

UNIVERSITE TOULOUSE III – Paul SABATIER

FACULTES DE MEDECINE

Année 2022

2022 TOU3 1115

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement
Par

Laurent COIFFARD
Né le 31/12/1989 à Périgueux (24)

Le 04 Octobre 2022

**Caractéristiques de la déprescription des IPP prescrits au long
cours par les médecins généralistes des Hautes-Pyrénées,
confrontées aux données de délivrance en officine.**

Directeur de thèse : Dr Hervé GACHIES

JURY :

Monsieur le Professeur Pierre MESTHE
Monsieur le Docteur Hervé GACHIES
Madame le Docteur Margaux GAILLARD
Monsieur le Docteur Hubert FORGUES

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur





FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux
Tableau des personnels HU de médecine
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZJ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire associé	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYASSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe
Professeur BOUTAULT Franck
Professeur CARON Philippe
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur GRAND Alain
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MARCHOU Bruno
Professeur PERRET Bertrand

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCADBLED Franck (C,E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C,E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C,E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Annie	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C,E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C,E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C,E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C,E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LIBLAU Roland (C,E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALAUAUD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C,E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C,E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C,E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C,E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C,E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C,E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C, E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C,E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C,E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C,E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C,E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C,E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C,E)	Génétique	Mme NOURHASHEM Fatemeh (C,E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C,E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C,E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C,E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C,E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C,E)	Biophysique
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C,E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C,E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C,E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C,E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C,E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C,E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian(C,E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C,E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C,E)	Histologie Embryologique	M. ROLLAND Yves (C,E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C,E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C,E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C,E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C,E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C,E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C,E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C,E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C,E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C,E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C,E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C,E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C,E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C,E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C,E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C,E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C,E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C,E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C,E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C,E)	Pédiatrie
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C,E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C,E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Hélène (C,E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C,E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C,E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C,E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C,E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C,E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

P.U. Médecine générale
M. OUSTRIC Stéphane (C,E)

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maleutique et Paramédicaux

P.U. - P.H. 2ème classe		Professeurs Associés
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Professeur Associé de Médecine Générale M. ABITTEBOUL Yves M. BOYER Pierre M. CHICOULAA Bruno Mme IRI-DELAHAYE Motoko M. POUTRAIN Jean-Christophe M. STILLMUNKES André
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique	
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence	
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie	
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie	
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique	
M. COGNARD Christophe	Radiologie	
Mme CORRE Jill	Hématologie	
Mme DALENC Florence	Cancérologie	
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie	
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie	
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie	
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale	Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène Mme MALAUAUD Sandra
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie	
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique	
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie	
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie	
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail	
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie	
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	
M. LE CAJGNEC Cédric	Génétique	
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction	
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	
M. MARTIN-BONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales	
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie	
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie	
M. MEYER Nicolas	Dermatologie	
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire	
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie	
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive	
M. PUGNET Grégory	Médecine interne	
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie	
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie	
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire	
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale	
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie	
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie	
M. TACK Ivan	Physiologie	
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie	
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie	
M. YSEBAERT Loic	Hématologie	
P.U. Médecine générale M. MESTHÉ Pierre Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve		

Monsieur le Professeur Pierre MESTHE
Professeur des Universités
Médecine Générale

Merci pour le temps et les enseignements dont j'ai eu l'honneur de bénéficier au cours de mon internat, en stage d'une part, et en enseignement facultaire d'autre part. Merci pour cet engagement en faveur de la médecine générale, et des étudiants.

Merci de m'avoir toujours accompagné et soutenu toutes ces années, c'était très important et ça a beaucoup compté pour moi.

Merci d'avoir accepté de présider ce jury de thèse, j'en suis profondément heureux et honoré.

Monsieur le Docteur Hervé GACHIES

Maitre de conférence Associé

Médecine Générale

Je ne pourrai jamais te remercier assez d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Merci de m'avoir accompagné, guidé, soutenu tout au long du cheminement qui mène à ce manuscrit, ponctuant toutes ces années d'étude de médecine.

Je te serai éternellement reconnaissant.

Madame le Docteur Margaux GAILLARD

Cheffe de Clinique des Universités

Médecine Générale

Merci d'avoir bien voulu me faire l'honneur de juger mon travail, et de l'intérêt pour celui-ci.

Merci pour cet engagement universitaire, et auprès des jeunes installés et remplaçants.

Monsieur le Docteur Hubert FORGUES

Maitre de stage universitaire

Médecine Générale

Merci Hubert de me faire l'honneur de juger mon travail. Mais aussi et surtout merci de nous avoir accueilli en stage, et dans ce lieu magnifique qu'est la Haute Bigorre avec Elise et nos garçons.

Merci de ton engagement pour l'attractivité du territoire et pour les internes en médecine générale.

Merci d'être là.

à Elise et nos trois merveilles

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Table des matières avec numérotation des pages concernées

PARTIE I

1- INTRODUCTION ET CONTEXTE

1. Historique	p.1
2. Pharmacologie	p.2
2.1 Molécules	
2.2 Mécanisme d'action	
2.3 Pharmacocinétique	
2.4 Interactions	
3. Recommandations	p.5
3.1 Indication	
3.2 Posologies	
3.2.1 RGO avec ou sans œsophagite	
3.2.2 Prévention et traitement des lésions induites par AINS chez les patients à risque	
3.2.3 Ulcère gastro-duodénal avec ou sans Helicobacter Pylori	
4. Effets indésirables	p.6
5. Epidémiologie	p.8
5.1 Etat des lieux des prescriptions	
5.2 Prescripteurs	
6. Déprescription	p.9

PARTIE II

2- MATERIEL ET METHODES

p.10

- 2.1 Revue de littérature
- 2.2 Motif de recherche et objectif
- 2.3 Type d'étude et population cible
- 2.4 Déclaration CNIL
- 2.5 Questionnaire
- 2.6 Données CPAM et Officine
- 2.7 Analyse statistique

3- RESLUTATS	p.14
3.1 Analyse des données CPAM	
3.2 Analyse des réponses au questionnaire	
3.3 Analyse par bassin de santé	
4- DISCUSSION	p.32
4.1 Résultats principaux	
4.1.1 Discussion des données CPAM analysées	
4.1.2 Discussion des résultats du questionnaire	
4.1.3 Discussion des résultats affinés par bassin de vie	
4.2 Limites de l'étude	
4.3 Perspectives	
5- CONCLUSION	p.39
ANNEXES	p.40
BIBLIOGRAPHIE	p.49

Table des abréviations

IPP : Inhibiteur de pompe à proton

AMM : Autorisation de mise sur le marché

RGO : Reflux gastro-œsophagien

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AAP : Anti-agrégants plaquettaires

AIS : Anti-inflammatoires stéroïdiens

ROSP : Rémunération sur objectif de santé publique

CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie

DSS : Direction de la sécurité sociale

HAS : Haute Autorité de santé

MSU : Maître de stage universitaire

PARTIE I

1. Historique

Jusqu'au milieu des années 1970 et depuis la découverte du lien de causalité entre un excès d'acidité gastrique et les ulcères gastro-duodénaux, l'arsenal thérapeutique se limitait essentiellement aux injections intraveineuses ou intramusculaires d'Oxyferriscorbone, de vitamine C, de Laristine, ou Lactolase, pansements gastriques et dérivés atropiniques. Les pansements gastriques étaient faits de sels d'aluminium, ou de sous-nitrate de Bismuth plus efficace, dont on sait aujourd'hui qu'il avait une action antiseptique en éradiquant l'Hélicobacter. Il fut en revanche interdit en France en 1974 en raison de potentiels effets indésirables graves neurologiques. Les atropiniques (sulfate d'atropine, la Génatropine, la Bellafoline) et anticholinergiques de synthèse (Prantal, Piptal, Antrenyl...) avaient quant à eux des effets indésirables bien connus, mais étaient utilisés pour leur effet diminuant la sécrétion gastrique, et antispasmodique. Le sulpiride et ensuite le métopropramide, des neuroleptiques antiémétiques, ont également été utilisés pour leur activité pro-kinétique, luttant contre la stase gastrique.

On pratiquait largement des gastrectomies partielles dans la première moitié du XXe siècle, puis des vagotomies dans les années 1950-1960, consistant à sectionner le nerf pneumogastrique, et des pyloroplasties d'élargissement. Malgré une amélioration de la technique la décennie suivante avec des vagotomies de plus en plus sélectives, il existait des effets indésirables importants, un risque opératoire et de complications post-opératoires toujours présent.

Au début des années 1970, Sir James Black, prix Nobel de physiologie ou médecine en 1988 pour l'invention du Propranolol, participa activement à la synthèse de la Cimétidine, premier anti-H₂ commercialisé en 1977 et grande innovation dans la thérapeutique des ulcères gastro-duodénaux.

Les prostaglandines apparurent également, en 1974, ayant une activité antisécrétoire, avec un succès modéré du fait de ses effets indésirables.

C'est en 1973 que la découverte de la pompe à proton H⁺K⁺ATPase de la cellule pariétale et du lien de causalité entre infection à H.pylori et ulcère gastro-duodéal, a révolutionné la prise en charge thérapeutique de la maladie ulcéreuse.

Une nouvelle classe thérapeutique apparue alors au cours des années 1980, avec le développement par le laboratoire AstraZeneca de l'Oméprazole. L'autorisation de mise sur le marché est obtenue le 15/04/1987 et la commercialisation en France sous le nom commercial

Mopral° en 1989. Il sera génériqué depuis 2004. Dans un premier temps sur ordonnance uniquement, les IPP sont disponibles aujourd’hui sans prescription depuis le mois de juillet 2008. Avec leur grande efficacité et leur très bonne tolérance, les IPP ont supplantés tous les autres traitements dans la prise en charge des troubles peptiques gastro-duodénaux.

2. Pharmacologie

2.1 Molécules

Il existe aujourd’hui plusieurs molécules dans la classe médicamenteuse des inhibiteurs de pompe à proton, toutes génériquées aujourd’hui, et par ordre d’apparition :

- L’Oméprazole (*Mopral*®, *Zoltum*®)
- Le Pantoprazole (*Eupantol*®, *Inipomp*®) ayant obtenue son AMM en 1995, et génériqué depuis 2009
- Le Rabéprazole (*Pariet*®) en 1998
- Le Lansoprazole (*Lanzor*®, *Ogast*®, *Ogastoro*®) en 2000
- L’Esomeprazol (*Inexium*®) le dernier avec une AMM en 2008.

Tableau 1 Molécules IPP et dosage

	Demi-dose	Pleine dose
<i>Oméprazole</i>	10mg	20mg
<i>Pantoprazole</i>	20mg	40mg
<i>Rabéprazole</i>	10mg	20mg
<i>Lansoprazole</i>	15mg	30mg
<i>Esomeprazole</i>	20mg	40mg

La notion de demi-dose et de pleine dose est fonction des indications. Les dosages différents en fonction des molécules peuvent constituer un facteur de confusion. Il n’existe pas aujourd’hui de preuve de différence d’efficacité entre elles. (1) En matière de coût en revanche il existe une différence allant du simple au double, avec un coût de traitement journalier au moins deux fois plus élevé pour l’Esomeprazole et le Rabéprazole par rapport aux trois autres molécules. Ainsi la HAS rappelle que la prescription d’IPP devrait toujours observer la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

2.2 Mécanisme d'action

La compréhension des mécanismes de la sécrétion acide de l'estomac et des traitements est passée par la découverte des récepteurs à l'histamine H₂, puis les pompes H⁺/K⁺ ATPases, et enfin du rôle de l'*Helicobacter pylori* et de son rôle principal dans l'ulcère duodénal. C'est la sécrétion et la présence d'ions H⁺ dans la lumière gastrique qui est à l'origine de l'acidité. Cette sécrétion est modulée par différents mécanismes, neuroendocrines, paracrines, hormonaux et en particulier avec l'histamine et la gastrine, en lien avec le système nerveux central utilisant le nerf vague comme voie de communication. Des stimuli existent aussi localement avec la distension de l'estomac, un contenu protéique ou l'acidité. (2)

Ces ions H⁺ (ces protons) excrétés dans la lumière gastrique le sont grâce aux pompes échangeuses d'ion H⁺/K⁺ ATPases. Ces pompes sont des enzymes magnésium dépendantes, situés dans la membrane des cellules pariétales, dans les replis glandulaires de l'épithélium fundique (partie haute de l'estomac).(3) Elle est également présente au niveau du colon et du rein, mais il est à noter que leurs structures moléculaires sont sensiblement différentes. (4-6)

Le rôle de cette sécrétion acide est la digestion protéolytique des aliments, grâce à la pepsine, active en milieu acide. Si l'estomac ne s'auto-digère pas, c'est grâce au film protecteur muqueux et les ions bicarbonates sécrétés également par les cellules gastriques.

Les molécules inhibitrices de pompe à proton, lorsqu'elles sont absorbées par voie digestive, sont sous forme déprotonées dans la circulation générale. Elles peuvent ainsi du fait de leur nature diffuser à travers les cellules de l'organisme. Elles vont s'accumuler dans les milieux acides où le pH est inférieur à 4, se retrouvant protonées à 99.9% dans les canaux excréteurs de la cellule pariétale et piégées. Ainsi, elles sont liées de manière spécifique et covalente aux pompes H⁺/K⁺ ATPases. (7)

Le renouvellement des pompes à proton se fait avec une demi-vie de l'ordre de 12 à 24 heures. Les IPP ne se lient qu'aux pompes actives, et leur durée d'efficacité est au minimum de 12h, pour une moyenne de 24h. (8)

Physiologiquement il y a un pic de sécrétion acide entre 22h et 2h du matin, ainsi la prise des IPP le soir a longtemps été préconisée. Or les pompes H⁺/K⁺ ATPases sont le plus exposées à la surface des cellules pariétales le matin au moment du petit déjeuner, c'est à ce moment qu'il y a le plus de pompes activées. Ainsi il est recommandé de prendre les IPP une demi-heure à une heure avant le premier repas actuellement, car c'est de cette manière que la moyenne du pH gastrique sur 24h est la plus satisfaisante.

2.3 Pharmacocinétique

Les IPP sont instables en milieu acide, c'est pourquoi ils sont administrés sous forme de gélules ou comprimés gastro-résistants. L'absorption se fait au niveau de l'intestin grêle, avec un pic plasmatique entre 1 et 2 heures après la prise. De manière générale la prise concomitante d'aliments n'influe pas beaucoup sur la biodisponibilité, mais elle peut la retarder. Dans le détail, l'alimentation n'a aucune incidence sur la biodisponibilité du rabéprazole et de

l'oméprazole mais retarde l'absorption du pantoprazole. Quant à l'ésoméprazole, son absorption est retardée et diminuée sans influence significative sur son efficacité. En revanche, le lansoprazole a une absorption diminuée si la prise du traitement est concomitante avec l'alimentation, avec une réduction de la biodisponibilité de près de 50%. (9–13)

Les IPP sont métabolisés par le cytochrome P450. La majeure partie de son métabolisme est dépendante de l'enzyme polymorphe CYP2C19, et la partie restante de l'isoforme spécifique CYP3A4. Environ 3% de la population caucasienne et 15-20% de la population asiatique possède une enzyme CYP2C19 peu fonctionnelle et sont appelés métaboliseurs lents. Chez ces personnes le métabolisme des IPP est principalement réalisé par le CYP3A4, avec une biodisponibilité et des pics de concentration qui sont beaucoup plus élevés. A noter qu'il n'existe pas de conséquences en pratique clinique à ces observations.

Chez les métaboliseurs rapides (la majorité donc), la demi-vie d'élimination est d'environ 1 heure, et 80% par voie urinaire. Il existe de rares cas de résistance au traitement étant donné les variabilités ethniques du CYP450.

2.4 Interactions

Du fait de la forte affinité des IPP pour le CYP2C19, il existe potentiellement une inhibition compétitive et des interactions avec d'autres médicaments substrats du CYP2C19. En conséquence, les concentrations de certains médicaments vont diminuer et d'autres augmenter.

L'exemple le plus étudié est la diminution de concentration plasmatique du Clopidogrel lorsqu'il est coadministré avec un IPP. Cette conséquence est admise, mais il existe encore des études contradictoires concernant l'implication clinique. En effet ce dernier est métabolisé par le CYP450 et en particulier CYP2C19. Des recommandations ont été émises suite à de nombreuses études montrant une augmentation significative d'évènement cardio-vasculaire secondaires chez les patients initialement traités pour un SCA, en particulier avec l'Oméprazole et l'Esoméprazole. (14–19) Ainsi l'HAS recommande d'éviter l'association du Clopidogrel avec l'Oméprazole ou l'Esoméprazole (20) mais les impacts cliniques restent à prouver. (21–27) Quoi qu'il en soit, il semble préférable d'associer le clopidogrel au pantoprazole ou au lansoprazole, qui semblent moins inhibiteurs du cytochrome (28).

Toujours en raison de l'interaction avec le CYP2C19 on peut aussi citer d'autres problématiques avec les diminutions de concentration plasmatique de la thyroxine, du mycophénolate mofétil (CELLCEPT®), et l'augmentation des concentrations plasmatiques de la Coumadine, du Diazépam, du Méthotrexate, phénytoïne, citalopram, et clomipramine entre autres.

Enfin, les IPP diminuant l'acidité gastrique, certains médicaments sont moins bien absorbés, on peut citer notamment le midazolam, l'itraconazole, le kétoconazole, l'atazanavir, l'indinavir la nelfinavir, et la rilpivirine (traitement contre le VIH). Pour ce dernier il existe une contre-indication d'association quel que soit la dose d'IPP. (29) Bien sûr, la liste des traitements énoncée n'est pas exhaustive.

3. Recommandations

3.1 Indications

Les indications principales des IPP définies en 2009 par la HAS (30) sont au nombre de trois :

- Traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO.
- Prévention et traitement des lésions gastroduodénales induites par les AINS chez les sujets à risque.
- Eradication d'Helicobacter Pylori et traitement des ulcères gastro-duodénaux.

Les patients considérés à risque sont les patients de plus de 65 ans ou ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal, ou déjà traités par AAP, anti-coagulants ou un corticoïde, pour qui il est question de prescrire un AINS (tout en rappelant que cette association est déconseillée). Chez ces patients à haut risque chez qui un AINS est nécessaire, les IPP sont le traitement de prévention de première intention et seront prescrits à demi-dose (sauf Oméprazole, prescrit à pleine dose).

Le syndrome de Zollinger-Ellison (caractérisé par une maladie peptique sévère due à une hypergastrinémie secondaire à un gastrinome entraînant une hypersécrétion gastrique acide) fait partie des indications de traitement par IPP mais ne figure pas dans les indications principales car plus anecdotique.

