présence de symptômes atypiques (manifestations extra-digestives), la présence de symptômes d'alarmes (anémie, amaigrissement, dysphagie, présence de sang...), la prise d'autres médicaments... Ces questions vont permettre d'adapter au mieux la prise en charge. En fonction des réponses, le pharmacien pourra orienter vers la prise d'alginate, d'anti-acide ou d'anti-H2 par exemple si les symptômes sont ponctuels.

Le pharmacien peut accompagner la délivrance par des conseils, par exemple (1) :

- Une perte de poids peut aider à soulager les symptômes puisque l'obésité crée une hyperpression abdominale potentialisé le RGO ;
- Il est important de prendre le temps de manger lentement, en position assise, d'alléger le repas du soir et de boire en dehors des repas. Certains aliments

(chocolat, poireaux, navets, choux, poivrons, oignons, crudités, pain frais, céréales complètes...) et boissons (café, thé, alcool, boissons gazeuses) sont à éviter ;

- Le tabac est fortement déconseillé ;
- Il faut éviter de s'allonger immédiatement après avoir mangé. Une marche après le repas contribue à améliorer la digestion et donc lutte contre le RGO ;
- Le port de vêtements trop serrés (ceintures, pantalons ou tout autre accessoire susceptible de comprimer l'abdomen) favorise le RGO.

Le pharmacien se doit d'expliquer au patient son traitement, l'apprentissage des risques, la prévention,... Une éducation thérapeutique du patient permettra une meilleure observance. La délivrance peut s'accompagner de la remise au patient d'une fiche conseil (annexe 5).

Le pharmacien a un rôle primordial dans l'explication du rebond d'acidité lors de l'arrêt du traitement par IPP. Une prise quotidienne d'un IPP pendant plus de 4 semaines peut entraîner un rebond d'acidité acide d'environ 15 jours après l'arrêt qui peut durer, en fonction de la durée totale d'exposition, quelques jours à plusieurs semaines (45). Une décroissance de dose de l'IPP lors de l'arrêt peut être proposée et accompagnée d'un antiacide pour soulager les symptômes d'hyperacidité (26).

Il est également important de réfléchir avant toute délivrance d'IPP au comptoir en OTC, de ne pas conseiller trop vite et de plutôt favoriser un antiacide gastrique tel que le bicarbonate de sodium, le carbonate de calcium ou les sels de magnésium qui apportent un soulagement quasi immédiat. En indiquant bien sûr que la prise doit s'effectuer deux heures après la prise de tout autre médicament pour ne pas diminuer leur efficacité.

Rappelons également que les IPP ne font que traiter les symptômes et ne traitent pas la cause, ce qui pour les cas d'automédication peut être un problème : les IPP peuvent masquer des maladies sous-jacentes bien plus graves comme des lésions cancéreuses ou des ulcères évolutifs.

Cette étude met en évidence la part importante qu'occupe le non-respect des recommandations françaises dans les prescriptions d'IPP. Le Pharmacien a donc un rôle primordial dans leur dispensation.

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

Cette thèse peut également amener les pharmaciens à prendre conscience des risques liés aux IPP, déceler les abus d'utilisation et apporter une réponse concrète au comptoir : la discussion et l'explication est déterminante pour l'amélioration de la prise en charge.

Bibliographie

1. Cattiaux A. Les inhibiteurs de pompe à protons : Avancées médicales et chirurgicales [Internet] [Thèse Pharmacie]. [Lille] : Université de Lille 2 ; 2015. 100 pages.
2. Cubilie A. Caractéristiques de la prescription des inhibiteurs de la pompe à proton chez les sujets > 65 ans : enquête à l'officine [Thèse de doctorat : Pharmacie]. [Toulouse] : Université de Toulouse II ; 2016. 70 pages.
3. de Korwin J-D, Ducrotté P, Vallot T. Les nouveaux inhibiteurs de la pompe à protons, un progrès dans la prise en charge des maladies acido-peptiques ? Presse Médicale. 1 juin 2004 ; 33 (11) : 746-54.
4. Sortie de la réserve hospitalière : Eupantol Inipomp Pantoprazole [Internet]. 2006 [cité le 5 avril 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/bat_fiche_eupantol.pdf
5. Vidal. VIDAL - MEDICAMENTS CONTRE LES TROUBLES DE L'ACIDITE : Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique [Internet]. www.vidal.fr. 2020 [cité le 4 juin 2020]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/classifications/atc/c:2264/n:MEDICAMENTS%2BCONTRE%2BLES%2BTROUBLES%2BDE%2BL%2527ACIDITE/>
6. Pharmacomedicale. Inhibiteurs de la pompe à proton [Internet]. Pharmacomedicale. 2018 [cité le 5 avril 2020]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-pompe-a-proton>
7. Lewin M. Les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique : mode d'action et intérêt thérapeutique. médecine/sciences. 1995 ; 11 (1) : 62.
8. Morin N, Parent M, Gélinas V, Gauvin G, Couture I. Un inhibiteur de la pompe à protons pour tous ? Pharmactuel. décembre 2010 ; 43 (4) : 238-49.
9. ANSM. Près de 16 millions de personnes ont eu une prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en 2015 en France - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. ANSM. 2018 [cité le 12 avril 2020]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Pres-de-16-millions-de-personnes-ont-eu-une-prescription-d-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-IPP-en-2015-en-France-Point-d-Information>
10. Prescrire Rédaction. Inhibiteurs de la pompe à protons : traitements au long cours risqué. octobre 2018 ; 38 (420) : 749-51.
11. Lassale M, Dray-Spira R, Dumarcet N. utilisation des IPP - etude observationnelle (ANSM 2018).pdf [Internet]. www.ansm.sante.fr. 2018 [cité le 20 août 2020]. Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information->

Points-d-information/Pres-de-16-millions-de-personnes-ont-eu-une-prescription-d-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-IPP-en-2015-en-France-Point-d-Information

12. Lemasson H, Roulliere-Lelidec DC. La consommation médicamenteuse dans 5 pays européens : une réévaluation [Internet]. leem.org. 2007 [cité le 15 août 2020]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/914.pdf>
13. Reinberg O. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : peut-être pas si inoffensifs que cela. Rev Médicale Suisse. 9 septembre 2015 ; 11 (1665-1671) : 71.
14. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. Aliment Pharmacol Ther. septembre 2015 ; 42 (6) : 649-63.
15. Joo MK, Park J-J, Chun HJ. Proton pump inhibitor: The dual role in gastric cancer. World J Gastroenterol. 7 mai 2019 ; 25 (17) : 2058-70.
16. Abbas MK, Zaidi ARZ, Robert CA, Thiha S, Malik BH. The Safety of Long-term Daily Usage of a Proton Pump Inhibitor: A Literature Review. Cureus. 9 avril 2019 ; 11 (9) : 1-11.
17. Mortensen SJ, Mohamadi A, Wright CL, Chan JJ, Weaver MJ, von Keudell A, et al. Medications as a Risk Factor for Fragility Hip Fractures: A Systematic Review and Meta-analysis. Calcif Tissue Int. 7 avril 2020 ; 107 (1) : 1-9.
18. Park J-H, Song Y-M, Jung J-H, Han K. Comparative analysis of the risk of osteoporotic fractures with proton pump inhibitor use and histamine-2 receptor antagonist therapy in elderly women: A nationwide population-based nested case-control study. Bone. 29 février 2020 ; 135 : 115306.
19. 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.
20. Paquot F, Krzesinski J-M. Inhibiteurs de la pompe à protons et risque d'insuffisance rénale [Internet]. Revue Médicale Suisse. Switzerland; 2017 [cité le 23 avril 2020]. Disponible sur : <https://orbi.uliege.be/handle/2268/214388>
21. de Torrenté A. Inhibiteurs de la pompe à protons : menace pour le rein? Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum. 28 juin 2016 ; 16 (26-27) : 553.
22. Vidal. La prise d'IPP associée à une augmentation du risque d'insuffisance rénale chronique [Internet]. VIDAL. 2016 [cité le 28 mai 2020]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/19163/la_prise_d_ipp_associee_a_une_augmentation_du_risque_d_insuffisance_renale_chronique/
23. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med. février 2016 ; 176 (2) : 238-46.

24. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail.* août 2015 ; 37 (7) : 1237-41.
25. Linder L, Tamboue C, Clements JN. Drug-Induced Vitamin B12 Deficiency: A Focus on Proton Pump Inhibitors and Histamine-2 Antagonists. *J Pharm Pract.* 1 décembre 2017 ; 30 (6) : 639-42.
26. Macaigne G. Effets secondaires des IPP au long cours [Internet]. Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie. 2018 [cité le 28 mai 2020]. Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/effets-secondaires-des-ipp-au-long-cours/>
27. HAS (Haute Autorité de Santé). Bon usage du médicament : Les inhibiteurs de la pompe à proton chez l'adulte [Internet]. 2009 [cité 16 avril 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf
28. Frank Zerbib. SNFGE Conseil de pratique : Prise en charge du reflux gastro-oesophagien. [Internet]. Janvier 2028 [cité le 16 avril 2020]. Disponible sur : https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:kDF_xe801tUJ:https://www.snfge.org/download/file/fid/3006+&cd=6&hl=fr&ct=clnk&gl=fr.
29. Ministère des solidarités et de la santé. Résumé des caractéristiques du produit - RABEPRAZOLE TEVA 10 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. Base de données publique des médicaments. 2020 [cité le 9 mai 2020]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61805185&typedoc=R#RcpIndicTherap>
30. Roman S. Reflux réfractaire [Internet]. FMC-HGE. 2016 [cité le 21 mai 2020]. Disponible sur : https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/reflux-refractaire/
31. Commission de la transparence : médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation [Internet]. HAS (Haute Autorité de Santé). 2009 [cité le 3 mai 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf
32. Marie I, Moutot A, Tharrasse A, Hellot M-F, Robaday S, Hervé F, et al. Adéquation aux recommandations des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons dans un service de médecine interne. *Rev Médecine Interne.* 1 février 2007 ; 28 (2) : 86-93.
33. Vallot T, Bolze JL, Jeanson E, Terpereau A. Reflux gastro-œsophagien : les facteurs déterminants du recours à un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) "à la demande".

- L'étude APOGEE. Supplément À Lett Hépatogastroentérologie. février 2006 ; 4 (1) : 21-6.
34. AFFSAPS. Recommandations de bonne pratique : Les antisécrotoires gastriques chez l'adulte [Internet]. AFFSAPS Recommandations de bonne pratique. 2007 [cité le 27 septembre 2020]. Disponible sur : http://pharmacie.colson.free.fr/Files/antisecretoire_gastrique.pdf
 35. Levy-Neumand O, Carniaux F, Bonaz B, Durand A, Roblin X. Proton pump inhibitors in general medicine. Comparison of routine practices with marketing authorization indications. Gastroentérologie Clin Biol. 1 janvier 2007 ; 31 (1) : 78-83.
 36. Delbende EC. Qualité des prescriptions médicamenteuses chez 483 sujets âgés hospitalisés au CHU de Rouen dans la perspective de la certification HAS [Thèse de doctorat : Pharmacie]. [Rouen] : Université de Rouen; 2017. 117 pages.
 37. OMÉDIT. Les IPP per os chez la personne âgée [Internet]. OMÉDIT. 2017 [cité le 23 juillet 2020]. Disponible sur : http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/7118.pdf
 38. Marie-Chantal B, Béatrice R, Sophie A-B. Inhibiteurs de pompe à protons : Le patient connaît-il son traitement? Existe-il une dépendance? [Internet]. Inhibiteurs de pompe à protons : Le patient connaît-il son traitement? Existe-il une dépendance? 2017 [cité le 15 août 2020]. Disponible sur : <http://services.y-congress.com/congress/Medias/2017/HOPIPHARM2017/407/pdf/poster.pdf>
 39. Guérin M-J. Quel est le moment optimal pour administrer les IPP?. Pharmactuel, janvier 2003 ; 36 (1) : 48-9.
 40. Bizouard F, Jungers C. Évaluation de la connaissance des indications des traitements chroniques en médecine générale et de la relation médecin malade : impact sur l'observance. [Thèse de doctorat : Médecine]. [Grenoble] : Université de Grenoble ; 2014. 56 pages.
 41. Anandamanoharan J. Observance et médecine générale : peut-on dépister les problèmes d'observance chez les patients atteints de pathologies chroniques? [Internet] [Thèse de doctorat : Médecine]. [Versailles] : Université de Versailles ; 2012. 104 pages.
 42. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. Gastroenterology. juillet 2009 ; 137 (1) : 80-7, 87.e1.
 43. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Can Fam Physician. mai 2017 ; 63 (5) : e253-65.

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

44. Thorel J, McCambridge C, Piau A, Secher M, Magre É, Montastruc J-L, et al. Les inhibiteurs de pompe à protons : vraie indication ou prescription banalisée ? Therapies. 1 décembre 2016 ; 71 (6) : 589-93.
45. Rochoy M, Dubois S, Glantenet R, Gautier S, Lambert M. Le rebond d'acidité gastrique après arrêt d'un inhibiteur de la pompe à protons : revue narrative de littérature. Therapies. 1 mai 2018 ; 73 (3) : 237-46.