En revanche, la dyspepsie, sans RGO associé, ne fait pas partie des recommandations, de même que le traitement d'épreuve des manifestations extra-digestives (toux chronique, asthme, douleur épigastrique) sans preuve de RGO par pH-métrie. (1,30) On notera que certaines publications évoquent leur efficacité dans cette indication. (31)

Pour rappel, en pédiatrie, actuellement aucun IPP n'a d'AMM pour les enfants de moins de 1 an et moins de 10 kg. Leur prescription n'a de place que dans le traitement d'un RGO compliqué, notamment associé à une œsophagite. En cas de RGO physiologique avec régurgitation, les IPP n'ont pas d'efficacité démontrée.

3.2 Posologies

3.2.1 RGO avec et sans œsophagite

Dans le RGO sans œsophagite, il est indiqué 4 semaines de traitement à demi-dose, puis à la demande. Dans le RGO avec œsophagite il est indiqué 4 à 8 semaines d'IPP à pleine dose.

3.2.2 Prévention et traitement des lésions induites par AINS chez les patients à risque

Un traitement par pleine dose d'Oméprazole ou demi-dose des autres IPP durant le temps de traitement par AINS dans la prévention des lésions. Dans le traitement des lésions pour les patients qui doivent poursuivre leur traitement au long cours, prescription d'Oméprazole ou Lansoprazole à pleine dose 4 à 8 semaines, ou demi-dose d'Esoméprazole (pas d'AMM pour les autres).

3.2.3 Ulcère gastro-duodéal avec ou sans *Helicobacter Pylori*

En l'absence d'*Helicobacter pylori* une différence existe dans le traitement en fonction de la localisation de l'ulcère. Dans l'ulcère gastrique, la posologie est une pleine dose pendant 4 à 8 semaines. Dans l'ulcère duodéal, la posologie est de 4 semaines seulement à pleine dose.

En présence d'*Helicobacter pylori* le traitement par IPP est associé à une bi ou trithérapie antibiotique. Les recommandations de la HAS ont d'ailleurs évolué en 2017. (32) Une pleine dose de traitement matin et soir pendant 10 ou 14 jours, ou une demi-dose matin et soir d'Esoméprazole.

On remarquera la différence de posologie voire l'absence d'AMM de certaines molécules par rapport à d'autres dans certaines indications, ce qui ne facilite pas l'exercice pour les prescripteurs.

4. Effets indésirables

Considérés comme des traitements peu risqués et disponibles sans ordonnance dans certains pays, un certain nombre d'effets indésirables survenant à moyen et long terme existent. Méconnus, ils sont pourtant pour une partie aujourd'hui bien documentés et les publications les plus importantes sont résumées dans le **Tableau 2**.

Des études observationnelles ont montré que le risque d'infection à *Clostridium difficile* est multiplié jusqu'à trois fois à l'hôpital comme à la ville, ainsi que le risque d'infections récurrentes (33–40). De même, plusieurs études mettent en évidence le risque accru d'infection chez les patients cirrhotiques traités par IPP (41–48). Des néphrites interstitielles aiguës ont également été associées à la prise d'IPP (49–53). Les autres effets indésirables identifiés liés à l'utilisation au long cours des IPP sont (33,36,37) : la majoration du risque de fracture du col du fémur (54), des pneumopathies communautaires, la majoration du risque d'insuffisance rénale chronique (55), la malabsorption en vitamine B12, en Fer et en Magnésium (56) Enfin, l'effet indésirable le plus en lien avec les échecs de déprescription est le rebond d'acidité à l'arrêt du traitement pris au long cours, et ce rebond sera d'autant plus important que l'arrêt est brutal (24,57). Les complications infectieuses sont la conséquence d'un déséquilibre du microbiote intestinal, qui voit l'augmentation de la présence de bactéries pathogènes, telle que les streptocoques et les entérocoques favorisant entre-autres les infection à *C.difficile* (58,59).

Ce déséquilibre que l'on appelle dysbiose est directement liée à l'hypochlorhydrie induite par les IPP.

Bien que la physiopathologie soit incertaine, ce rebond d'acidité résulterait de plusieurs facteurs dont l'hypergastrinémie secondaire à l'hypochlorhydrie chronique induite par l'IPP, à l'origine d'une augmentation de la densité des cellules pariétales et des cellules ECL (cellules enterochromaffine-like), ainsi qu'une « up-régulation » de l'activité des pompes à proton. Ainsi ce rebond qui serait proportionnel à la durée et au niveau du traitement supprimeur d'acide,

pourrait apparaître dès quelques semaines de traitement, et persisterait jusqu'à 26 semaines après l'arrêt. (62) Cet effet rebond serait l'un ou le principal frein à l'arrêt des IPP.

Etude	Design	Population	Résultats
Janarthanan et al.(60)	Meta-analyse de 23 études	288.620 patients hospitalisés	Diarrhée à C.difficile RR=1,69 (IC 95% 1,395-1,974)
Tariq et al.(40)	Meta-analyse de 16 études	7.703 patients hospitalisés ou non, infectés à C.difficile	Infection récurrente à C.difficile : OR 1,52 (IC 95% 1,20-1,94) pour les patients sous antiacide vs rien OR 1,66 (IC 95% 1,18-2,34) pour IPP vs anti-H2
Yu et al.(54)	Etude observationnelle type cas-control et cohorte	1.084.560 participants hommes et femmes âgées postménopause	Fracture de hanche : RR=1,30 (IC 95% 1,19-1,43) IPP vs non IPP Fracture tassement vertébral : RR=1,56 (IC 95% 1,31-1,85) IPP vs non IPP Autre fracture : RR=1,16 (IC 95% 1,04-1,30) IPP vs non IPP
Lewis et al.(61)	Etude de cohorte	1.125 femmes postménopause	Majoration du risque de chute : AOR=2,19 (IC 95% 1,25-3,77) IPP > 1 an vs non IPP long terme Majoration du risque d'hospitalisation pour fracture : AOR 1,95 (IC 95% 1,20-3,16) IPP > 1 an vs non IPP long terme
Leonard et al.(51)	Cas-contrôle	68 cas et 3.347 contrôles	Néphrite interstitielle aigue : AOR 3,20 (IC 95% 0,80-12,99) IPP vs non IPP
Antoniou et al.(53)	Etude de Cohorte	290.592 patients sous IPP et même nombre sans IPP au profil similaire	Néphrite interstitielle aigue : HR=3 (IC 95% 1,47-6,14) pour IPP vs non IPP

Tableau 2 Principales études sur les effets indésirables des IPP

5. Epidémiologie

5.1 Etat des lieux des prescriptions

Les IPP sont parmi les médicaments les plus prescrits en France. Dans une étude observationnelle menée par l'ANSM en 2015, 15,8 millions était le nombre de patients ayant reçu au moins une fois un IPP, soit près de 25% de la population française (63). Ainsi, la France se retrouvait à la deuxième place du classement du nombre de comprimés d'IPP par habitant par an avec 22 comprimés(64). En 2009, le coût mondial de la prescription des IPP était estimé à 24 milliards de dollars dont 13,5 milliards rien que pour les États-Unis d'Amérique qui eux aussi sont confrontés à la sur-prescription de cette spécialité médicamenteuse (65).

Sujet d'actualité dans un contexte d'usage massif avec mésusage, la déprescription des IPP prescrits au long cours de manière inappropriée est dans le viseur de la Sécurité sociale. En cause un montant de dépense remboursable en ville qui s'élevait à 378 millions d'euros en 2018. Pour réagir à cette sur prescription, depuis octobre 2019, une Rémunération Sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) a été créé sur ce thème : « Part des patients de moins de 65 ans sans facteur de risque mesurable de lésions digestives induites par les AINS, avec co-délivrance d'IPP et d'AINS parmi les patients sous AINS » et également une note de 2020 de la HAS avec mise en place d'un groupe de travail visant les prescriptions inappropriées, surtout celles au long cours. Parmi les autres propositions de la CNAM publiée en juillet de cette même année, les limitations de remboursement pour des durées et des posologies données des IPP fait partie des pistes d'économies de santé.(66)

La population la plus concernée par la prescription d'IPP est celle des patients de plus de 60 ans. Il s'agit également de la population chez qui ces médicaments sont prescrits au long cours (consommation supérieure à 4-6 semaines) avec donc un risque d'effets indésirables.

La prescription des IPP dans la population générale et en particulier chez les plus de 60 ans ne suit pas toujours les recommandations de bonne pratique. En effet, une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) a été menée dans la région Centre-Val de Loire par l'OMEDIT en 2015 dans 27 établissements comprenant des centres hospitaliers et des EHPAD. La prescription des IPP a été évaluée dans les dossiers médicaux de 1087 patients de 65 ans et plus. Sur les 492 résidents d'EHPAD, l'indication des IPP a été retrouvée dans 51 % des dossiers et 66 % des prescriptions étaient inappropriées. Pour les 595 patients des hôpitaux, l'indication a été retrouvée dans 68 % des dossiers et 72 % des prescriptions ne respectaient pas les recommandations. D'autres études dont une étude de 2016 effectuée dans un service de gériatrie montre une prescription non conforme chez 40% des patients. (67). Une autre réalisée en officine dans le cadre d'une thèse de pharmacie a retrouvée seulement 40% de prescriptions conformes. (68) Une autre étude, dans le cadre d'une thèse de médecine, retrouve seulement 35% des prescriptions pouvant être qualifiées comme en accord avec les AMM chez les patients hospitalisés. (69)

5.2 Prescripteurs

Plus de 90% des prescriptions d'IPP sont réalisées par les médecins généralistes, cela s'expliquant par leurs indications, fréquemment rencontrées en soin premier. (70) Les praticiens âgés de 50 ans et plus apparaissent davantage prescripteurs d'IPP que les autres. Les pathologies digestives représentent la principale indication (55% des prescriptions) puis les pathologies ostéo-articulaires (16%), en relation avec la prescription d'AINS, puis enfin les affections cardio-vasculaires, du fait des traitements antiagrégants plaquettaires associés. Il semble qu'il existe une variabilité des pratiques de prescription entre les différentes régions françaises également.

Une étude Toulousaine récente effectuée dans le cadre d'une thèse de médecine, a étudié ce qui déterminait les renouvellements des IPP prescrits au long cours pour les médecins généralistes, et il était retrouvé l'absence de connaissance de l'indication, l'absence de réévaluation de l'indication, une vision positive du traitement, une volonté de soulager les patients, la non considération des coûts, l'influence de l'informatisation, ou la difficulté d'intervention sur les prescriptions de confrères spécialistes d'organe.(71)

6. Déprescription

A part dans le cadre d'un œsophage de Barret, ou dans le cadre d'une co-prescription avec un AAP pris au long cours chez les patients à risque, toutes les prescriptions de plus de 2 à 12 semaines devraient être réévaluées (72). Récemment, certaines recommandations invitent à la déprescription des IPP mais manquent de modalités d'application en pratique clinique. (73–75). Des algorithmes de déprescription ont été proposés et publiés, les deux principaux dans le *Canadian Primary Care Society* (73,74) et le *National Prescribing Service of Australia* (76).

Le premier algorithme de déprescription proposé par les Canadiens, a été repris par l'Observatoire du médicament, des Dispositifs médicaux et des Innovations thérapeutiques (OMÉDIT) du Val de Loire, et visible en annexe 1. D'autres outils existent, comme par exemple le fruit du travail de thèse du Dr Balestra Pauline qui a construit un outil en ligne, avec un onglet d'aide à la réévaluation des traitements IPP prescrits au long cours, s'appelant GastroLogic.

D'autres pays comme l'Angleterre ou l'Ecosse ont mis en place des consultations dédiées avec des infirmiers et infirmières spécialisés, menées autour d'un questionnaire destiné aux patients qui prennent un IPP au long cours, avec à terme une déprescription dans près de 90% des cas. (77,78)

Outre les symptômes intermittents déjà évoqués en lien avec les rebonds d'acidité gastrique, certains freins à la déprescription ont pu être soulevés dans la littérature, à la déprescription des IPP.

Un premier identifié en structure hospitalière (79), est le temps nécessaire à identifier certaines indications au traitement, parfois important, qui est un frein à l'utilisation ensuite des algorithmes. De même certaines situations particulières qui ne sont pas couvertes par les

algorithmes, comme les patients déments, ceux porteurs d'une sonde gastrique entérale, et ceux à haut risque d'hémorragie gastro-intestinales sous antithrombotiques.

Un autre, est l'insatisfaction des patients à l'arrêt du traitement, et à une prise à la demande plutôt qu'une prise continue (80).

Une étude une nouvelle fois réalisée au Canada en milieu hospitalier (81), avant la parution des dernières recommandations Canadiennes de déprescription, a mis en évidence une baisse de l'effort de déprescription sur le long terme malgré un bénéfice pharmaco-économique, avec nécessité de trouver un moyen de maintenir l'utilisation des outils de déprescription dans le temps.

Il est également reconnu que les médecins sont frileux à déprescrire un traitement initié par un confrère ce qui est un frein à part entière (82).

PARTIE II

2. Matériel et Méthodes

2.1 Revue de littérature

Une revue de la littérature narrative a été réalisée. Elle cherche à identifier les connaissances « portant sur un sujet précis, recueillies à partir de la littérature pertinente sans processus méthodologique systématique, explicite, d'obtention et d'analyse qualitative des articles » (83).

Dans un premier temps une recherche des travaux en cours a été faite sur le site PROSPERO, en passant par le moteur MESH, le descripteur étant « Proton pump inhibitor » et en explorant tous les arbres. 66 résultats ont été trouvés, et 2 se rapprochent le plus du présent travail ; Deux revues de la littérature publiées en 2017 (80,84), une revue Cochrane faite par une équipe Canadienne traitant les effets de la déprescription versus la poursuite des IPP prescrits au long cours (>28 jours) chez les adultes, et l'autre une revue de littérature Australienne traitant l'efficacité de diverses interventions (dont une stratégie d'éducation à l'échelle de la population, des formations et informations pour les médecins généralistes ou encore une déprescription concernant des patients hospitalisés) sur la déprescription des IPP prescrits au long cours chez les adultes, de manière inappropriée.

Ensuite, une revue de littérature narrative a été réalisée en interrogeant les bases de données PUBMED, CISMef, Web of Science, et Google Scholar avec les mots clés :

- "deprescriptions"[MeSH] OU "deprescriptions"[Tous] OU "deprescribing"[Tous])

ET

- ("proton pump inhibitors"[Pharmacological Action] OU "proton pump inhibitors"[MeSH] OU ("proton"[Tous] ET "pump"[Tous] ET "inhibitors"[Tous]) OU "proton pump inhibitors"[Tous] OU ("proton"[Tous] ET "pump"[Tous] ET "inhibitor"[Tous]) OU "proton pump inhibitor"[Tous].

Seules les publications en anglais et en français ont été étudiées. Après analyse de la littérature, 41 articles ont été trouvés sur PUBMED, 18 sélectionnés pour leur pertinence, 2 publications sur CISMef, et 50 sur Web of Science, dont 23 ont été sélectionnées. La plateforme de recherche Google scholar n'a pas été utilisée pour son manque de pertinence avec 1060 résultats toutes dates confondues et 245 résultats depuis 2019.

Au total, 26 publications ont été retenues et analysées jusqu'au 20/08/2019.

Un second tour de littérature a été réalisé et arrêté le 25/06/2021 sur le site SUDOC (système universitaire de documentation) afin d'analyser les études faites dans le cadre de thèses de médecine concernant les IPP. Il existe depuis quelques années un engouement pour le sujet, avec une dizaine de thèse concernant les prescriptions d'IPP en médecine générale, et récemment sur les freins à leur déprescription.

2.2 Motif de recherche et objectif

La déprescription des IPP prescrits de manière inappropriée au long cours est un sujet d'actualité depuis seulement quelques années avec la publication de nombreuses études mettant en évidence un nombre important d'effets indésirables au long cours, et un nombre important de prescriptions hors recommandation. Le rebond d'acidité en est un majeur à l'origine de l'immense majorité d'échecs à la déprescription. Il n'existe pas encore de consensus international sur comment déprescrire un IPP prescrit au long cours afin de l'éviter, nombre d'études sur le sujet étant très récentes.

Des algorithmes existent, des outils en ligne existent, une rémunération sur objectif de santé publique existe. Des thèses ont évalué les pertinences des prescriptions, les freins à la déprescription des IPP et les déterminants du renouvellement. L'intérêt de mon travail de thèse est d'évaluer s'il existe, plus de 5 ans après l'apparition des outils de déprescription et 3 ans après la mise en place de l'indicateur ROSP, une dynamique de déprescription de ces IPP par les médecins généralistes.

L'objectif principal est d'évaluer en pratique la dynamique de déprescription des IPP, d'une part auprès des médecins généralistes en questionnant leur pratique en cabinet, et d'autre part par une analyse de l'évolution des délivrances d'IPP en officine au cours des trois dernières années.

La question de recherche qui en découle : existe-t-il une dynamique de déprescription des IPP, prescrits au long cours de manière inappropriée, chez les médecins généralistes des Hautes-Pyrénées (65) au cours des trois dernières années ?

2.3 Type d'étude et population cible

L'étude réalisée dans le cadre de cette thèse est une étude épidémiologique descriptive transversale. Elle est de méthodologie quantitative, par questionnaire et analyse de bases de données existantes. Elle est hors loi Jardé.

La population cible pour le questionnaire est l'ensemble des médecins généralistes des Hautes-Pyrénées (65) recevant les notifications électroniques de l'Ordre des médecins du 65.

Concernant le questionnaire, les critères d'inclusions sont : Médecins spécialistes en médecine générale, ayant une activité libérale dans le 65. Les médecins généralistes remplaçants ont également été inclus dans la population cible, étant donné qu'ils participent aux prescriptions, renouvellements, et déprescription des IPP.

Ont été exclus les médecins non spécialistes en médecine générale.

Concernant les délivrances d'IPP en ville, les données de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie du 65 concernant les IPP remboursés (et donc prescrits) ont été obtenues pour les 24 derniers mois, soit du 01/04/2020 au 29/03/2022.

Le démarchage téléphonique ou physique a été réalisé sur 16 pharmacies réparties sur l'ensemble du département, afin de recueillir les données du nombre de boîte d'IPP délivrées sur plusieurs années, afin d'obtenir une tendance plus ciblée.

2.4 Démarche CNIL

Les obligations administratives ont été remplies avec la déclaration des travaux de thèse, inscrit au tableau d'enregistrement recherche et thèse le 07/05/2022 sous le numéro 2022CL38 (annexe 2).

2.5 Questionnaire

Le questionnaire (annexe 3) a été élaboré à l'aide de l'outil Google Forms, introduit par une lettre d'accompagnement (annexe 4). Les coordonnées de l'enquêteur et du directeur étaient précisées sur tous les supports envoyés.

Le mode de distribution choisi fut électronique, diffusé par le CDOM65 aux médecins généralistes installés et remplaçants du département. Il a été envoyé une fois, avec une relance à 10 jours.

Le questionnaire utilise des éléments déjà utilisés et validés tel que l'échelle de Likert, questions à choix multiples, et réponse libre. Les échelles de Likert ont été volontairement proposées avec des choix pairs, afin de polariser les réponses et éviter les réponses neutres ou

intermédiaires par défaut. Il a été testé avant diffusion par cinq participants, comprenant 4 médecins (dont un MSU), et une personne non issue du monde médical.