Annexes

Annexe 1 : questionnaire de l'étude

Questionnaires sur la prescription des inhibiteurs de la pompe à proton

En vue de l'élaboration d'une thèse

Inclusion : prescription d'un IPP chez un adulte

Nom de l'IPP :

Dosage :

Date d'instauration ?

Année _____

Mois _____

Ne sait plus

Indication initiale ? _____

Persistence des symptômes ? OUI NON

La prescription est-elle justifiée selon vous ? OUI NON

Fréquence d'utilisation ? Tout le temps Ponctuellement : _____

Prise d'IPP hors prescription ? OUI NON

Fréquence ? _____

Seriez-vous prêt à arrêter ce traitement ? OUI NON Ne sait pas

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

Annexe 2 : ordonnance du centre hospitalier de Le Mans

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE DU PRE
Centre Médical LAENNEC 11 avenue Laënnec 72000 Le Mans

SELARL des Docteurs L. ABANE - Ch. CATIMEL - Y. CHAMMAÏ - Th. CULOT - A. MILET

Epaule : Dr Chammaï , Culot et Milet
Hanche, genou : Dr Abane, Catimel, Chammaï et Milet
Cheville, arrière pied : Dr Chammaï
Avant pied : Dr Catimel, Chammaï
Coude : Dr Milet

DOLIPRANE :

2 comprimés, TROIS FOIS PAR JOUR SI DOULEUR
5 BOITES.

TRAMADOL 50 :

UN COMPRIME MATIN, MIDI ET SOIR
4 BOITES.



Si intolérance au TRAMADOL : prendre de l'ACUPAN : UNE AMPOULE QUATRE FOIS PAR JOUR.

TRAITEMENT POUR TROIS SEMAINES

BIPROFENID 100mg :

1 COMPRIME MATIN ET SOIR, au cours des repas.
Traitement pour 8 jours. A PRENDRE SYSTEMATIQUEMENT SI BIEN SUPPORTE

INEXIUM 40 :

1 COMPRIME LE SOIR
Traitement pour 8 jours. A PRENDRE SI PRISE DE BI PROFENID OU SOLUPRED

SOLUPRED 20 :

quatre comprimés en cas de douleurs mal calmées, à prendre en une prise, à renouveler le lendemain - Traitement pour 2 jours de suite.

TOUT CES TRAITEMENTS PEUVENT ETRE ASSOCIES A L'OXYNORM

Le mans, le vendredi 11 octobre 2019

Annexe 3 : Fiche OMÉDIT de bonne pratique et bon usage des IPP *per os* chez la personne âgée



FICHE DE BONNE PRATIQUE & BON USAGE

Commission Gériatrie

Mise à jour : Mai 2017

LES IPP *PER OS* CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

Validation Comité stratégique : Juin 2016

CONTEXTE

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

INDICATIONS RECOMMANDÉES DES IPP⁵ ET DOSES QUOTIDIENNES

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

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

• Correspondance de dose entre IPP :

| | | | |
|---|-------|-------|--|
| Pantoprazole (Eupantol®, Inipomp®, Pantozol Control®, génériques) | 20 mg | 40 mg | Dose standard* (= 1/2 dose) |
| Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Ogastoro®, génériques) | 15 mg | 30 mg | Dose forte* (= pleine dose) |
| Oméprazole (Mopral®, Zoltum®, génériques) | 10 mg | 20 mg | Spécialité ne disposant pas de l'AMM pour cette indication |
| Esoméprazole (Inexium®, génériques) | 20 mg | 40 mg | |
| Rabéprazole (Pariet®, génériques) | 10 mg | 20 mg | |

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

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

BONNES PRATIQUES DE PRESCRIPTION DES IPP

Sujets à risques = patients sous AINS de plus de 65 ans, ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal, ou traités par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde.(HAS)

Recommandations SFGG 2015 : ce qui doit **être évité ou proscrit** (rapport bénéfice-risque faible) : maintien et reconduction d'un traitement par IPP chez la personne âgée prescrit :