Le questionnaire comprend 22 questions, pour un temps estimé de remplissage de moins de 5 minutes et de manière anonyme, toutes numérotées.

Le questionnaire est organisé par blocs logiques, du général au particulier, avec tout d'abord les questions démographiques classiques, puis celles concernant la rencontre de la situation « IPP prescrits au long cours » et les freins rencontrés à la réévaluation, puis la question de la déprescription, avec l'appréciation des volontaires, l'évaluation de la fréquence, du succès et de l'échec des situations de déprescription.

A la fin de l'étude, les médecins participants ont été remerciés, et à ceux qui en ont fait la demande, un algorithme de déprescription ainsi qu'un lien vers l'outil de réévaluation de l'indication des IPP prescrits au long cours GastroLogic a été envoyé.

2.6 Données CPAM et d'officine

Les services statistiques de la CPAM d'Auch ont été sollicités via la déléguée de l'Assurance Maladie des Hautes-Pyrénées. La requête a abouti avec les données de dénombrement des inhibiteurs de pompe à proton par période de remboursement pour le département des Hautes-Pyrénées, pour une période de 24 mois. Une nouvelle requête a été réalisée afin d'obtenir des données sur 5 ans, mais le service n'a pas pu fournir de données au-delà de 24 mois, du 01/04/2020 au 31/03/2022. Profitant de l'accès à ce service statistique, les données de remboursement des anti-H2 ont été demandées et obtenues.

Concernant le recueil des données de délivrance des IPP en officine, un démarchage soit téléphonique, soit physique auprès de 16 pharmacies à travers le département a été réalisé. Pour plus de facilité dans la démarche et l'analyse, 13 pharmacies ont été choisies car faisant toutes parties du même groupe (Pyrénées Pharma) avec les commandes d'IPP auprès du même laboratoire. Ont pu être recueillies de manière anonyme le nombre de boîte d'IPP délivrées au maximum depuis janvier 2020 jusqu'à juin 2022, en se concentrant d'une part sur les conditionnements en 28 comprimés sur ordonnance, sachant que seules les boîtes à 14 sont vendues sans ordonnance, et d'autre part sur la très grande majorité des délivrances qui concerne :

- Esoméprazole 20 et 40 mg
- Oméprazole 20mg
- Pantoprazole 20 et 40 mg

Les délivrances d'Oméprazole 10mg et des deux autres molécules que sont le Lansoprazole et le Rabéprazole sont très minoritaires.

2.7 Analyse statistique

Les réponses au questionnaire ont été recueillies dans le logiciel Google Forms. Le logiciel Microsoft® Excel® 2019 MSO a été utilisé pour analyse.

Les données obtenues de la CPAM et celles obtenues en officine ont été collectées dans un fichier Excel également en vue de leur analyse.

Il n'y a pas eu de recherche de significativité pour cette étude descriptive dans son ensemble, sauf pour certaines questions qui répondaient aux critères de distribution normale et d'homoscédasticité qui ont été analysées par le test de Student pour variables appariées unilatérales. Les résultats étaient considérés significatifs pour un risque alfa de 5% soit $p < 0.05$.

3. Résultats

3.1 Analyse des données CPAM

Les données de la CPAM des Hautes-Pyrénées ont pu être obtenues du 01/04/2020 au 12/05/2022 via le service statistique de la CPAM d'Auch. Ces chiffres correspondent au nombre de boîtes d'IPP remboursées (et donc prescrites) dans les Hautes-Pyrénées.

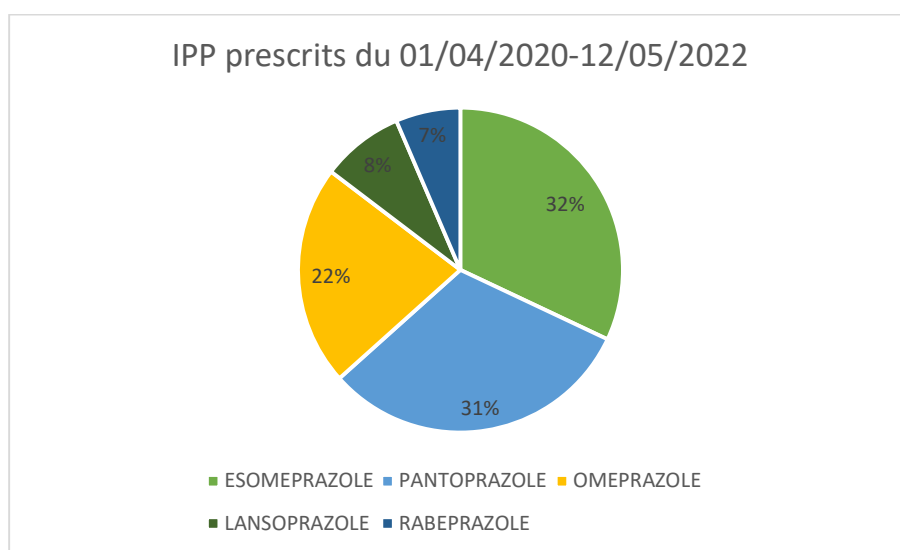


Figure 1 Répartition des boîtes d'IPP remboursées par molécule du 01/04/20 au 12-05-2022 dans le 65

La majorité des IPP prescrits sont donc dans l'ordre :

- Esoméprazole (32%)
- Pantoprazole (31%) à parts égales
- Oméprazole (22%) qui représente un bon pourcentage
- De façon plus anecdotique le Lansoprazole (8%) et le Rabéprazole (6%).

A noter que 243 694 boîtes d'IPP ont été délivrées et donc prescrites en 2021 dans le département des Hautes-Pyrénées. Le département compte en 2019, 229 567 habitants (source INSEE), dont 196 086 habitants de plus de 15 ans. On constate donc qu'il y a plus d'une boîte par an de prescrite par habitant dans le département, ce qui est au-dessus de la moyenne nationale (64).

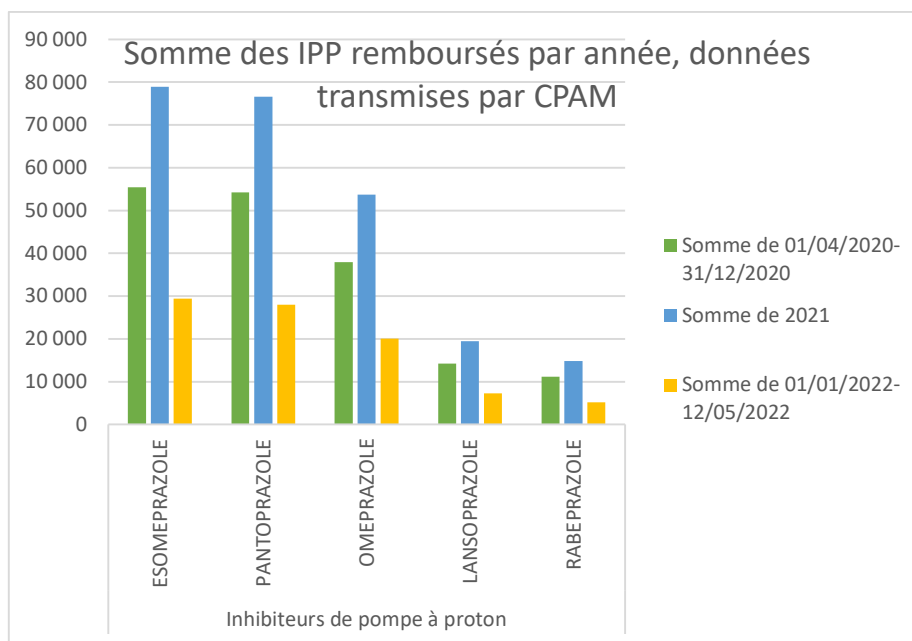


Figure 2 IPP remboursés par année et par molécule dans le 65

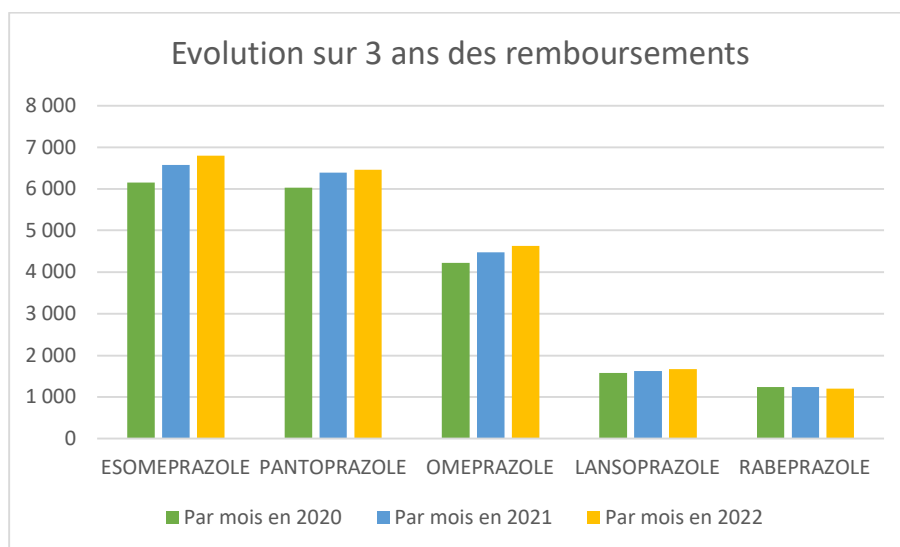


Figure 3 Evolution sur 3 ans des remboursements d'IPP, par mois, dans le 65

L'évolution des remboursements sur 3 ans comparée de manière mensuelle retrouve une augmentation équivalente des prescriptions d'IPP pour l'ensemble des classes sur les 3 ans.

Partant de ce constat, et en ne considérant pas le Lansoprazole et le Rabéprazole qui ne représentent que 14% du volume des prescriptions, il a été analysé le détail des posologies.

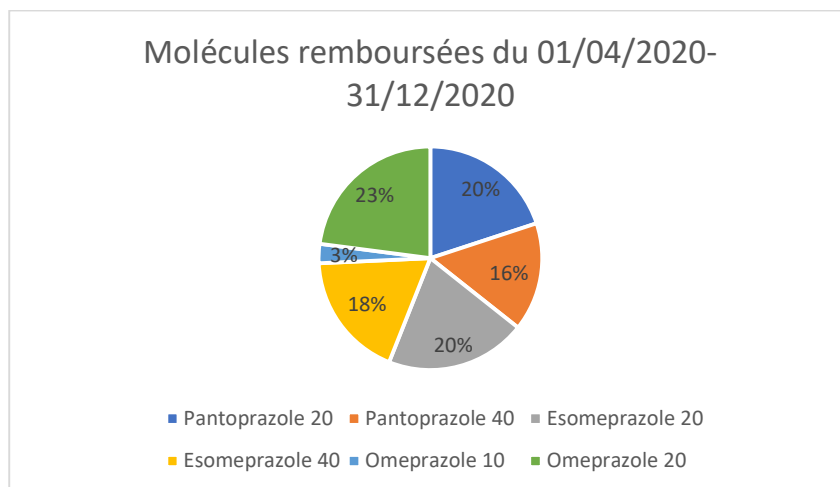


Figure 4 Répartition des molécules d'IPP remboursées les plus courantes dans le 65

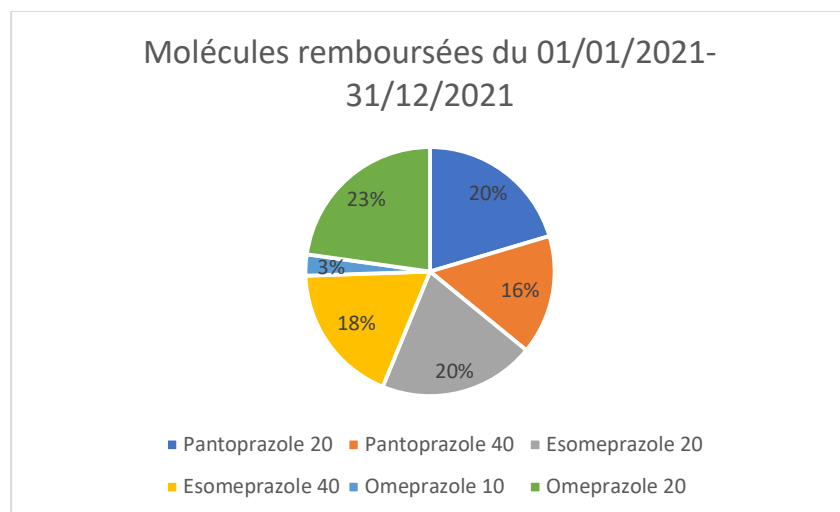


Figure 5 Répartition des molécules d'IPP remboursées les plus courantes dans le 65

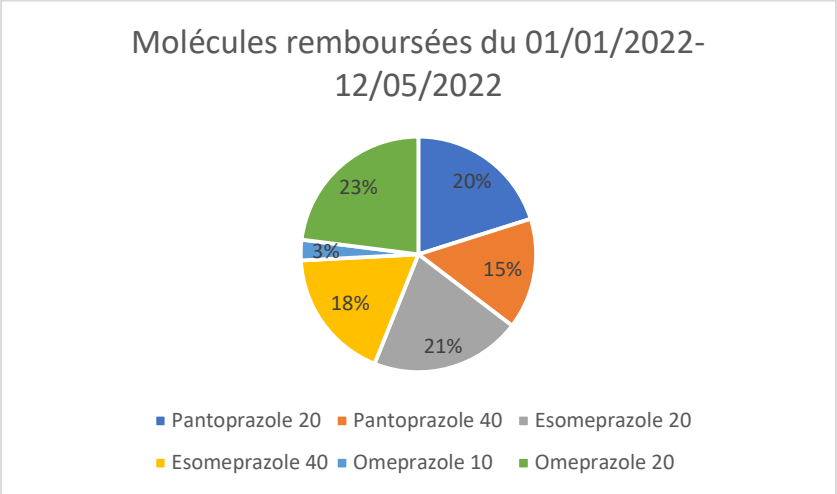


Figure 6 Répartition des molécules d'IPP remboursées les plus courantes dans le 65

Dans l'ensemble, sur les trois périodes de remboursement analysées, la répartition entre les différentes posologies est pratiquement identique. Cela nous permet de constater que seul l'Oméprazole 10 est très largement minoritaire avec une représentation de 3% des remboursements des trois molécules d'IPP sur lesquels nous nous focalisons. Les autres représentent entre 15 et 23 % des remboursements.

Si nous reprenons ces chiffres afin de mettre en relief ce qui correspond à un traitement à pleine dose, et demi-dose, nous obtenons donc un graphique homogène pour l'Esoméprazole et le Pantoprazole, mais très différent en ce qui concerne l'Oméprazole prescrit à près de 90% du temps à pleine de dose.

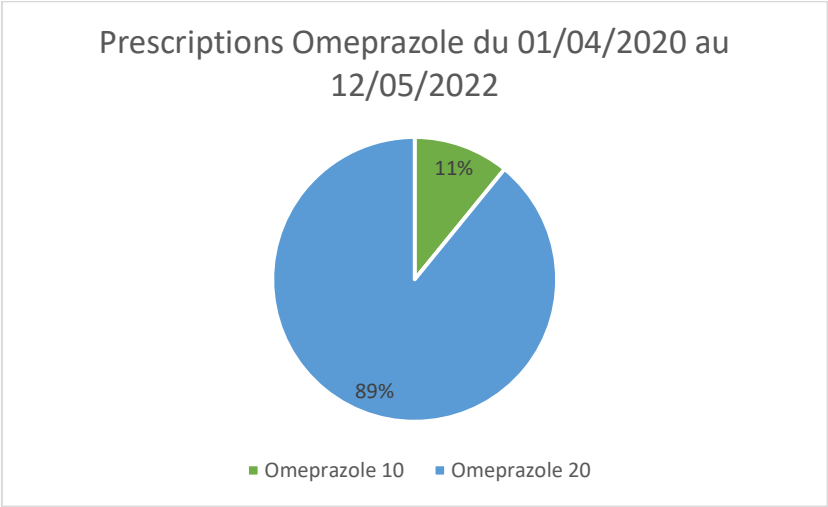


Figure 7 Comparaison des délivrances d'Oméprazole par posologie, dans le 65

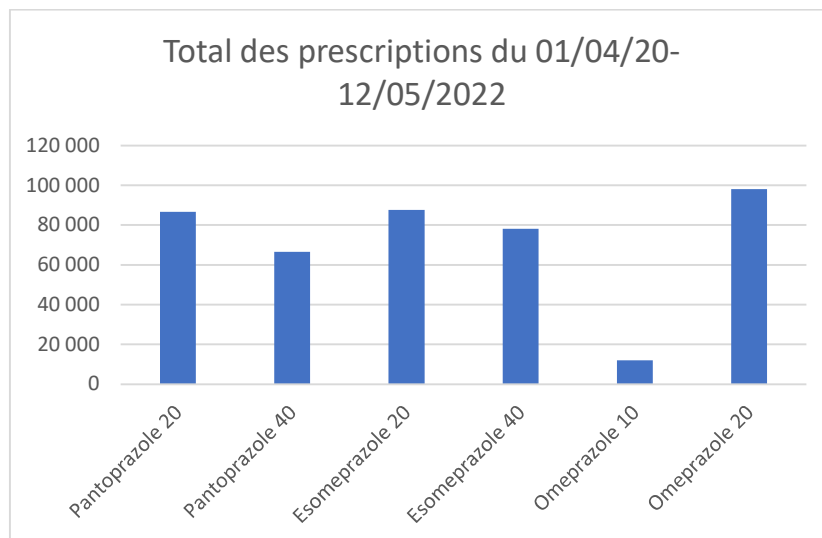


Figure 8 Prescriptions totales des IPP les plus courants dans le 65 par posologie

3.2 Analyse des réponses au questionnaire

Le questionnaire a été envoyé comme dit précédemment à l'ensemble des médecins généralistes des Hautes-Pyrénées (65) recevant les notifications électroniques de l'Ordre des médecins du 65. Il n'est pas possible de savoir combien de mails ont été envoyés, ni combien ont été ouverts. Une relance par le CDOM a été demandée 10 jours après le premier envoi. En effet il semble qu'une partie des médecins interrogés dans cet intervalle n'aient pas réceptionné de mail, chose qui a été à priori rectifiée lors de la relance.

A ce moment, il y avait 161 médecins généralistes installés dans le département des Hautes-Pyrénées. 50 réponses ont été reçues, dont 76% de médecin généraliste installés, soit 38 réponses de médecins généralistes installés. Concernant cette population, le taux de réponse est donc de 38/161 soit 23% des médecins généralistes installés du département.

Sur les 50 réponses, 3 ont été exclues de l'analyse. Les 2 premières viennent de deux néphrologues, et la troisième d'un cardiologue.

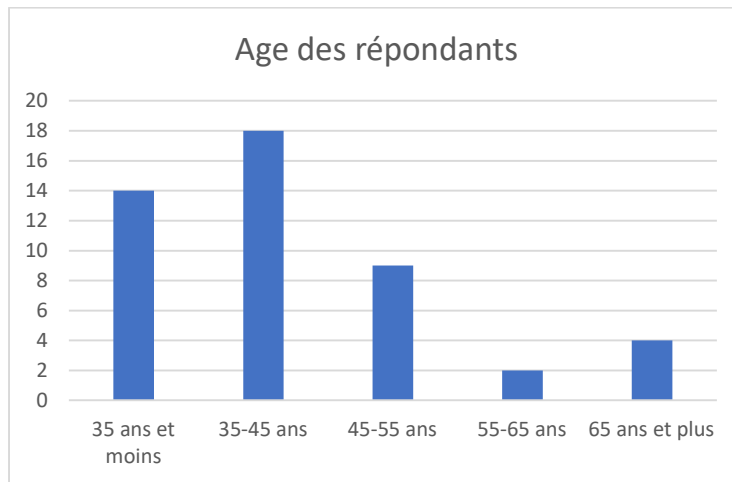


Figure 9

Une majorité de répondant a moins de 45 ans (n=32) (figure 9). La répartition homme-femme retrouve 66% de femme pour 34% d'Homme. Une bonne partie des répondant (45%) est maitre de stage universitaire (MSU) (n=21).

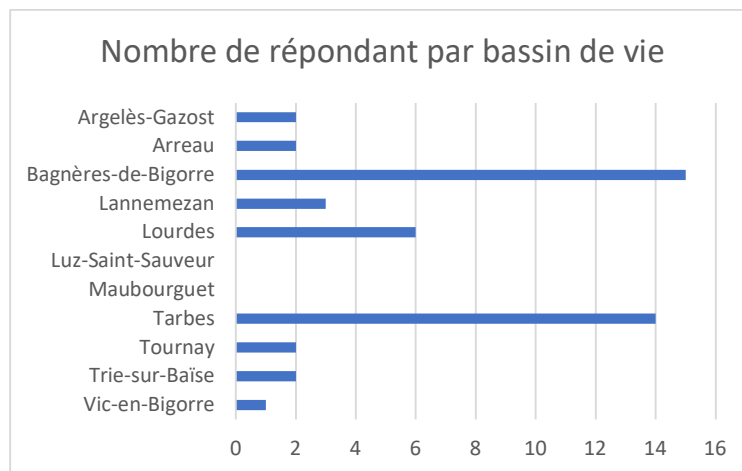


Figure 10

Le département des Hautes-Pyrénées compte 11 bassins de vie (Source : Insee, recensements de la population, géographie au 1er janvier 2020).

Les répondants voient dans une journée de consultation type, très majoritairement entre 20 et 30 patients (20 et 25 patients (43%), et entre 25 et 30 patients (30%)). Le tiers restant se partage à parts égales entre ceux qui voient moins de 20 patients par jour (11%), entre 30 et 35 patients (8%) et plus de 35 patients (8%).

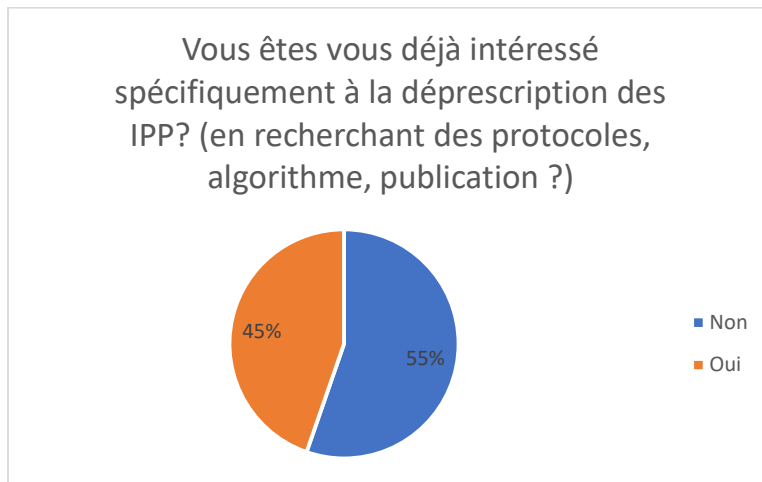


Figure 11

Moins de la moitié des répondants se sont intéressés à la déprescription des IPP (45%) (figure 11). Seulement 47% sont au courant des projets d'actions de la Sécurité Sociale concernant la déprescription des IPP en médecine générale.

La moitié des répondants encore une fois (49%) dit voir des patients avec des IPP prescrits au long cours (plus de 8 à 12 semaines) tous les jours, et 38% plusieurs fois par semaine. Aucun des médecins interrogés n'a répondu qu'il en voyait rarement.

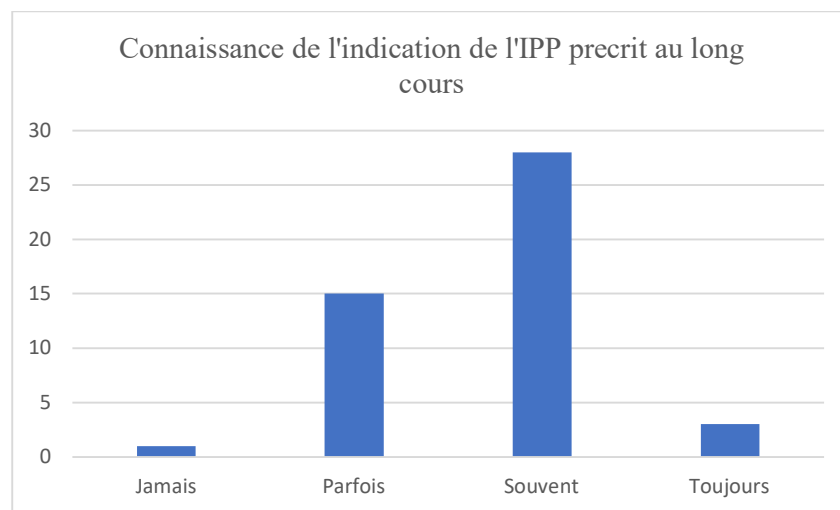


Figure 12

Concernant l'indication de cet IPP prescrit au long cours, la majorité des répondants (60%, n=28) affirme connaître souvent l'indication, et 32% parfois (n=15) (figure 12).

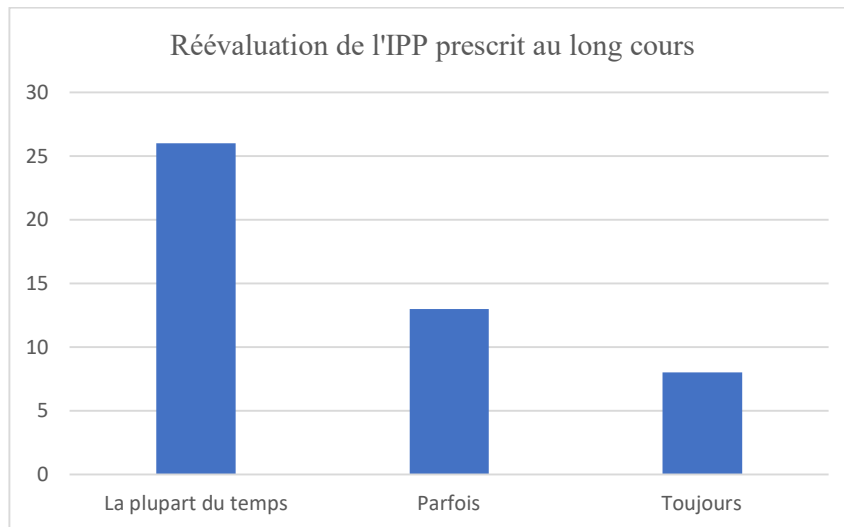


Figure 13

La réévaluation de l'indication est réalisée la plupart du temps (55% n=26) mais aucun n'a répondu « Jamais » (figure 13)

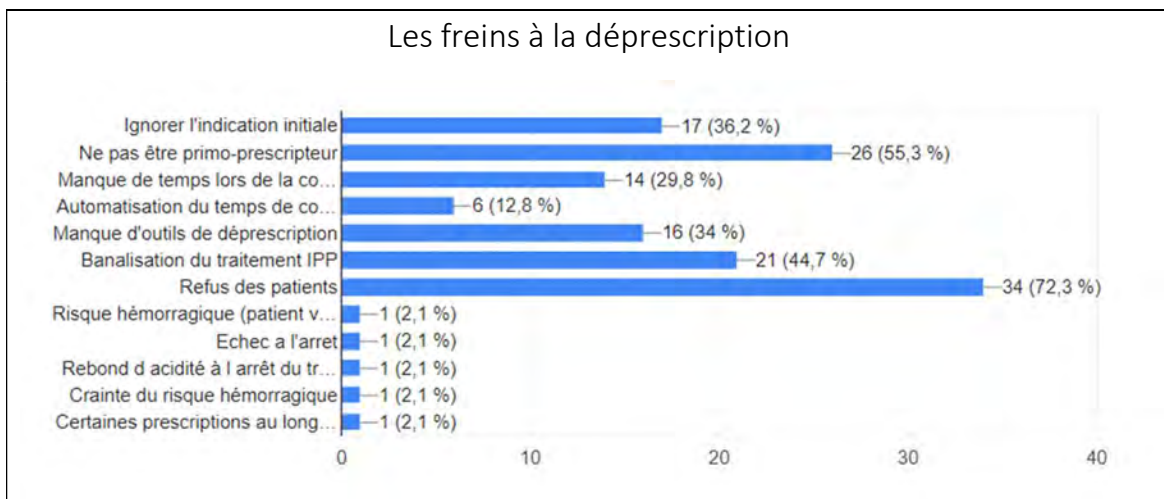


Figure 14

Les freins à la déprescription connus ne sont pas évoqués par tous les répondants (figure 14). Le refus des patients est le frein majoritaire (72%). Dans cette question à choix multiple, il était possible d'apporter une réponse libre. Deux réponses libres concernent la crainte du risque hémorragique, deux réponses évoquent un échec lors d'une déprescription déjà initiée, et une dernière évoque un frein imposé par le patient sans que ce soit un refus directement ; « Certaines prescriptions au long cours sont justifiées (EBO), et la plupart des longs cours résistants c'est

un problème de patient qui ne veut/peut pas faire d'effort hygiéno-diététiques (alcoolisme, obésité, alimentation inadaptée, absence d'activité physique, constipation, repas trop riches le soir avec canapé en suivant etc...) ».

La question suivante concerne directement le sujet de notre recherche, questionnant l'appréciation des médecins généralistes concernant le niveau de difficulté de la déprescription des IPP prescrits au long cours.

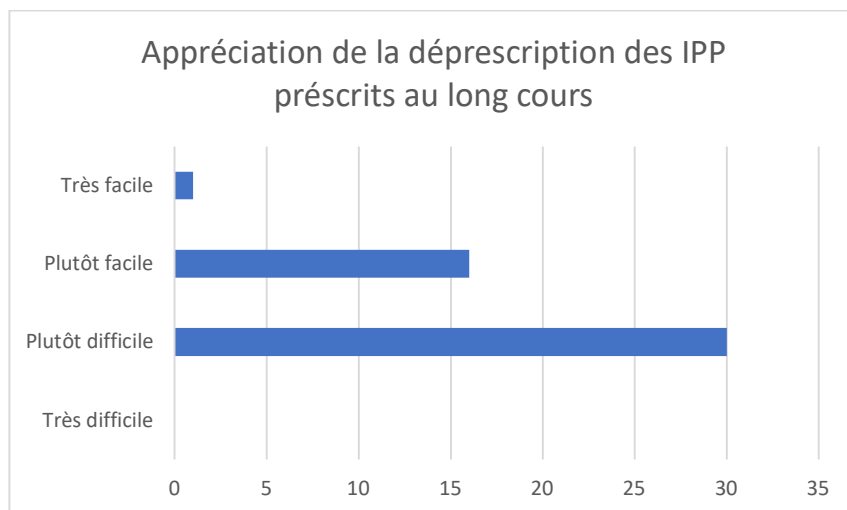


Figure 15

Ainsi 64% des médecins trouvent la déprescription plutôt difficile (n=30), contre 34% plutôt facile (n=16) et un répondant trouvant cela très facile (figure 15).

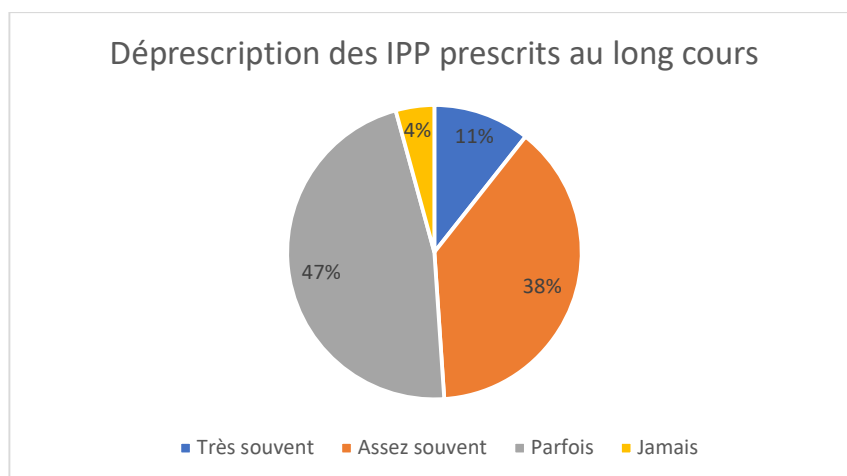


Figure 16 Démarche de déprescription

La démarche de déprescription est faite ou entreprise selon les répondants très souvent (11% n=5), assez souvent (38% n=18), parfois (47% n=22) et jamais (4% n=2) (figure 16).

En revanche, à la question de savoir si la démarche viendrait du patient, la réponse est « Jamais » pour 66% (n=31) et « Parfois » dans 34% des cas (=16).

A savoir si les praticiens déprescrivent lors d'une consultation ou d'un temps dédié, 57% répondent « Jamais » et 17% « Parfois » (figure 17).

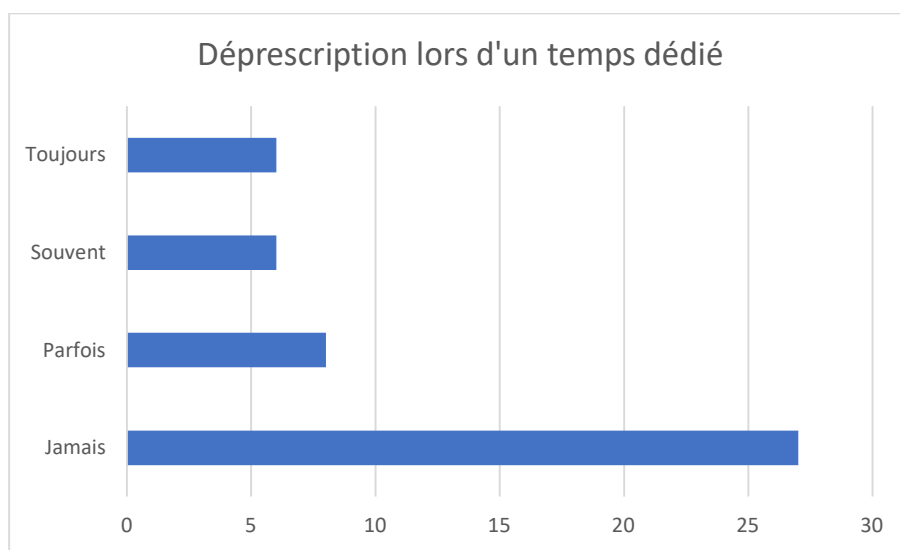


Figure 17

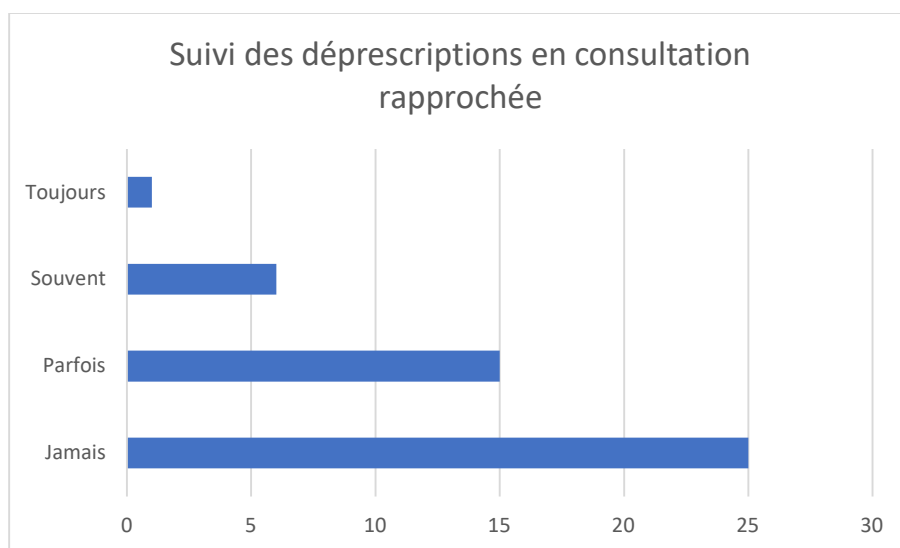


Figure 18

De même, une majorité des répondants (53%) ne propose jamais de consultation de suivi de la déprescription des IPP afin de pouvoir adapter la thérapeutique et gérer les effets indésirables (figure 18).

Ce qui est frappant est l'homogénéité des réponses concernant l'utilisation d'outils de déprescription par les médecins interrogés, avec 92% n'en utilisant jamais.

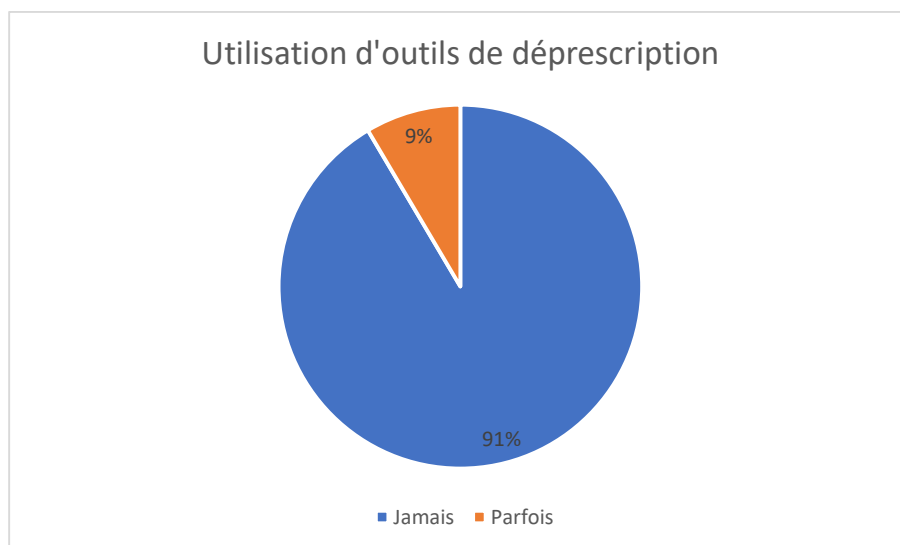


Figure 19

La question suivante cherchait à savoir si, sans utiliser les outils de déprescription, les praticiens en appliquent sans le savoir le principe avec l'utilisation d'alginates ou anti-H2 afin de gérer les effets indésirables à la déprescription. Un tiers des répondants ne prescrit rien (figure 20).