- sans preuve endoscopique,
- pour un ulcère gastro-duodénal documenté il y a plusieurs années,
- pour la prévention des lésions par antiagrégant plaquettaire sans facteur de risque et sans recherche d'infection à *H. pylori*.
- L'initiation d'un traitement par IPP doit respecter les recommandations de l'HAS (indication, dose et durée)⁵.
- Devant une symptomatologie de reflux gastro œsophagien (RGO) préconiser les règles hygiéno-diététiques et l'usage d'alginates (anti-reflux) avant d'initier un traitement par IPP⁶.
- Dose minimale efficace : au long cours, dans une indication bien définie, proposer une diminution de dose (dose minimale suffisante pour contrôler l'apparition des symptômes).
- La coprescription préventive d'antiagrégant plaquettaire et d'IPP **ne doit pas être systématique**.
- Ne pas renouveler systématiquement un traitement par IPP.
- Réévaluer au moins tous les 3 mois l'indication d'un traitement au long cours par IPP.
- Penser à interroger le patient ou la famille au sujet de l'automédication.
- Informer le patient sur la gestion de ce traitement et les risques au long cours⁸.
- L'information donnée au patient doit être tracée dans le dossier patient.

BONNES PRATIQUES D'ARRET (DEPRESCRIPTION) DES IPP

- En l'absence de toute recommandation officielle, lors de l'identification d'une prescription inappropriée (indication non recommandée, durée excessive), envisager un arrêt direct de l'IPP⁹.
- Au vu des risques d'effet rebond à l'arrêt du traitement^{4,6}, les précautions suivantes doivent être prises :
 - **informer le patient** sur ce risque à l'arrêt du traitement⁸ ;
 - arrêter (déprescrire) et surveiller la réapparition des symptômes ou diminuer progressivement les doses lorsqu'une antériorité d'effet rebond est retrouvée dans le dossier patient⁹ ;
 - **informer le médecin traitant** (par la lettre de liaison) en préconisant une **surveillance** de la réapparition des symptômes dans les semaines suivant l'arrêt ;
 - **préconiser une prise en charge des alternatives** des symptômes occasionnels (règles hygiéno-diététiques, alginates (anti-reflux)...))

NON INDICATION DES IPP⁵ CHEZ LA PERSONNE AGÉE

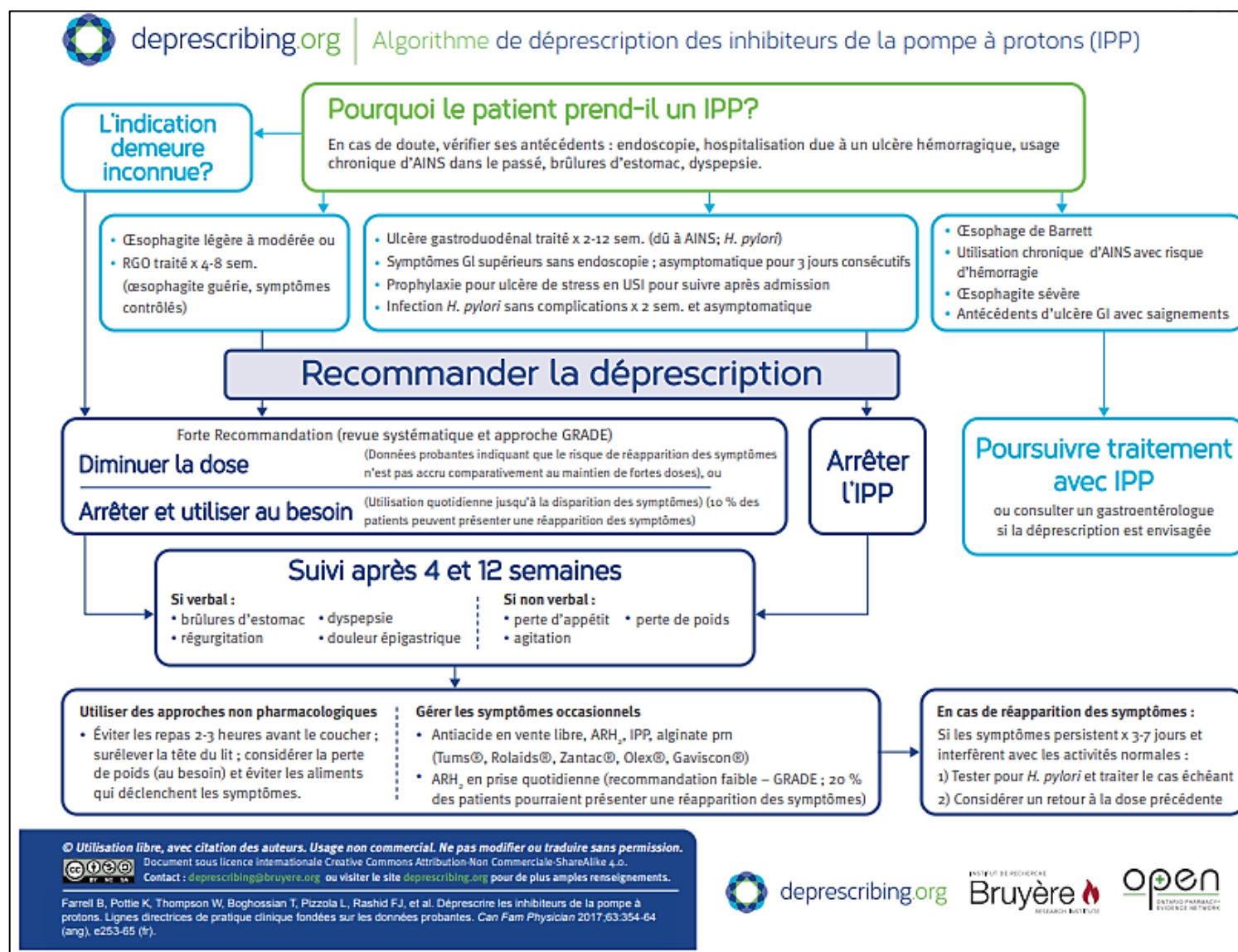
De nombreuses prescriptions d'IPP sont injustifiées, notamment dans :

- le dyspepsie fonctionnelle en l'absence de RGO associés,
- le soulagement des manifestations extradiigestives isolées sans RGO documenté (toux chronique sans étiologie, asthme),
- la prévention des saignements digestifs au cours d'un traitement par antiagrégant ou anticoagulant sans facteur de risque.

SOURCES DOCUMENTAIRES


1. A. Delcher et al, Multimorbidities and Overprescription of Proton Pump Inhibitors in Older Patients, 2015
 2. R. Nawabzad, P. Friocourt, Prescription inappropriée en gériatrie, faisabilité et utilité d'une démarche d'optimisation structure, juin 2015, La Revue de Gériatrie
 3. Overprescribing proton pump inhibitors. Is expensive and not evidence based, janvier 2008, BMJ
 4. O. Reinberg, Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : peut-être pas si inoffensifs que cela, septembre 2015, Revue Médicale Suisse
 5. HAS, Les inhibiteurs de la pompe à proton chez l'adulte, juin 2009
 6. M. Vanmeerbeek, E. Louis, Les IPP au très long cours : le problème est-il uniquement économique, 2006, Revue Médicale Liège
 7. Guide « Prescriptions Médicamenteuses Adaptées aux Personnes Agées » SFGG (Société Française de Gériatrie et Gériatologie)
 8. Des fiches d'information-patient sur l'initiation ou l'arrêt d'un IPP, sont disponibles en libre accès sur www.omedit-centre.fr
 9. B. Farell et al., Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons – lignes directrices de pratiques cliniques fondées sur les données probantes, Vol.63 : Mai 2017 – *Canadian Family Physician*
 10. Thésaurus des interactions médicamenteuses – septembre 2016 - ANSM
- Pour toute information complémentaire voir sur www.omedit-centre.fr : la présentation du Dr Eudo « Les IPP chez le sujet âgé : des médicaments pas si anodins » (15^{ème} journée plénière OMÉDIT Centre VdL du 17 novembre 2016).
- * Les termes employés ont été choisis par la Commission Gériatrie afin de favoriser la juste prescription des IPP.
- **Dose minimale efficace : au long cours, dans une indication bien définie, proposer une diminution de dose (dose minimale suffisante pour contrôler l'apparition des symptômes).

Annexe 4 : algorithme de dé-prescription des IPP



Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

Annexe 5 : Fiche patient « votre médecin vous a prescrit un médicament inhibiteur de la pompe à proton (IPP) »



FICHE PATIENT

→ COMMENT BIEN LE PRENDRE ?
→ QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES QUE VOUS POUVEZ RENCONTRER ?

COMMENT BIEN PRENDRE MON IPP ?

| Lequel ? | Pantoprazole | Lansoprazole | Oméprazole | Esoméprazole | Rabéprazole |
|-------------|---|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| ? | Eupantol® Inipomp® Pantozol Control® et génériques | Lanzor® Ogast® et génériques | Mopral® Zoltum® et génériques | Inexium® et génériques | Pariet® et génériques |
| Pour quoi ? | Diminuer l'acidité de l'estomac | | | | |
| Quand ? | Le matin, avant le repas | | | | |
| | Toujours à la même heure | | | | |
| Comment ? | Sans croquer ni écraser ni mâcher | | | | |
| | Avec un peu d'eau plate | | | | |






Ne **pas retirer** les médicaments de l'emballage à l'avance car ils sont sensibles à l'humidité

En cas de doute, se référer à la notice du médicament ou aux conseils du médecin ou du pharmacien.