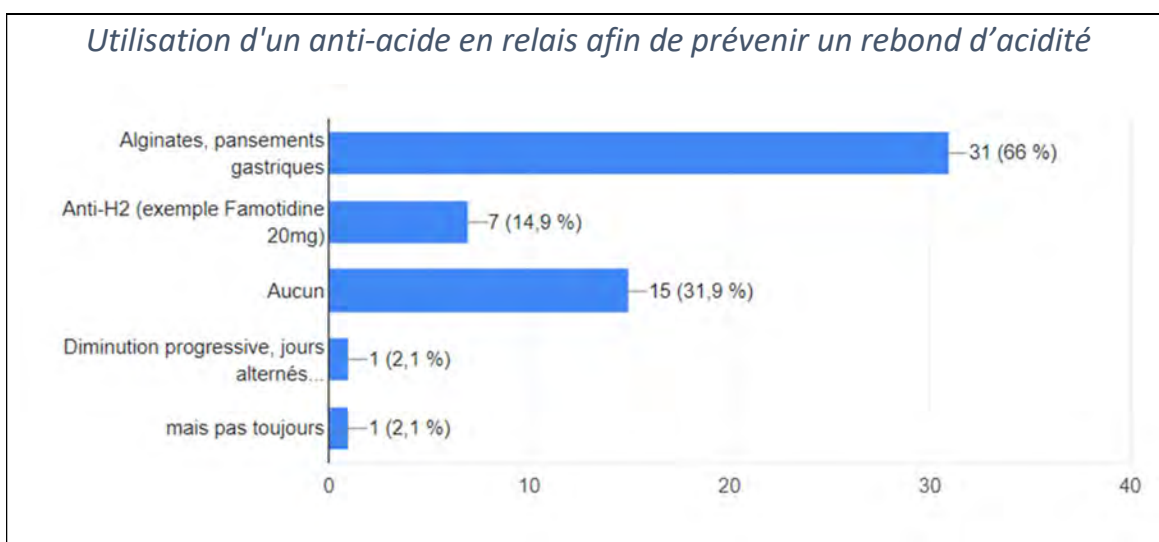


Figure 20

Les deux dernières questions cherchent à recueillir l'appréciation des médecins interrogés, concernant d'une part leurs prescriptions d'IPP (figure 21) et ensuite leurs déprescription d'IPP (figure 22). A savoir si lors des 5 dernières années (les 5 dernières années étant riches en recherche concernant les effets indésirables des IPP prescrits au long court, l'apparition des outils et en particulier algorithmes de déprescription, la ROSP, les notes de cadrage de l'HAS et le projet d'action de la sécurité sociale concernant les IPP prescrits au long cours) les médecins interrogés pensent avoir modifié leur manière de prescrire les IPP, et s'ils pensent avoir réussi à déprescrire des IPP prescrits au long cours, à l'aide d'une échelle de Likert cotée de 1 à 10, 1 pour « Pas du tout » et 10 pour « Beaucoup ».

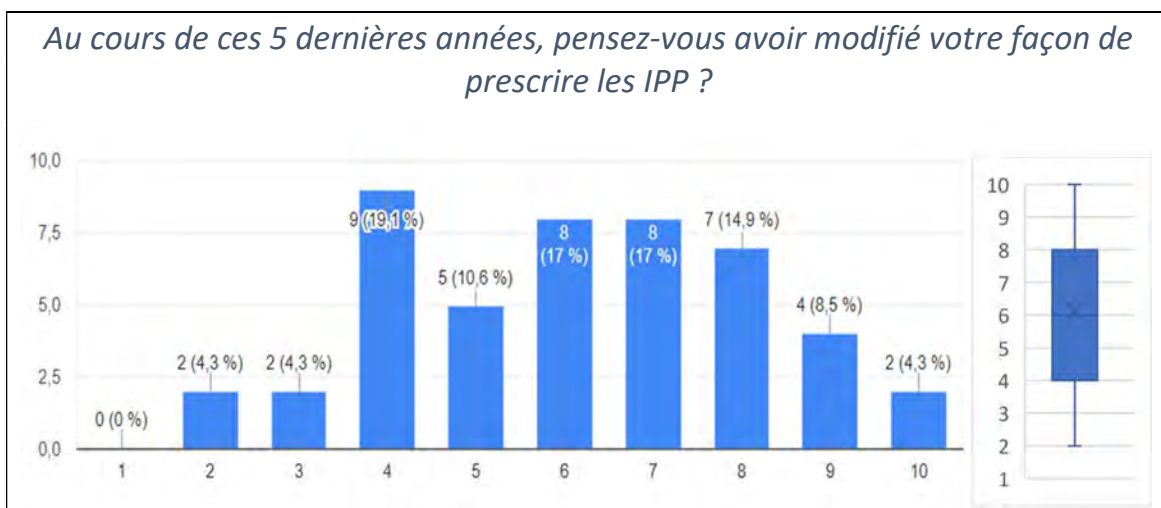


Figure 21

La box plot intégrant les résultats est équilibrée les réponses sont égalitaires, la moyenne des réponses est à 6,1 et devrait suffire à représenter la réalité des réponses. La moyenne est calculée comme la somme des valeurs d'une série divisée par le nombre de valeurs dans cette série. La médiane divise, quant à elle, la série étudiée en deux groupes égaux. Ainsi, il y a autant de médecins qui ont répondu moins que 6 et plus que 6, et donc autant de médecin qui ont répondu moins que la moyenne et plus que la moyenne sur notre échelle de Likert. La balance des réponses penche donc très légèrement vers le oui.

Au cours de ces 5 dernières années, pensez-vous avoir réussi à déprescrire des IPP prescrits au long cours ?

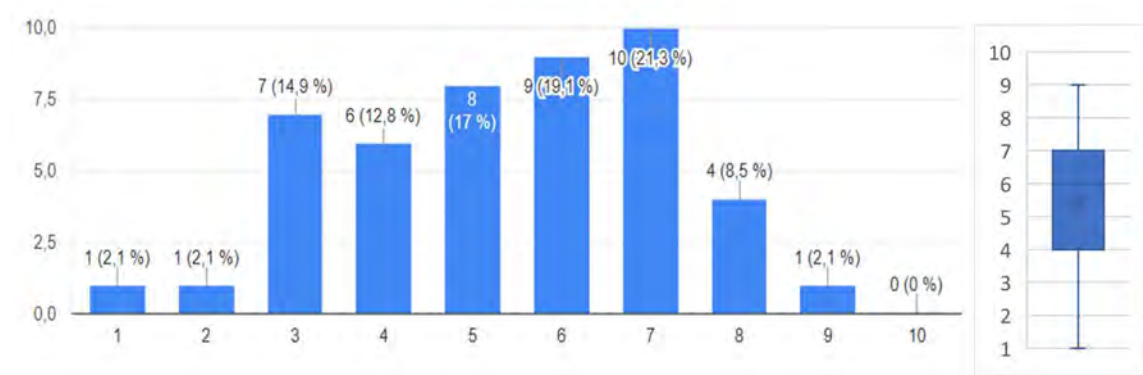


Figure 22

Pour cette dernière question la moyenne des réponses est de 5.4 avec une box plot dissymétrique. On remarque que la ligne médiane à 6 est éloignée de la moyenne, les réponses sont réparties donc de manière moins équitable. On regarde alors le mode de la série, c'est-à-dire la valeur la plus fréquente de la série. Cette valeur est 7 (n=10 soit 21.3% des réponses). Le mode relatif est 6 (n=9 19.1%). La moyenne est inférieure à la médiane et le mode supérieur, la distribution est désaxée vers la gauche de l'échelle, donc la médiane est la meilleure mesure de tendance centrale, soit comme la question précédente, plutôt oui mais très faiblement.

3.3 Analyse par bassin de santé

Afin d'affiner les résultats pour pouvoir comparer les réponses obtenues avec la réalité des délivrances en officine, une sélection par bassin de vie est réalisée en lien avec les données fournies pour les pharmacies.

L'analyse des délivrances en officine rejoint bien évidemment les données de la CPAM, ainsi pour faciliter le contact et l'obtention de données par les pharmaciens, il est prévu de se concentrer sur ces trois molécules (Pantoprazole, Esoméprazole et Oméprazole), aux deux posologies, sauf pour l'Oméprazole, uniquement à 20mg.

L'ensemble des pharmaciens contactés qui ont transmis les données demandées, ont pu remonter maximum jusqu'en cours d'année 2019, mais pour la plupart mi-2020 comme la CPAM. Comme dit précédemment, les chiffres sont ceux des délivrances en boites de 28 comprimés afin de sélectionner les prescriptions et ainsi écarter la vente libre.

Le nombre de pharmacies contactées est de 16 pharmacies en insistant sur les bassins de vie de Bagnères-de-Bigorre, Lourdes et Tarbes où nous avons le plus grand nombre de répondant.

3.3.1 Bassin de Bagnères de Bigorre

Sur le bassin de vie de Bagnères-de-Bigorre, trois pharmacies ont transmis des données exploitables sur les six contactées. Lissées sur un mois calendaire, les délivrances sont reportées dans le tableau 3.

Tableau 3 Nombre de boîte d'IPP délivrées par mois // Bagnères-de-Bigorre

	Pharmacie 1 2020-2021-2022	Pharmacie 2 2020-2021-2022	Pharmacie 3 2020-2021-2022
Esoméprazole 20mg	24-25-24	X-47-50	20-19-X
Esoméprazole 40mg	23-24-22	X-20-20	X-X-X
Oméprazole 20mg	27-24-28	41-52-X	15-15-X
Pantoprazole 20mg	41-39-40	60-64-66	X-X-X
Pantoprazole 40mg	17-18-17	31-31-28	17-15-X

En ne prenant que les médecins répondants du bassin de Bagnères-de-Bigorre (n=15), les résultats concernant l'appréciation qu'ils ont de leur pratique dans la prescription ou la déprescription des IPP sont modélisés dans les box plots suivantes (figure 23) :

Figure 23

Série 1 : représente les réponses concernant la question : « Au cours de ces 5 dernières années, pensez-vous avoir modifié votre façon de prescrire les IPP ? »

Série 2 : les réponses à la question « Au cours de ces 5 dernières années, pensez-vous avoir réussi à déprescrire des IPP prescrits au long cours »



3.3.2 Bassin de Lourdes

Concernant le bassin de vie de Lourdes, sur les deux pharmacies contactées, les deux ont pu fournir des données mais une seule série est utilisable. L'autre série comporte trop de données aberrantes et partielles dûes aux ruptures de stocks et changements de fournisseur qui ne permettent pas leur exploitation et ne sont pas reportées dans le Tableau 4.

Tableau 4 Nombre de boîte d'IPP délivrées par mois // Lourdes

Molécule Délivrance mensuelle/année	Pharmacie 1 2020-2021-2022
Esoméprazole 20mg	125-142-135
Esoméprazole 40mg	79-82-92
Oméprazole 20mg	77-77-83
Pantoprazole 20mg	141-132-141
Pantoprazole 40mg	69-72-87

Les médecins de Lourdes ont répondu comme suit aux deux dernières questions du questionnaire :

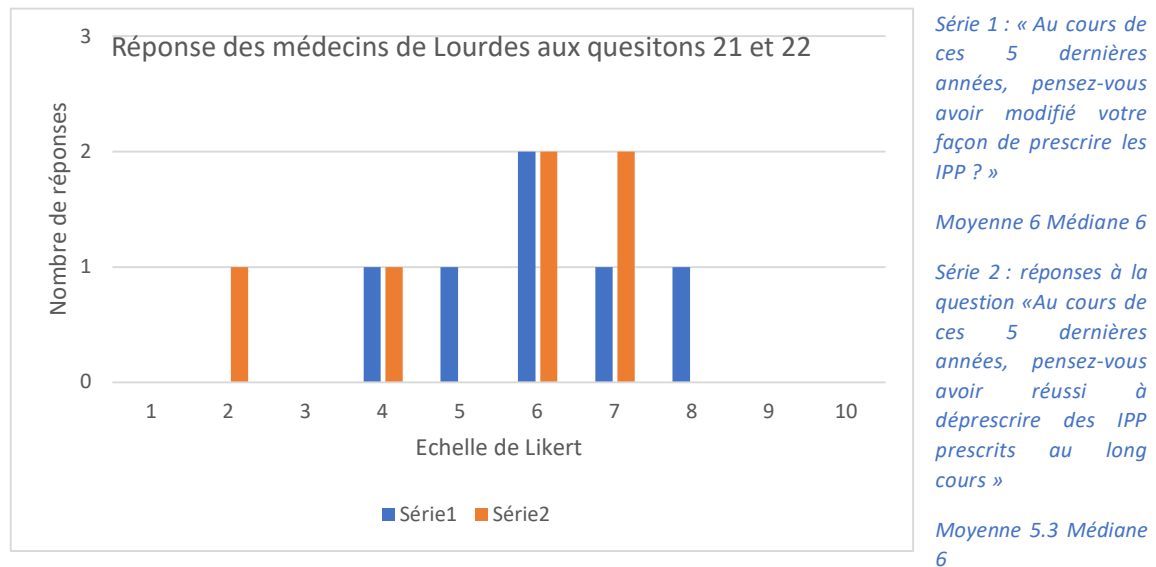


Figure 24

3.3.3 Bassin de Tarbes

Sur le bassin de vie de Tarbes, trois pharmacies ont été démarchées et deux ont fourni des données analysables (tableau 5).

Tableau 5 Nombre de boîte d'IPP délivrées par mois // Tarbes

Molécule Délivrance mensuelle/année	Pharmacie 1	Pharmacie 2
	2020-2021-2022	2020-2021-2022
Esoméprazole 20mg	33-36-31	51-50-57
Esoméprazole 40mg	X-X-X	43-46-46
Oméprazole 20mg	37-41-36	67-72-80
Pantoprazole 20mg	56-64-79	61-72-81
Pantoprazole 40mg	55-55-54	61-53-68

Si l'on compare aux réponses affinées des médecins au bassin de Tarbes (n=13) en ciblant comme précédemment les deux dernières questions on retrouve les plot box suivants :

Série 1 : représente les réponses concernant la question : « Au cours de ces 5 dernières années, pensez-vous avoir modifié votre façon de prescrire les IPP ? »

Série 2 : les réponses à la question « Au cours de ces 5 dernières années, pensez-vous avoir réussi à déprescrire des IPP prescrits au long cours »

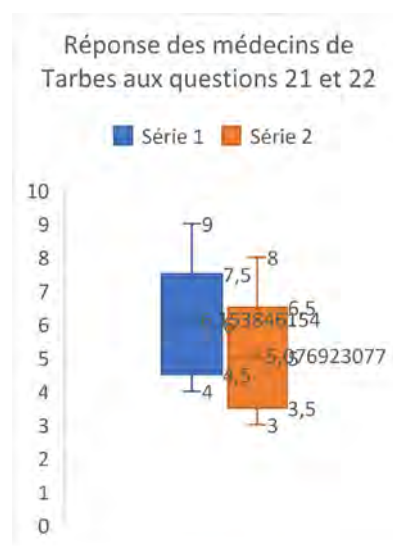


Figure 25

3.3.4 Bassin de Lannemezan

Pour le bassin de vie de Lannemezan, 2 pharmacies ont été contactées, 1 seule a pu transmettre des données mais uniquement sur l'année 2021 ce qui ne permet pas d'évaluer de tendance. (Tableau 6)

Tableau 6 Nombre de boîte d'IPP délivrées par an // Lannemezan

Molécule Délivrance mensuelle/année	Pharmacie 1 <i>2020-2021-2022</i>
Esoméprazole 20mg	X-456-X
Esoméprazole 40mg	X-655-X
Oméprazole 20mg	X-968-X
Pantoprazole 20mg	X-905-X
Pantoprazole 40mg	X-750-X

3.3.5 Bassin de Trie-sur-Baïse

Pour le bassin de vie de Trie-sur-Baïse, deux médecins ont répondu au questionnaire, et dans leurs réponses on retrouve pour les deux, à la question de savoir s'ils font la démarche de la déprescription les réponses « Très souvent » et « Assez souvent ». Pour la dernière question concernant les possibles succès de déprescriptions sur les 5 dernières années, les réponses sont aussi positives avec un 7 et un 8 sur l'échelle de Likert. Une pharmacie a été contactée et a transmis des données analysables (tableau 7).

Tableau 7 Nombre de boîte d'IPP délivrées // Trie-sur-Baïse

Molécule Délivrance mensuelle/année	Pharmacie 1 <i>2020-2021-2022</i>
------------------------------------------------------	-------------------------------------------------

Esoméprazole 20mg	87-103-94
Esoméprazole 40mg	52-58-56
Oméprazole 20mg	92-105-105
Pantoprazole 20mg	96-95-90
Pantoprazole 40mg	82-85-79

3.3.6 Bassin d'Argelès-Gazost

Pour le bassin de vie d'Argelès-Gazost, un médecin a répondu au questionnaire. Il dit entreprendre la démarche de déprescription « Parfois » mais ne se positionne pas positivement à la dernière question, à savoir s'il pense avoir réussi à déprescrire des IPP.

Deux pharmacies du bassin de vie d'Argelès-Gazost ont été contactées afin d'obtenir des données de délivrance des IPP prescrits au long cours. Une seule a transmis des données partiellement analysables (tableau 8).

Tableau 8 Nombre de boîte d'IPP délivrées // Argelès-Gazost

Molécule	Pharmacie 1
Délivrance mensuelle/année	2020-2021-2022
Esoméprazole 20mg	52-50-50
Esoméprazole 40mg	24-29-28
Oméprazole 20mg	X-X-X
Pantoprazole 20mg	46-44-46
Pantoprazole 40mg	18-20-19

4. Discussion

4.1 Résultats principaux

4.1.1 Discussion des données CPAM analysées

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer en pratique la dynamique de déprescription des IPP, d'une part auprès des médecins généralistes en questionnant leur pratique en cabinet, et d'autre part par une analyse de l'évolution des délivrances d'IPP en officine au cours des trois dernières années. Les données fournies par la CPAM ont été très précieuses, permettant d'analyser la dynamique des prescriptions sur les 24 derniers mois et donc d'être précis à l'échelle du département mais sur une courte période.

Entre 2020 et 2021 il est retrouvé une augmentation des prescription ($p=0.0625$), de même qu'entre 2021 et 2022 ($p=0.1039$). De 2020 à 2022 dans les Hautes-Pyrénées, l'augmentation des prescriptions d'IPP a été de 8%, sachant que la population elle n'augmente pas sur la même période. On répète ici que 243 694 boîtes d'IPP ont été délivrées et donc prescrites en 2021 dans le département des Hautes-Pyrénées. Le département compte en 2019, 229 567 habitants (source INSEE), dont 196 086 habitants de plus de 15 ans. On constate donc qu'il y a plus d'une boîte par an de prescrite par habitant dans le département, ce qui est au-dessus de la moyenne nationale (64). En poussant la réflexion, nous disions en introduction que les prescriptions et surtout celles prescrites au long cours concernent surtout les patients de plus de 60 ans. Or la démographie des Hautes-Pyrénées montre que la population âgée de 60 ans et plus représente 34.2% de la population, contre 26% au niveau national en 2019 (source INSEE). Cette différence explique certainement en partie les taux plus élevés de délivrance d'IPP dans le département. Il aurait été intéressant de connaître sur la même période les délivrances à l'échelle du pays afin de savoir si cette augmentation suit une tendance globale ou non, mais nous n'avons pas pu obtenir cette information.

Concernant les molécules délivrées et donc prescrites, on peut se poser la question du pourquoi l'Esoméprazole et le Pantoprazole sont les deux molécules les plus prescrites à l'échelle du département. En effet nous avons vu qu'il n'existe pas de différence significative d'efficacité d'une molécule par rapport à une autre (1), et il n'existe pas de logique dans l'histoire de ces molécules avec un Pantoprazole sorti en 1995, après l'Oméprazole mais bien avant l'Esoméprazole qui est le dernier sorti en 2008. Nous avons mentionné dans l'introduction le coût journalier de l'Esoméprazole et du Rabéprazole prêt de deux fois plus cher que les autres molécules. De plus nous rappelons que l'Esoméprazole et l'Oméprazole sont plus susceptibles d'être à l'origine d'interactions médicamenteuses que le Pantoprazole.

L'autre question que l'on peut se poser après analyse des résultats, concerne le taux de remboursement et donc de prescription de l'Oméprazole à 10mg. Comme nous l'avons vu, l'Oméprazole 10mg ne représente que 11% des prescriptions d'Oméprazole, ce qui est très différent par rapport aux autres molécules les plus prescrites, c'est-à-dire l'Esoméprazole et le Pantoprazole pour qui les posologies à demi-dose et pleine dose sont équivalents en proportion. Cette différence est très significative, et il serait intéressant d'explorer les raisons de cette anomalie : facteur de confusion entre les posologies des différents IPP ? Prescription de

l'Oméprazole majoritairement dans la prévention des lésions gastro-duodénales par AINS ? (recommandé à pleine dose contrairement aux autres IPP) Représentations du patient d'une posologie à 10mg ? Des prescripteurs ?

4.1.2 Discussion du résultat questionnaire

Le questionnaire a été réalisé, envoyé et collecté par voie électronique, via le CDOM65 afin de simplifier et optimiser le temps logistique. Le taux de réponse aux questionnaires envoyés par voie électronique pour les thèses de médecine est très souvent inférieur à 10%, ceux envoyés par l'URPS entre 5 et 10% (71). Le nombre de réponse que nous avons obtenues après exclusions est de 47, mais un certain nombre de réponse est donnée par des médecins remplaçants et nous ne savons pas combien ont reçu le questionnaire et combien sont présents dans le département. Ainsi, ne considérant que les réponses des médecins généralistes installés dont nous connaissons le nombre, le taux de réponse est de 23% donc très correcte.

En revanche ce profil démographique des répondants ne correspond pas à la majorité des médecins du département. Une large majorité de répondant sont des femmes (66%), et de moins de 45 ans (68%), alors que la majorité des médecins généralistes du département sont des hommes (58%), pour une moyenne d'âge de 52.2 ans (85). Comme souvent il existe une forte proportion de MSU dans les répondants (45%).

Les médecins interrogés voient donc quasi-quotidiennement des patients qui prennent des IPP prescrits au long cours. L'indication de cette prescription semble être la plupart du temps connue et réévaluée. Par ailleurs, presque la moitié déclarent s'être déjà intéressé à la déprescription des IPP prescrits au long cours et une large majorité s'accorde pour dire que la déprescription est plutôt difficile. Toujours une moitié des répondants déclare entreprendre une démarche de déprescription des IPP prescrits au long cours, très souvent ou assez souvent, mais quasiment jamais à l'initiative des patients concernés. Ainsi la moitié des répondants rapporte une démarche de déprescription active, ne venant pas du patient dans la majorité des cas. Ils n'utilisent pas d'outils dans l'ensemble, ni un temps dédié ou une consultation de suivi.

Concernant les freins à cette déprescription, ils sont connus et ont été évalués dans de précédentes études (71,79–82), on pouvait s'attendre à ce qu'ils fassent l'unanimité mais ce n'est pas le cas. Dans l'ordre c'est le refus du patient qui est le plus évoqué par près des trois quarts des médecins. Il existe pourtant des outils à destination du patient cette fois, édités par l'IOMÉDIT dans leur « kit IPP » qui peut aider à obtenir l'adhésion du patient (Annexe 5). Puis ne pas être primo-prescripteur, la banalisation du traitement par IPP, ignorer l'indication initiale, le manque d'outil, le manque de temps, et de façon plus minoritaire (6% des réponses) l'automatisation du temps de consultation. Le risque hémorragique est évoqué par certains comme un frein à la déprescription, mais si ce risque existe, alors l'IPP serait indiqué et donc sortirai du cadre d'une prescription au long cours inappropriée.

Une majorité des répondants (66%) utilise des antiacides lors d'une déprescription, type alginates et pansements gastriques, mais n'utilisant pas pour la majorité de temps dédié, et sans faire de consultation de suivi. Ce qui est à noter, ce sont les 7 répondants qui prescrivent des anti-H2. Cette classe médicamenteuse faisant partie de l'arsenal thérapeutique recommandé

pour la déprescription des IPP, la requête faite au service statistique de la CPAM comprenait également les chiffres de délivrance et donc de prescription des anti-H2. Les résultats sont reportés dans le tableau suivant (tableau 9) et lissés mensuellement pour la Famotidine et Cimetidine dans un graphique (figure 26) :

Tableau 9 Nombre de boite délivrées d'anti-H2 dans le 65

Classe	Somme de 01/04/2020- 31/12/2020	Somme de 2021	Somme de 01/01/2022- 12/05/2022
FAMOTIDINE	126	462	269
CIMETIDINE	37	80	58
RANITIDINE	1	4	
NIZATIDINE	7		

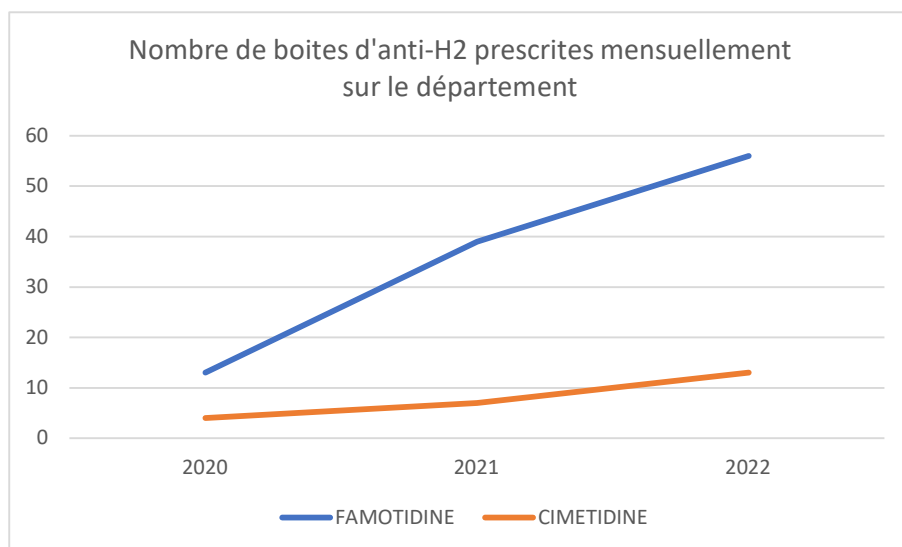


Figure 26 Evolution sur 3 ans des prescriptions d'anti-H2 dans le 65

On peut observer une augmentation significative des prescriptions d'anti-H2 dans le département des Hautes-Pyrénées sur les 24 derniers mois avec même un triplement entre 2020 et 2021 (la projection mensuelle sur 2022 est seulement à partir du premier quadrimestre donc la projection peut être sous-estimée au vu de la tendance d'augmentation des prescriptions). Ceci semble indiquer une nouvelle dynamique de prescription, possiblement en lien avec la déprescription des IPP prescrits au long cours, mais à mettre dans la balance avec le nombre de boite d'IPP délivrées mensuellement sur le département qui est bien plus important.

L'analyse des deux dernières questions qui sont donc deux échelles de Likert, des outils psychométriques permettant de mesurer une attitude chez des individus, est facilitée par la mise en relief des résultats dans des box plots. L'échelle étant cotée de 1 à 10, 1 pour « pas du tout » et 10 pour « beaucoup », [1-5] correspond à la balance négative et [6-10] à la balance positive. A la question : « Au cours de ces 5 dernières années, pensez-vous avoir modifié votre façon de

prescrire les IPP ? » la réponse donnée par l'échantillon est plutôt positive, mais faiblement. A la seconde question « Au cours de ces 5 dernières années, pensez-vous avoir réussi à déprescrire des IPP prescrits au long cours ? » la réponse est cette fois aussi plutôt positive, mais également très faiblement. Dans tous les cas il semble que les médecins interrogés soient depuis quelques années dans une dynamique de changement de leurs prescriptions d'IPP et de déprescription des IPP prescrits au long cours.

Cette dynamique rejoint notre observation concernant l'augmentation des prescriptions d'anti-H2, mais pas sur celle des IPP qui elle ne diminue pas mais au contraire augmente sur la même période.

4.1.3 Discussion des résultats affinés par bassin de vie

Une analyse des délivrances effectuées par bassin de vie dans le département, en comparaison avec les réponses des médecins répondants sur ce même bassin est l'opportunité de juger de la dynamique en pratique de ces prescriptions d'IPP. Un recul de 5 ans était souhaitable afin de pouvoir plus facilement distinguer une tendance sur les chiffres, mais l'ensemble des pharmacies interrogées ne pouvait remonter que sur 2 ou 3 ans, comme la CPAM. L'ensemble des chiffres obtenus ont été lissés sur l'année et exploités en calculant le nombre de boîte moyen délivré par mois.

Concernant le bassin de Bagnères-de-Bigorre, l'analyse des délivrances en officine montre qu'il existe de faibles variations des délivrances mensuelles vers la baisse ou l'augmentation d'une année à l'autre, sans que celles-ci soient significatives lorsqu'elles sont comparées par un test de t student par paire et de manière unilatérale d'une année sur l'autre (Tableau 3).

Le profil de réponse des médecins répondants au questionnaire dans ce bassin est très similaire au résultat global. Sur l'échelle de Likert évaluant leur avis sur un changement de manière de prescrire les IPP ces dernières années, la moyenne des réponses est à 6.2 pour une médiane à 6 les données sont plutôt symétriques et la réponse est donc plutôt oui (mais très faiblement). Cependant concernant les succès de déprescription, il existe un coefficient de dissymétrie à noter dans les réponses, avec une moyenne à 5.3 qui s'éloigne de la médiane à 6 et un mode à 3. Dans ces circonstances le meilleur indicateur reste la médiane à 6 donc une réponse plutôt positive dans l'ensemble. Ce sentiment ou cette attitude des médecins répondants sur le bassin de Bagnères-de-B ne se vérifie pas dans nos chiffres de délivrance.

Pour le bassin de Lourdes on voit que la pharmacie délivre beaucoup de boîtes mensuellement ce qui permet d'avoir des données plus représentatives. La tendance est plutôt à l'augmentation des délivrances sur plusieurs molécules bien que ces augmentations ne soient pas significatives à l'analyse.

En comparaison, les médecins du bassin de Lourdes ayant répondu (n=6) se positionnent exactement comme ceux du bassin de Bagnères-de-Bigorre, avec une moyenne et une médiane

similaire des réponses donc une répartition symétrique. Les deux tiers (n=4) ont répondu 6 ou 7 sur l'échelle de Likert à 10 concernant leurs succès de déprescription, ce qui devrait montrer à défaut d'une baisse des délivrances, au moins une stabilité et pas une augmentation.

Pour le bassin de Tarbes, dans la pharmacie 1, les délivrances sont stables d'une année sur l'autre, sauf pour le Pantoprazole 20mg dont l'augmentation est significative. En revanche dans la pharmacie 2, il existe une augmentation des délivrances significatives ($p=0.05$) toutes molécules confondues, entre 2020 et 2021. L'augmentation continue entre 2021 et 2022 mais elle n'est plus significative.

Dans les réponses au questionnaire on retrouve sur la série 1 des réponses symétriques avec une moyenne proche de la médiane à 6, et un minima à 4 donc des médecins qui trouvent que leurs prescriptions d'IPP ont évoluées depuis 5 ans. Concernant la série 2, elle diffère du schéma de réponse général avec des réponses symétriques, une moyenne et une médiane à 5. Donc le médecins répondants du bassin de vie de Tarbes ne pensent pas dans l'ensemble avoir réussi à déprescrire des IPP ces 5 dernières années pour les trois quarts.

Cela se retrouve en effet sur les données obtenues en officine, où on ne constate pas de diminution des délivrances, mais au contraire une augmentation des délivrances parfois significatives.

Dans le bassin de Trie-sur-Baïse on s'attend à trouver sur les chiffres de ce bassin une tendance au moins neutre ou sinon à la baisse dans les délivrances vu les réponses des deux médecins répondants qui sont cette fois franchement vers la déprescription des IPP.

On retrouve dans cette pharmacie de gros volumes de délivrance, avec une augmentation significative des délivrances entre 2020 et 2021 ($p<0.05$) et au contraire une diminution significative des délivrances entre 2021 et 2022 ($p<0.05$). La variation entre 2020 et 2022 retrouve une petite hausse des délivrances mensuelles (à part pour le Pantoprazole 40mg) mais n'est pas significative dans l'ensemble. Le résultat est donc difficilement interprétable, plus de recul sur les délivrances aurait été utile car aucune conclusion ne peut être tirée à partir des chiffres en notre possession.

Sur le bassin d'Argeles-Gazost on peut voir que les délivrances d'IPP pour l'Esomeprazole et le Pantoprazole sont extrêmement stables sur trois ans. Ceci est cohérent avec les réponses du médecin répondant, une baisse des délivrances n'étant pas attendue.

L'analyse affinée par bassin de santé nous montre donc deux choses. D'une part, lorsque les médecins répondent qu'ils n'ont pas modifié leurs prescriptions ou qu'ils ne pensent pas avoir réussi à déprescrire, en effet cela se retrouve dans les faits, avec des délivrances en officine sur leur bassin qui reste stable ou augmente.

D'autre part, lorsque les médecins répondent au contraire, qu'ils ont modifié leurs prescriptions, et qu'il leur semble avoir réussi leurs déprescriptions. Cette fois il est attendu au

mieux une diminution des délivrances, et a minima une stabilité dans les chiffres. Or d'après les données que nous avons en notre possession, nous ne voyons pas cette dynamique. Dans l'ensemble, les données de délivrance en officine rejoignent en toute logique, les données fournies par la CPAM qui montre une augmentation des prescriptions sur les trois dernières années (plus de 18.000 boites supplémentaires entre 2020 et 2022 soit presque 8% d'augmentation comme l'avons analysé précédemment).

4.2 Limites de l'étude

Cette étude est un travail inédit dans la recherche actuelle concernant les IPP prescrits au long cours de manière inappropriée, car c'est une enquête de pratique qui se confronte aux chiffres du terrain de manière quantitative. Mais bien sur il existe plusieurs limites et biais dans ce travail.

Une première limite dans cette étude est la revue de littérature narrative et non systématique qui a permis d'élaborer les bases scientifiques de l'actualité concernant la déprescription des IPP prescrits de manière inappropriée au long cours.

Ensuite une limite concernant l'échantillon étudié par le questionnaire, qui n'est pas représentatif de l'ensemble de la population étudiée. Nous l'avons souligné, le profil des répondants est plutôt, féminin, de mois de 45 ans, avec beaucoup de MSU représentés.

Une difficulté liée à ce travail est le nombre de réponse qu'il aurait fallu obtenir pour qu'il soit significatif (avec une marge d'erreur de 5%), vu la population cible faible en nombre. Sur une population de 161 médecins, 114 réponses étaient nécessaires correspondant à un taux de réponse de plus de 70%, alors que le taux de réponse habituelle pour ce genre de requête est de moins de 10% habituellement. Certes notre échantillon n'est pas représentatif, mais il représente tout de même presque un quart des médecins généralistes exerçant en cabinet dans les Hautes-Pyrénées. A noter, comme nous l'avons évoqué précédemment, qu'il existe probablement un biais de sélection, vu que l'ensemble des médecins n'ont pas été contactés lors du premier envoi et qu'il est impossible de savoir si ceci a été pleinement corrigé lors de la relance.

Il existe aussi nécessairement un biais de déclaration dans ce travail, du fait de la méthodologie par questionnaire.

La récolte des données dans les officines a subi plusieurs obstacles et les résultats comportent donc une certaine limite. En premier lieu la quantité de données dans le temps a été fortement limitée par les logiciels des pharmaciens, avec dans la plupart des cas maximum 24 mois de recul. Un biais de déclaration peu exister dans les données transmises par les pharmaciens. Ensuite une difficulté majeure dans la récolte des données, réside dans les changements de laboratoire pour les molécules d'IPP en cours d'année, en général à cause des ruptures de stock. Ceci se devine dans les chiffres mais n'est pas signalé par le logiciel professionnel qui ne peut donner un chiffrage que d'une spécialité précise, de posologie, de galénique, de conditionnement et de laboratoire précis. Cette difficulté a été partiellement contournée en contactant majoritairement des pharmacies d'un même groupe pharmaceutique, travaillant toutes avec les laboratoires Mylan pour qui aucune rupture n'a été à signalée sur la période étudiée.

Enfin concernant les prescriptions d'IPP au long cours, qui représentent 1 patient sur 5 traité par IPP, soit trois millions de personnes en France (86), il était impossible d'obtenir des chiffres spécifiques sur ces patients que ce soit au niveau de la CPAM, ou des officines. Nous ne pouvons qu'extrapoler à partir des chiffres connus et obtenus.

4.3 Perspectives

Cette étude met en relief des données contradictoires, intéressantes à analyser. Elle nous permet de répondre à la question de recherche qui était de savoir s'il existe une dynamique de déprescription des IPP prescrits au long cours chez les médecins généralistes des Hautes-Pyrénées. L'analyse du questionnaire nous permet de dire que oui, cette dynamique semble exister pour majorité des médecins de notre échantillon. Or en pratique, cette dynamique ne se voit pas dans les chiffres, que ce soit au niveau départemental, ou local, avec même au contraire une augmentation des délivrances d'IPP sur les 3 dernières années après analyse des données fournies par la CPAM, alors que la population du département elle n'augmente pas. Il existe donc une discordance dans notre comparaison, qui n'est pas forcément incompatible.

En effet, une dynamique peut exister, avec une volonté de déprescrire, de modifier ses prescriptions, mise en échec par les moyens employés : 57% n'utilise jamais de temps de dédié, et avec ceux répondant « parfois » cela représente 74% des réponses ; 53% ne réévalue jamais la déprescription (effets indésirables à l'arrêt, thérapeutique) lors d'une consultation rapprochée et avec ceux répondant « parfois » cela représente 85% des réponses ; 91% n'utilise jamais d'outils de déprescription ; 32% ne prescrit aucun traitement lors d'une déprescription, visant à contrôler les rebonds d'acidité gastrique (alginates, anti-H2). Ces temps dédiés, ces outils, les prescriptions de relais et la progressivité pour maîtriser le rebond d'acidité sont pourtant à l'origine de la réussite de la déprescription dans la littérature et en pratique clinique (49,73,79,81,84,87-90). Mais un temps dédié, nécessite du temps, et le manque de temps est un des freins connus à la déprescription (91).

A noter que dans la note de cadrage de l'HAS du 12/11/2020 (92), prenant l'exemple québécois, il est rapporté l'avis de « différentes parties prenantes » (sans plus de précision), qui pensent que l'information et la formation par des pairs ne serait pas suffisante pour changer les pratiques. C'est pour cette raison que le Québec a encadré les durées de remboursement des IPP et que la Direction de la Sécurité Sociale a demandé un avis à l'HAS en ce sens. La commission de transparence a elle considéré qu'il fallait privilégier d'abord l'information et la formation avant d'envisager le déremboursement ou l'encadrement des remboursements.

Ce travail pourrait être la première phase d'une recherche action. Il serait intéressant d'analyser de nouveau les prescriptions et délivrances dans le département après formation ou information des médecins généralistes sur la déprescription des IPP prescrits de manière inappropriée et au long cours.

CONCLUSION

Les IPP sont des molécules initiées et prescrites majoritairement par les médecins spécialistes en médecine générale (71). Ils existent depuis 1989, et font preuve d'une grande efficacité dans la diminution de l'acidité gastrique, avec un très bon profil de tolérance à court terme. Ainsi, les IPP font partie des médicaments les plus prescrits en France et dans le monde. En 2018, 16 millions de Français ont été traités par IPP, pour un montant de dépense remboursable en ville par la Sécurité Sociale de 378 Millions d'euros.

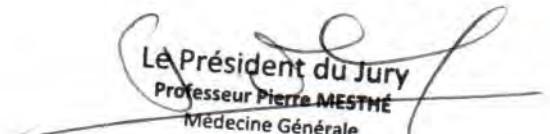
Il existe donc un contexte d'usage massif de ces médicaments et mésusage car il est admis, selon les études, que 25% à 86% des prescriptions sont en excès ou inadaptée : prescription en association avec un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) chez des patients sans facteur de risque (80% de prescription inappropriées), doses supérieures aux doses maximales préconisées et traitements au long cours chez un patient sur cinq soit plus de trois millions de personnes en France.


De nombreuses publications ces dernières années mettent en évidence un certain nombre d'effets indésirables parfois graves à l'utilisation au long cours des IPP, et de plus en plus de recherches s'y intéressent : risque d'infection à Clostridium difficile multiplié, risque accru de néphrite interstitielle aigue, inhibition du cytochrome P450 2C19 avec possible impact clinique dans la coprescription avec le Clopidogrel, majoration du risque de pneumopathie communautaire, du risque d'insuffisance rénale chronique, malabsorption de la vitamine B12, du Fer, du Magnésium, et surtout rebond d'acidité à l'arrêt du traitement.

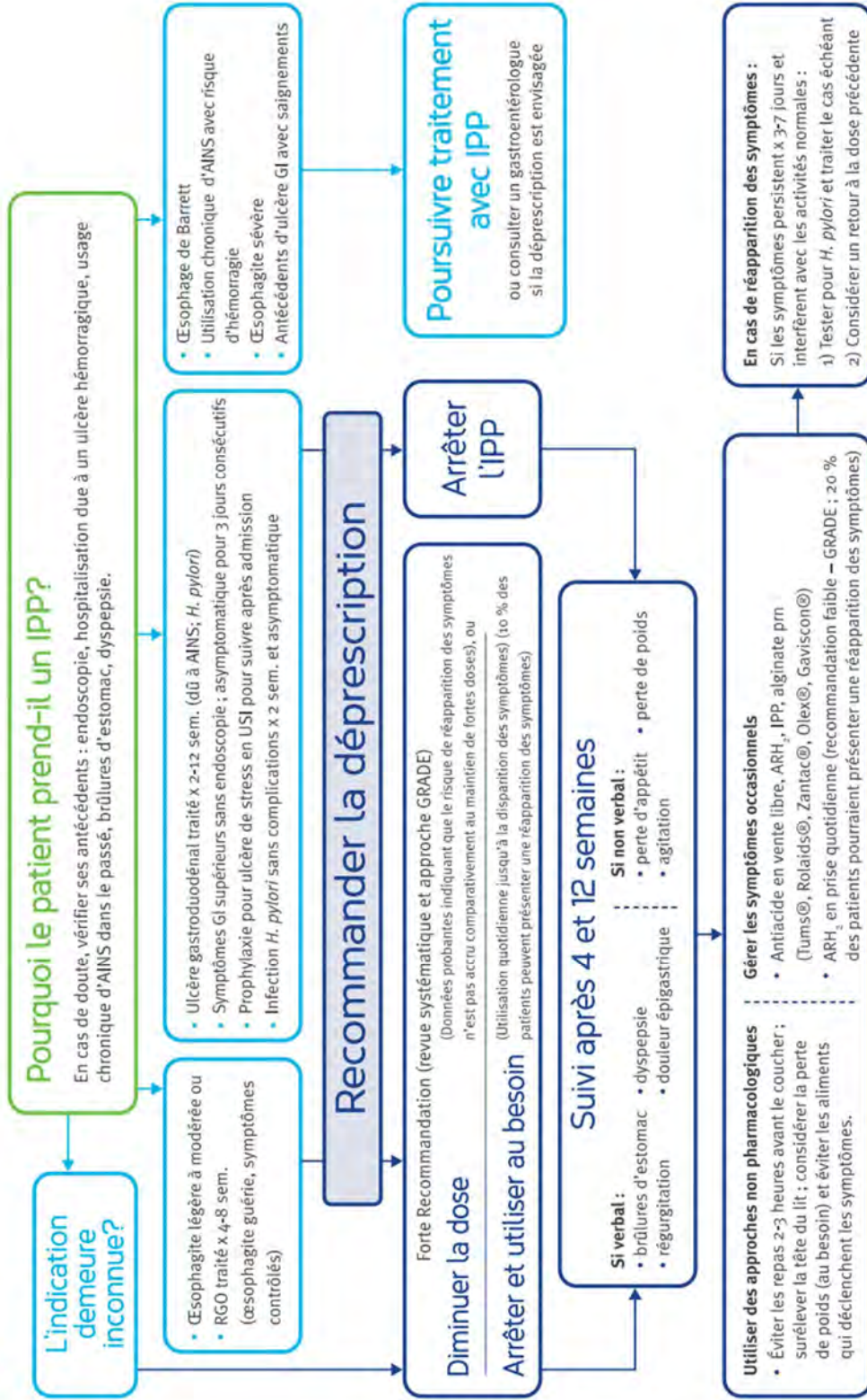
L'objectif principal de cette étude est d'évaluer en pratique la dynamique de déprescription des IPP, d'une part auprès des médecins généralistes en questionnant leur pratique en cabinet, et d'autre part, par une analyse de l'évolution des délivrances d'IPP en officine au cours des trois dernières années, sur le département des Hautes-Pyrénées.

Nous avons pu mettre en évidence qu'il existe bien une dynamique de déprescription des IPP du côté d'une majorité des médecins interrogés, sur la base de leurs réponses au questionnaire. Or cette étude révèle aussi qu'il existe une augmentation des prescriptions d'IPP dans les faits ces trois dernières années sur le département, indépendamment de toute variation de population. Elle révèle également, après un affinage par bassin de vie de l'échantillon interrogé, que lorsque les médecins semblent pro-actifs dans la déprescription des IPP, les délivrances d'IPP au niveau local ne semblent pas impactées.

En adéquation avec le récent avis de la commission de transparence de l'HAS, en réponse à la saisine de la Direction de la Sécurité Sociale sur l'encadrement des remboursements, il semble que la promotion d'actions et d'information auprès des médecins mais aussi des patients soit à envisager (diffusion d'outils d'aide à la déprescription existants ou adaptés, comme les algorithmes de déprescription, les sites internet d'aide à la réévaluation des IPP prescrits au long cours, les programmes d'éducation thérapeutique, les suivis paramédicaux encadrés), de même que l'actualisation des fiches de bon usage de l'HAS qui datent de 2009. Ces travaux pourraient s'inscrire dans une recherche action avec réévaluation de la dynamique de déprescription des IPP et analyse des chiffres de délivrance, après de telles actions d'information ou de formation.

Vu
Toulouse le 12/09/2022

Le Président du Jury
Professeur Pierre MESTHÉ
Médecine Générale

Toulouse, le 12-09-2022
Vu et permis d'imprimer
Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier³⁹
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile BAUZY




© **Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.**
Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.
Contact : deprescribing@bruyere.org ou visiter le site deprescribing.org pour de plus amples renseignements.

Faniell B, Pottier K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons. Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. *Can Fam Physician* 2017;63:354-64 (ang). e253-65 (fr).



Département
Médecine
Générale

Université PAUL SABATIER – TOULOUSE III
Facultés de Médecine de Toulouse
DEPARTEMENT UNIVERSITAIRE DE MEDECINE GENERALE (DUMG)
Faculté de médecine de Toulouse – Rangueil 133 route de Narbonne
31062 TOULOUSE Cedex

Pr Pierre BOYER

Directeur NTIC – Numérique

DPO-78344

DUMG Toulouse

pierre.boyer@dumg-toulouse.fr

dpo@dumg-toulouse.fr

Je soussigné **Pr Pierre Boyer**, DPO du département universitaire de médecine générale de Toulouse, certifie que :

M. COIFFARD Laurent

- a satisfait aux obligations de déclaration des travaux de recherche ou thèse concernant le Règlement Général de Protection des Données

- a été inscrit dans le TABLEAU D'ENREGISTREMENT RECHERCHE ET THESES - Déclaration conformité CNIL du DUMG de TOULOUSE (133 route de Narbonne 31 062 Toulouse CEDEX) à la date du 07/05/2022 sous le numéro : **2022CL38**

Fait à Toulouse, le 07/05/2022

Pr. BOYER

Questionnaire

1- Vous êtes ?

Médecin généraliste installé

Médecin généraliste remplaçant

Interne en médecine générale en SASPAS

Autre

2- Qu'elle est votre tranche d'âge ?

-35 ans

35-45 ans

45-55 ans

55-65 ans

+65 ans

3- Vous êtes:

Une femme

Un homme

4- Dans une journée type de consultation, combien de patients voyez-vous en règle générale ?

Moins de 20 par jour

Entre 20 et 25

Entre 25 et 30

Entre 30 et 35

Plus de 35 patients par jour

5 -Etes-vous maitre de stage universitaire ?

Oui

Non

6- Dans quel bassin de vie du département exercez-vous ?

Argelès-Gazost

Arreau

Bagnères-de-Bigorre

Lannemezan

Lourdes

Luz-Saint-Sauveur

Maubourguet

Tarbes

Tournay

Trie-sur-Baïse

Vic-en-Bigorre

Autre :

7- Vous êtes-vous déjà intéressé spécifiquement à la déprescription des IPP ? (en recherchant des protocoles, algorithmes, publications ?)

Oui

Non

8- Savez-vous que les prescriptions d'IPP prescrits au long cours, font partie depuis 2019 des projets d'action de la Sécurité Sociale ? (proposition de déremboursement au delà de 90 jours par exemple)

Oui

Non

9- Dans votre pratique, vous voyez des patients avec des IPP prescrits au long cours (plus de 8 à 12 semaines)

Tous les jours

Plusieurs fois par semaine

Quelques fois par mois

Très rarement

10- Chez les patients ayant un IPP au long cours (plus de 8 à 12 semaines), vous pouvez affirmer que vous connaissez l'indication initiale de ce traitement

Toujours

Souvent

Parfois

Jamais

11- Lorsqu'un IPP est prescrit au long cours, vous réévaluez l'indication

Toujours

La plupart du temps

Parfois

Jamais

12- Quels sont pour vous les freins à la déprescription de ce traitement ? (choix multiple)

Ignorer l'indication initiale

Ne pas être primo-prescripteur

Manque de temps lors de la consultation

Automatisation du temps de consultation

Manque d'outils de déprescription

Banalisation du traitement IPP

Refus des patients

Autre :

13- Dans l'ensemble, la déprescription des IPP prescrits au long cours est pour vous*

Très facile

Plutôt facile

Plutôt difficile

Très difficile

14- Vous déprescrivez ou faites la démarche de déprescrire les IPP prescrits au long cours

Très souvent

Assez souvent

Parfois

Jamais

15- La démarche de déprescription vient elle du patient ?*

Toujours

Souvent

Parfois

Jamais

16- En pratique lorsque vous déprescrivez les IPP, vous le faites lors d'une consultation ou d'un temps dédié :

Toujours

Souvent

Parfois

Jamais

17- Proposez-vous une consultation rapprochée (à 4 semaines par exemple) afin de suivre la survenue d'effets indésirables à la déprescription et adapter la thérapeutique ?

Toujours

Souvent

Parfois

Jamais

18- Utilisez-vous des outils d'aide à déprescription (algorithme, site d'aide à la réévaluation ou déprescription) ?

Toujours

Souvent

Parfois

Jamais

19- Comme annoncé dans l'introduction de cette enquête, vous pouvez renseigner votre mail afin de recevoir un algorithme de déprescription validé ainsi qu'un lien vers un outil indépendant d'aide à la prise en charge des pathologies œsogastroduodénales en soins primaires fruit d'un travail de thèse en 2020 qui comporte un onglet "réévaluation d'un IPP pris au long cours" (facultatif)

20- Lorsque vous déprescrivez un IPP, utilisez-vous un antiacide en relais (afin de prévenir un rebond d'acidité) ? (choix multiple)

Alginates, pansements gastriques

Anti-H2 (exemple Famotidine 20mg)

Aucun

Autre :

21- Au cours de ces 5 dernières années, pensez-vous avoir modifié votre façon de prescrire les IPP ? (échelle numérique)

Pas du tout 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Beaucoup

22- Au cours de ces 5 dernières années, pensez-vous avoir réussi à déprescrire des IPP prescrits au long cours (échelle numérique)

Pas du tout 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Beaucoup

Lettre d'accompagnement

Temps estimé: moins de 5 minutes

Questionnaire anonyme rentrant dans le cadre de la réalisation d'une thèse d'exercice en vue d'obtention du titre de Docteur en Médecine, par Laurent COIFFARD (médecin généraliste en année de thèse à la faculté de médecine de Toulouse) dont le titre est: "Caractéristiques de la déprescription des IPP prescrits au long cours par les médecins généralistes des Hautes-Pyrénées, confrontées aux données de délivrance en officine".

Sujet d'actualité dans un contexte d'usage massif avec mésusage, la déprescription des IPP prescrits au long cours de manière inappropriée est dans le viseur de la sécurité sociale. En cause actuellement 16 millions de patients traités par IPP en France, et un montant de dépense remboursable en ville qui s'élevait à 378 Millions d'euros en 2018.

Leur prescription est souvent en excès et inadaptée : de 25 à 86% selon les études (source Prescrire). De nombreuses publications récentes mettent en évidence un certain nombre d'effets indésirables parfois graves à l'utilisation au long cours des IPP, et de plus en plus de recherches s'y intéressent : risque d'infection à *Clostridium difficile* multiplié, risque accru de néphrite interstitielle aiguë, inhibition du cytochrome P450 2C19 avec possible impact clinique dans la coprescription avec le Clopidogrel, majoration du risque de pneumopathie communautaire, du risque d'insuffisance rénale chronique, malabsorption de la vitamine B12, du Fer, du Magnésium, et enfin le rebond d'acidité à l'arrêt du traitement.

Pour vous aider dans votre pratique, vous pourrez au cours du questionnaire, renseigner votre adresse mail afin que je vous envoie un algorithme de déprescription validé ainsi qu'un lien vers un outil indépendant d'aide à la prise en charge des pathologies œsogastroduodénales en soins primaires fruit d'un travail de thèse en 2020 qui comporte un onglet "réévaluation d'un IPP pris au long cours".


Merci d'avance pour votre participation à cette étude.

Confraternellement,

Laurent Coiffard
coiffard.laurent@gmail.com

Annexe 4

ARRÊTER MON MÉDICAMENT INHIBITEUR DE LA POMPE À PROTONS (IPP), C'EST POSSIBLE !

	FICHE PATIENT				
Lequel ?	<input type="checkbox"/> Pantoprazole Eupantol® Inipomp® Pantozol Control® et génériques	<input type="checkbox"/> Lansoprazole Lanzor® Ogast® et génériques	<input type="checkbox"/> Omeprazole Mopral® Zoltum® et génériques	<input type="checkbox"/> Esoméprazole Inexium® et génériques	<input type="checkbox"/> Rabéprazole Pariet® et génériques
Pour quoi ?	<input type="checkbox"/> Traitement du Reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par reflux <input type="checkbox"/> Prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque <input type="checkbox"/> Eradication d' <i>Helicobacter pylori</i> et traitement des ulcères gastroduodénaux <input type="checkbox"/> Autre indication moins fréquente : _____ <input type="checkbox"/> Je ne sais pas				

QUIZ

Je prends un IPP : sur prescription depuis plusieurs mois. de ma propre initiative régulièrement.

→ Si vous avez coché une des affirmations ci-dessus, parlez-en avec votre médecin ou pharmacien.

→ La prescription d'IPP doit le plus souvent être limitée dans le temps. Seules certaines situations justifient une durée de traitement supérieure à 8 semaines.

→ L'automédication doit être de courte durée. Si les symptômes persistent, parlez-en avec votre médecin ou pharmacien.

POUR LIMITER LE RISQUE D'ACIDITÉ GASTRIQUE, JE DOIS :

- ✓ Éviter les aliments et boissons **acides et gazeuses** (ex : agrumes, tomates, sodas, café)
- ✓ Éviter les aliments **trop sucrés** (ex : miel, bonbons)
- ✓ Éviter les repas **trop gras et trop copieux**
- ✓ Éviter l'**alcool et le tabac**
- ✓ Manger **au calme, à heure fixe et régulièrement**
- ✓ Manger plus de fibres (ex : fruits, légumes verts)
- ✓ **Ne pas m'allonger** dans les 30 minutes suivant le repas
- ✓ En cas de surcharge pondérale, perdre du poids si possible

Si les symptômes persistent, des traitements symptomatiques peuvent être utilisés. Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

SI J'ARRÊTE, J'AI :

- 1 médicament en moins à prendre par jour
- Une **diminution du risque d'effets néfastes** à long terme :
 - Manque en magnésium, sodium et vitamine B12
 - Inflammation des reins
 - Fragilité des os
 - Cancers de l'estomac ou de l'œsophage
 - Infections pulmonaires et gastro-intestinales
- Une **diminution des interactions** avec d'autres médicaments (ex : citalopram (Seropram® et génériques), clopidogrel (Plavix® et génériques))
- Une **diminution du risque d'addiction** au traitement

MAIS JE PEUX RENCONTRER CES EFFETS TEMPORAIRES :

- Possible **augmentation de l'acidité** de l'estomac à l'arrêt
 - peut être **SOULAGÉ** en suivant des règles simples (voir devant)
- Possible **sensation de manque** à l'arrêt du traitement
 - Ces effets sont **temporaires**, ils vont disparaître rapidement.
 - **VOTRE TRAITEMENT PEUT ÊTRE ARRÊTÉ PROGRESSIVEMENT AFIN DE LIMITER CES EFFETS.**

LES IPP, CE N'EST PAS POUR L'ÉTERNITÉ



1. ipp_adulte_juin_2009.pdf Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf
2. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*. juin 2008;134(7):1842-60.
3. Helander HF. The cells of the gastric mucosa. *Int Rev Cytol*. 1981;70:217-89.
4. Crowson MS, Shull GE. Isolation and characterization of a cDNA encoding the putative distal colon H⁺,K⁽⁺⁾-ATPase. Similarity of deduced amino acid sequence to gastric H⁺,K⁽⁺⁾-ATPase and Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase and mRNA expression in distal colon, kidney, and uterus. *J Biol Chem*. 5 juill 1992;267(19):13740-8.
5. Jaisser F, Coutry N, Farman N, Binder HJ, Rossier BC. A putative H⁽⁺⁾-K⁽⁺⁾-ATPase is selectively expressed in surface epithelial cells of rat distal colon. *Am J Physiol*. oct 1993;265(4 Pt 1):C1080-1089.
6. Jaisser F, Horisberger JD, Geering K, Rossier BC. Mechanisms of urinary K⁺ and H⁺ excretion: primary structure and functional expression of a novel H,K-ATPase. *J Cell Biol*. déc 1993;123(6 Pt 1):1421-9.
7. Bazin T, Lamarque D. La sécrétion acide : régulation, applications en clinique, actualités. *Hépatogastro Oncol Dig*. 1 avr 2018;25(4):342-52.
8. Schnoll-Sussman F, Niec R, Katz PO. Proton Pump Inhibitors: The Good, Bad, and Ugly. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. avr 2020;30(2):239-51.
9. Fiche info - OMEPRAZOLE BIOGARAN 20 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67995040>
10. Fiche info - LANSOPRAZOLE VIATRIS 30 mg, comprimé orodispersible - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62367067>
11. Fiche info - PANTOPRAZOLE SUN 40 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62034970>
12. Fiche info - RABEPRAZOLE BIOGARAN 10 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62134839>
13. Résumé des caractéristiques du produit - ESOMEPRAZOLE BIOGARAN 40 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66832994&typedoc=R#RcpPropPharma_codynamiques
14. Funck-Brentano C, Szymezak J, Steichen O, Ducint D, Molimard M, Remones V, et al. Effects of rabeprazole on the antiplatelet effects and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy volunteers. *Arch Cardiovasc Dis*. déc 2013;106(12):661-71.

15. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol.* 22 janv 2008;51(3):256-60.
16. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J.* janv 2009;157(1):148.e1-5.
17. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA.* 4 mars 2009;301(9):937-44.
18. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 31 mars 2009;180(7):713-8.
19. Szymezak J, Gaussem P. [Proton pump inhibitors and clopidogrel: a hazardous association?]. *Rev Med Interne.* févr 2013;34(2):99-104.
20. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bon usage des agents antiplaquettaires. 2012;120. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/12irp06_reco_agents_antiplaquettares.pdf
21. Schoenfeld AJ, Grady D. Adverse Effects Associated With Proton Pump Inhibitors. *JAMA Intern Med.* févr 2016;176(2):172-4.
22. Douglas IJ, Evans SJW, Hingorani AD, Grosso AM, Timmis A, Hemingway H, et al. Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. *BMJ.* 10 juill 2012;345:e4388.
23. Yi X, Han Z, Zhou Q, Cheng W, Lin J, Wang C. Concomitant Use of Proton-Pump Inhibitors and Clopidogrel Increases the Risk of Adverse Outcomes in Patients With Ischemic Stroke Carrying Reduced-Function *CYP2C19**2. *Clin Appl Thromb.* janv 2018;24(1):55-62.
24. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C, SIF-AIGO-FIMMG Group, Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med.* 09 2016;14(1):179.
25. Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, Huang WQ. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012 – 2016). *BMC Cardiovasc Disord.* 5 janv 2017;17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5221663/>
26. Kwok CS, Loke YK. Meta-analysis: the effects of proton pump inhibitors on cardiovascular events and mortality in patients receiving clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther.* avr 2010;31(8):810-23.
27. Targownik LE. Prescribing proton pump inhibitors with clopidogrel. *BMJ.* 10 juill 2012;345:e4558.

28. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 15 janv 2017;11(1):27-37.
29. Furtek KJ, Crum NF, Olson PE, Wallace MR. Proton pump inhibitor therapy in atazanavir-treated patients: contraindicated? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. mars 2006;41(3):394-6.
30. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1439925/fr/les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-chez-l-adulte
31. Stanghellini V, De Ponti F, De Giorgio R, Barbara G, Tosetti C, Corinaldesi R. New developments in the treatment of functional dyspepsia. *Drugs*. 2003;63(9):869-92.
32. helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf
33. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician Med Fam Can*. mai 2017;63(5):354-64.
34. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy and the Associated Risk of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Intern Med*. mai 2015;175(5):784-91.
35. Barletta JF, El-Ibiary SY, Davis LE, Nguyen B, Raney CR. Proton Pump Inhibitors and the Risk for Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infection. *Mayo Clin Proc*. oct 2013;88(10):1085-90.
36. Chubineh S, Birk J. Proton pump inhibitors: the good, the bad, and the unwanted. *South Med J*. nov 2012;105(11):613-8.
37. Ament PW, Dicola DB, James ME. Reducing adverse effects of proton pump inhibitors. *Am Fam Physician*. 1 juill 2012;86(1):66-70.
38. Vesper B, Jawdi A, Altman K, Haines III G, Tao L, Radosevich J. The Effect of Proton Pump Inhibitors on the Human Microbiota. *Curr Drug Metab*. 1 janv 2009;10(1):84-9.
39. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 21 sept 2017;23(35):6500-15.
40. Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 01 2017;177(6):784-91.
41. Choi EJ, Lee HJ, Kim KO, Lee SH, Eun JR, Jang BI, et al. Association between acid suppressive therapy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Scand J Gastroenterol*. mai 2011;46(5):616-20.
42. Ratelle M, Perreault S, Villeneuve JP, Tremblay L. Association between proton pump inhibitor use and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Can J Gastroenterol Hepatol*. juin 2014;28(6):330-4.

43. Bajaj JS, Zadvornova Y, Heuman DM, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Sanyal AJ, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol*. mai 2009;104(5):1130-4.
44. O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Kamath PS, Patton HM, Biggins SW, et al. Long-term use of antibiotics and proton pump inhibitors predict development of infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. avr 2015;13(4):753-759.e1-2.
45. Kwon JH, Koh SJ, Kim W, Jung YJ, Kim JW, Kim BG, et al. Mortality associated with proton pump inhibitors in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol Hepatol*. avr 2014;29(4):775-81.
46. Bajaj JS, Ratliff SM, Heuman DM, Lapane KL. Proton pump inhibitors are associated with a high rate of serious infections in veterans with decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. nov 2012;36(9):866-74.
47. Merli M, Lucidi C, Di Gregorio V, Giannelli V, Giusto M, Ceccarelli G, et al. The chronic use of beta-blockers and proton pump inhibitors may affect the rate of bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. févr 2015;35(2):362-9.
48. Garcia-Martinez I, Francés R, Zapater P, Giménez P, Gómez-Hurtado I, Moratalla A, et al. Use of proton pump inhibitors decrease cellular oxidative burst in patients with decompensated cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. janv 2015;30(1):147-54.
49. Proton pump inhibitors: too much of a good thing?. NPS MedicineWise. Disponible sur: <https://www.nps.org.au/news/proton-pump-inhibitors-too-much-of-a-good-thing>
50. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. mai 2006;4(5):597-604.
51. Leonard CE, Freeman CP, Newcomb CW, Reese PP, Herlim M, Bilker WB, et al. Proton pump inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute interstitial nephritis and acute kidney injury: PPIs/traditional NSAIDs and risks of AIN and AKI. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. nov 2012;21(11):1155-72.
52. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int*. oct 2014;86(4):837-44.
53. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open*. juin 2015;3(2):E166-171.
54. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med*. juin 2011;124(6):519-26.
55. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney Int*. 2017;91(6):1482-94.
56. Markovits N, Loebstein R, Halkin H, Bialik M, Landes-Westerman J, Lomnický J, et al. The association of proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the community setting. *J Clin Pharmacol*. août 2014;54(8):889-95.

57. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. juill 2009;137(1):80-7, 87.e1.
58. Bruno G, Zaccari P, Rocco G, Scalese G, Panetta C, Porowska B, et al. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. *World J Gastroenterol*. 14 juin 2019;25(22):2706-19.
59. Naito Y, Kashiwagi K, Takagi T, Andoh A, Inoue R. Intestinal Dysbiosis Secondary to Proton-Pump Inhibitor Use. *Digestion*. 2018;97(2):195-204.
60. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. juill 2012;107(7):1001-10.
61. Lewis JR, Barre D, Zhu K, Ivey KL, Lim EM, Hughes J, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and falls and fractures in elderly women: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. nov 2014;29(11):2489-97.
62. Hunfeld NGM, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: Rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 janv 2007;25(1):39-46.
63. EPI-PHARE_2018_utilisation_IPP.pdf. Disponible sur: https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2020/04/EPI-PHARE_2018_utilisation_IPP.pdf
64. cnamts_consommation_depenses_med_europe_10-2007.pdf. Disponible sur: http://www.puppem.com/documents/cnamts_consommation_depenses_med_europe_10-2007.pdf
65. Ladd AM, Panagopoulos G, Cohen J, Mar N, Graham R. Potential costs of inappropriate use of proton pump inhibitors. *Am J Med Sci*. juin 2014;347(6):446-51.
66. 2019-07_rapport-propositions-pour-2020_assurance-maladie.pdf. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/2019-07_rapport-propositions-pour-2020_assurance-maladie.pdf
67. Thorel J, McCambridge C, Piau A, Secher M, Magre É, Montastruc JL, et al. [Proton pump inhibitors: Real indication or trivialized prescription?]. *Therapie*. déc 2016;71(6):589-93.
68. Lucile H. Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ? 2020;73.
69. Demeestere T. Analyse de la pertinence des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons chez une population de patients hospitalisés à l'hôpital du Bouscat. :87.
71. Marquet M. Etude des déterminants du renouvellement des inhibiteurs de la pompe à proton en médecine générale 2019.
72. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. mars 2017;152(4):706-15.
73. Bytzer P. Deprescribing proton pump inhibitors: why, when and how. *Med J Aust*. 19 nov 2018;209(10):436-8.

74. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician Med Fam Can.* mai 2017;63(5):354-64.
75. Zed PJ. Deprescribing Proton Pump Inhibitors. *Can J Hosp Pharm.* 2018;71(5):291-2.
76. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, Welch V, Moayyedi P, Rojas-Fernandez C, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 mars 2017;3:CD011969.
77. Coyle C, Symonds R, Allan J, Dawson S, Russell S, Smith A, et al. Sustained proton pump inhibitor deprescribing among dyspeptic patients in general practice: a return to self-management through a programme of education and alginate rescue therapy. A prospective interventional study. *BJGP Open.* oct 2019;3(3):bjgpopen19X101651.
78. Murie J, Allen J, Simmonds R, de Wet C. Glad you brought it up: a patient-centred programme to reduce proton-pump inhibitor prescribing in general medical practice. *Qual Prim Care.* 2012;20(2):141-8.
79. Wang S, Lee M. Applying the Proton Pump Inhibitor Deprescribing Algorithm in Stable Patients in a Community Hospital. *Can J Hosp Pharm.* févr 2017;70(1):86-86.
80. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, Welch V, Moayyedi P, Rojas-Fernandez C, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Upper GI and Pancreatic Diseases Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 16 mars 2017 [cité 20 août 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011969.pub2>
81. Thompson W, Hogel M, Li Y, Thavorn K, O'Donnell D, McCarthy L, et al. Effect of a Proton Pump Inhibitor Deprescribing Guideline on Drug Usage and Costs in Long-Term Care. *J Am Med Dir Assoc.* 01 2016;17(7):673.e1-4.
82. Jokanovic N, Tan ECK, Dooley MJ, Kirkpatrick CM, Elliott RA, Bell JS. Why is polypharmacy increasing in aged care facilities? The views of Australian health care professionals. *J Eval Clin Pract.* 2016;22(5):677-82.
83. Bertrand K, Dagenais P. De la revue de littérature systématisée à la revue systématique. *avr 2012;39.*
84. Wilsdon TD, Hendrix I, Thynne TRJ, Mangoni AA. Effectiveness of Interventions to Deprescribe Inappropriate Proton Pump Inhibitors in Older Adults. *Drugs Aging.* avr 2017;34(4):265-87.
85. [cnom_atlas_demographie_medicale_2020_tome1.pdf](https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/1grhel2/cnom_atlas_demographie_medicale_2020_tome1.pdf). Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/1grhel2/cnom_atlas_demographie_medicale_2020_tome1.pdf
86. [rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf
87. Algorithm for reviewing patients using PPIs for GORD, stepping down or stopping PPIs when appropriate. *NPS MedicineWise.* Disponible sur: <https://www.nps.org.au/algorithm-for-reviewing-patients-using-ppis-for-gord-stepping-down-or-stopping-ppis-when-appropriate>

88. Coffey CP, Barnette DJ, Wenzke JT, Lawrence J. Implementing a Systematic Approach to Deprescribing Proton Pump Inhibitor Therapy in Older Adults. *Sr Care Pharm.* 1 janv 2019;34(1):47-55.
89. Turner JP, Tannenbaum C. Older Adults' Awareness of Deprescribing: A Population-Based Survey. *J Am Geriatr Soc.* déc 2017;65(12):2691-6.
90. Haastруп P, Paulsen MS, Begtrup LM, Hansen JM, Jarbøl DE. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. *Fam Pract.* déc 2014;31(6):625-30.
91. Froment L. Évaluation des freins et des solutions à la dé-prescription des inhibiteurs de la pompe à proton chez le sujet adulte pour la coconstruction d'un outil d'aide à leur dé-prescription. 2019;58.
92. bon_usage_des_inhibiteurs_de_la_pompe_a_protons_note_de_cadrage_2020-12-02_12-01-0_843.pdf Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/bon_usage_des_inhibiteurs_de_la_pompe_a_protons_note_de_cadrage_2020-12-02_12-01-0_843.pdf
94. Graham DY, Dore MP. Update on the Use of Vonoprazan: A Competitive Acid Blocker. *Gastroenterology.* févr 2018;154(3):462-6.
95. Uemura N, Kinoshita Y, Haruma K, Yao T, Kushima R, Kanoo T. Rationale and design of the VISION study: a randomized, open-label study to evaluate the long-term safety of vonoprazan as maintenance treatment in patients with erosive esophagitis. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:51-6.
96. Boyce M, Lloyd KA, Pritchard DM. Potential clinical indications for a CCK2 receptor antagonist. *Curr Opin Pharmacol.* déc 2016;31:68-75.

Caractéristiques de la déprescription des IPP prescrits au long cours par les médecins généralistes des Hautes-Pyrénées, confrontées aux données de délivrance en officine.

Introduction: Il existe un contexte d'usage massif et de mésusage des IPP en France et dans le monde, avec selon les études jusqu'à plus de 80% de prescriptions inappropriées. Beaucoup de ces prescriptions sont des traitements au long cours, dont il existe un certain nombre de freins et de difficultés à déprescrire. Le sujet est d'actualité avec de nombreuses publications récentes sur le sujet, où il est démontré un grand nombre d'effets indésirables parfois graves aux traitements IPP pris au long cours. L'intérêt est également économique, les conditions de prescription et de remboursement sont actuellement en discussion.

Matériels Méthode : L'objectif principal est d'évaluer en pratique la dynamique de déprescription des IPP, d'une part auprès des médecins généralistes en questionnant leur pratique en cabinet, et d'autre part par une analyse de l'évolution des délivrances d'IPP en officine au cours des trois dernières années. Etude épidémiologique descriptive transversale, quantitative, par questionnaire envoyé aux médecins généralistes des Hautes-Pyrénées le 25/04/2022, et analyse rétrospective de base de donnée existante de la CPAM 65 d'une part et d'officines d'autre part, du 01/04/2020 au 12/05/2022 .

Conclusion : Dans les chiffres il existe donc une augmentation des prescriptions d'IPP sur ces trois dernières années dans le département des Hautes-Pyrénées, à population constante, malgré une dynamique et une sensibilisation déclarée des médecins à la déprescription. La démarche de déprescription ne semble pas être entreprise de la meilleure façon. Les résultats d'une recherche action après formation et information des acteurs de santé serait intéressants à analyser.

Mots-clés : Inhibiteurs de pompe à protons, déprescription, médecine générale, Hautes-Pyrénées

Introduction: There is a context of massive use and misuse of PPIs in France and in the world, with according to studies up to more than 80% of inappropriate prescriptions. Many of these prescriptions are long-term treatments, for which there are a number of obstacles and difficulties in deprescribing. Many recent publications on the subject shows a large number of serious adverse effects of PPI treatments taken over the long term. The interest is also economic, the conditions of prescription and reimbursement are currently under discussion.

Materials Method: The main objective is to evaluate in practice the dynamics of deprescribing PPIs, on the one hand with general practitioners by questioning their practice in the office, and on the other hand by an analysis of the evolution of drug dispensing. PPI in pharmacies over the past three years. Descriptive cross-sectional, quantitative epidemiological study, by questionnaire sent to general practitioners in the Hautes-Pyrénées on 04/25/2022, and retrospective analysis of the existing database of CPAM 65 on the one hand and pharmacies on the other, of the 04/01/2020 to 05/12/2022.

Conclusion: In the figures, there is therefore an increase in PPI prescriptions over the past three years in the department of Hautes-Pyrénées, with a constant population, despite declared awareness of doctors about deprescribing. The deprescribing process does not seem to be undertaken in the best way. The results of an action research after training and informing health actors would be interesting to analyze.

Keywords: Proton pump inhibitors, deprescribing, general practitioners, Hautes-Pyrénées

Discipline administrative : Médecine Générale

Directeur de thèse : Dr Hervé Gachies