Si vous n'arrivez pas à avaler vos médicaments, demandez à votre médecin ou votre pharmacien de vous proposer une solution adaptée.

Respectez la durée prescrite !
Ce traitement vous est prescrit pour une **durée limitée** et son efficacité sera régulièrement évaluée par votre médecin.

PRIS AU LONG COURS, MON TRAITEMENT PEUT ENTRAÎNER LES EFFETS INDÉSIRABLES SUIVANTS :

- Manque de **vitamine B12** : fatigue, pâleur (anémie) 
- Manque de **magnésium** : fatigue, crampes, contractures, fourmillements, anxiété, irritabilité
- Manque de **sodium**
- Fragilité** des os 
- Infections** pulmonaires et gastro-intestinales 
- Inflammation des **reins** 
- Sensation de **manque** à l'arrêt 
- Possible risque de **cancers** digestifs : estomac, œsophage

✓ Je suis conscient que ces effets n'apparaissent pas chez tous les patients.

✓ Je n'hésite pas à en parler avec mon médecin ou mon pharmacien.

LES IPP, CE N'EST PAS POUR L'ÉTERNITÉ

MES NOTES

Mai 2017

France Assos Santé
Le voix des usagers

OMÉDIT

A retrouver sur le site internet : <http://www.omedit-centre.fr/>

Mai 2017

France Assos Santé
Le voix des usagers

OMÉDIT

A retrouver sur le site internet : <http://www.omedit-centre.fr/>

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Remerciements | 1 |
| Sommaire..... | 1 |
| Table des figures..... | 1 |
| Table des tableaux | 1 |
| Liste des abréviations | 1 |
| Introduction..... | 1 |
| Contexte..... | 1 |
| 1. Présentation des IPP | 1 |
| 1.1. Les différentes molécules sur le marché | 1 |
| 1.2. Classe thérapeutique | 3 |
| 1.3. Caractéristiques pharmacocinétiques..... | 3 |
| 1.4. Mécanisme d'action | 6 |
| 2. Consommation d'IPP..... | 6 |
| 3. Effets indésirables et risques d'utilisation | 7 |
| 3.1. Risque de cancérisation | 7 |
| 3.2. Augmentation du risque de fracture | 8 |
| 3.3. Augmentation du risque d'infections digestives et respiratoires | 9 |
| 3.4. Troubles rénaux | 9 |
| 3.5. Risques métaboliques | 10 |
| 4. Indications des IPP selon l'AMM | 11 |
| Objectif | 17 |
| Matériel et méthode..... | 17 |
| 1. Lieu | 17 |
| 2. Recueil | 18 |
| 3. Analyse des résultats | 19 |
| Résultats | 19 |
| 1. Résultats généraux | 20 |
| 1.1. Nature des molécules prescrites | 20 |
| 1.2. Caractéristiques de la durée de prise prescrite | 20 |
| 2. Objectif principal : conformité de la prescription | 21 |
| 2.1. Conformité des indications : | 21 |
| 2.2. Conformité de la posologie en fonction de l'indication | 23 |
| 2.3. Conformité de la durée de traitement en fonction de l'indication | 24 |
| 2.4. Conclusion sur la conformité des prescriptions | 24 |
| 2.5. Les facteurs influant sur la conformité | 27 |
| 3. Objectifs secondaires | 28 |
| 3.1. Persistance des symptômes..... | 28 |
| 3.2. Compliance du patient | 29 |
| 3.3. Utilisation des IPP en hors prescription | 30 |

| | |
|---|-----------|
| Discussion | 31 |
| 1. Discussion des principaux résultats..... | 31 |
| 1.1. Nature des traitements | 31 |
| 1.2. Caractéristiques de la durée de prise prescrite | 32 |
| 1.3. Conformité des indications | 33 |
| 1.4. Persistance des symptômes..... | 36 |
| 1.5. Compliance du patient | 37 |
| 1.6. Utilisation des IPP en hors prescription | 37 |
| 2. Points forts de l'étude..... | 38 |
| 3. Limites et biais de l'étude | 38 |
| Conclusion..... | 40 |
| Bibliographie..... | |
| Annexes | |
| Annexe 1 : questionnaire de l'étude..... | A1 |
| Annexe 2 : ordonnance du centre hospitalier de Le Mans..... | A2 |
| Annexe 3 : Fiche OMÉDIT de bonne pratique et bon usage des IPP <i>per os</i> chez la personne âgée..... | A3 |
| Annexe 4 : algorithme de dé-prescription des IPP..... | A4 |
| Annexe 5 : Fiche patient « votre médecin vous a prescrit un médicament inhibiteur de la pompe à proton (IPP)..... | A5 |
| Table des matières..... | |

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ?

Etude d'un mois dans une pharmacie d'officine du Mans

RÉSUMÉ

Depuis leur arrivée en 1970, les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) ne cessent d'occuper une part croissante du marché des médicaments. Ils font aujourd'hui partie des plus prescrits en France. Pourtant, ces médicaments des troubles de l'acidité, même s'ils sont très bien tolérés à court terme, ne sont pas dénués d'effets indésirables et de contre-indications pouvant mener à des cas parfois graves. Au regard de ces éléments, la question se pose quant aux respects des recommandations françaises lors de la prescription des IPP.

Pour répondre à cet objectif, une étude d'un mois a été réalisée dans une pharmacie de quartier de Le Mans en octobre 2019, sur tous les patients adultes se présentant à l'officine de manière ambulatoire avec une prescription médicale contenant un IPP. L'évaluation de la conformité de la prescription repose sur trois critères : indication, posologie et durée de prescription selon les recommandations françaises de la HAS, l'ANSM ainsi que sur les RCP des différents IPP.

70 questionnaires ont été récoltés et révèlent que 28 prescriptions, soit 40% de ces dernières, sont conformes. La plus grande raison de non-conformité des ordonnances est l'indication puisque 80% des patients dont la prescription est non-conforme prennent un IPP pour une indication hors AMM. Vient ensuite la posologie et, pour seulement 3% des prescriptions, une durée de traitement non conforme car trop prolongée.

Dans un second temps, la persistance des symptômes, la compliance et l'utilisation d'IPP hors prescription par le patient a été évaluée. 31% des patients ayant un traitement de plus d'un mois rapportent une persistance des symptômes avec le traitement par IPP, 14% des patients n'adhèrent pas à leur traitement et 12,9% ont eu recours à l'utilisation d'un IPP hors prescription.

Cette étude met en évidence la part importante qu'occupe le non-respect des recommandations françaises dans les prescriptions d'IPP. Le Pharmacien a donc un rôle primordial dans leur dispensation.

mots-clés : inhibiteur de la pompe à proton, IPP, indication, conformité de prescription, pharmacie d'officine

Do the PPI prescriptions comply with French recommendations ?

One month study in a dispensary pharmacy in Le Mans

ABSTRACT

Since their arrival in 1970, proton pump inhibitors (PPIs) have taken a growing share of the drug market. They are now among the most widely prescribed drugs in France. However, these drugs for acidity disorders, even if they are very well tolerated in the short term, are not without undesirable effects and contraindications that can lead to serious cases. In the light of these factors, the question arises as to whether the French recommendations are respected when prescribing PPIs.

To meet this objective, a one-month study was carried out in a local pharmacy in Le Mans in October 2019, on all adult patients presenting to the pharmacy on an outpatient basis with a medical prescription containing a PPI. The evaluation of the conformity of the prescription is based on three criteria: indication, dosage and duration of prescription according to the French recommendations of the HAS, the ANSM and the RCP of the various PPIs. 70 questionnaires were collected and revealed that 28 prescriptions, or 40% of them, were compliant. The biggest reason for non-compliance of prescriptions is the indication, since 80% of patients with non-compliant prescriptions take a PPI for an indication outside the MA. Next comes the dosage and, for only 3% of the prescriptions, the duration of treatment, which is not compliant because it is too long.

Secondly, the persistence of symptoms, compliance and the use of PPIs without a prescription by the patient were evaluated. 31% of patients with treatment lasting more than one month reported persistence of symptoms with PPI treatment, 14% of patients did not adhere to their treatment and 12.9% used a PPI without a prescription.

This study highlights the significant proportion of non-adherence to French recommendations in PPI prescriptions. The pharmacist therefore plays a key role in dispensing them.

keywords : proton pump inhibitor, PPI, indication, prescription compliance, community pharmacy



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS