

Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 21 décembre 2023

Par

Léa ROCHER

Née le 24 juillet 1999 à Tulle (19)

**Bon usage des Inhibiteurs de la Pompe à Protons :
enquête auprès des patients d'officine**

Thèse codirigée par Francis COMBY et Hélène GÉNIAUX

Examineurs :

M. le Pr PICARD, Professeur des Universités Président du jury

M. le Dr COMBY, Maître de Conférences des Universités Co-directeur

Mme le Dr GENIAUX, Docteur en Pharmacie, Praticien hospitalier Co-directrice

Mme le Dr PERIOT, Docteur en Pharmacie Juge



Faculté de Pharmacie

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 21 décembre 2023

Par Léa ROCHER

Née le 24 juillet 1999 à Tulle (19)

**Bon usage des Inhibiteurs de la Pompe à Protons :
enquête auprès des patients d'officine**

Thèse codirigée par Francis COMBY et Hélène GÉNIAUX

Examineurs :

M. le Pr PICARD, Professeur des Universités Président du jury

M. le Dr COMBY, Maître de Conférences des Universités Co-directeur

Mme le Dr GENIAUX, Docteur en Pharmacie, Praticien hospitalier Co-directrice

Mme le Dr PERIOT, Docteur en Pharmacie Juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} octobre 2023

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIÈRE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

Mme POUGET Christelle Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. TROUILLAS Patrick Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Élise (*) Pharmacologie

M. JOST Jérémie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. HAMION Guillaume	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
Mme SONDA Amar	Chimie analytique et bromatologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

Mesdames et messieurs les membres du jury, je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail.

À mon président de jury, le Professeur Nicolas Picard,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Merci pour l'intérêt que vous portez à mon travail. Je vous remercie également pour la qualité de votre enseignement et pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées durant ces années d'études. Vous aviez jugé mon premier oral de deuxième année et désormais vous jugez le dernier, c'est pour moi un réel honneur.

À mon directeur de thèse, le Docteur Francis Comby,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger mon travail. Merci pour votre patience et votre disponibilité. Je vous remercie également pour le savoir que vous m'avez transmis durant ces années d'études.

À ma co-directrice de thèse, le Docteur Hélène Géniaux,

Je te remercie infiniment d'avoir accepté de diriger mon travail. Depuis notre rencontre lors de mon stage de Pharmacovigilance tu m'as accompagné dans l'aboutissement de ce projet et pour cela je te suis reconnaissante. Merci de ta patience, de ton soutien et de ta sympathie. Merci aussi pour toutes tes corrections et bons conseils.

À ma juge, le Docteur Aline Périot,

Je te remercie de me faire l'honneur d'être la première étudiante dont tu juges le travail. Merci pour ta gentillesse et ton accompagnement lors de mon passage à la pharmacie. Merci pour ton soutien aussi bien dans ma vie professionnelle que personnelle. Tu as joué un rôle essentiel dans mon épanouissement en tant que pharmacienne. Je suis fière de te compter parmi les membres de mon jury.

Aux pharmacies qui m'ont accueillie lors de mes études de pharmacie, je vous remercie de m'avoir tant appris.

À la Pharmacie de la Mairie de Condat-sur-Vienne,

Aline L, Aline P, Aurélie, Éline, Émeline, Erika, Agnès, je vous remercie infiniment de m'avoir si bien accueillie. Merci de m'avoir accordé votre confiance, des samedis aux étés travaillés puis au stage de sixième année. Je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements pour la qualité exceptionnelle de la formation que j'ai reçue, ainsi que pour votre gentillesse et votre accompagnement tout au long de mon parcours. J'ai tant appris et évolué grâce à vous. Je suis honorée d'avoir fait partie de cette équipe, merci du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi. Vous me manquez.

À la Grande Pharmacie de la Gare de Tulle,

Monsieur et Madame Morice, je vous remercie de m'avoir accueilli dès la troisième année afin de travailler avec vous les étés. Vous m'avez appris les bases de notre beau métier et pour cela je vous en suis reconnaissante. Je tiens tout particulièrement à remercier **Nadine**. Merci infiniment pour tout ce que tu as fait pour moi, tu es une véritable maman de la pharmacie. Je te remercie également pour tout le temps que tu m'as consacré, pour ta gentillesse et ta douceur. Je suis heureuse de te compter parmi mes amis. Je remercie également **Cécile** et **Alexandra**. Merci pour votre gentillesse et votre accompagnement.

À la Pharmacie Boutot de Tulle,

Monsieur Boutot, je vous remercie de m'avoir accueilli en stage de quatrième année. Je tiens à remercier l'ensemble de l'équipe officinale et plus particulièrement **Patrick**. Merci de ta gentillesse et de ton accompagnement depuis de longues années.

À l'ancienne Pharmacie des Quais de Tulle,

Sandrine, Julien, Christelle, je vous remercie de m'avoir accueillie lors de mon tout premier stage en été 2018. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir fait découvrir l'officine. Je vous remercie pour votre patience et votre gentillesse.

À ma famille,

À mes parents, je vous remercie de votre soutien tout au long de ces six années d'études. Votre confiance en moi et vos encouragements constants m'ont donné la force de poursuivre mes rêves, même lorsque les défis semblaient insurmontables. Je tiens à vous remercier du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi. Merci de m'avoir rendu la vie facile.

À ma sœur, Emma, je te remercie du fond du cœur pour ton soutien et ton encouragement tout au long de mon parcours. Je suis reconnaissante de pouvoir compter sur toi. Ta présence à mes côtés, que ce soit pour célébrer mes succès ou pour m'aider à surmonter les obstacles, a rendu cette aventure plus riche et mémorable. Je te remercie pour le temps que tu m'as consacré : « Apiacées, Apiales », toi seule comprendra. Je suis impatiente de partager avec toi les prochaines étapes de nos vies et de continuer à construire des souvenirs inoubliables ensemble.

À mon chat, Antoine, je te remercie du fond du cœur pour tout l'amour et le soutien inestimable que tu m'as apporté tout au long de mes études et lors de l'élaboration de cette thèse. Ta présence à mes côtés a été une source de force et de motivation inépuisable. Ta foi en moi, même lorsque j'en doutais, m'a donné la confiance nécessaire pour persévérer. Je te remercie pour les heures passées à relire mes écrits. Merci aussi pour tes bons petits plats. Je n'aurais pas pu accomplir tout ce que j'ai fait sans toi à mes côtés. Ton amour et ton soutien ont été les piliers de ma réussite, et je ne peux t'exprimer à quel point je t'en suis reconnaissante. Nous avons traversé tant de défis et de réussites, et je sais que cette nouvelle phase de nos vies nous réserve encore plus d'aventures. J'ai hâte de créer des souvenirs inoubliables, de rire ensemble et de célébrer nos succès. Je t'aime.

À mes grands-parents, je vous remercie d'avoir toujours cru en moi. Merci de votre soutien sans faille depuis la tendre enfance. Je sais que vous êtes fiers de moi et je vous en remercie.

À mes oncles et tantes, je vous remercie de votre soutien. Votre présence a rendu cette aventure encore plus significative. Merci du fond du cœur.

À mes cousins, merci d'avoir toujours cru en moi. Merci aussi de m'avoir ravitaillé en chocolats lors de mes longues révisions de Noël chez papy et mamie.

À Josette et Fernand, Pascale et Thierry, Florian et Mathilde, je vous remercie de votre soutien depuis toutes ces années. Vous n'êtes pas de simples amis, vous êtes de la famille. Je vous remercie pour tous ces moments passés ensemble et ceux à venir. Merci d'être et d'avoir toujours été là pour moi dans les étapes importantes de ma vie, je vous en suis grandement reconnaissante. Je vous remercie aussi pour votre implication dans mes herbiers sans quoi ils n'auraient pas été aussi exceptionnels !

À Alain, mon parrain de cœur, je te remercie pour ton soutien depuis tant d'années. Merci de ton humour et de ta bonne humeur constante.

À Jacques, Christine et Romain, je vous remercie de m'avoir soutenue et d'avoir été présents pour moi depuis toujours et plus particulièrement lors de mon arrivée à Limoges.

À mes beaux-parents, Gwendoline et Pascal, je vous remercie de m'avoir si bien accueillie dans la famille. Je vous suis également reconnaissante du soutien que vous m'apportez depuis toutes ces années. C'est avec une immense gratitude que je partage cette réussite avec vous.

À Paul et Manon, je vous remercie de votre soutien. Je suis impatiente de continuer à construire des souvenirs précieux en votre compagnie et de partager les moments à venir.

À mes amis,

À Cassandra, Manon et Pauline, ou plutôt à Cass, Merguez et Paupau, je vous remercie d'avoir toujours été là pour moi. Nous avons grandi et évolué ensemble. Merci pour votre soutien et pour tous les rires partagés. C'est toujours avec beaucoup de joie et de bonheur que nous nous retrouvons afin de partager nos moments de vie.

À Baptiste et Cassandra, Paul et Alexia, et Paul, je vous remercie pour tous les moments que nous avons partagés. A tous nos rires et ceux à venir, je suis ravie de faire partie de la bande des tartes aux fraises. Je vous remercie pour votre soutien, c'est avec une immense gratitude que je partage cette réussite avec vous. Merci d'avoir toujours été là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments. J'ai hâte de voir ce que l'avenir nous réserve.

À Loulou, nous nous sommes rencontrées le premier jour de la deuxième année pour ne plus jamais nous quitter. Ma jumelle, nous aurons tellement ri de tous ces gens qui nous prennent pour des sœurs. Merci d'avoir toujours été là pour moi, tu me comprends mieux que quiconque.

À Cam, ma voisine de partiels dès la PACES, qui aurait-cru qu'aujourd'hui nous en serions-là ? Avec Louise nous avons formé un super trio dès le départ et c'est grâce à lui que les partiels étaient plus faciles. Merci d'avoir toujours été là, je t'admire pour ta force et ton courage.

À Lulu, merci pour tous ces moments de rires et de joies partagés. Je suis tellement fière de toi et de ton parcours. Tu es une personne exceptionnelle.

À Méli, merci pour ta gentillesse et ta douceur. J'ai adoré partager ces années avec toi et encore plus notre année de DU avec Loulou qui nous a énormément rapprochée. Je suis heureuse de te compter parmi mes amis.

À vous quatre, il est difficile de mettre en mot tout ce que je ressens en pensant à ces cinq années d'études que nous avons partagées entre rires, joies et peines. Je tiens à vous remercier du fond du cœur. Vous êtes bien plus que des amies, des sœurs de cœur, des complices de vie. Merci pour les fous rires en amphithéâtre, les mots croisés, les horoscopes et les cafés pris à la hâte entre deux cours. Merci pour les messages de soutien avant les examens, pour les échanges d'idées, les conseils précieux, et surtout, merci d'avoir partagé cette aventure exceptionnelle avec moi. Puisse-t-on continuer à rire ensemble, à partager nos joies et à nous soutenir dans les défis à venir.

À Amélie, Aurélie et Lou-Anne, merci pour tous les bons moments que nous avons partagés ensemble. Ces années d'études n'auraient pas eu la même saveur sans vous.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ANTI-H₂ : Antihistaminiques H₂

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATP : Adénosine TriPhosphate

DME : Dose Minimale Efficace

DMO : Densité Minérale Osseuse

ECL : Cellule Enterochromaffine-Like

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de Confiance

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

NIA : Néphrite Interstitielle Aiguë

OR : Odds Ratio (rapport des cotes)

PSP : Politique de Santé Publique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

RR : Risque Relatif

SMR : Service Médical Rendu

SNA : Système Nerveux Autonome

WHI : Women's Health Initiative

Table des matières

Introduction.....	20
I. Physiopathologie de l'appareil digestif et généralités sur les IPP	22
I.1. Physiologie de l'appareil digestif.....	22
I.1.1. Organisation histologique et fonctionnelle du tube digestif	23
I.1.1.1. Histologie du tube digestif	23
I.1.1.2. Innervation du tube digestif	23
I.1.1.3. Anatomie	24
I.1.2. Régulation de la sécrétion acide gastrique – Pompe à protons.....	27
I.1.3. Pathologies en lien avec l'acidité gastrique	29
I.1.3.1. Reflux gastro-œsophagien	29
I.1.3.2. Œsophagite par reflux gastro-œsophagien	30
I.1.3.3. Ulcères gastriques et duodénaux	30
I.1.3.4. Syndrome de Zollinger-Ellison.....	31
I.1.3.5. Lésions gastro-duodénales dues aux AINS	31
I.2. Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP)	32
I.2.1. Histoire	32
I.2.1.1. Découverte	32
I.2.1.2. Chimie organique	33
I.2.1.3. Médicaments disponibles sur le marché français.....	33
I.2.2. Pharmacologie	34
I.2.2.1. Pharmacodynamie.....	34
I.2.2.2. Pharmacocinétique.....	35
I.2.2.2.1. Absorption.....	35
I.2.2.2.2. Distribution	35
I.2.2.2.3. Biotransformation.....	35
I.2.2.2.4. Élimination	36
I.2.3. Indications des IPP	36
I.2.3.1. Reflux gastro-œsophagien (RGO).....	37
I.2.3.2. Œsophagite par reflux gastro-œsophagien	37
I.2.3.3. Lésions gastroduodénales dues aux AINS.....	38
I.2.3.4. Ulcères gastriques et duodénaux	39
I.2.3.5. Syndrome de Zollinger-Ellison.....	40
I.2.4. Cadre réglementaire	40
I.2.5. Effets indésirables des IPP	41
I.2.5.1. A court-terme	41
I.2.5.2. A long terme	41
I.2.5.2.1. Haut niveau de preuve.....	42
I.2.5.2.1.1. Infections entériques	42
I.2.5.2.1.2. Néphrite interstitielle aiguë	42
I.2.5.2.2. Faible niveau de preuve.....	42
I.2.5.2.2.1. Déficit en vitamines B ₁₂	42
I.2.5.2.2.2. Hypomagnésémie	43
I.2.5.2.2.3. Hypocalcémie.....	44
I.2.5.2.2.4. Infection à <i>Clostridium difficile</i>	44
I.2.5.2.3. Niveau de preuve insuffisant à ce jour.....	44

I.2.5.2.3.1. Ostéoporose et fractures	44
I.2.5.2.3.2. Maladie rénale chronique	45
I.2.5.2.3.3. Pneumonie	46
I.2.5.2.3.4. Complications néoplasiques.....	46
I.2.5.2.3.5. Démence	46
I.2.6. Mésusage des IPP	47
I.2.6.1. Définitions et exemples	47
I.2.6.1.1. Bon usage.....	47
I.2.6.1.2. Mésusage médicamenteux.....	48
I.2.6.2. Quelques chiffres de mésusage des IPP	50
II. Enquête auprès des patients d'officine	51
II.1. Introduction	51
II.1.1. Contexte.....	51
II.1.2. Objectif de l'étude	51
II.2. Matériel et méthode	51
II.2.1. Type d'étude	51
II.2.2. Population d'étude	51
II.2.3. Questionnaires	52
II.2.4. Recueil des données	52
II.2.5. Traitement des données	52
II.3. Résultats.....	52
II.3.1. Données générales.....	52
II.3.1.1. Population générale.....	52
II.3.1.2. Molécules	53
II.3.1.3. Prescripteurs	53
II.3.1.4. Indications	54
II.3.1.5. Conseils hygiéno-diététiques.....	55
II.3.1.6. Ancienneté du traitement.....	55
II.3.1.7. Amélioration des symptômes	56
II.3.1.8. Effets indésirables	57
II.3.1.9. Probabilité d'arrêt	57
II.3.1.10. Oubli de traitement.....	57
II.3.1.11. Réévaluation du traitement par le prescripteur.....	58
II.3.1.12. Déprescription	58
II.3.2. Mésusage des IPP	59
II.3.3. Qualification du mésusage.....	59
II.3.3.1. Indications	60
II.3.3.2. Patients sous AINS.....	60
II.3.3.3. Molécule	60
II.3.3.4. Dose	60
II.3.3.5. Posologie.....	60
II.3.3.6. Durée de la prescription	60
II.3.3.7. Durée totale de traitement.....	61
II.3.4. Nombre de critères de mésusage.....	61
II.4. Discussion	62
II.4.1. Principaux résultats.....	62
II.4.2. Forces et limites	64
II.4.2.1. Forces.....	64

II.4.2.2. Limites	65
Conclusion.....	66
Références bibliographiques.....	67
Annexes	73
Serment De Galien.....	81

Table des illustrations

Figure 1. Appareil digestif.....	22
Figure 2. Histologie du tube digestif.....	23
Figure 3. Anatomie de l'œsophage	24
Figure 4. Schéma des quatre parties du duodénum	26
Figure 5. Vue schématique du gros intestin	27
Figure 6. Contrôle de la sécrétion acide gastrique au niveau des cellules pariétales.....	28
Figure 7. Reflux gastroœsophagien de l'adulte.....	29
Figure 8. Mécanisme d'action des différentes molécules.....	32
Figure 9. Niveaux de preuves des effets indésirables des IPP	41
Figure 10. Pyramide des âges de la population d'étude	53
Figure 11. Répartition des molécules en fonction du dosage	53
Figure 12. Prescripteurs d'IPP	54
Figure 13. Indications des IPP	54
Figure 14. Conseils hygiéno-diététiques délivrés parmi la population souffrant de RGO	55
Figure 15. Ancienneté du traitement	56
Figure 16. Amélioration des symptômes sous IPP.....	56
Figure 17. Expérience d'effets indésirables parmi les patients interrogés	57
Figure 18. Oubli du traitement par IPP.....	58
Figure 19. Réévaluation du traitement par le prescripteur	58
Figure 20. Respect de l'AMM en fonction des tranches d'âges.....	59
Figure 21. Nombre de critères hors AMM	61

Table des tableaux

Tableau 1. Indications des Inhibiteurs de la Pompe à Protons	36
Tableau 2. Traitement du reflux gastroœsophagien de l'adulte	37
Tableau 3. Traitement de l'œsophagite par RGO chez l'adulte	38
Tableau 4. Traitement et prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez l'adulte	38
Tableau 5. Traitement des ulcères chez l'adulte	39
Tableau 6. Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison	40
Tableau 7. Tableau récapitulatif des situations de bon usage des IPP	48

Introduction

Le bon usage des médicaments garantit leur qualité, sécurité et efficacité. L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) définit le bon usage par l'utilisation pour un patient donné du bon médicament, dans la bonne indication, à la bonne dose, à une fréquence de prise adaptée, pour une durée déterminée *via* la bonne voie d'administration (1). Le non-respect de ces critères traduit le mésusage. Ce mésusage des médicaments devient de plus en plus préoccupant. La récente campagne de l'ANSM met en avant cet enjeu de santé publique majeur. En effet, cela peut entraîner des effets indésirables graves, des pertes de chance pour la prise en charge médicale et d'énormes coûts économiques pour la sécurité sociale (2). Actuellement, une attention particulière est accordée au mésusage des médicaments avec des sujets d'actualité tels qu'OZEMPIC® (sémaglutide) et PERIACTINE® (cyproheptadine), leurs usages détournés suscitant de nombreuses discussions sur les réseaux sociaux. Cette notoriété croissante souligne l'importance de sensibiliser le public aux risques liés à un usage inapproprié. Depuis 2022, le mésusage fait d'ailleurs l'objet d'une politique de santé publique (PSP) auprès de l'ANSM. Celle-ci souligne l'importance de la collaboration entre les divers acteurs de santé : médecins, pharmaciens, infirmiers, aidants et patients, tout le monde est impliqué.

Au fil des années, l'utilisation des Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) s'est généralisée en France et dans le monde. Ces médicaments, reconnus pour leur efficacité dans le traitement des affections gastro-intestinales telles que les pyroses, les reflux gastro-œsophagiens et les ulcères gastro-duodénaux, ont connu un essor considérable dans la pratique médicale. En 2019, la Haute Autorité de Santé (HAS) a constaté que près de 16 millions de français, soit un quart de la population, étaient traités par un IPP (3). Cependant, la moitié de ces usages ne serait pas justifiée (4). Déjà, en 2015, l'ANSM révélait que 80 % des patients ayant pris des IPP avec des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ne présentaient aucun facteur de risque justifiant cette co-prescription préventive contre le risque d'ulcère gastroduodéal (4).

Le constat d'une utilisation massive de ces médicaments en France, bien que souvent justifiée par des symptômes gastro-intestinaux réels et invalidants, soulève des questions essentielles quant à la pertinence des prescriptions. La durée des traitements et les potentiels effets indésirables liés à une utilisation prolongée sont également préoccupants.

Le rôle du pharmacien se révèle crucial dans cette démarche préventive de lutte contre le mésusage. Il fournit des informations claires et essentielles sur les posologies, les effets indésirables potentiels et les interactions médicamenteuses afin de favoriser le bon usage. Il éduque en insistant sur l'importance du respect des prescriptions médicamenteuses et il détecte les risques en analysant les prescriptions lors de la délivrance. Le pharmacien accompagne également les patients en les aidant à anticiper et à gérer les effets indésirables afin d'améliorer l'observance du traitement. Enfin, il contribue à la sécurité des patients en travaillant en étroite collaboration avec d'autres professionnels de santé.

C'est dans ce contexte qu'a pris forme cette thèse, fruit d'une enquête approfondie menée lors de mon stage de six mois à la pharmacie de la mairie de Condat-sur-Vienne (87). Ce stage en officine a été une opportunité précieuse d'observer de près l'utilisation des IPP. Au cœur de ma démarche réside l'objectif de mieux comprendre les usages de ces médicaments, notamment les raisons de leur prescription et les expériences des patients qui les consomment.

La première partie de cette thèse présentera la physiopathologie de l'appareil digestif et les généralités sur les IPP. La seconde partie sera consacrée à l'enquête menée de novembre 2022 à mai 2023 auprès des patients de la pharmacie de Condat-sur-Vienne (87) dont l'objectif était d'évaluer la part de bon usage par rapport au *mésusage* de ces IPP et de caractériser les usages inappropriés de ces médicaments.

I. Physiopathologie de l'appareil digestif et généralités sur les IPP

I.1. Physiologie de l'appareil digestif

L'appareil digestif se compose (fig 1) du tube digestif (bouche, pharynx, œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum et anus) et de glandes annexes (glandes salivaires, foie, pancréas, vésicule biliaire).

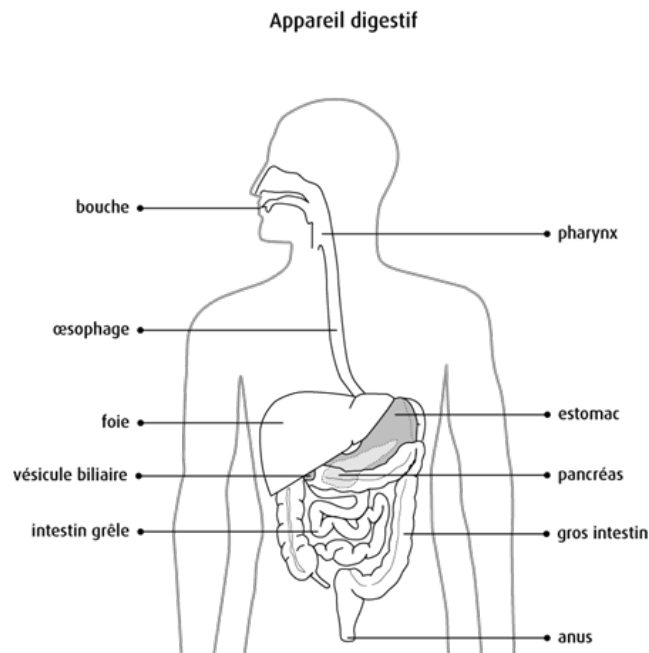


Figure 1. Appareil digestif (5)

L'alimentation est essentielle à notre organisme, c'est la source d'énergie de l'ensemble des réactions chimiques cellulaires. La digestion est un processus mécanique et chimique complexe en quatre étapes : ingestion, digestion, absorption et élimination.

Les processus mécaniques permettent la réduction des aliments en fines particules capables de traverser les membranes cytoplasmiques cellulaires. Cela est possible grâce à la mastication des aliments par la bouche, la déglutition et le passage du bol alimentaire dans l'œsophage grâce au pharynx et au péristaltisme des diverses parois, les sécrétions digestives permettant l'avancée du bol alimentaire et les enzymes spécifiques produites au niveau de la bouche, de l'estomac et de l'intestin permettant de mener les processus chimiques de la digestion.

Le tube digestif se compose de divers types de cellules : cellules musculaires lisses responsables de la motilité, cellules exocrines responsable de la sécrétion des sucs digestifs et cellules endocrines sécrétrices d'hormones gastro-intestinales.

I.1.1. Organisation histologique et fonctionnelle du tube digestif

I.1.1.1. Histologie du tube digestif

L'organisation des tissus est relativement similaire depuis l'œsophage jusqu'au canal anal. Le tube digestif comprend quatre couches ou tuniques qui sont, de l'intérieur vers l'extérieur : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la couche séreuse (fig 2).

La muqueuse est la couche la plus interne. Elle comprend trois couches dont un épithélium de revêtement, pluristratifié. Sous cet épithélium, séparé par une membrane basale, se trouve un tissu conjonctif lâche : la matrice extracellulaire également appelée *lamina propria* ou chorion. Enfin, une fine couche de cellules musculaires lisses (ou *muscularis mucosæ*) enveloppe la muqueuse.

La sous-muqueuse est un tissu conjonctif constitué de vaisseaux sanguins et lymphatiques. Elle contient une partie du plexus sous-muqueux (plexus de Meissner), acteur de la régulation des sécrétions par le tube digestif. La sous-muqueuse relie la muqueuse à la musculuse.

La musculuse est en partie constituée de différentes couches épaisses de cellules musculaires lisses : une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe. Entre ces deux couches, se trouve le plexus nerveux myentérique d'Auerbach et des cellules de Cajal (cellules « pacemaker » dont le rôle est de contrôler le rythme du péristaltisme).

La couche séreuse ou adventice est un tissu conjonctif riche en adipocytes (6).

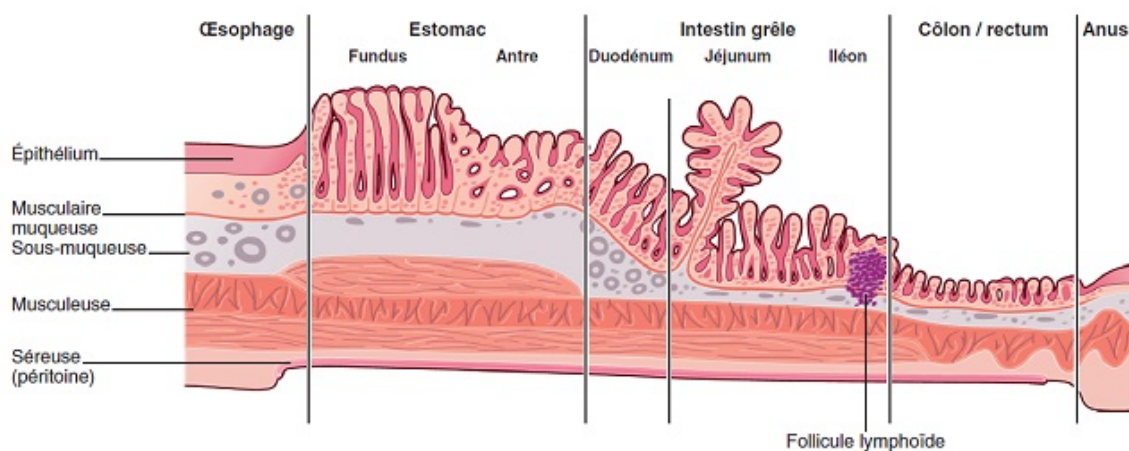


Figure 2. Histologie du tube digestif (7)

I.1.1.2. Innervation du tube digestif

L'appareil digestif est innervé par le système nerveux autonome (SNA). Le réseau neuronal est organisé en plexus : le plexus myentérique (plexus d'Auerbach) qui contrôle la motricité digestive et le plexus sous-muqueux (plexus de Meissner) qui contrôle les sécrétions. C'est un relai entre les systèmes sympathiques et parasympathiques. Grâce à ces plexus, les neurones sensitifs peuvent être reliés aux récepteurs de la paroi digestive. Il existe différents types de récepteurs au sein de l'appareil digestif :

- les mécanorécepteurs,
- les chémorécepteurs,

- les thermorécepteurs,
- les récepteurs polymodaux.

Le système nerveux entérique, qualifié de second cerveau, contrôle le système digestif et a pour mission de coordonner la contraction et la relaxation des couches musculaires lisses de la paroi digestive à l'origine du péristaltisme. Le réflexe péristaltique est possible à la suite de la stimulation d'un mécanorécepteur par le bol alimentaire. Il s'agit de l'alternance entre contraction et relaxation des couches musculaires digestives.

Le système parasympathique augmente le péristaltisme et diminue le tonus sphinctérien à l'inverse du système sympathique (6).

I.1.1.3. Anatomie

Oesophage

L'œsophage est un conduit musculo-membraneux qui transporte les aliments de la bouche jusqu'à l'estomac (fig 3). Il ne produit aucune enzyme digestive. Il est positionné en arrière de la trachée, fusionnant avec elle par son adventice. Sa longueur est d'environ 25 cm. Il débute à la partie inférieure du laryngopharynx, traverse le médiastin puis passe à travers le diaphragme *via* le hiatus œsophagien. L'œsophage comporte, à chacune de ses extrémités, un sphincter : le sphincter supérieur de l'œsophage et le sphincter inférieur de l'œsophage. Il s'abouche donc à l'estomac au niveau du cardia.

Sa paroi est constituée des quatre couches communes au tube digestif. Elle est lubrifiée par un mucus sécrété par les glandes œsophagiennes. La partie supérieure de l'œsophage est constituée de muscles striés squelettiques, ce qui permet au sphincter le passage des aliments de la bouche au conduit œsophagien lors de son ouverture. Sa relaxation correspond à l'étape de déglutition ; on parle de péristaltisme primaire. La partie inférieure de l'œsophage est constituée uniquement de muscles lisses responsables du péristaltisme secondaire. Les ondes de contractions musculaires favorisent le passage du bol alimentaire de l'œsophage à l'estomac.

Lorsque l'œsophage est au repos, les sphincters se ferment afin que la nourriture ne remonte pas de l'estomac vers la bouche.

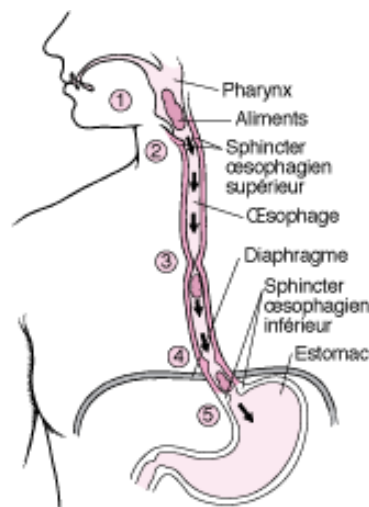


Figure 3. Anatomie de l'œsophage (8)

Estomac

L'estomac est une région sous-diaphragmatique du tube digestif. Il jointe l'œsophage au niveau du cardia et s'abouche à l'intestin grêle au niveau du pylore.

L'estomac possède trois principales fonctions : il sert de réservoir à un grand volume de nourriture, il transforme les aliments ingérés en petites particules assimilables et il contrôle l'évacuation de son contenu dans le duodénum.

Il présente diverses régions : le cardia qui est la jonction entre l'œsophage et l'estomac, le fundus qui est une grosse tubérosité (lieu de sécrétion d'acide chlorhydrique et de pepsine), le corps situé sous le fundus (partie la plus centrale) et le pylore. Le pylore se compose de l'antrum pylorique, partie terminale de l'estomac en forme d'entonnoir, et du canal pylorique qui contrôle l'évacuation du chyme dans le duodénum.

Les aliments, après avoir été mastiqués et partiellement digérés grâce à la lipase buccale, pénètrent dans l'estomac. La paroi complexe de l'estomac contient des muscles qui génèrent des ondes péristaltiques pour mélanger les aliments avec les sécrétions gastriques, formant ainsi le chyme gastrique. Par petites quantités, le chyme gastrique est ensuite libéré de l'estomac par le pylore. Le processus de mélange se poursuit jusqu'à ce que tout le contenu de l'estomac soit complètement évacué.

Chaque région présente des cellules à pôle muqueux fermé au niveau de l'épithélium de surface responsable de la sécrétion de mucus. Le cardia possède aussi des glandes cardiales qui sécrètent du mucus. Au niveau du fundus, on retrouve les glandes fundiques qui sont constituées de cellules principales sécrétrices de pepsine, de cellules bordantes ou pariétales sécrétrices d'acide chlorhydrique et du facteur intrinsèque et de cellules neuroendocrines sécrétrices d'histamine. L'antrum de l'estomac est constitué des glandes antrales (ou pyloriques) où l'on retrouve des cellules mucosécrétantes et des cellules neuroendocrines sécrétrices de gastrine (cellules G) et de somatostatine (cellules D) (6).

La sécrétion d'acide chlorhydrique est une activité spécifique à l'estomac. La sécrétion gastrique, qui a pour origine les cellules pariétales fundiques, permet d'initier la digestion. La sécrétion gastrique est de 2 à 3 litres par jour chez un homme de corpulence normale. C'est un liquide acide, incolore et visqueux. La sécrétion d'acide chlorhydrique (HCl) est une activité spécifique à l'estomac. Cette sécrétion est assurée par la pompe H^+/K^+ -ATPase des cellules pariétales. Ces cellules sécrètent aussi le pepsinogène et le facteur intrinsèque. Le pepsinogène est une protéase responsable de l'hydrolyse des chaînes protéiques alimentaires ; elle est activée par l'acidité. Le facteur intrinsèque est une glycoprotéine indispensable à l'absorption de la vitamine B₁₂ (6).

Le suc gastrique est donc essentiellement constitué d'eau, de sels minéraux (bicarbonates), de mucus (qui lubrifie et protège la paroi gastrique de l'acidité), d'acide chlorhydrique, de pepsine et du facteur intrinsèque.

Duodénum

Le duodénum est la partie initiale de l'intestin grêle, en forme de C, il entoure la tête du pancréas. Il comprend quatre parties distinctes (fig 4) : le premier duodénum horizontal faisant suite au pylore, le deuxième duodénum (vertical descendant), le troisième duodénum (horizontal) et le quatrième duodénum (vertical ascendant) qui se termine par l'angle duodénojéjunal. Il mesure 20 à 25 cm de long.

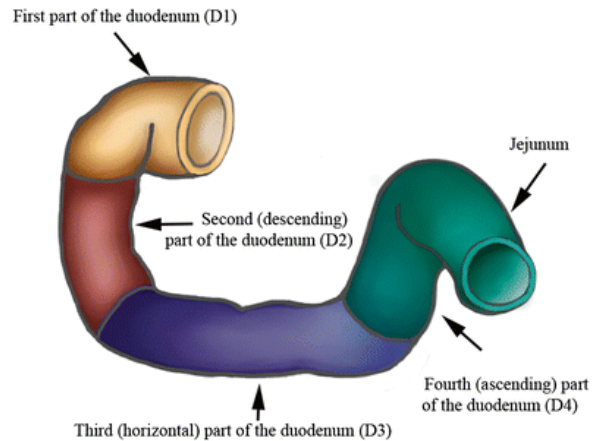


Figure 4. Schéma des quatre parties du duodénum (9)

Il reçoit la nourriture partiellement digérée depuis l'estomac, absorbe les éléments nutritifs et rejette les aliments digérés dans le jéjunum. Il reçoit également la bile provenant du foie et de la vésicule biliaire ainsi que les sucs digestifs provenant du pancréas. Le duodénum constitue donc la chambre de mélange du chyme gastrique et des sécrétions pancréatiques et biliaires.

Jéjunum-iléon

Le jéjunum-iléon est la seconde partie de l'intestin grêle. Il prend naissance à l'angle duodénojéjunal et se termine au niveau du côlon à la jonction entre le cæcum et le côlon ascendant. Le jéjunum et l'iléon ne possèdent pas de frontière entre eux et ils mesurent à eux deux, environ 4 à 8 mètres de long. Il existe environ 16 anses grêles, celles du jéjunum sont allongées transversalement contrairement à celles de l'iléon, qui sont allongées verticalement. La valvule iléo-cæcale possède deux fonctions : elle contrôle le passage du bol alimentaire de l'iléon vers le cæcum et prévient le reflux du cæcum vers l'iléon.

La fonction principale du jéjunum-iléon est l'absorption des nutriments. On trouve notamment dans l'iléon des mécanismes d'absorption spécifiques à la vitamine B₁₂.

L'intestin grêle est constitué de villosités et de cryptes en alternance où sont présents entérocytes et cellules caliciformes. Ces dernières sécrètent du mucus. Les cellules de Paneth, dans les cryptes, sont responsables de la sécrétion du lysozyme et de défensines (6).

Côlon

Le côlon est la plus longue partie du gros intestin. Il s'étend depuis le cæcum et l'appendice vermiforme à la charnière rectosigmoïdienne et mesure environ 1,5 mètre de long. Il entoure le jéjunum et l'iléon et est divisé en quatre parties (fig 5) : le côlon droit ou ascendant, le côlon transverse (reliant le côlon droit au côlon gauche), le côlon gauche ou descendant et le côlon sigmoïde (reliant le côlon gauche au rectum).

Après la digestion et l'absorption des nutriments dans l'intestin grêle, les résidus alimentaires sont transformés en matières fécales dans le côlon.

Le côlon déshydrate progressivement l'effluent iléal grâce à ses capacités de réabsorption hydrosodée, ce qui aboutit à la formation des selles. Celles-ci deviennent alors de plus en plus dures et progressent dans le côlon jusqu'au sigmoïde. Elles seront ensuite poussées dans le rectum. Le côlon possède également des fonctions de fermentation et de métabolisme, rendues possibles grâce au microbiote intestinal.

Le côlon et le rectum possèdent une structure cellulaire similaire à l'intestin grêle puisqu'ils présentent des cryptes (aussi appelées glandes de Lieberkühn).

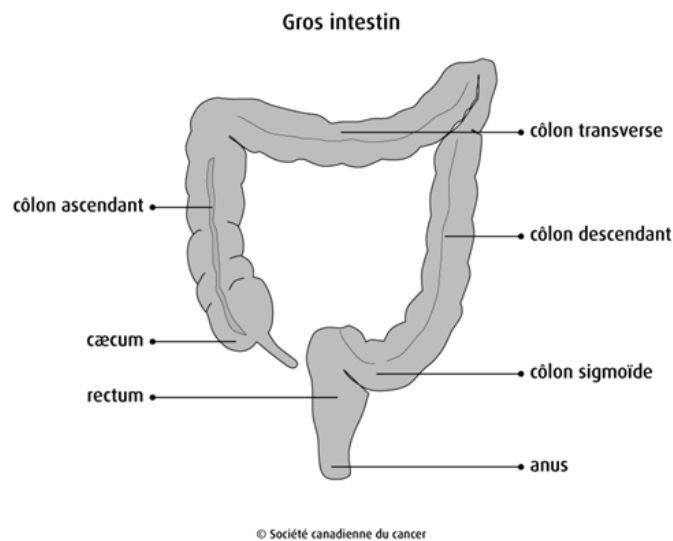


Figure 5. Vue schématique du gros intestin (10)

Rectum - canal anal

Le rectum et le canal anal constituent la partie terminale du tube digestif.

Le rectum fait suite au côlon sigmoïde et s'étend jusqu'au canal anal qui va s'aboucher à l'anus. Le rectum est un réservoir contractile mesurant 15 cm de long environ. Il se divise en deux parties : une partie supérieure (haut rectum) et une partie sous-péritonéale (moyen et bas rectum).

Le rectum est le réservoir des selles avant qu'elles ne soient éjectées par l'anus. Lorsqu'il est plein, le besoin d'aller à la selle se fait sentir et le sphincter anal interne se relâche. Sous le contrôle de la volonté, le sphincter anal externe se détend permettant l'ouverture du canal anal et l'expulsion des selles. L'appareil sphinctérien est responsable de la continence anale (6, 11).

I.1.2. Régulation de la sécrétion acide gastrique – Pompe à protons

La sécrétion acide est sous le contrôle d'une régulation nerveuse centrale transmise par le nerf vague et médiée par l'acétylcholine. Elle est aussi régulée par voie endocrine (gastrine) et paracrine (histamine, somatostatine).

La gastrine est produite au pôle basal des cellules G des glandes pyloriques de l'antrum et est transmise via la circulation sanguine. Elle se lie, d'une part, aux récepteurs membranaires des cellules entérochromaffines (ECL) stimulant la libération d'histamine et aux récepteurs membranaires des cellules pariétales, d'autre part, en stimulant la sécrétion d'HCl. La sécrétion de gastrine est initiée par la distension gastrique et la présence des aliments dans l'estomac. Elle est en revanche inhibée par l'augmentation de la concentration en protons via une hormone : la somatostatine. Cette dernière est sécrétée par les cellules D en réponse à l'augmentation de la concentration en ions H^+ dans la cavité gastrique. Elle participe

majoritairement à la régulation de la sécrétion acide en association à la sécrétine (hormone duodénale).

L'histamine est sécrétée par les cellules entérochromaffines pour faire suite à la stimulation par la gastrine et à l'activation parasympathique. La somatostatine inhibe cette sécrétion. L'histamine stimule la sécrétion d'acide chlorhydrique en se liant aux récepteurs histaminergiques (H_2) des cellules pariétales gastriques.

L'acétylcholine stimule les sécrétions de cellules pariétales, d'histamine et de gastrine (6).

La figure 6 schématise les différents contrôles de la sécrétion acide gastrique au niveau des cellules pariétales.

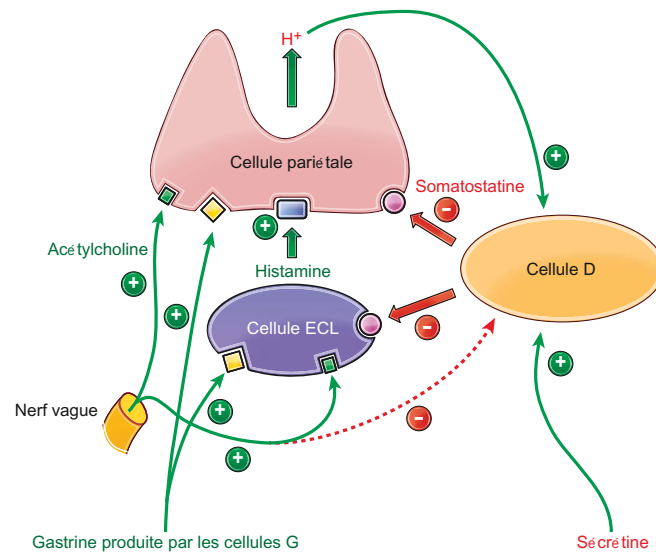


Figure 6. Contrôle de la sécrétion acide gastrique au niveau des cellules pariétales (6)

La pompe H^+/K^+ -ATPase, aussi connue sous le nom de pompe à protons est une enzyme dépendante du magnésium qui facilite le transport d'un proton H^+ intracellulaire en échange d'un ion potassium K^+ extracellulaire tout en consommant de l'ATP (12). Cette pompe assure la sécrétion de protons H^+ responsables de l'acidité.

La pompe à protons se situe au niveau du pôle apical des cellules pariétales (ou bordantes) gastriques. Elle est formée de deux sous-unités associées sous forme dimérique ou tétramérique. Elle présente une sous-unité α responsable de l'activité de pompage et d'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) et une sous-unité β dont la fonction est peu connue (13).

Dans la cellule pariétale au repos, l'ATPase est stockée dans des « tubulovésicules » intracytoplasmiques. Lorsque la sécrétion acide est stimulée, celles-ci migrent au pôle apical de la cellule et fusionnent afin de former un canalicule sécrétoire bordé de microvillosités (14).

I.1.3. Pathologies en lien avec l'acidité gastrique

I.1.3.1. Reflux gastro-œsophagien

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est une maladie chronique touchant environ 10 % de la population en France (15). Il se caractérise par la remontée du contenu gastrique dans l'œsophage, en dehors de tout effort de vomissement (fig 7). Bien que ce phénomène soit physiologique, il peut devenir pathologique lorsqu'il entraîne des symptômes ou des lésions de la muqueuse œsophagienne.

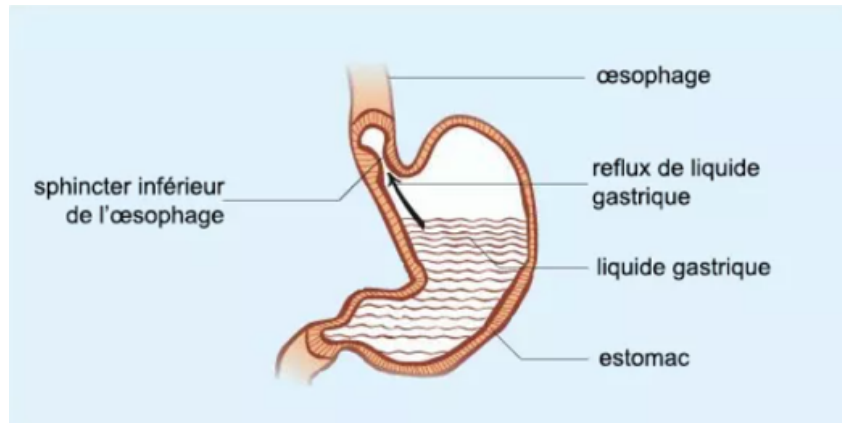


Figure 7. Reflux gastroœsophagien de l'adulte (16)

Les causes du RGO peuvent être diverses, mais elles sont le plus souvent liées à un dysfonctionnement de la partie inférieure de l'œsophage, où le muscle du diaphragme et le sphincter inférieur de l'œsophage ne fonctionnent pas correctement. La diminution des forces de contractions œsophagiennes et la diminution de pression au niveau des sphincters peut provoquer un reflux d'acide gastrique : c'est une pathologie fréquente lors du vieillissement.

Le contenu gastrique traverse alors la jonction gastro-œsophagienne (cardia) et remonte le long de l'œsophage, parfois jusqu'à la bouche. Le liquide acide peut agresser la paroi œsophagienne et causer une œsophagite à long terme, voire un ulcère du bas œsophage.

Le reflux est favorisé par la surcharge pondérale. En effet, une prise de poids entraîne l'augmentation de la pression abdominale qui contribue aux remontées acides. D'autres facteurs tels que la présence d'une hernie hiatale (ascension de l'estomac à travers l'orifice hiatal), le tabac, l'alcool, la grossesse, la toux chronique ainsi que certains médicaments peuvent aussi provoquer un reflux (15).

Le RGO peut causer divers symptômes intermittents ou persistants. Les symptômes les plus fréquents sont le pyrosis (brûlure rétro-sternale ascendante), les régurgitations acides, la dyspepsie (impression de mal digérer), les douleurs thoraciques, le hoquet et les éructations fréquentes.

Certains symptômes sont plus atypiques comme la toux chronique, les troubles du sommeil, les douleurs épigastriques sans pyrosis, les laryngites, les gingivites, les caries, les dyspnées asthmatiformes, l'enrouement de voix mais aussi les globus (sensation de corps étranger) au niveau de la gorge. Les symptômes peuvent varier en fonction de l'alimentation, de la posture ou des activités quotidiennes (16, 17).

Lorsque les symptômes sont nocturnes, cela peut indiquer une forme plus sévère de RGO, souvent associée à des lésions d'œsophagite.

I.1.3.2. Œsophagite par reflux gastro-œsophagien

L'œsophagite est une complication du reflux gastroœsophagien prolongé. Cette pathologie peut toucher chaque individu quel que soit son âge : enfants, adultes et femmes enceintes. Lorsque les remontées acides de l'estomac sont importantes, fréquentes et prolongées, l'acidité irrite la muqueuse œsophagienne et peut provoquer son inflammation. L'inflammation de la muqueuse œsophagienne est appelée « œsophagite ». Elle est dite peptique lorsqu'elle est directement liée au RGO (16).

Divers facteurs interviennent dans le développement de l'œsophagite tels que la causticité du reflux, l'incapacité d'éliminer ce reflux, le volume du contenu gastrique et les fonctions protectrices locales de la muqueuse œsophagienne (18).

Les symptômes sont sensiblement les mêmes que ceux rencontrés dans le RGO. D'autres peuvent apparaître tels qu'une dysphagie et des saignements visibles (hématémèse) ou invisibles révélés par la découverte d'une anémie. L'œsophagite peut se compliquer d'un ulcère œsophagien.

I.1.3.3. Ulcères gastriques et duodénaux

Selon l'Assurance Maladie, chaque année, 90 000 nouveaux cas d'ulcères sont recensés lors de la réalisation d'endoscopies digestives hautes. Cette pathologie touche plus les hommes que les femmes (19).

Un ulcère se caractérise par la formation d'une plaie profonde jusqu'à la couche musculuse de la paroi interne de l'estomac (ulcère gastrique) ou dans la première partie de l'intestin : le duodénum (ulcère duodénal). Il en résulte l'inflammation de ces parois, parfois favorisée par la présence de la bactérie *Helicobacter pylori*.

L'estomac est tapissé d'un film protecteur de mucus. Les cellules produisent des ions bicarbonates qui neutralisent localement les ions H⁺. Lorsque cette barrière est affaiblie, la muqueuse gastrique subit une attaque protéolytique à l'origine de la formation d'ulcères.

Les ulcères peuvent se compliquer d'une hémorragie digestive ou d'une perforation de la paroi.

Les facteurs impliqués dans la pathologie ulcéreuse sont nombreux. On retrouve notamment : l'hypersécrétion acide et la colonisation bactérienne par *Helicobacter pylori*. Cette bactérie serait responsable de l'installation d'une hypersécrétion acide chronique et fragiliserait le mucus de surface en le déstructurant par l'intermédiaire de diverses toxines. *Helicobacter pylori* est résistante à l'acidité gastrique grâce à son activité uréasique qui transforme l'urée en ammoniaque et en dioxyde de carbone formant un microenvironnement alcalin autour de la bactérie. Elle peut donc coloniser librement l'estomac. On estime que 15 à 30 % de la population serait porteuse du germe et seulement 10 % des personnes porteuses développeraient un ulcère. Cette bactérie serait responsable de 95 % des ulcères duodénaux et de 70 % des ulcères gastriques. Elle jouerait aussi un rôle dans le développement du cancer de l'estomac.

D'autres facteurs favorisent l'émergence de cette pathologie tels que :

- le tabagisme,

- l'alimentation (épices, acides, café, thé, alcool),
- le stress prolongé,
- les maladies qui altèrent la paroi digestive (syndrome de Zollinger-Ellison, maladie de Crohn...),
- certaines prédispositions génétiques.

I.1.3.4. Syndrome de Zollinger-Ellison

Le syndrome de Zollinger-Ellison est une maladie due à une hypergastrinémie secondaire à un gastrinome. Il s'agit d'une tumeur endocrine provenant des cellules des îlots pancréatiques ou des cellules G qui entraîne une hypersécrétion d'acide gastrique. Celle-ci se localise dans le pancréas ou au niveau de la paroi duodénale dans 80 à 90 % des cas. Dans 50 % des cas, cette tumeur est maligne. La tumeur induit une hypersécrétion d'acide gastrique et se caractérise par un ulcère gastroduodénal massif pouvant parfois survenir à des endroits inhabituels (20, 21).

I.1.3.5. Lésions gastro-duodénales dues aux AINS

Les AINS comptent parmi les médicaments les plus prescrits au monde. Utilisés pour leurs propriétés antalgiques, antipyrétiques ou anti-inflammatoires, ces médicaments exposent à de nombreux effets indésirables dont la toxicité digestive (22).

La toxicité digestive des AINS se manifeste essentiellement par des troubles dyspeptiques, observés dans 10 à 20 % des cas, ou par des lésions de la muqueuse gastrique ou duodénale. En effet, la prise d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens est notamment un facteur de développement d'ulcères gastroduodénaux. Les AINS peuvent provoquer des lésions sur la muqueuse saine ou bien aggraver l'évolution d'affections préexistantes. Lors d'un traitement au long cours, l'incidence des ulcères peptiques est d'environ 15 à 30 % et le taux annuel de complications ulcéreuses graves est estimé entre 1 et 2 %. Les principaux facteurs de risque sont l'âge (supérieur à 65 ans), les antécédents d'ulcères, les doses élevées d'AINS et l'association à un antiagrégant, à un anticoagulant ou à un corticoïde (22). Le rôle d'*Helicobacter pylori* dans la survenue de cet effet indésirable n'est pas encore complètement connu. Selon l'Assurance Maladie, environ un tiers des ulcères gastriques ou duodénaux compliqués sont attribuables à la prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose (19).

I.2. Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP)

I.2.1. Histoire

I.2.1.1. Découverte

Pendant longtemps, la neutralisation des ions H^+ par les « antiacides » type pansements gastriques a été le seul traitement médicamenteux connu faute de mieux. Sont ensuite apparus les antihistaminiques H_2 (anti- H_2), qui inhibent la sécrétion d'acide chlorhydrique par blocage des récepteurs membranaires H_2 à l'histamine au pôle vasculaire (fig 8). L'inhibition de la stimulation des cellules pariétales gastriques a été rendue possible en 1972 avec la caractérisation pharmacologique du récepteur histaminergique H_2 et du premier médicament antagoniste de ce récepteur (la cimétidine) par l'équipe du prix Nobel Jim Black (14). Ces derniers bloquent l'activation de la pompe H^+/K^+ -ATPase en inhibant la part dépendante de l'histamine qui est l'effecteur final de la sécrétion acide gastrique. Leur action est ainsi limitée à une partie des mécanismes de stimulation de la sécrétion acide. Ils n'ont pas d'effet sur la production acide. L'effet antisécrétoire des anti- H_2 est rapide, bref et d'intensité modérée mais il diminue lors de traitements prolongés en raison d'un phénomène de tolérance pharmacodynamique (23).

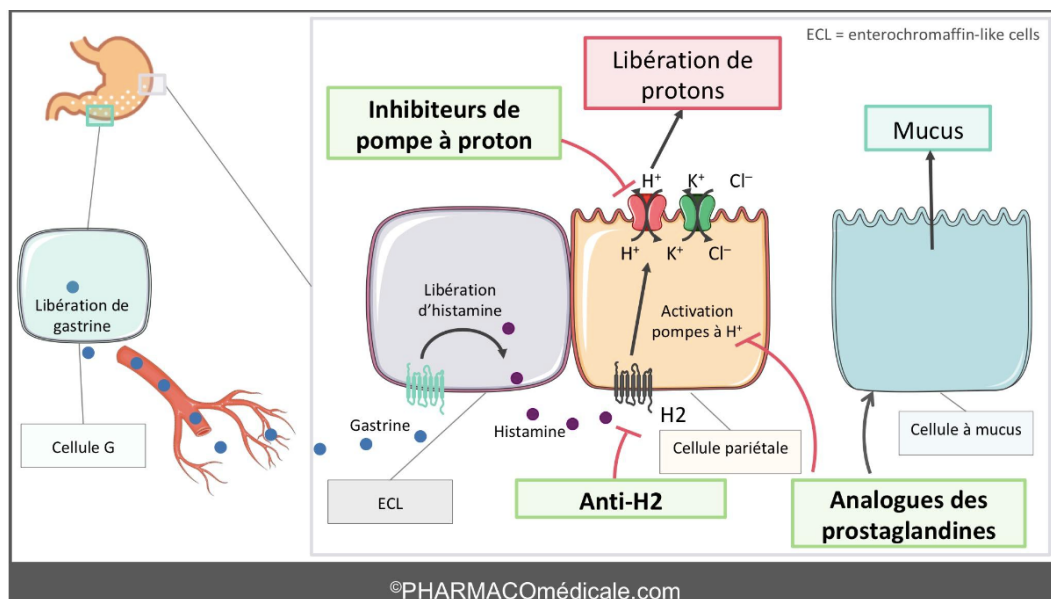


Figure 8. Mécanisme d'action des différentes molécules (24)

Actuellement, les principaux médicaments antisécrétoires sont les IPP qui, contrairement aux anti- H_2 , ont un effet puissant et dose-dépendant maintenu lors de traitements prolongés, faisant de ces derniers le traitement de première intention des pathologies liées à l'acidité gastrique.

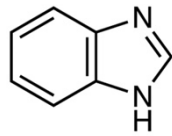
Le premier IPP est apparu en France en 1987 après autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'oméprazole ou MOPRAL®, commercialisé par la firme pharmaceutique AstraZeneca.

Cette classe thérapeutique comprend actuellement cinq molécules, de la plus ancienne à la plus récente : l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, le rabéprazole et l'ésoméprazole (25).

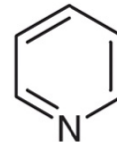
L'apparition des IPP a entraîné une diminution de la prescription des anti-H₂ en raison de leur action plus limitée.

I.2.1.2. Chimie organique

Les IPP comportent deux principaux hétérocycles dans leur structure chimique : un noyau benzimidazole et une pyridine dont les substitués diffèrent d'une molécule à l'autre.



Benzimidazole



Pyridine

Ces deux structures sont reliées par un groupement sulfinyle (S=O).

Ces molécules sont des prodrogues inactives à leur état de base. Elles sont résorbées dans l'intestin grêle. Le groupement sulfoxyde (composé organique constitué d'un groupe sulfinyle lié à deux atomes de carbone) est responsable du pouvoir inhibiteur des IPP. Celui-ci subit une cyclisation en sulfénamide actif en présence d'ions H⁺ dans les cellules pariétales gastriques où se situe la cible pharmacologique des IPP.

Leur structure chimique confère aux IPP des propriétés de base faible. Ils ne sont pas dissociés à pH neutre, sont peu dissociés dans les compartiments cellulaires modérément acides et sont totalement dissociés dans les cellules pariétales gastriques. C'est seulement au contact de l'ATPase que les prodrogues deviennent actives (14).

L'ésoméprazole est l'énantiomère S de l'oméprazole. MOPRAL® (oméprazole) était l'IPP au plus fort chiffre d'affaires en France dans les années 2000. La firme pharmaceutique le commercialisant a mis sur le marché INEXIUM® (ésoméprazole) dans le seul but d'éviter la concurrence des génériques de l'oméprazole, bien qu'il ne soit pas démontré qu'il apporte un avantage thérapeutique supplémentaire (26).

I.2.1.3. Médicaments disponibles sur le marché français

La classe pharmacologique des IPP regroupent cinq molécules déclinées en un grand nombre de spécialités pharmaceutiques à des dosages différents. Tous les IPP sont indiqués chez l'adulte. Mais, seuls l'oméprazole et l'ésoméprazole possèdent une indication chez l'enfant de plus de 1 an (27).

En France, les IPP indiqués chez l'adulte, sont :

- oméprazole 10 ou 20 mg (MOPRAL®, ZOLTUM® ou génériques),
- ésoméprazole 10, 20 ou 40 mg (INEXIUM® ou génériques),
- pantoprazole 20 ou 40 mg (EUPANTOL®, INIPOMP® ou génériques),
- rabéprazole 10 ou 20 mg (PARIET® ou génériques),
- lansoprazole 15 ou 30 mg (LANZOR®, OGAST®, OGASTORO® ou génériques).

Chaque IPP existe au moins sous deux dosages différents, l'un dit « demi-dose » et l'autre dit « pleine dose ». Le choix du dosage s'effectue en fonction de l'indication pour chacune des molécules.

En France, parmi les IPP qui possèdent l'AMM chez le nourrisson de plus de 1 an, on retrouve :

- oméprazole (MOPRAL®, ZOLTUM® ou génériques, en gélules de 10 mg, identiques à celles de l'adulte),
- ésoméprazole (INEXIUM®, granulés en sachet de 10 mg, spécifiques à l'enfant).

Il existe également trois IPP disponibles en libre accès dans des conditionnements plus petits.

Enfin, certains IPP sont disponibles pour la voie parentérale. Présentés sous forme de poudre pour solution injectable, ils sont utilisés notamment en milieu hospitalier ; il s'agit de l'ésoméprazole, l'oméprazole et le pantoprazole dosés à 40 mg.

I.2.2. Pharmacologie

I.2.2.1. Pharmacodynamie

Tous les IPP possèdent un mode d'action similaire.

Les IPP permettent de réduire la sécrétion d'acide gastrique par un mécanisme spécifique ciblé. Ils inhibent la pompe à protons dans la cellule pariétale. Ce sont des bases faibles qui sont transformées en forme active lorsqu'ils arrivent dans l'environnement acide des canalicules intracellulaires des cellules pariétales (pH avoisinant 2) où ils inhibent l'enzyme H^+/K^+ -ATPase. Ils permettent donc l'inhibition du dernier effecteur de la sécrétion d'acide gastrique, quel que soit le stimulus de cette sécrétion.

Le cycle pyridine subit une première protonation suivie de la protonation du cycle benzimidazole dans le milieu acide. Ces réactions vont permettre la formation de sulfénamides. Leurs formes actives, les sulfénamides, établissent ensuite une liaison covalente avec le groupe SH de la cystéine de la sous-unité alpha de la pompe, ce qui la bloque. L'inhibition de la pompe à protons est donc irréversible, l'effet des IPP persiste ainsi longtemps, même après avoir été éliminés de la circulation sanguine. La reprise de l'activité de pompage nécessite une synthèse *de novo* des pompes qui s'effectue en 18 à 24 heures. Une prise unique d'IPP par jour permet donc de bloquer cette synthèse puisque leur effet persiste 24 heures, le temps du renouvellement de l'enzyme H^+/K^+ -ATPase (28).

Pour être actifs, les IPP doivent s'accumuler dans la cellule pariétale gastrique afin d'être activés et ont une demi-vie courte rendant leur début d'action lent (29).

Ils permettent l'inhibition de la sécrétion d'acide basale et d'acide stimulée pendant 24 heures avec un maximum d'effet obtenu après 2 à 4 jours de traitement.

Par ailleurs, pendant le traitement par IPP, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide (30).

Il est recommandé de prendre un IPP avant le premier repas pour obtenir un effet antisécrétoire maximal. En effet, la prise à jeun est optimale car la nourriture va activer un grand nombre de pompes et les IPP pourront alors s'y lier afin de les inactiver (31). Le moment de la prise des IPP suscite toujours des débats, que ce soit le matin ou le soir. Cependant, il semblerait que ce soit avec la prise du matin que l'on observe la plus grande

augmentation du pH médian intragastrique durant 24 heures. De plus, le déjeuner pourrait entraîner une production d'acide plus élevée que le dîner (31). La prise le matin est donc préférable.

I.2.2.2. Pharmacocinétique

Les inhibiteurs de la pompe à protons n'agissent pas directement par contact avec la muqueuse gastrique. Ils agissent après absorption intestinale, distribution dans l'organisme sous forme non-ionisée et action dans les cellules pariétales gastriques.

I.2.2.2.1. Absorption

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont instables en milieu acide. L'administration orale doit se faire sous forme de comprimés ou de gélules gastro-résistantes sinon, ils seront transformés en sulfénamides non-résorbables par l'acidité de l'estomac.

Leur absorption est rapide avec un pic plasmatique obtenu en 1 à 2 heures pour l'oméprazole, l'ésooméprazole et le lansoprazole. En revanche, les concentrations maximales plasmatiques (C_{max}) du pantoprazole sont obtenues en 2 à 2,5 heures et en 3,5 heures pour le rabéprazole.

Administrés par voie buccale, ils sont absorbés totalement dans l'intestin grêle en 3 à 6 heures.

La biodisponibilité de l'oméprazole est située entre 30 et 40 % en dose unique mais elle s'élève jusqu'à 60 % lors de prises répétées. Celle de l'ésooméprazole est d'environ 50 % pour une dose unique de 20 mg et de 64 % pour une dose unique de 50 mg. Elle augmente jusqu'à 68 % et 89 %, respectivement lors d'administrations répétées d'une prise par jour. La biodisponibilité du rabéprazole 20 mg en une prise unique est de 52 % environ et elle n'augmente pas en cas de prises répétées. Celle du pantoprazole est de 77 % environ en dose unique. Enfin, la biodisponibilité du lansoprazole est la plus élevée, environ 80-90 % en dose unique (30, 32–35).

La prise d'aliments retarde l'absorption de certaines molécules telles que l'ésooméprazole et le lansoprazole, allant jusqu'à 50 % pour ce dernier (30, 32–35).

I.2.2.2.2. Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques de l'ensemble des IPP est de l'ordre de 97 % (30, 32–35).

I.2.2.2.3. Biotransformation

Le métabolisme des IPP est principalement hépatique. Toutes les molécules sont métabolisées par les cytochromes P450 (CYP). Elles sont fortement métabolisées par le CYP2C19 et plus faiblement par le CYP3A4. Le rabéprazole n'est que partiellement métabolisé par ces cytochromes.

Les IPP sont de potentiels inhibiteurs du CYP2C19. En effet, l'ésooméprazole et l'oméprazole sont décrits comme inhibiteurs du CYP2C19 selon le RCP. Selon les Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) exploitant des données *in vitro*, l'ésooméprazole, l'oméprazole et le lansoprazole sont décrits comme inhibiteurs puissants de ce cytochrome. Cependant, d'après les données cliniques de *DDI predictor*, l'ésooméprazole, l'oméprazole et le pantoprazole sont faiblement inhibiteurs.

Dans ce contexte, ils peuvent être responsables d'un certain nombre d'interactions avec un moindre risque pour le rabéprazole et le pantoprazole (30, 32–37).

I.2.2.2.4. Élimination

La demi-vie des IPP varie entre 0,7 et 2 heures selon la molécule. Ils sont totalement éliminés du plasma entre 2 prises. On estime que 80 % de l'administration orale de l'ésooméprazole, l'oméprazole et du pantoprazole sont excrétés sous forme de métabolites dans les urines. Le reste est éliminé dans les fèces, provenant principalement de la sécrétion biliaire. Un tiers du lansoprazole est éliminé dans les urines et deux tiers dans les fèces tandis que le rabéprazole est éliminé à 90 % dans les urines et 10 % dans les fèces (30, 32–35).

La demi-vie d'élimination des IPP est allongée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Par exemple, elle semblerait allongée à 5,2 heures au lieu de 1,5 heure chez le sujet sain pour le lansoprazole (38). La demi-vie est inchangée chez les insuffisants rénaux. Les demi-vies du pantoprazole, du lansoprazole et du rabéprazole sont prolongées chez le sujet âgé.

L'aire sous la courbe (ASC) augmente lors d'administrations répétées d'IPP. Cette augmentation est dose-dépendante. Cet effet temps-dépendant et dose-dépendant est dû à une diminution de l'effet de premier passage hépatique et de la clairance systémique (en partie liée à une inhibition de l'enzyme CYP2C19).

I.2.3. Indications des IPP

Les IPP présentent diverses indications. Certaines respectent l'autorisation de mise sur le marché, d'autres non mais elles peuvent parfois être pertinentes au regard de la littérature scientifique (tableau 1).

Indications de l'autorisation de mise sur le marché	Non indications
Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien sans œsophagite	Traitement de la dyspepsie
Traitement de l'œsophagite par RGO	Douleurs thoraciques non documentées
Prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS chez des patients à risque	Prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS chez des patients non à risque
Traitement de l'ulcère gastrique et duodénal	Prévention de l'ulcère de stress sans facteur de risque
Éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> en association à une antibiothérapie	Hypertension portale
Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison	Test thérapeutique en cas de douleurs abdominales aiguës

Tableau 1. Indications des Inhibiteurs de la Pompe à Protons (39, 40)

Certaines indications ne sont certes pas en accord avec l'autorisation de mise sur le marché mais elles peuvent se justifier au regard de publications scientifiques de qualité telles que :

- traitement des symptômes atypiques du RGO (asthme, toux, symptômes ORL),
- effet antisécrétoire dans les grêles courts symptomatiques,
- prévention de l'ulcère de stress avec facteur de risque (sujet en réanimation avec intubation > 48 heures, troubles de la coagulation, état de choc, insuffisance rénale aiguë (IRA) ou coma neurologique).

Ces situations ne relèvent pas à proprement parler du mésusage (40).

I.2.3.1. Reflux gastro-œsophagien (RGO)

Les conseils hygiéno-diététiques constituent le traitement de première intention du RGO. Ils sont indispensables à sa prise en charge, il est essentiel :

- d'arrêter le tabac,
- d'éviter la consommation d'alcool,
- de perdre du poids,
- d'éviter les repas gras et les aliments qui favorisent les brûlures (crudités, épices, boissons gazeuses),
- d'éviter de se coucher tôt après un repas copieux (intervalle minimale de 3 heures),
- de surélever la tête du lit (d'environ 45°).

La prescription d'un IPP dans la prise en charge du RGO suggère la présence de symptômes évocateurs. L'IPP ne peut être pris qu'en complément des mesures hygiéno-diététiques et pour une durée initiale maximale de 4 semaines. Au-delà, le traitement doit être réévalué.

Un traitement au long cours ou traitement d'entretien par IPP peut être proposé chez les personnes ayant de nombreuses rechutes sans œsophagite, mais il doit être instauré à la dose minimale efficace (DME).

Le tableau 2 résume les différentes posologies des IPP dans l'indication du traitement du RGO.

Indication	Durée de traitement	Ésoméprazole	Oméprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabéprazole
RGO	4 semaines puis à la demande	20 mg/j	10 mg/j 20 mg/j si sévère	15 mg/j 30 mg/j si sévère	20 mg/j	10 mg/j
		Demi-dose	Pleine dose			

Tableau 2. Traitement du reflux gastroœsophagien de l'adulte (39)

I.2.3.2. Œsophagite par reflux gastro-œsophagien

Le traitement de cette pathologie repose sur le soulagement des symptômes dans un premier temps. Il est ensuite primordial d'obtenir la cicatrisation des lésions d'œsophagite afin de prévenir leurs complications et récurrences. Les conseils hygiéno-diététiques du RGO sont également utiles dans cette situation (15).

Concernant le traitement d'entretien et la prévention de l'œsophagite par RGO les IPP doivent aussi être instaurés à dose minimale efficace.

Le tableau 3 résume les différentes posologies des IPP dans l'indication du de l'œsophagite par RGO.

Indication	Durée de traitement	Ésoméprazole	Oméprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabéprazole
Œsophagite par RGO	4 à 8 semaines	40 mg/j	20 mg/j	30 mg/j	20 mg/j	20 mg/j
			40 mg/j si sévère		40 mg/j si sévère	
		Demi-dose	Plaine dose	Double dose		

Tableau 3. Traitement de l'œsophagite par RGO chez l'adulte (39)

I.2.3.3. Lésions gastroduodénales dues aux AINS

De façon générale, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens doivent être utilisés sur la durée la plus courte possible au dosage le plus faible possible et pris au moment du repas afin de limiter la toxicité digestive.

Les IPP sont indiqués dans le traitement et la prévention des lésions induites par les AINS chez certains patients ou dans certaines situations précises.

Pour la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS, les IPP doivent être prescrits si et seulement si la personne est à risque. Elle doit donc remplir au moins une de ces conditions afin de respecter l'AMM :

- être âgée de 65 ans ou plus,
- avoir un antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal,
- être traitée par anticoagulant et/ou antiagrégant plaquettaire et/ou corticoïde.

Le tableau 4 résume les différentes posologies des IPP dans l'indication de la prévention et du traitement des lésions gastro-duodénales dues aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

Indication	Durée de traitement	Ésoméprazole	Oméprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabéprazole
Prévention des lésions GD dues aux AINS	Jusqu'à arrêt du traitement par AINS	20 mg/j	20 mg/j	15 mg/j	20 mg/j	Pas d'indication
				30 mg/j si sévère		
Traitement des lésions GD dues aux AINS	4 à 8 semaines	20 mg/j	20 mg/j	30 mg/j	Pas d'indication	Pas d'indication
		Demi-dose	Plaine dose			

Tableau 4. Traitement et prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez l'adulte (39)

On notera que le rabéprazole ne possède pas d'AMM pour la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS ni pour leur traitement. De plus, le pantoprazole possède une indication uniquement pour la prévention des lésions dues aux AINS.

I.2.3.4. Ulcères gastriques et duodénaux

Le traitement des ulcères repose essentiellement sur l'absence de contact avec l'acide gastrique. Les IPP ont une place majeure dans la prise en charge de l'ulcère gastroduodéal.

Le traitement de l'ulcère gastrique évolutif sans infection à *Helicobacter pylori* par IPP doit être initié sur une durée de 4 à 8 semaines aux posologies de l'AMM. La durée de traitement peut être allongée s'il existe un risque de retard de cicatrisation ou si l'ulcère est de grande taille.

Le traitement de l'ulcère duodéal évolutif sans infection à *H. pylori* s'effectue également sur plusieurs semaines. Un traitement au long cours permet de réduire les récurrences et de limiter les complications hémorragiques et les perforations.

La prévention des récurrences des ulcères gastriques ou duodénaux s'effectue à dose minimale efficace.

Concernant les ulcères gastroduodénaux associés à une infection à *H. pylori*, la bactérie doit être identifiée avant toute action d'éradication. Les IPP représentent le traitement de première intention en association à une antibiothérapie. Le choix de l'antibiotique dépend de l'antibiogramme réalisé sur la culture de biopsies gastriques.

Les IPP sont notamment indiqués dans une trithérapie (ou quadrithérapie) permettant l'éradication d'*H. pylori*. La stratégie doit tenir compte des directives officielles concernant la résistance bactérienne ainsi que le bon usage et la prescription des antibiotiques.

Un contrôle de l'éradication d'*H. pylori* doit ensuite être réalisé 4 semaines après la fin des antibiotiques et au moins 2 semaines après l'arrêt des IPP.

Le tableau 5 résume les différentes posologies des IPP dans l'indication des ulcères.

Indication	Durée de traitement	Ésoméprazole	Oméprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabéprazole	
Éradication d' <i>Helicobacter pylori</i>	2 fois par jour pendant 7 jours	20 mg/j	20 mg/j	30 mg/j	40 mg/j	20 mg/j	
Traitement de l'ulcère gastrique sans infection à <i>H. pylori</i>	4 à 8 semaines	Pas d'indication	20 mg/j	30 mg/j	40 mg/j	Pas d'indication	
	6 à 12 semaines	Pas d'indication	Pas d'indication	Pas d'indication	Pas d'indication	20 mg/j	
Traitement de l'ulcère duodéal sans infection à <i>H. pylori</i>	2 semaines	Pas d'indication	Pas d'indication	30 mg/j	Pas d'indication	Pas d'indication	
	4 semaines	Pas d'indication	20 mg/j	Pas d'indication	40 mg/j	Pas d'indication	
	4 à 8 semaines	Pas d'indication	Pas d'indication	Pas d'indication	Pas d'indication	20 mg/j	
Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal	Au long cours	Pas d'indication	DME	DME	Pas d'indication	Pas d'indication	
		Demi-dose	Plaine dose				

Tableau 5. Traitement des ulcères chez l'adulte (39)

I.2.3.5. Syndrome de Zollinger-Ellison

Les IPP sont le traitement de première intention du syndrome de Zollinger-Ellison. Le traitement se fait à double, triple ou quadruple dose et il doit être maintenu jusqu'à évolution favorable de la situation clinique. La voie IV peut être envisagée dans ce cadre.

Le tableau 6 résume les différentes posologies des IPP dans l'indication du traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

Indication	Durée de traitement	Ésoméprazole	Oméprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabéprazole
Zollinger-Ellison	Selon symptomatologie	80 mg/j	60 mg/j	60 mg/j	80 mg/j	60 mg/j
Double/triple/quadruple dose						

Tableau 6. Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison (39)

I.2.4. Cadre réglementaire

En France, les IPP sont disponibles avec ou sans prescription médicale. La plupart d'entre eux sont soumis à la liste II des substances vénéneuses (cadre vert sur la boîte). Cela signifie qu'ils sont soumis à prescription médicale et ne peuvent être délivrés que sur présentation d'une ordonnance rédigée par un médecin, une sage-femme ou éventuellement un chirurgien-dentiste (41, 42). La délivrance des médicaments inscrits sur la liste II peut être renouvelée. Le pharmacien doit délivrer à chaque renouvellement la quantité suffisante pour un mois et la durée maximale de traitement ne peut excéder 12 mois.

Les IPP sont remboursables par l'Assurance Maladie à hauteur de 65 %. Malgré un contexte important de mésusage, en 2020, la HAS a maintenu son avis favorable au remboursement des IPP dans les indications de l'AMM car ils restent efficaces et bien tolérés à court terme (4).

La commission de transparence de la HAS a jugé le service médical rendu (SMR) important pour l'ensemble des IPP dans les indications de l'AMM (RGO, œsophagite, prévention et traitement des lésions gastro-duodénales dues aux AINS, syndrome de Zollinger-Ellison, éradication d'*Helicobacter pylori*).

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. Plusieurs niveaux ont été établis selon l'IPP et l'indication allant de l'ASMR V dite inexistante à l'ASMR modérée (25).

On peut également trouver des IPP disponibles sans ordonnance en pharmacie avec des conditionnements limités à 7 et 14 comprimés tels que :

- pantoprazole 20 mg (IPRAALOX® ou génériques),
- oméprazole 20 mg (MOPRALPRO® ou génériques),
- ésoméprazole 20 mg (NEXIUM CONTROL® ou génériques).

Le pantoprazole fut le premier IPP à avoir reçu une autorisation de mise sur le marché européenne afin d'être délivré sans ordonnance. Il a été commercialisé le 3 décembre 2009 par le laboratoire Nycomed.

I.2.5. Effets indésirables des IPP

I.2.5.1. A court-terme

L'efficacité des inhibiteurs de la pompe à protons est prouvée et leur utilisation à court terme semble bien tolérée. Cependant, ils ne sont pas dénués d'effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquemment décrits sont les diarrhées, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, les flatulences, les polypes des glandes fundiques et les céphalées. Ils toucheraient moins de 5 % des patients et sont réversibles à l'arrêt du traitement. Ce sont des effets indésirables survenant à court terme et décrits dans le RCP (43).

I.2.5.2. A long terme

La surprescription et l'utilisation importante des IPP sur une durée prolongée pose le problème du risque de survenue d'effets indésirables. Cette problématique touche particulièrement les personnes âgées polypathologiques et en situation de polymédication (27).

De nombreux effets indésirables sont décrits dans la littérature pour les IPP, tous n'ayant pas les mêmes niveaux de preuve (fig 9).

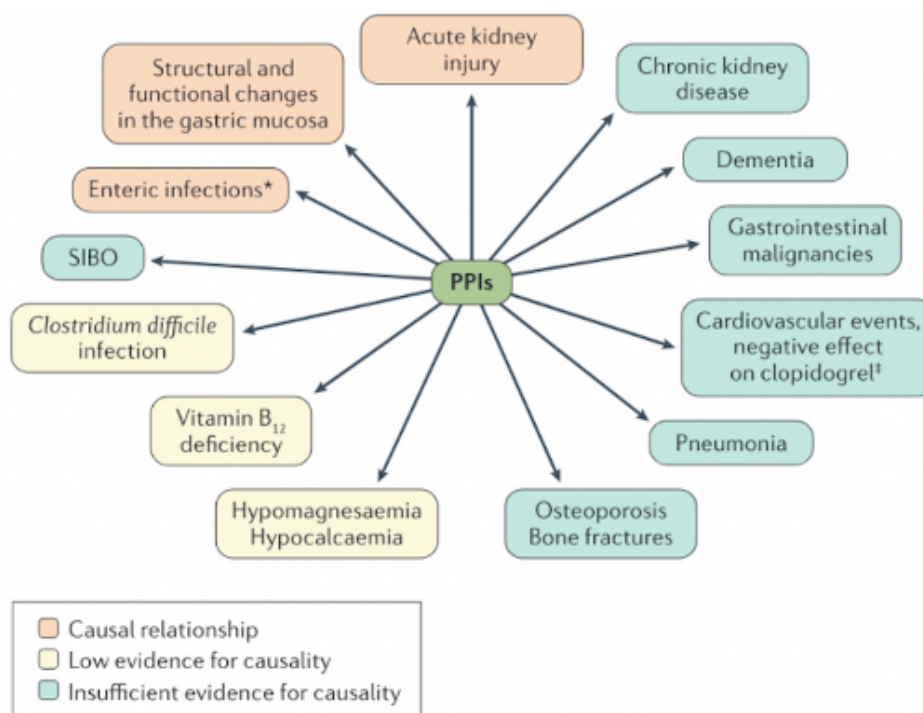


Figure 9. Niveaux de preuves des effets indésirables des IPP (44)

I.2.5.2.1. Haut niveau de preuve

I.2.5.2.1.1. Infections entériques

Le pH acide de l'estomac constitue une défense naturelle contre les bactéries. Aussi, l'utilisation prolongée d'inhibiteurs de la pompe à protons élève le pH du tube digestif favorisant ainsi la colonisation bactérienne et la survenue d'infections entériques.

Une revue d'études transversales, observationnelles, cas-témoins et de cohorte a montré un lien entre la suppression acide et la survenue d'infections entériques (45).

Une étude cas-témoins a signalé une multiplication par quatre des infections à *Salmonella enterica subsp. enterica Enteritidis* et par huit des infections à *Salmonella enterica subsp. enterica Typhimurium* en cas d'utilisation récente ou de courte durée d'IPP (44, 46).

Une étude menée en 2018 a montré que les consommateurs d'IPP étaient exposés à un plus grand risque d'infections nosocomiales par rapport aux non-consommateurs avec une plus forte prévalence d'infection à *Salmonella* et *Campylobacter* (47).

Une autre étude montre qu'un traitement par oméprazole un mois avant une infection expose à un risque dix fois plus élevé d'infection à *Campylobacter* (48).

La survenue d'infections entériques en lien avec la prise prolongée d'IPP est l'un des effets rapportés dans la littérature ayant le plus haut niveau de preuve.

I.2.5.2.1.2. Néphrite interstitielle aiguë

La prise d'IPP a été associée à un risque accru de néphrite interstitielle aiguë (NIA).

Une série de cas portant sur 133 patients atteints de NIA (prouvée par biopsie de 1993 à 2011) a montré que l'oméprazole était la première cause médicamenteuse de cette pathologie (12 %) dans cette population (49).

Une étude cas-témoins, portant sur 572 661 patients néo-zélandais sans maladie rénale sous-jacente, a montré que le risque de NIA était multiplié par cinq sous traitement par IPP, en particulier chez les patients plus âgés (> 60 ans) (50).

Une étude réalisée sur les données du centre néerlandais de pharmacovigilance a permis de confirmer que l'usage des IPP (oméprazole, pantoprazole et rabéprazole) pouvait engendrer une néphrite interstitielle aiguë. Parmi les 7 cas étudiés, 6 se sont rétablis spontanément après arrêt du traitement, tandis que le dernier a nécessité un traitement à base de prednisolone. La NIA est survenue chez ces patients dans les 4 mois après le début de la prise d'IPP. L'étude conclut que le mécanisme de cet effet indésirable serait immunologique et il ne montre pas de relation entre la posologie, la durée, le sexe ou l'âge (51).

La NIA est l'un des effets indésirables des IPP ayant le plus haut niveau de preuve.

I.2.5.2.2. Faible niveau de preuve

I.2.5.2.2.1. Déficit en vitamines B₁₂

La vitamine B₁₂ est apportée principalement dans l'alimentation par les protéines animales. Ces protéines alimentaires sont hydrolysées par l'acidité gastrique et la pepsine. Par la suite, la B₁₂ peut transiter librement jusqu'à la dernière partie de l'iléon à l'aide de glycoprotéines, l'haptocorrine et le facteur intrinsèque. L'acide gastrique est donc un acteur indispensable à l'absorption de cette vitamine ; une teneur insuffisante en acide bloque donc son absorption.

La vitamine B₁₂ ou cobalamine joue un rôle majeur dans la synthèse de l'ADN, la maturation des globules rouges et dans le fonctionnement normal des nerfs. Cette vitamine est hydrosoluble et sensible à l'acidité (52). Aussi, la malabsorption de la vitamine B₁₂ peut engendrer de nombreuses carences telles qu'une anémie mégaloblastique et pernicieuse mais aussi une démence et des troubles neurologiques (53).

L'utilisation à long terme des IPP pourrait engendrer une carence en vitamine B₁₂ dose-dépendante bien que les données soient encore contradictoires.

Une étude cas-témoin réalisée au sein d'une large population californienne a comparé 25 956 cas ayant reçu un diagnostic de carence en vitamine B₁₂ entre janvier 1997 et juin 2011 à 184 199 témoins ne présentant pas de carence en vitamine B₁₂. Parmi les patients déjà atteints d'une carence, 3 120 d'entre eux ont pris un IPP pendant 2 ans au moins, 1 087 un anti-H₂ et 21 749 ne prenaient rien. Parmi ceux qui ne présentaient pas de déficit en vitamine B₁₂, 13 210 ont reçu une prescription d'IPP pendant 2 ans au moins, 5 897 une prescription d'anti-H₂ et 165 092 n'ont rien reçu. L'étude a montré que la prise d'un IPP sur au moins 2 ans et la prise d'un IPP chez un patient présentant déjà un déficit en B₁₂ étaient associées à un risque accru de carence (OR, 1,65 [95 % IC, 1,58-1,73]) (idem pour un anti-H₂ (OR, 1,25 [95 % IC, 1,17-1,34])). Cette étude a également montré que les personnes de moins de 30 ans (OR, 8,12 [95 % IC, 3,36-19,59]) et les femmes (OR, 1,84 [95 % IC, 1,74-1,95]) étaient plus à risques de survenue de cet effet indésirable (54).

A contrario, une étude transversale réalisée aux Pays-Bas en 2008 a comparé 125 couples de personnes âgées de 65 ans ou plus, comprenant un consommateur d'IPP à long terme et un témoin n'en prenant pas. Elle conclut qu'il n'y a pas de différence significative des prévalences de carence en vitamine B₁₂ entre les deux groupes (55).

Au vu de ces éléments, l'usage des IPP au long cours chez des patients ayant une réserve en vitamine B₁₂ diminuée ou présentant des facteurs de risques entraînant la diminution de son absorption devra être réfléchi avant l'initiation du traitement.

1.2.5.2.2. Hypomagnésémie

Le magnésium (Mg²⁺) est un cation intracellulaire indispensable à notre organisme. Il est principalement absorbé au niveau intestinal et il excrété par voie rénale par le tube contourné distal.

L'hypomagnésémie est une complication rare mais grave de l'utilisation des IPP. Cet effet indésirable a été décrit pour la première fois en 2006. Ce risque survient lors de traitement à long terme, quel que soit l'IPP en cause. Le mécanisme de cet effet indésirable reste encore mal connu mais il semblerait qu'il soit imputable à une diminution de l'absorption intestinale de magnésium. Les symptômes de l'hypomagnésémie sont variés et peuvent être mortels : faiblesse, anorexie, apathie, confusion, convulsions, paresthésies, tétanie, arythmie cardiaque, etc (56). Elle peut aussi être asymptomatique.

La FDA (Food and Drug Administration) a rapporté que la survenue d'une hypomagnésémie étudiée chez 61 patients adultes était possible au-delà de 3 mois de traitement mais elle survient généralement après un an de traitement. Environ un quart des cas aurait nécessité l'arrêt de l'IPP en plus d'une supplémentation en magnésium. En effet, deux patients de 63 et 67 ans, traités par IPP sur plusieurs années, ont présenté des convulsions associées à une hypomagnésémie qui n'ont pu être résolues qu'après l'arrêt de l'IPP et supplémentation intraveineuse de magnésium (57).

Chez les patients nécessitant un traitement prolongé par IPP ou en cas d'association avec des médicaments susceptibles d'entraîner un déficit en magnésium (digoxine, diurétiques de l'anse et thiazidiques par exemple), un dosage sérique doit être envisagé par les médecins avant et pendant la durée du traitement (58).

Chez la plupart des patients, cet effet a été réversible après l'arrêt du traitement. Une supplémentation en magnésium par voie intraveineuse peut également s'avérer utile dans certains cas (59).

I.2.5.2.2.3. Hypocalcémie

Le calcium est un minéral absorbé dans l'intestin grêle, c'est l'un des principaux constituants des os. L'acide gastrique facilite l'absorption des sels de calcium alimentaires. La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons, dans ce cadre, serait à l'origine d'une malabsorption de calcium. L'augmentation du pH provoquée par ces médicaments rendrait impossible l'ionisation du calcium à partir de sels de calcium insolubles, étape indispensable à son absorption (60).

I.2.5.2.2.4. Infection à *Clostridium difficile*

La modification de la flore par les IPP serait responsable de plusieurs infections gastro-intestinales, notamment à *Clostridium difficile*. L'administration d'un IPP pendant au moins 3 mois consécutifs entraînerait une prolifération bactérienne en raison de la diminution de l'acidité gastrique et donc une augmentation du pH. En effet, l'acide gastrique est une barrière naturelle à la colonisation bactérienne du tube digestif et un pH inférieur à 4 pendant 15 minutes suffit à être bactéricide (61). Les patients souffrant d'hypochlorhydrie ou d'achlorhydrie seraient donc plus sensibles à la colonisation bactérienne.

L'infection digestive à *Clostridium difficile* est un effet indésirable à long terme prouvé malgré quelques controverses. Cette bactérie est un bacille sporulé pouvant être responsable de troubles gastro-intestinaux allant de la simple diarrhée jusqu'à la colite fulminante.

Une étude de cohorte réalisée en ambulatoire a comparé le risque de survenue d'une infection à *Clostridium difficile* chez des patients suivant un traitement par IPP versus des patients prenant un antihistaminique H₂ pendant plus de 7 jours chacun. Elle conclut que les IPP étaient associés à un risque plus élevé d'infection que les anti-H₂ (OR 2,22 [95 % IC, 1,29-3,96]) et elle suggère une prudence dans l'utilisation à long terme de ces médicaments (62).

Une méta-analyse regroupant 50 études a montré une association significative entre l'utilisation d'IPP et le risque de développer une infection digestive à *Clostridium difficile* par rapport aux non-utilisateurs (OR 1,26 [95 % IC, 1,12-1,39]) (63).

Une autre méta-analyse a mis en évidence le risque accru de survenue d'une infection entérique lors de la suppression de l'acidité exercée par les IPP. Elle confirme l'existence d'un lien entre la prise d'IPP et le risque d'infections à *C. difficile*, *Shigella* et *Campylobacter* notamment (RR 3,33 [95 % IC, 1,84-6,02]) (64, 65).

I.2.5.2.3. Niveau de preuve insuffisant à ce jour

I.2.5.2.3.1. Ostéoporose et fractures

Plusieurs études contrôlées ont montré une augmentation du risque de fracture chez les personnes âgées traitées par IPP. Cet effet serait proportionnel à la durée et à la dose. Des

études récentes ont montré une corrélation entre l'utilisation à long terme d'inhibiteurs de la pompe à protons et des troubles du métabolisme osseux, notamment une diminution de la densité osseuse et un risque accru de fracture. Deux hypothèses sont probables : une affection médicale sous-jacente ou le médicament lui-même.

Une étude cas-témoins datant de 2008 a montré que l'utilisation des IPP, pendant 7 ans ou plus serait associée à un risque accru de fractures ostéoporotiques (OR 1,92 [95 % IC, 1,16-3,18]). Une utilisation de 5 ans ou plus augmenterait le risque de fracture de hanches significativement (OR 1,62 [95 % IC, 1,02-2,58]) (66).

Une étude de cohorte réalisée au Royaume-Uni en 2020 a comparé le risque de fracture chez 50 265 patients prenant soit un IPP soit un anti-H₂ (l'âge moyen de la population étudiée était de 65 ans). 370 personnes sous IPP ont présenté une fracture de la hanche contre 294 sous antihistaminiques H₂. Les inhibiteurs de la pompe à protons seraient donc associés à une incidence plus élevée de fracture de la hanche (67).

Une étude observationnelle de 2010 a été réalisée par la Women's Health Initiative (WHI) sur 161 806 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans sans antécédent de fracture de hanche afin de voir si l'usage des IPP était associé à un risque accru de fracture chez ses personnes à risque. Un suivi de ces femmes sur plusieurs années n'a pas montré une augmentation significative du nombre de fractures de hanche (OR 1,00 [95 % IC, 0,71-1,40]). En revanche, une augmentation significative des fractures de la colonne vertébrale (OR 1,47 [95 % IC, 1,18-1,82]), de l'avant-bras et du poignet (OR 1,25 [95 % IC, 1,15-1,36]) a été constatée en lien avec une prise prolongée d'IPP (68).

Une étude prospective a été réalisée sur 6 mois incluant 53 patients d'âge moyen de 51,7 ans sous IPP à long terme. Elle s'est concentrée sur la densité minérale osseuse (DMO) des patients. Une diminution de la densité minérale osseuse a été trouvée chez 24 patients, 6 souffraient d'ostéoporose et 18 d'ostéopénie. Il y a aussi eu 9 cas de fractures. Cette étude conclut que la baisse de DMO chez les patients sous IPP au long cours est possible et nécessite une supplémentation en calcium chez les personnes à risque (69).

Au total, si l'état actuel des connaissances ne permet pas de contre-indiquer l'usage des IPP en raison d'un niveau de preuve insuffisant, leur prescription doit être justifiée chez les personnes à risque (personnes âgées, femmes ménopausées, antécédents personnels de fractures ou familiaux d'ostéoporose...) (61).

I.2.5.2.3.2. Maladie rénale chronique

Des études suggèrent une augmentation du risque de survenue de maladies rénales chroniques chez les patients sous IPP qui touchent particulièrement les personnes âgées.

La néphrite interstitielle aiguë peut se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë, voire d'une insuffisance rénale chronique (IRC). Une étude observationnelle, publiée dans JAMA Internal Medicine, en février 2016, rapporte que la prise d'IPP est significativement associée au risque d'insuffisance rénale chronique (HR 1,45 [95 % CI, 1,11-1,90]). La prise au long cours de ces médicaments entraînerait une chronicisation de la néphrite interstitielle (70).

Il est important pour les professionnels de santé d'imposer l'arrêt de l'IPP chez les sujets présentant une néphrite interstitielle aiguë afin d'éviter l'évolution vers la chronicité.

I.2.5.2.3.3. Pneumonie

L'acide gastrique, en inhibant la pullulation bactérienne, empêche la multiplication de colonies bactériennes dans le tractus respiratoire. Lors de la prise d'IPP, l'hypochlorhydrie induit la colonisation des voies digestives hautes. La micro-aspiration du liquide gastrique colonisé affecte les leucocytes de l'arbre respiratoire à l'origine d'infections pulmonaires (61).

Une étude de méta-analyse a rapporté le risque accru de pneumonie communautaire avec l'utilisation d'IPP. Le risque est d'autant plus important lors d'utilisations prolongées (> 3-6 mois) (OR 1,86 [95 % IC, 1,30-2,66]) (71).

I.2.5.2.3.4. Complications néoplasiques

Certaines études évoquent un risque de développer un adénocarcinome gastrique lors de l'usage au long cours des IPP et d'infection à *Helicobacter pylori*. En effet, l'infection bactérienne pourrait entraîner l'apparition d'une gastrite chronique pouvant évoluer vers l'atrophie dans un contexte d'achlorhydrie provoqué par la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons.

Une équipe a étudié la relation entre la prise d'IPP et la survenue de complications néoplasiques dans une population de 63 397 patients. Parmi eux, 153 ont développé un cancer de l'estomac mais aucun n'était porteur de la bactérie *H. pylori*. En revanche, tous présentaient une gastrite chronique ayant motivé les prescriptions d'IPP sur de longues années. Cette étude montre qu'il existerait un risque de développement de cancer gastrique (OR 2,44 [95 % IC, 1,42-4,20]) (72).

Les essais cliniques contrôlés et randomisés des études SOPRAN et LOTUS ont comparé un groupe de patients souffrant de RGO sous IPP à un groupe de patients ayant subi une chirurgie anti-reflux pour cette même indication. L'étude SOPRAN a recensé 11 néoplasies sous oméprazole et 9 après chirurgie. Dans l'étude LOTUS, 11 néoplasies ont été décrites sous ésoméprazole et 5 après chirurgie anti-reflux. Parmi l'ensemble de ces patients, aucun n'a développé de cancer gastrique, le plus fréquent étant le cancer du pancréas, ce qui ne nous permet pas de conclure sur l'existence d'un surrisque de cancer gastrique (61, 73).

Plusieurs études divergent sur le lien de causalité entre la prise d'IPP et la survenue d'un cancer gastrique. Le niveau de preuve est très faible mais il convient, par mesure de sécurité, d'être prudent lors d'un usage prolongé.

I.2.5.2.3.5. Démence

De nombreuses études suggèrent un lien entre la prise d'IPP au long cours et la survenue de démences. Cependant, les données de la littérature sont contradictoires. Le niveau de preuve de cet effet indésirable est très faible.

Ainsi, l'enquête prospective de cohorte ASPREE, réalisée en 2023, portant sur près de 20 000 adultes âgés de plus de 65 ans, ne constate aucune corrélation entre l'utilisation prolongée d'inhibiteurs de la pompe à protons et l'apparition de démence ou le déclin cognitif au fil du temps (74, 75).

Le niveau de preuve de cet effet indésirable est très faible.

I.2.6. Mésusage des IPP

I.2.6.1. Définitions et exemples

I.2.6.1.1. Bon usage

Selon la définition de l'ANSM, le bon usage est l'utilisation appropriée pour ou par un patient donné, du bon médicament, dans la bonne indication, au bon dosage, *via* la bonne voie d'administration, à la bonne fréquence de prise, pour une durée déterminée, avec un suivi adapté si nécessaire (1). Il s'agit de l'utilisation appropriée d'un médicament respectant l'autorisation de mise sur le marché. L'AMM est délivrée par l'ANSM ou l'EMA et elle subordonne la commercialisation des médicaments. Elle est fondée sur l'appréciation du rapport bénéfice/risque.

Le bon usage concerne également l'information et la compréhension des effets indésirables potentiels. La balance bénéfice/risque doit toujours être étudiée par les professionnels de santé, pour un patient donné, afin de maximiser les avantages thérapeutiques. C'est pour cela qu'il est important de respecter les conditions de prescription. L'automédication excessive doit aussi être évitée car elle peut être dangereuse.

Les indications respectant l'autorisation de mise sur le marché sont les utilisations approuvées par les autorités réglementaires et spécifiées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du médicament. Cela signifie que l'utilisation en toute sécurité de ce médicament a été évaluée et approuvée dans ces situations.

Le tableau 7 reprend les conditions de bon usage de chacun des IPP en fonction de l'indication.

Indication	Durée de traitement	Ésoméprazole	Oméprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabéprazole
RGO	4 semaines puis à la demande	20 mg/j	10 mg/j 20 mg/j si sévère	15 mg/j 30 mg/j si sévère	20 mg/j	10 mg/j
Œsophagite par RGO	4 à 8 semaines	40 mg/j	20 mg/j 40 mg/j si sévère	30 mg/j	20 mg/j 40 mg/j si sévère	20 mg/j
Prévention des lésions GD dues aux AINS	Jusqu'à arrêt du traitement par AINS	20 mg/j	20 mg/j	15 mg/j 30 mg/j si sévère	20 mg/j	Pas d'indication
Traitement des lésions GD dues aux AINS	4 à 8 semaines	20 mg/j	20 mg/j	30 mg/j	Pas d'indication	Pas d'indication
Éradication d' <i>Helicobacter pylori</i>	2 fois par jour pendant 7 jours	20 mg/j	20 mg/j	30 mg/j	40 mg/j	20 mg/j
Traitement de l'ulcère gastrique sans infection à <i>H. pylori</i>	4 à 8 semaines	Pas d'indication	20 mg/j	30 mg/j	40 mg/j	Pas d'indication
	6 à 12 semaines	Pas d'indication	Pas d'indication	Pas d'indication	Pas d'indication	20 mg/j
Traitement de l'ulcère duodéal sans infection à <i>H. pylori</i>	2 semaines	Pas d'indication	Pas d'indication	30 mg/j	Pas d'indication	Pas d'indication
	4 semaines	Pas d'indication	20 mg/j	Pas d'indication	40 mg/j	Pas d'indication
	4 à 8 semaines	Pas d'indication	Pas d'indication	Pas d'indication	Pas d'indication	20 mg/j
Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal	Au long cours	Pas d'indication	DME	DME	Pas d'indication	Pas d'indication
Zollinger-Ellison	Selon symptomatologie	80 mg/j	60 mg/j	60 mg/j	80 mg/j	60 mg/j

Demi-dose
Pleine dose
Double/triple/quadruple dose

Tableau 7. Tableau récapitulatif des situations de bon usage des IPP (39)

I.2.6.1.2. Mésusage médicamenteux

Un mésusage est une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non-conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques (76). Le mésusage peut concerner la prescription, la délivrance, l'administration et l'utilisation dans le cadre de soins ou de l'automédication (77). Il peut aussi concerner le suivi ou l'arrêt d'un traitement. Une AMM est accordée pour une ou plusieurs indications données, avec une posologie, une fréquence de prise et une catégorie de patients précis. Si de façon intentionnelle, une prescription ne respecte pas un seul de ces critères, alors elle est jugée hors AMM.

Le mésusage est un enjeu de santé publique majeur. En effet, il est à l'origine de nombreux effets indésirables qui pourraient être évités et il entraîne un coût économique important.

Le mésusage peut être le résultat d'une prescription inappropriée :

- choix thérapeutique inapproprié,
- choix du médicament inapproprié,

- prescription hors AMM,
- dose, durée, et fréquence de prise inappropriées.

Il n'est pas rare d'observer des indications hors AMM lors de la délivrance des IPP à l'officine. Les indications hors AMM désignent des indications qui ne sont pas explicitement mentionnées dans le RCP. En effet, on peut observer de nombreuses indications telles que la dyspepsie ou l'impression de mal digérer, la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez des patients non à risque, les douleurs thoraciques non-documentées, l'asthme, la toux ou les symptômes ORL.

Le mésusage peut aussi être la conséquence :

- d'une dispensation hors ordonnance,
- d'une dispensation d'ordonnances inappropriées.

Enfin, le mésusage peut être dû à un usage inapproprié de la part du patient ou de son aidant :

- automédication,
- hors AMM,
- dose, durée, fréquence de prise inappropriées.

L'usage des IPP en cardiologie chez l'adulte, afin de prévenir les effets indésirables sur la sphère digestive haute des antiagrégants plaquettaires et des anticoagulants oraux, est un exemple de situation hors AMM. L'étude COMPASS de tolérance réalisée chez 17 598 patients présentant une maladie coronarienne ou une artériopathie périphérique à haut risque ischémique a établi qu'il n'existe pas de bénéfice des IPP en prévention chez les patients à bas risque de complications digestives. Un effet préventif bénéfique est probable chez les patients à haut risque mais l'usage des IPP dans ce cadre reste hors AMM par manque de données complémentaires (78).

Chez les patients hospitalisés en soins intensifs, la prévention des ulcères de stress sans facteur de risque n'est pas une indication des IPP. En présence d'au moins 2 facteurs de risque (intubation, troubles de la coagulation), les IPP peuvent être pertinents mais cela reste une indication en dehors de l'AMM.

Une autre situation de mésusage des IPP a pu être constatée lors de prescriptions prolongées dans le cadre de reflux gastro-œsophagiens. En effet, la durée de traitement initial est usuellement de 4 semaines (jusqu'à 8 semaines maximum pour les cas les plus sévères) uniquement en cas de pyrosis, de brûlures gastriques post-prandiales ou de régurgitations acides. Il est indispensable de réévaluer la poursuite du traitement au bout de ces 4 à 8 semaines. En pratique, cette réévaluation est rare et elle conduit à la poursuite du traitement sans tenir compte de l'évolution de la symptomatologie ni de la tolérance (79).

Il est important de noter que l'utilisation des IPP en dehors des indications de l'AMM et dans le cadre du mésusage peut comporter des risques et provoquer des effets indésirables. Les indications hors AMM doivent rester exceptionnelles et réservées aux cas où il n'y a pas d'autres alternatives thérapeutiques appropriées, tout en précisant que les données d'efficacité restent limitées.

I.2.6.2. Quelques chiffres de mésusage des IPP

Chaque année, les IPP représentent un coût important en termes de remboursement pour l'Assurance Maladie. Ils sont la troisième classe de médicaments la plus coûteuse (80).

De plus, l'Assurance Maladie a estimé que 40 à 80 % des prescriptions d'IPP étaient des mésusages. L'indication « prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS » est celle qui comporte le plus de mésusages : 80 % de ces prescriptions seraient établies pour des personnes ne présentant aucun facteur de risque selon l'ANSM (4).

Une étude portant sur des personnes âgées de 75 ans et plus, admises dans un service de gériatrie sur une période de 6 mois réalisée à Dijon, a permis de confirmer le mésusage des IPP. En effet, 270 patients de cette étude avaient un IPP à l'admission et 60 % de ces prescriptions n'étaient pas conformes aux recommandations de la HAS (81).

Une autre étude réalisée en 2016 et analysant les prescriptions établies par des unités de soins adultes faisait déjà le même constat : deux tiers des IPP étaient prescrits hors recommandations de la HAS (82).

La consommation d'IPP en France est l'une des plus fortes par rapport à ses voisins européens. En juillet 2019, ils ont coûté 423 millions d'euros de remboursement pour 14 millions d'assurés. Ainsi, si les mésusages étaient évités, des économies importantes pourraient clairement être réalisées (27).

II. Enquête auprès des patients d'officine

II.1. Introduction

II.1.1. Contexte

L'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons s'est largement répandue au fil des années, augmentant même de plus de 27 % entre 2010 et 2015. En 2015, environ 15,8 millions de français s'étaient vu délivrer un IPP à la suite d'une prescription médicale (83).

En 2020, la Commission de la Transparence de la HAS souligne un mésusage majeur des IPP, estimant qu'environ 70 % des prescriptions d'IPP ne respecteraient pas les critères de l'AMM. Malgré ce mésusage important, elle a maintenu le remboursement des IPP tout en précisant qu'ils devraient être prescrits de manière plus adéquate (27).

II.1.2. Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de quantifier le mésusage des inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients adultes se présentant au comptoir avec ou sans ordonnance pour la délivrance d'un IPP en officine.

Les autres objectifs sont :

- caractériser ce mésusage en termes d'indication, de durée de traitement et de dose,
- caractériser les signes d'amélioration sous traitement et/ou une possible aggravation des symptômes à l'arrêt,
- identifier la survenue d'effets indésirables lors de la prise d'IPP.

II.2. Matériel et méthode

II.2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive transversale observationnelle réalisée de novembre 2022 à avril 2023.

II.2.2. Population d'étude

L'enquête interroge des patients adultes se présentant à la pharmacie de la Mairie de Condat-sur-Vienne en Haute-Vienne pour la délivrance d'un IPP avec ou sans ordonnance. Condat-sur-Vienne est une commune d'environ 5 000 habitants, située en périphérie de Limoges.

Les critères d'inclusion des patients étaient :

- être majeur,
- prendre un traitement par IPP,
- accepter de participer à l'enquête.

Les critères d'exclusion des patients étaient :

- être mineur,
- ne pas prendre de traitement par IPP,

- refuser de participer à l'enquête,
- ne pas parler français.

II.2.3. Questionnaires

Deux questionnaires anonymes, selon le règlement général sur la protection des données (RGPD), ont été élaborés.

Le premier questionnaire (Annexe 1) est destiné aux patients se présentant à la pharmacie avec une prescription d'IPP.

Le second questionnaire (Annexe 2) est destiné aux patients venant pour une demande spontanée de délivrance d'IPP dans le cadre de l'automédication.

II.2.4. Recueil des données

Chaque patient se présentant à la pharmacie de Condat-sur-Vienne avec ordonnance comportant un IPP ou en faisant la demande s'est vu proposer de remplir le questionnaire. Chaque patient était accompagné par un pharmacien ou un préparateur en pharmacie formé au préalable pour une utilisation optimale des questionnaires.

Les questionnaires garantissaient l'anonymat du patient.

Pour sensibiliser les patients à l'existence de cette étude sur l'usage des IPP, des affichettes ont également été apposées sur les comptoirs (Annexe 3).

Le temps pour répondre au questionnaire est estimé à environ 2 minutes.

Les données ont été récoltées entre novembre 2022 et avril 2023.

Tous les questionnaires non lisibles ou incomplets ont été exclus de l'analyse.

II.2.5. Traitement des données

L'ensemble des données a été traité par le logiciel Microsoft Excel®.

Les valeurs qualitatives ont été exprimées en nombre et en pourcentage. La moyenne, avec écart-type (ET), et la médiane, avec les interquartiles, ont été utilisées pour les variables quantitatives.

II.3. Résultats

Entre novembre 2022 et avril 2023, 120 patients ayant une prescription d'IPP et 3 patients se présentant à l'officine pour une demande spontanée d'IPP sans ordonnance ont accepté de répondre aux questionnaires.

II.3.1. Données générales

II.3.1.1. Population générale

La population de l'étude est composée de 78 femmes et de 42 hommes (*sex ratio* H/F = 0,54) âgés de 18 à 90 ans (fig 10). L'âge moyen est de 57,8 ans (écart type = 16,7) et l'âge médian de 61,0 ans (Q1 = 47,5 ; Q3 = 71,0).

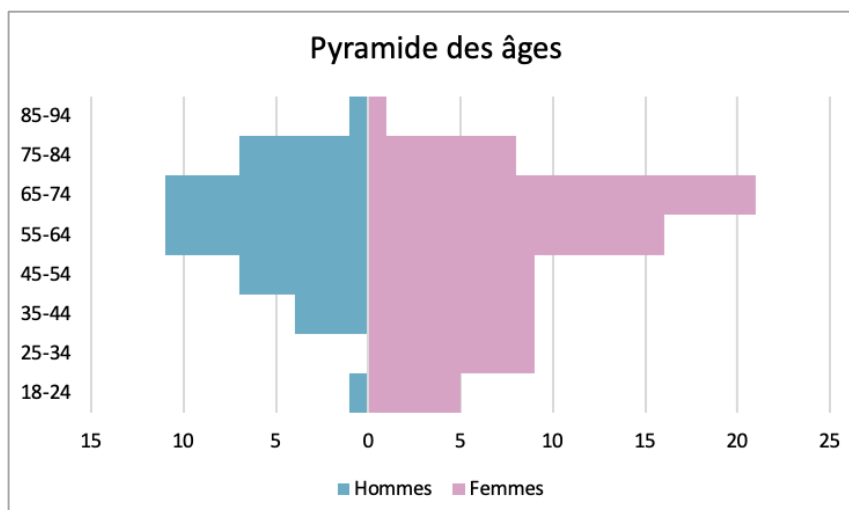


Figure 10. Pyramide des âges de la population d'étude (n = 120)

II.3.1.2. Molécules

On constate que l'ésoméprazole est l'IPP le plus prescrit (fig 11). En effet, il est prescrit chez 62 patients soit 52 % des personnes interrogées. Suivent l'oméprazole (20 %), le lansoprazole (12 %), le rabéprazole (10 %) et le pantoprazole (6 %).

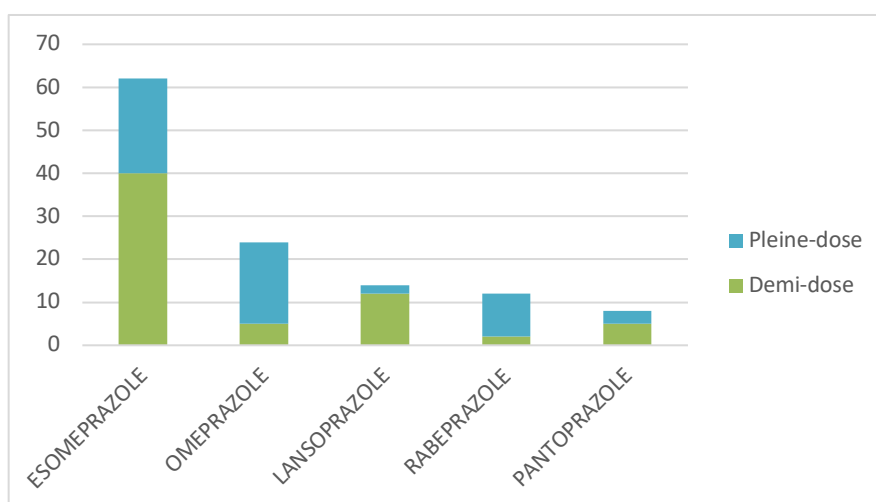


Figure 11. Répartition des molécules en fonction du dosage

II.3.1.3. Prescripteurs

Les prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons délivrées sont majoritairement réalisées par des médecins généralistes (83 %), suivis des gastroentérologues (7 %), des rhumatologues (3 %), des cardiologues (3 %), et dans une moindre mesure (1 % chacun), des chirurgiens orthopédiques, des urologues, des néphrologues et des gynécologues (fig 12).

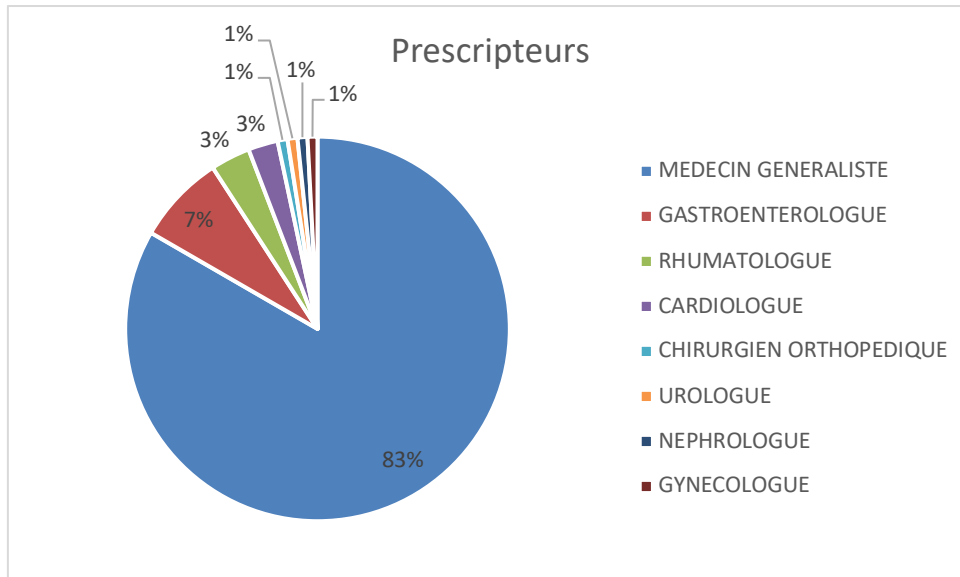


Figure 12. Prescripteurs d'IPP

Si l'on s'intéresse à la primo-prescription, les primo-prescripteurs des traitements par IPP sont majoritairement les médecins généralistes (72 %) suivis des gastro-entérologues (13 %), des cardiologues (6 %), des rhumatologues (3 %), des chirurgiens (3 %) et des gynécologues (3 %).

II.3.1.4. Indications

Parmi les indications les plus fréquentes, pour les 120 malades, on retrouve 53 patients traités pour un RGO, 34 patients pour prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS, 12 patients traités pour une hernie hiatale. Enfin, on retrouve quelques prescriptions pour dyspepsie (4), œsophagite (7) ou traitement d'ulcère (1). D'autres indications telles que constipation, diarrhée, nodule et prévention d'effets indésirables dus aux traitements associés sont retrouvées à moindre mesure (fig 13).

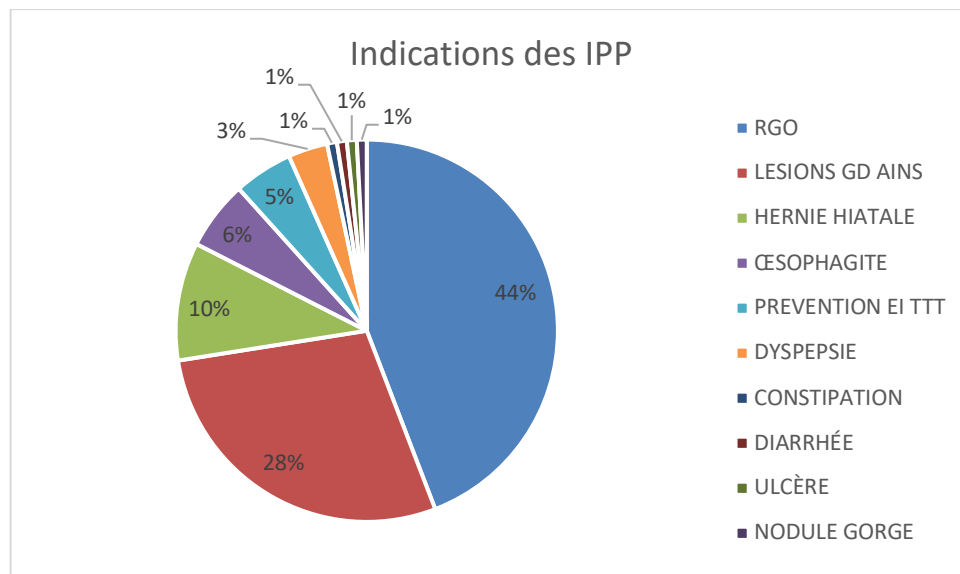


Figure 13. Indications des IPP

II.3.1.5. Conseils hygiéno-diététiques

Le questionnaire visait à déterminer si les patients avaient été incités par leur médecin à apporter des changements à leurs habitudes de vie. Il concerne notamment l'arrêt du tabac, la diminution de la consommation d'alcool, la diminution du poids, l'éviction de certains aliments, la surélévation de la tête dans le lit et le fait de ne pas se coucher trop tôt après un repas gras.

L'ensemble de ces mesures hygiéno-diététiques est le traitement de première intention du reflux gastro-œsophagien. Parmi les 53 personnes souffrant de RGO, seules 6 % ont reçu l'ensemble de ces conseils et près d'un quart (28 %) n'a reçu aucun des 6 conseils par leur médecin (fig 14).

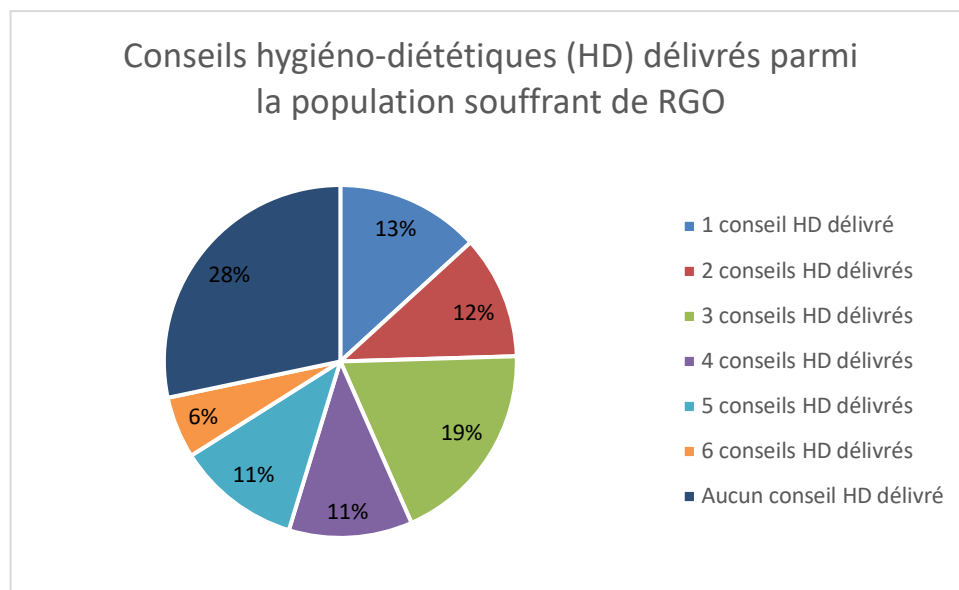


Figure 14. Conseils hygiéno-diététiques délivrés parmi la population souffrant de RGO

Les autres malades ont reçu des conseils partiels. Ainsi, parmi l'ensemble des patients interrogés, 40 % sont sensibilisés au fait de ne pas se coucher trop tôt après un repas riche. C'est le conseil hygiéno-diététique le plus délivré par les prescripteurs. 33 % sont sensibilisés au fait d'éviter certains aliments pourvoyeurs d'acidité et au fait de surélever la tête dans le lit.

Enfin, 22 % ont été sensibilisés à l'arrêt du tabac, 18 % à la diminution de la consommation d'alcool et 20 % à la diminution du poids.

II.3.1.6. Ancienneté du traitement

Sur 120 personnes interrogées, environ un quart (27 %) reçoivent un IPP pour la première fois. Parmi les nouveaux utilisateurs d'IPP, 17 ont une prescription en prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS, 10 pour RGO, 2 pour œsophagite, 1 pour dyspepsie, 1 pour constipation et 1 en prévention des effets indésirables d'un traitement.

Dans l'étude, 80 patients prennent un inhibiteur de la pompe à protons depuis plus de 12 mois, soit 67 % d'entre eux. Enfin, une minorité de patients (5 %) le prennent depuis 1 à 12 mois (fig 15).

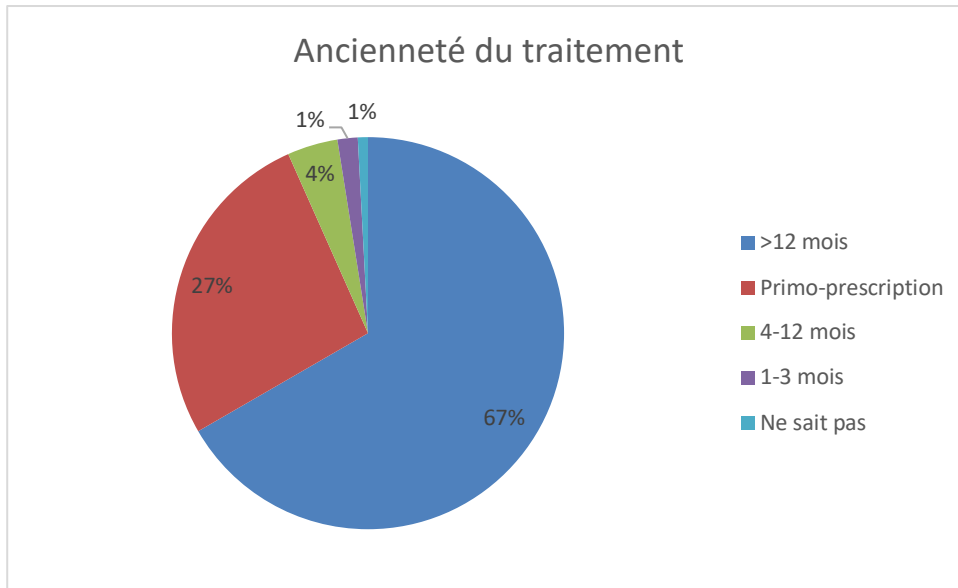


Figure 15. Ancienneté du traitement

II.3.1.7. Amélioration des symptômes

Lors du questionnaire, les patients prenant un inhibiteur de la pompe à protons se voyaient poser la question suivante : « Pensez-vous que ce traitement améliore vos symptômes ? ».

Parmi les patients, 32 n'ont pas pu répondre à cette question car il s'agissait de leur première prescription et 10 personnes n'ont pas su répondre.

Parmi les répondeurs, la majorité des patients (83 %) estiment que l'IPP améliore leurs symptômes tandis que 5 personnes ont répondu que leurs symptômes n'étaient pas améliorés (fig 16).

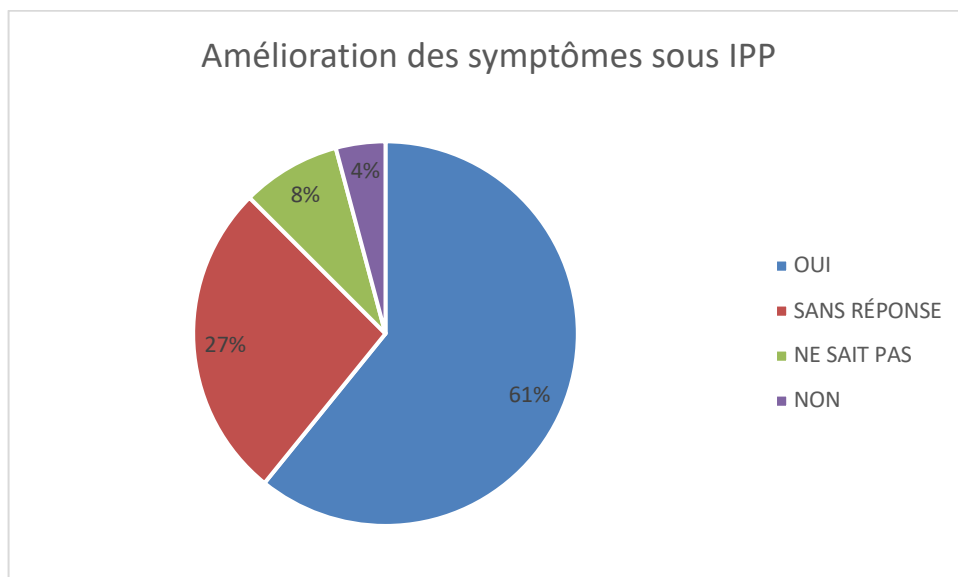


Figure 16. Amélioration des symptômes sous IPP

II.3.1.8. Effets indésirables

Le questionnaire s'intéressait également à la survenue d'un éventuel effet indésirable lié à la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons. Sur les 88 répondants, 82 d'entre eux, soit 93 %, estiment n'avoir jamais eu aucun effet indésirable et 2 % ont estimé ne pas savoir.

Enfin, 4 patients, parmi les 88 déjà traités par IPP au moment du questionnaire, soit 5 %, ont déclaré avoir eu des effets indésirables (fig 17). Deux patients ont présenté des douleurs abdominales à la suite de la prise d'oméprazole ou d'ésoméprazole. Une personne a ressenti des céphalées, des diarrhées et des vertiges sous ésoméprazole. Enfin, une personne a eu des crampes suite à la prise de pantoprazole.

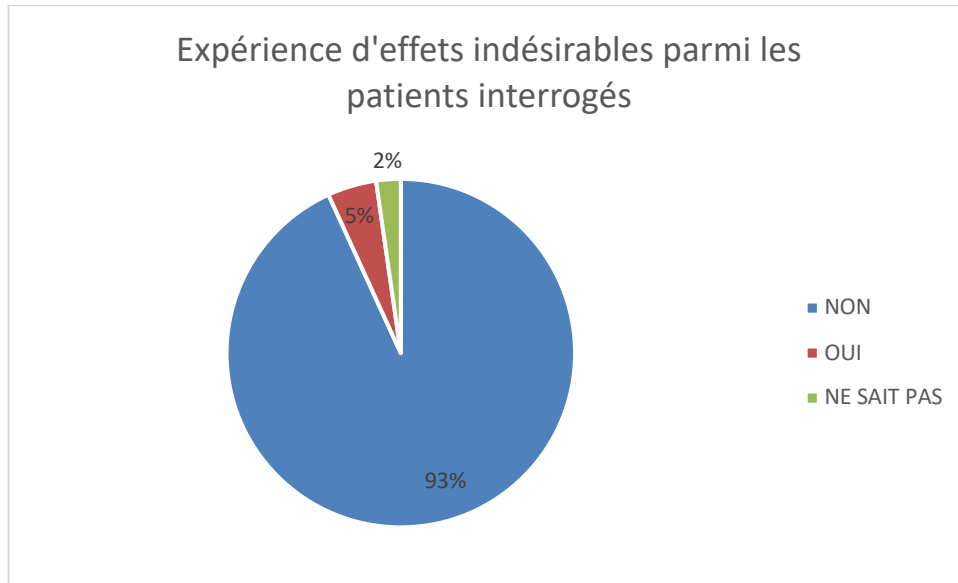


Figure 17. Expérience d'effets indésirables parmi les patients interrogés

II.3.1.9. Probabilité d'arrêt

Le questionnaire s'est aussi intéressé à l'observance du traitement des patients prenant régulièrement un IPP. La question 18 était la suivante : « Quand vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il d'arrêter de prendre votre médicament ? ».

Parmi les 88 répondants, 51 personnes (58 %) ont répondu ne pas arrêter leur traitement par IPP lorsqu'ils se sentent mieux contre 37 personnes (42 %) ayant répondu l'arrêter.

II.3.1.10. Oubli de traitement

La question 19 interrogeait sur les potentiels oublis de prise du médicament. Parmi les 88 répondants, 49 patients ont répondu oublier leur traitement par IPP, 38 ont répondu ne jamais l'oublier et 1 personne n'a pas su répondre (fig 18).

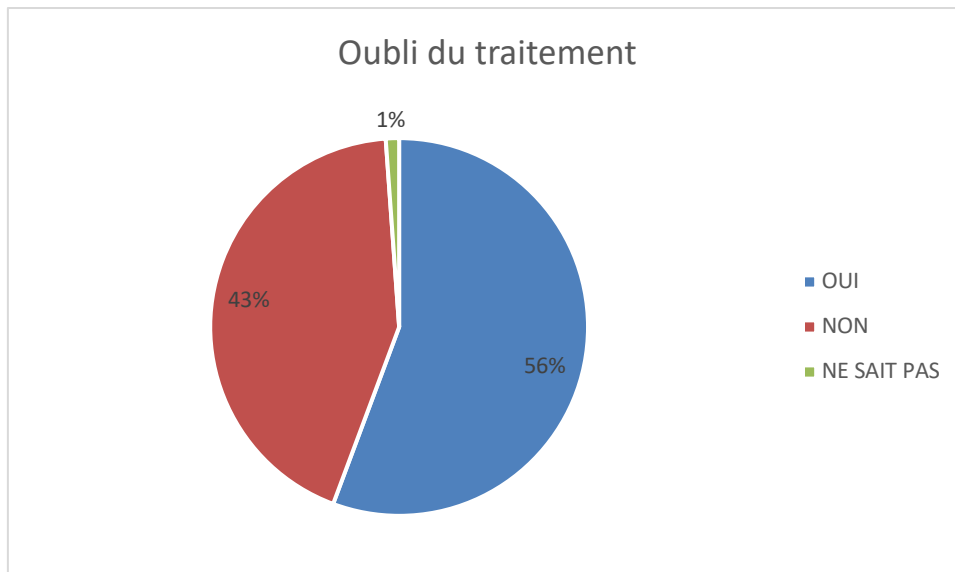


Figure 18. Oubli du traitement par IPP

II.3.1.11. Réévaluation du traitement par le prescripteur

Nous avons questionné les 88 patients prenant régulièrement un IPP quant à l'évocation par le médecin d'un arrêt ou d'une diminution de l'IPP.

Un arrêt ou une diminution de l'IPP n'ont jamais été évoqués pour 66 d'entre eux soit les $\frac{3}{4}$ de notre effectif. En revanche, cela a été évoqué pour 21 patients et 1 patient ne sait pas si cela a déjà été évoqué lors des consultations.

Parmi les 66 patients pour qui cela n'a jamais été proposé, 55 d'entre eux, soit 83 %, prennent un IPP depuis plus de 12 mois. La moyenne d'âge de ces patients est de 63,44 ans (écart-type = 12,57).

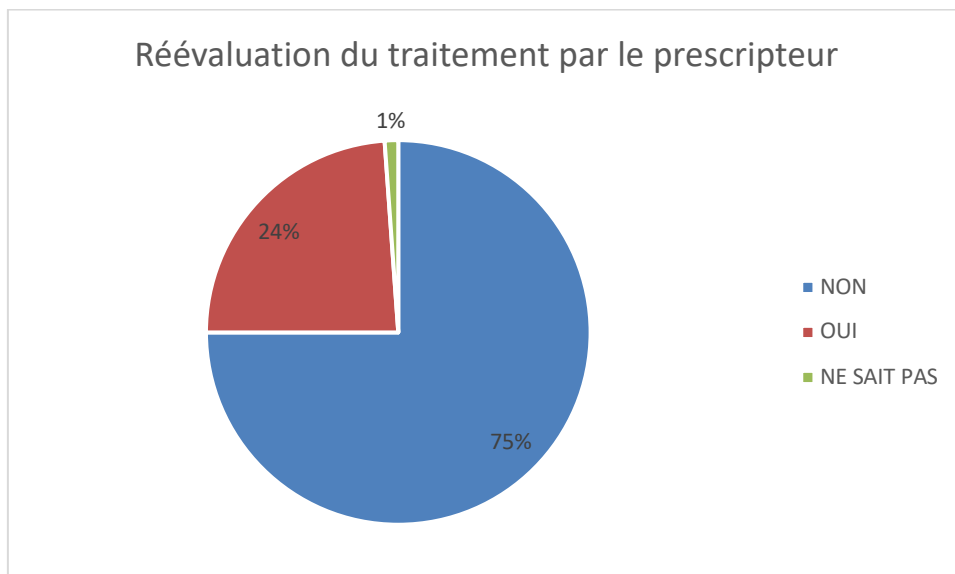


Figure 19. Réévaluation du traitement par le prescripteur

II.3.1.12. Déprescription

La dernière question énoncée était la suivante : « Si un arrêt était possible, seriez-vous prêt à arrêter ce médicament ? ».

Parmi les patients venus pour renouvellement, 6 d'entre eux ne savaient pas répondre, 58 se sont dit prêts à l'arrêter et 24 ne sont pas prêts.

Plus d'un malade sur deux (66 %) se dit prêt à arrêter l'IPP si cela est possible.

II.3.2. Mésusage des IPP

Dans cette enquête, 96 prescriptions d'IPP sur 120 ne sont pas conformes à l'AMM et relèvent d'un mésusage, soit 80 % d'entre elles. La population de patients en situation de mésusage est composée de 65 femmes et de 31 hommes (*sex ratio* H/F = 0,48). L'âge moyen des patients est de 57,1 ans (écart type = 16,0) et l'âge médian est 60,0 ans (Q1 = 44,8 ; Q3 = 70,0).

La figure 20 montre le respect de l'AMM en fonction des tranches d'âges.

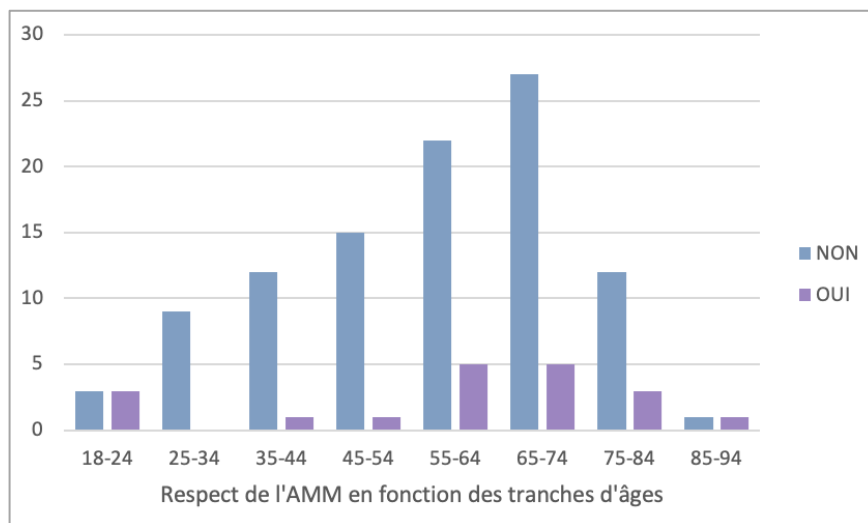


Figure 20. Respect de l'AMM en fonction des tranches d'âges.

II.3.3. Qualification du mésusage

Les prescriptions jugées hors autorisation de mise sur le marché peuvent l'être en raison d'une :

- indication non conforme,
- molécule non conforme,
- dose non conforme,
- posologie non conforme (jugée sur le moment de la prise du médicament : matin et/ou midi et/ou soir),
- durée de prescription non conforme,
- durée de traitement prolongée associée à l'absence de réévaluation du traitement par le prescripteur,
- prescription d'un AINS pour un patient d'un :
 - âge non conforme (< 65 ans),
 - en l'absence d'antécédent d'ulcère,

- en l'absence d'un traitement par anticoagulant, anti-agrégant plaquettaire ou corticoïde.

II.3.3.1. Indications

Parmi les 96 patients, 25 d'entre eux (soit 26 %) se sont présentés avec une prescription d'IPP pour des indications ne respectant pas l'autorisation de mise sur le marché de ces médicaments.

Ainsi, on retrouve 12 prescriptions pour hernies hiatales, 6 pour prévention des effets indésirables dus aux traitements chroniques, 4 prescriptions pour dyspepsie, 1 pour diarrhée, 1 pour constipation et 1 pour nodule de la gorge.

II.3.3.2. Patients sous AINS

Parmi les 34 malades sous AINS, 20 d'entre eux n'avaient aucun des 3 critères justifiant la co-prescription IPP/AINS.

Au total, 59 % n'avaient pas plus de 65 ans et/ou un antécédent d'ulcère et/ou un traitement anticoagulant, anti-agrégant plaquettaire ou corticoïde.

II.3.3.3. Molécule

Aucun des 96 patients n'a reçu de prescription pour une molécule non autorisée dans l'indication spécifiée.

II.3.3.4. Dose

Parmi les 96 patients, 27 patients, soit 28 % de l'effectif, ont reçu une prescription d'IPP à un dosage inadéquat dans leurs indications respectives.

Ainsi, 19 patients sur 53 ayant un reflux gastro-œsophagien se sont vu prescrire un IPP au mauvais dosage, soit 36 %. En effet, des pleines doses d'ésoméprazole et de rabéprazole avaient été prescrites au lieu de demi-doses.

Par ailleurs, 2 patients traités pour œsophagite par RGO ont pris des demi-doses à la place de pleines doses d'IPP.

6 patients traités en prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS ont également reçus une dose d'IPP inappropriée : 2 ont été traités par demi-doses d'oméprazole au lieu de pleines doses, 4 ont été traités par pleines doses d'ésoméprazole au lieu de demi-doses.

II.3.3.5. Posologie

Au total, 5 patients ont eu une posologie d'IPP augmentée par rapport à l'AMM, soit 5 % de l'effectif. Il s'agit de 3 patients souffrants de RGO et de 2 patients traités en prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS qui prennent un IPP à raison de 2 prises par jour au lieu d'une.

II.3.3.6. Durée de la prescription

Au total, 16 patients sont hors recommandations en raison d'une durée de prescription non conforme, soit 17 % de l'effectif.

- 12 patients traités pour RGO ont une durée de prescription non conforme aux recommandations. Parmi-eux, 2 sont traités pour une durée inférieure à 4 semaines et 10 pour une durée supérieure à 3 mois.
- 3 patients traités pour œsophagite par RGO sont aussi concernés : 2 ont une durée de prescription supérieure à 3 mois et 1 a une durée inférieure à 1 mois.
- 1 patient traité pour ulcère est hors AMM pour une durée de prescription supérieure à 3 mois.

II.3.3.7. Durée totale de traitement

Au total, 56 patients, soit 58 % de l'effectif, sont hors AMM en raison d'une durée de traitement prolongée sans réévaluation. Ils se répartissent de la façon suivante :

- 32 patients souffrants de RGO sont hors AMM en raison d'une prise d'IPP trop longue. Parmi-eux, 2 sont traités depuis 4 à 12 mois et 30 sont traités depuis plus d'un an sans réévaluation par leur médecin.
- De plus, 3 patients souffrants d'œsophagite, 3 patients prenant un IPP en prévention des lésions dues aux AINS ainsi que 16 patients ayant des indications non conformes sont traités depuis plus d'un an. 1 patient souffrant d'ulcère et 1 autre souffrant de hernie hiatale sont aussi traités depuis 4 à 12 mois sans réévaluation.

II.3.4. Nombre de critères de mésusage

Si l'on s'intéresse au nombre de critères de mésusage des IPP pour l'ensemble des 96 patients hors autorisation de mise sur le marché, il apparaît qu'ils peuvent avoir jusqu'à 5 critères de mauvais usage des IPP. La figure 21 présente la répartition du nombre de critères de mésusage pour les patients.

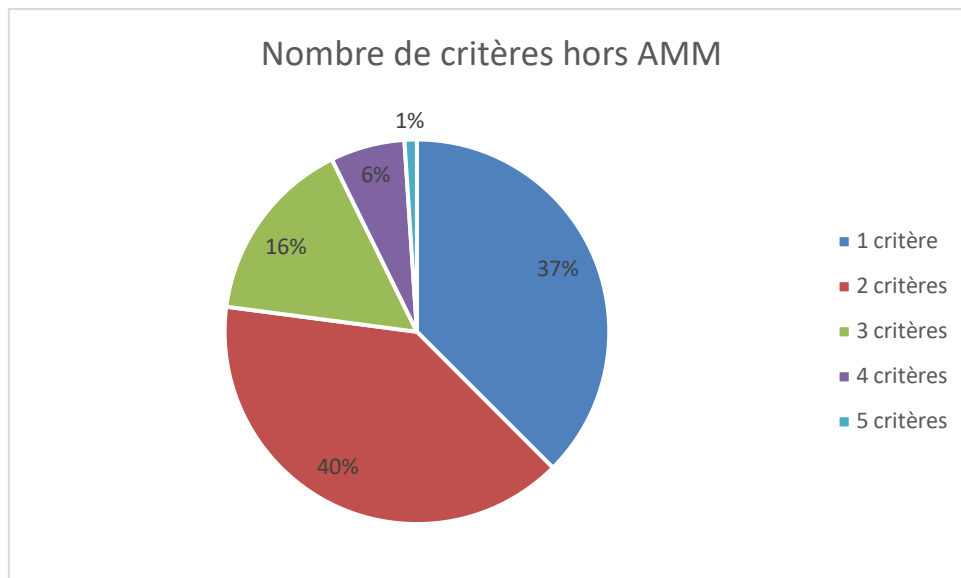


Figure 21. Nombre de patients ayant 1 à 5 critères hors AMM

II.4. Discussion

II.4.1. Principaux résultats

Cette étude a permis de dresser un état des lieux de l'utilisation des IPP dans une officine de Haute-Vienne, d'évaluer la part d'utilisateurs faisant un usage inapproprié de ces molécules et de caractériser le mésusage de ces médicaments.

Notre étude révèle une persistance du mésusage malgré l'alerte des autorités sanitaires depuis plusieurs années sur le mauvais usage de ces médicaments. La HAS a récemment maintenu le remboursement de ces médicaments tout en pointant du doigt la part importante de prescription non conformes aux recommandations (4). Pourtant, trois ans après le point de la HAS, notre étude montre que la part du mésusage ne semble pas diminuer. Ainsi, 80 % des prescriptions des patients de la pharmacie de la mairie de Condat-sur-Vienne relèvent d'un mésusage. Ces résultats sont concordants avec de nombreuses études ou publications telles que celles de l'Assurance Maladie qui a évalué ce mésusage entre 40 et 80 % des prescriptions (84). Une enquête similaire, menée par Lucile Hervé en 2019 dans une officine du Mans, a montré que 60 % des prescriptions d'IPP étaient non conformes aux recommandations (85). Une autre enquête menée sur le territoire Limousin par Camille Kazmierczak, en cabinet médical en 2022, a montré que 61 % des utilisateurs d'IPP les prennent de manière inappropriée (86).

Cet important mésusage ne semble pas limité au secteur ambulatoire, puisqu'une évaluation des pratiques de prescription des IPP en milieu hospitalier a également constaté un taux important de mésusage : 74 % des prescriptions d'IPP étaient non conformes en indication et en durée selon les recommandations de l'HAS (87).

De plus, notre enquête révèle que le mésusage de ces médicaments est souvent pluriel. Pour une proportion significative de nos patients, plusieurs critères de non-conformité aux recommandations sont présents : 63 % ont 2 critères ou plus. Il ne s'agit pas simplement d'un mauvais dosage pour certains d'entre eux. Le critère de mésusage le plus souvent retrouvé est celui de la durée totale de prescription. En effet, parmi nos patients, 73 % étaient des utilisateurs au long cours et deux tiers d'entre eux les prennent depuis 12 mois ou plus. C'est le constat inquiétant de prescriptions sans cesse renouvelées que pointe notre travail. En effet, parmi les patients traités depuis plus de 12 mois, 83 % ont répondu n'avoir jamais évoqué une diminution du dosage ou un arrêt de l'IPP avec leur médecin. Le constat est d'autant plus alarmant car, si on questionne ces patients quant à la possibilité d'arrêter leur traitement si cela était possible, 40 d'entre eux sur 55 ont répondu « oui ». C'est le reflet de prescriptions renouvelées systématiquement par le médecin sans réévaluation de la balance bénéfique/risque. Il est pourtant important de réévaluer les prescriptions et de savoir arrêter un traitement lorsqu'il n'apporte plus de bénéfice et peut être pourvoyeur d'effets indésirables au long cours. Selon l'Assurance Maladie, à chaque renouvellement ou au moins 2 fois par an, il est nécessaire de se poser 3 questions : « Peut-on diminuer les doses ? Peut-on passer à un traitement à la demande ? Est-ce le bon moment pour essayer d'arrêter le traitement ? » (88). Cette absence de réévaluation peut s'expliquer par un manque de temps des médecins (emploi du temps chargé, multiplication des consultations) (89).

Parmi nos principaux résultats, dans le cadre de l'association d'un IPP à un AINS, 20 des 34 prescriptions des patients de la pharmacie sont hors recommandations pour cette indication, soit 59 %. L'ANSM a, quant à elle, évalué ce mésusage à 80 % en 2020 (90). Cette moindre proportion pourrait-elle refléter une amorce de modification des prescriptions en lien avec les rappels de bon usage effectués en septembre 2022 ?

Pour autant la part de mésusage reste importante dans cette population de consommateurs d'IPP. L'une des hypothèses de ces résultats est la méconnaissance, par les prescripteurs, des facteurs de risque justifiant la prescription d'un inhibiteur de la pompe à protons en prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS. Cependant, on s'interroge également sur une potentielle pression exercée par les patients en lien avec une crainte des effets indésirables des AINS qui pourrait inciter les médecins à prescrire un IPP.

Notons que dans notre étude, la durée de traitement par anti-inflammatoires non-stéroïdiens n'a pas été relevée. Il est donc possible que l'utilisation inappropriée des IPP dans ce cadre ait été sous-estimée. En effet, il est parfois possible de voir, à l'officine, des prescriptions d'IPP plus longues que l'AINS, sous-entendant que le patient puisse prendre l'IPP plus longtemps que l'AINS, ce qui relève du hors AMM. De plus, une boîte d'IPP avec un nombre de comprimés supérieur à la durée de prescription peut être délivrée suscitant une prise prolongée même après arrêt de l'anti-inflammatoire.

Un défaut d'information sur les règles hygiéno-diététiques pourtant le traitement de première intention du RGO ressort aussi de cette étude. En effet, seuls 6 % des patients interrogés disent avoir reçu l'ensemble des conseils hygiéno-diététiques. Cela souligne l'importance du rôle du pharmacien, capable de pallier cette lacune en prodiguant les conseils appropriés lors de la dispensation des médicaments, que ce soit à la première délivrance ou lors des renouvellements. Cette enquête a été associée à la distribution de fiches informatives aux patients, proposant des conseils visant à améliorer leur reflux gastro-œsophagien. Ces documents ont été accueillis de manière très positive, contribuant ainsi à renforcer l'image du pharmacien (Annexe 4).

En ce qui concerne les effets indésirables, notre étude met en évidence une très faible proportion de malades (5 %) rapportant un effet indésirable sous IPP. Cette faible prévalence peut être expliquée par le fait que les effets indésirables rapportés par les patients sont des effets très décrits dans la littérature et survenant à court terme. Ce sont des effets facilement identifiables par le patient car gênants au quotidien. En effet, ceux survenant à long terme peuvent passer inaperçus et peuvent difficilement être attribués à la prise d'IPP par le patient, en particulier dans des situations de polymédication. Il est donc possible que les effets aient été sous-estimés par méconnaissance des risques encourus, que ce soit par les patients eux-mêmes ou par leur médecin. Ces hypothèses sont confirmées à la fois par le travail de Kazmierczak *et al.* qui a interrogé les patients du Limousin quant à la connaissance de l'existence d'effets indésirables dus aux IPP. Elle indique que 71 % des répondants ne savaient pas que les IPP pouvaient entraîner des effets indésirables (86). Une autre étude réalisée par Rudelle *et al.* auprès de 232 médecins généralistes montre que 70 % d'entre eux ne connaissaient pas les effets indésirables des IPP, hormis ceux d'ordre digestif. Ceux qui étaient informés prescrivaient l'arrêt de l'IPP (91).

Enfin, notre travail révèle une véritable disposition des malades à arrêter leur traitement si cela est possible. En effet, plus de la moitié des patients (66 %) se sont dit prêts à arrêter si une telle option était envisageable. De surcroît, plus de la moitié des participants oublie leur traitement, illustrant une observance moyenne. Ce constat souligne la nécessité d'une communication permanente entre les professionnels de santé et les patients afin d'optimiser au mieux les traitements. Ces résultats ne sont pas partagés par une étude en médecine générale qui a recensé 62 % de patients opposés à l'arrêt de leur IPP, un pourcentage allant même jusqu'à 75 % pour les utilisateurs chroniques (86). Cette disparité souligne la complexité des attitudes des patients envers l'arrêt du traitement, la confiance dans leurs professionnels de santé et la nécessité d'une approche individualisée dans la gestion de ces situations.

Il est pertinent de recommander la déprescription chez certains patients, en initiant une démarche progressive qui consiste à réduire les doses jusqu'à l'arrêt, tout en envisageant une prise à la demande. Un suivi régulier des patients peut s'avérer essentiel tout au long de ce processus afin d'ajuster la stratégie de déprescription en fonction de la réponse individuelle de chaque patient. Cette approche peut contribuer à optimiser la gestion des traitements tout en minimisant les risques liés à une interruption brutale (rebond d'acidité) et en limitant aussi le risque de survenue d'effets indésirables (92). Cela entraînerait également des économies financières pour l'Assurance Maladie, pour plusieurs raisons. Cela diminuerait les coûts de remboursement des IPP et des consultations médicales pour raison injustifiée mais aussi le nombre d'hospitalisations pour iatrogénie médicamenteuse.

Un travail est à faire à l'officine pour entreprendre la déprescription des IPP en collaboration avec les différents professionnels de santé. Un suivi régulier des patients pourrait permettre leur prise en charge optimale tout en limitant les risques d'iatrogénie.

II.4.2. Forces et limites

II.4.2.1. Forces

Cette étude présente plusieurs points forts.

Tout d'abord, c'est une étude transversale nous permettant de quantifier et qualifier le mésusage de façon directe et quasiment instantanée (contrairement à des données rétrospectives de remboursement de l'Assurance Maladie par exemple).

Le questionnaire spécifiquement conçu pour les patients a fourni des informations détaillées sur les utilisateurs d'IPP et leur attitude face à leur traitement. Cette approche nous a permis de recueillir des données sur l'ancienneté du traitement par IPP, les éventuels effets indésirables éprouvés ainsi que les perceptions des patients à l'égard du traitement. Ce processus aurait pu être plus complexe en s'adressant directement aux prescripteurs.

Globalement, le questionnaire a été bien accueilli à l'officine par les patients : d'une part, grâce à la simplicité des mots employés pour poser les questions et, d'autre part, car un professionnel de santé était à leurs côtés à chaque étape pour renseigner le questionnaire.

Le taux de réponses à cette étude, bien que non connu précisément, est probablement élevé. En effet, ne connaissant pas le nombre total de patients se présentant à l'officine pour une prescription d'IPP au cours des 6 mois de l'enquête, il ne nous est pas possible de calculer un taux de réponse. Cependant, il est probable, grâce à la formation de chaque membre de l'officine à la pratique du questionnaire, en réalisant une enquête sur une durée de 6 mois, et en installant des affichettes informant d'une étude sur le bon usage des IPP, que nous ayons

maximisé la participation des patients. Ainsi, un patient qui n'aurait pas pu être interrogé le premier mois a pu être réinterrogé lors des renouvellements le mois suivant.

II.4.2.2. Limites

Notre étude présente bien sûr diverses limites ou biais.

- Biais d'information

L'interrogation des patients peut être un point faible, en particulier sur l'indication du traitement. Il est possible que les patients n'aient pas une connaissance précise de l'indication de leur traitement. Par exemple, un patient s'est dit traité pour une constipation, un autre pour diarrhée. Ceci a pu conduire à surestimer le mésusage par indication.

Nous avons également demandé aux patients si leurs prescriptions avaient été réévaluées et non aux médecins. Or, il est possible que cela ait été fait sans que les patients ne s'en souviennent.

- Biais méthodologique

Notre questionnaire interrogeait sur les durées de traitement en mois et années ; or, ces données se sont révélées imprécises pour estimer le respect de l'AMM en fonction de l'indication. Une appréciation en nombre de semaines aurait été plus informative. De plus, la posologie du traitement n'était pas directement disponible, nous l'avons déduite du moment de prise de l'IPP. Nous n'avons pas non plus donné la possibilité au patient d'exprimer clairement une possible « prise à la demande » de l'IPP mais nous l'avons simplement déduite du fait qu'il puisse arrêter le traitement lorsqu'il se sentait mieux.

En outre, pour des raisons méthodologiques, notre étude ne s'est finalement pas concentrée sur l'automédication par inhibiteurs de la pompe à protons en raison d'une faible demande des patients habitués de cette pharmacie. Un état des lieux de la consommation des IPP en vente libre pourrait être intéressant avec un nombre suffisant de patients.

- Biais de classification

Concernant les prescriptions dites pour hernie hiatale, nous avons fait le choix de les classer hors AMM bien qu'elles soient souvent découvertes dans le cadre de pathologies justifiant la prescription d'un IPP. Par conséquent, les taux de prescriptions potentiellement inappropriées ont pu être légèrement surestimés du fait de ce biais.

- Biais de désirabilité sociale

Le biais de désirabilité sociale est défini comme la tendance qu'ont les individus à vouloir se présenter sous un jour favorable et à ne pas reporter des informations qui feraient qu'ils soient « mal perçus » par le pharmacien.

Dans notre questionnaire, le malade a pu avoir tendance à répondre ce que le pharmacien ou le préparateur avait envie d'entendre, en particulier sur la possibilité d'arrêter son traitement si on le lui proposait.

Conclusion

En conclusion, cette étude a permis de dresser un état des lieux de l'usage des IPP en officine 3 ans après les recommandations de la HAS (4).

Le constat de cette étude est celui d'un mésusage important et persistant de cette classe thérapeutique puisque que 80 % des prescriptions de notre étude ne respectaient pas l'AMM. Ce fort taux de mésusage avait déjà été identifié lors d'études précédentes en officine, en médecine générale ou sur la base des données de remboursement (27, 85, 86).

Finalement, il semble donc que malgré l'alerte de la HAS, il y a 3 ans sur le mésusage des IPP, rien n'a vraiment évolué.

Notre étude met aussi en lumière la pluralité des usages inappropriés des inhibiteurs de la pompe à protons, que ce soit en termes d'indication, de dose, de durée et de réévaluation du traitement puisque plus de 63 % des malades combinent au moins deux critères de mésusage.

L'enquête révèle deux critères de mésusage prédominants ; il s'agit de la durée totale de prescription sans réévaluation et de l'absence de facteurs de risques justifiant la co-prescription IPP/AINS.

La déprescription des IPP émerge comme une nécessité, soulignant l'importance de la réévaluation régulière des traitements par les prescripteurs. Les patients, souvent traités depuis des mois voire des années, montrent une disposition à arrêter leur traitement, mais cela nécessite une communication permanente entre les professionnels de santé et les patients. Le pharmacien joue un rôle important dans la déprescription qu'il peut facilement initier car il connaît les médicaments et leurs risques. Il peut identifier les médicaments inappropriés lors d'entretien avec le patient et assurer un protocole de réduction de doses. Il s'implique dans le suivi thérapeutique et dans l'éducation du patient en collaboration avec les prescripteurs (93).

Par ailleurs, l'étude met en évidence des lacunes dans la délivrance de conseils hygiéno-diététiques, en particulier dans le cas du reflux gastro-œsophagien. Le pharmacien joue un rôle crucial dans le conseil aux patients concernant les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). La pharmacie est le premier lieu de contact entre le patient et le monde de la santé. Le pharmacien est un acteur idéal pour inciter le patient à prendre activement en charge sa santé.

Cette étude encourage également la réflexion sur les pratiques de prescription, mettant en garde contre une reconduction systématique des ordonnances sans réévaluation.

Dans une officine à taille humaine, il serait tout à fait pertinent d'encourager la mise en place de réunions pluridisciplinaires afin d'encourager la réflexion sur le bon usage des IPP. Cela pourrait alors permettre de prévenir les mésusages par méconnaissance.

En somme, une approche plus réfléchie et individualisée des traitements par IPP est essentielle pour garantir une utilisation appropriée, minimiser les risques d'effets indésirables et contribuer à des économies de santé significatives.

Références bibliographiques

1. ANSM [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Dossier thématique - Bon usage du médicament. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/bon-usage-du-medicament>
2. ANSM [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Dossier thématique - La prévention du mésusage à l'ANSM. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/bon-usage-du-medicament/la-prevention-du-mesusage-a-lansm>
3. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2022 [cité 11 nov 2022]. Fiche bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3380481/fr/fiche-bon-usage-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp
4. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 26 mai 2023]. Les IPP restent utiles mais doivent être moins et mieux prescrits. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits
5. Lee S. Société canadienne du cancer. [cité 11 août 2023]. L'intestin grêle. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/small-intestine/what-is-small-intestine-cancer/the-small-intestine>
6. Les fondamentaux de la pathologie digestive | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 21 août 2023]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/les-fondamentaux-de-la-pathologie-digestive>
7. Le système digestif | Le ghost de Nicolas [Internet]. 2019 [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: <https://le-ghost-de-nicolas.fr/le-systeme-digestif/>
8. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 20 juill 2023]. Présentation de l'œsophage - Troubles digestifs. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-digestifs/maladies-de-l%E2%80%99%C5%93sophage-et-de-la-d%C3%A9glutition/pr%C3%A9sentation-de-l-%C5%93sophage>
9. Ngo AV, Done S, Otto R, Friedman S, Stanescu AL. Nasoduodenal tube placement: Are two views necessary to confirm position? *Pediatr Radiol*. 2017 ;47(10):1302-1311.
10. Lee S. Société canadienne du cancer. [cité 21 août 2023]. Le côlon et le rectum. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/colorectal/what-is-colorectal-cancer/the-colon-and-rectum>
11. Le rectum - Cancer du rectum [Internet]. [cité 21 août 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rectum/Le-rectum>
12. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(1):25-35.
13. Pompe H⁺/K⁺-ATPase [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-elements/hydrogene-pompe-hk-atpase-inhibiteurs/pompe-hk-atpase/>
14. Lewin M. Les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique : mode d'action et intérêt thérapeutique. *médecine/sciences*. 1995;11(1):62.
15. Reflux gastro-œsophagien (RGO) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. 2023 [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/reflux-gastro-oesophagien-rgo>
16. Reflux gastro-œsophagien de l'adulte : symptômes et causes [Internet]. 2023 [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rgo-adulte/definition-symptomes-causes>

17. Reflux Gastro-œsophagien - CNPHGE [Internet]. 2020 [cité 14 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.cnp-hge.fr/reflux-gastro-oesophagien/>
18. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 11 août 2023]. Reflux gastro-œsophagien-maladie - Troubles gastro-intestinaux. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/troubles-%C5%93sophagiens-et-de-la-d%C3%A9glutition/gastroesophageal-reflux-disease-gerd>
19. Ulcère de l'estomac ou du duodénum : définition et causes [Internet]. [cité 11 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/haute-vienne/assure/sante/themes/ulcere-estomac-duodenum/definition-causes>
20. Orphanet: Syndrome de Zollinger Ellison [Internet]. [cité 11 août 2023]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=913
21. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 11 août 2023]. Gastrinome - Troubles gastro-intestinaux. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/tumeurs-du-tractus-gastro-intestinal/gastrinome>
22. Masson E. EM-Consulte. [cité 17 août 2023]. Toxicité gastroduodénale des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/16653/toxicite-gastroduodenale-des-medicaments-anti-infl>
23. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Recommandations de bonne pratique : Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. 2007; Disponible sur: <https://www.snfge.org/download/file/fid/341>
24. Anti-histaminiques H2 [Internet]. 2023 [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-histaminiques-h2>
25. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation [Internet]. [cité 26 mai 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf
26. Ésoméprazole et oméprazole : bonnet blanc et blanc bonnet [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: <https://prescrire.org/fr/3/31/23253/0/PositionDetails.aspx>
27. Commission de la transparence HAS. Rapport d'évaluation des inhibiteurs de la pompe à protons (spécialités et génériques) [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf
28. Inhibiteurs de la pompe H⁺/K⁺-ATPase [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 3 août 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-elements/hydrogene-pompe-hk-atpase-inhibiteurs/inhibiteurs-pompe-hk-atpase/>
29. Inhibiteurs de la pompe à proton [Internet]. 2022 [cité 29 nov 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-pompe-a-proton>
30. Résumé des caractéristiques du produit - INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64578892&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques>
31. Marie-Josée Guérin, B.Pharm., M.Sc. Quel est le moment optimal pour administrer les IPP? *Pharmactuel*. 2003;Vol. 36(No 1):48, 49.
32. Résumé des caractéristiques du produit - LANSOPRAZOLE VIATRIS 15 mg, comprimé orodispersible - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64726711&typedoc=R>

33. Résumé des caractéristiques du produit - OMEPRAZOLE ALTER 20 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67928853&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques>
34. Résumé des caractéristiques du produit - RABEPRAZOLE TEVA 20 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66477810&typedoc=R>
35. Résumé des caractéristiques du produit - PANTOPRAZOLE ALMUS 20 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63873893&typedoc=R>
36. CYP Contribution Tables - DDI-Predictor Academic version [Internet]. [cité 18 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.ddi-predictor.org/tools/cyp-contribution>
37. Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp) [Internet]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
38. Laboratoire Riva Inc. Monographie de produit RIVA-LANSOPRAZOLE [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.labriva.com/monographies/02422816fr.pdf>
39. ARS, OMEDIT, RREVA, CRPV Limoges. Réévaluation de la prise d'IPP chez la personne âgée [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.omedit-nag.fr/sites/default/files/public/54/fiche_memo-bon_usage_ipp_pa_vdef.pdf
40. Macaigne G. Effets secondaires des IPP au long cours. Post'U 2018; [Internet]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2018/03/177_188_Macaigne.pdf
41. Décret n° 2022-325 du 5 mars 2022 fixant la liste des médicaments et des dispositifs médicaux que les sages-femmes peuvent prescrire. 2022-325 mars 5, 2022.
42. Article L4141-2 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 16 nov 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006688896
43. Reinberg O. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : peut-être pas si inoffensifs que cela. Rev Med Suisse. 9 sept 2015;485:1665-71.
44. Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(12):697-710.
45. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol. 2007;102(9):2047-56; quiz 2057.
46. Doorduyn Y, Van Den Brandhof We, Van Duynhoven Ythp, Wannet Wjb, Van Pelt W. Risk factors for Salmonella Enteritidis and Typhimurium (DT104 and non-DT104) infections in The Netherlands: predominant roles for raw eggs in Enteritidis and sandboxes in Typhimurium infections. Epidemiol Infect. 2006;134(3):617-26.
47. Hafiz RA, Wong C, Paynter S, David M, Peeters G. The Risk of Community-Acquired Enteric Infection in Proton Pump Inhibitor Therapy: Systematic Review and Meta-analysis. Ann Pharmacother. 2018;52(7):613-22.
48. Neal KR, Scott HM, Slack RCB, Logan RFA. Omeprazole as a risk factor for campylobacter gastroenteritis: case-control study. BMJ. 1996;312(7028):414-5.
49. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. 2014;64(4):558-66.

50. 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.* 2014;86(4):837-44.
51. Härmark L, van der Wiel HE, de Groot MCH, van Grootheest AC. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(6):819-23.
52. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 18 nov 2023]. Carence en vitamine B12 - Troubles de la nutrition. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/vitamines/carence-en-vitamine-b12>
53. Koyyada A. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapies.* 2021;76(1):13-21.
54. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency. *JAMA.* 2013;310(22):2435-42.
55. Den Elzen WPJ, Groeneveld Y, De Ruijter W, Souverein JHM, Le Cessie S, Assendelft WJJ, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(6):491-7.
56. Meier P, Schmidtko J. Hypomagnésémie et inhibiteurs de la pompe à protons. *Rev Med Suisse.* 2012;336(14):806-10.
57. FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). FDA [Internet]. 2019 [cité 23 août 2023]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-low-magnesium-levels-can-be-associated-long-term-use-proton-pump>
58. Haute Autorité de Santé [Internet]. 2022 [cité 29 nov 2022]. INEXIUM (esomeprazole). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3215579/fr/inexium-esomeprazole
59. CBIP [Internet]. [cité 18 nov 2023]. Folia | Inhibiteurs de la pompe à protons et hypomagnésémie. Disponible sur: <https://www.cbip.be/fr/articles/2141?folia=2121>
60. Sabet S, McGhee JE. New Guidance on Cytochrome P450 2C19 Phenotype-based Use of Proton Pump Inhibitors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(5):697.
61. FMC-HGE [Internet]. [cité 22 août 2023]. Effets secondaires des IPP au long cours. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/effets-secondaires-des-ipp-au-long-cours/>
62. Seo SI, You SC, Park CH, Kim TJ, Ko YS, Kim Y, et al. Comparative risk of Clostridium difficile infection between proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists: A 15-year hospital cohort study using a common data model. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(8):1325-30.
63. Cao F, Chen CX, Wang M, Liao HR, Wang MX, Hua SZ, et al. Updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of Clostridium difficile infection. *J Hosp Infect.* 2018;98(1):4-13.
64. Shanika LGT, Reynolds A, Pattison S, Braund R. Proton pump inhibitor use: systematic review of global trends and practices. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2023 [cité 6 août 2023].
65. Maffei M, Desmeules J, Cereda JM, Hadengue A. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). *Rev Med Suisse.* 2007;123:1934-8.
66. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ Can Med Assoc J.* 2008;179(4):319-26.
67. Wei J, Chan AT, Zeng C, Bai X, Lu N, Lei G, et al. Association between proton pump inhibitors use and risk of hip fracture: A general population-based cohort study. *Bone.* 2020;139:115502.
68. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):765-71.

69. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 23 août 2023]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/troubles-du-metabolisme-osseux-lors-de-la-prise>
70. VIDAL [Internet]. [cité 24 août 2023]. La prise d'IPP associée à une augmentation du risque d'insuffisance rénale chronique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/19163-la-prise-d-ipp-associee-a-une-augmentation-du-risque-d-insuffisance-renale-chronique.html>
71. Nguyen PA, Islam M, Galvin CJ, Chang CC, An SY, Yang HC, et al. Meta-analysis of proton pump inhibitors induced risk of community-acquired pneumonia. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care*. 2020;32(5):292-9.
72. egora.fr [Internet]. 2017 [cité 24 août 2023]. Une consommation au long cours d'IPP pourrait doubler le risque de cancer gastrique. Disponible sur: <https://www.egora.fr/actus-medicales/medicaments/33779-une-consommation-au-long-cours-d-ipp-pourrait-doubler-le-risque-de>
73. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(11):1162-74.
74. Mehta RS, Kochar B, Zhou Z, Broder JC, Chung P, Yang K, et al. Association of Proton Pump Inhibitor Use With Incident Dementia and Cognitive Decline in Older Adults: A Prospective Cohort Study. *Gastroenterology*. 2023;165(3):564-572.e1.
75. Medscape [Internet]. [cité 21 nov 2023]. IPP au long cours et démence : pas d'association selon l'étude ASPREE. Disponible sur: <http://francais.medscape.com/voirarticle/3610439>
76. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 17 sept 2023]. Mésusage. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/mesusage>
77. RFCRPV [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Mésusage médicamenteux. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/mesusage-medicamenteux/>
78. Premier essai randomisé évaluant la protection apportée par les IPP chez les sujets sous rivaroxaban ou aspirine | Univadis [Internet]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/premier-essai-randomise-evaluant-la-protection-apportee-par-les-ipp-chez-les-sujets-sous-rivaroxaban-ou-aspirine-688924>
79. CRPVs Marseille-Provence-Corse et Nice-Alpes-Côte d'Azur. Et si c'était le médicament ? 2023;(46):3.
80. Masson E. EM-Consulte. [cité 21 nov 2023]. Étude pharmaco-économique sur la prise en charge du reflux gastro-œsophagien en France en 2005 en médecine générale. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/185186/etude-pharmaco-economique-sur-la-prise-en-charge-d>
81. Dipanda M, Pioro L, Buttard M, d'Athis P, Asgassou S, Putot S, et al. Évaluation de la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons chez la personne âgée de 75 ans et plus dans un service de gériatrie aiguë. *Thérapies*. 2017;72(6):669-675.
82. Le Barbu M, Moutel É, Housset C, Plassart F, Pons JL. Les inhibiteurs de la pompe à protons : encore trop de banalisation et de mésusage. *Pharm Hosp Clin*. 2016;51(4):353.
83. EPI-PHARE [Internet]. 2018 [cité 19 nov 2023]. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/utilisation-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons/>
84. VIDAL [Internet]. [cité 24 oct 2023]. Inhibiteurs de la pompe à protons : les recommandations de la HAS pour endiguer leur mésusage. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26227-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-les-recommandations-de-la-has-pour-endiguer-leur-mesusage.html>
85. Hervé L. Les prescriptions d'IPP sont-elles conformes aux recommandations françaises ? Etude d'un mois dans une pharmacie d'officine du Mans [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://dune.univ-angers.fr/fichiers/20130943/2021PPHA12610/fichier/12610F.pdf>
86. Kazmierczak C. Etude des modalités de consommation des inhibiteurs de la pompe à protons

chez des patients en soins primaires = Study of the patterns of use of proton pump inhibitors in patients in primary care [Internet]. Limoges; 2022 [cité 12 nov 2023]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-121959>

87. Silvestri F. Évaluation des pratiques de prescription d'inhibiteurs de pompes à protons au long cours chez les patients hospitalisés à l'hôpital de Laveran et de leur arrêt approprié à la sortie d'hospitalisation [Internet]. Marseille; 2018 [cité le 12 nov 2023]. Disponible sur:

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01937912>

88. Assurance Maladie. Inhibiteurs de la pompe à protons : Prise en charge du reflux gastro-œsophagien sans œsophagite chez l'adulte. 2011; Disponible sur:

https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/4979/document/ipp-reflux-gastro-oesophagien_assurance-maladie.pdf

89. Baget A. Comprendre les déterminants de la prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons au long cours en soins premiers. 2018;159.

90. Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, Biour M, Kirchgesner J, Rouby F, et al. Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(3):449-57.

91. Rudelle K, Laroche ML. Connaissances et attitudes des médecins généralistes à l'égard des effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons. *Therapies*. 2020;75(3):253-60.

92. deprescribing.org. Algorithme de déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). août 2018; Disponible sur: https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2019/04/deprescribing-algorithms-2018_Fr.pdf

93. Michiels Y, Berger J. Le rôle du pharmacien d'officine dans la déprescription. *Actual Pharm*. 2023;62(624):30-3.

Annexes

Annexe 1. Questionnaire patients « Inhibiteurs de la pompe à protons sur ordonnance »....	74
Annexe 2. Questionnaire patients « Inhibiteurs de la pompe à protons sans ordonnance » .	77
Annexe 3. Affichette présentant l'enquête ayant été apposée sur les comptoirs de la pharmacie.....	79
Annexe 4. Fiche de recommandations hygiéno-diététiques distribuée aux patients de la pharmacie de la mairie de Condat-sur-Vienne.....	80

Annexe 1. Questionnaire patients « Inhibiteurs de la pompe à protons sur ordonnance »

Questionnaire sur les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP)

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'usage des IPP en vue de l'élaboration d'une thèse d'exercice de Docteur en Pharmacie.

1. Je suis ?

- Une femme
- Un homme

2. Quel est votre âge ?

_____ ans

3. Avez-vous des antécédents d'ulcères gastriques ou duodénaux ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

4. Quel médicament prenez-vous ?

- Oméprazole** (MOPRAL®, ZOLTUM® ou génériques)
 - 10 mg 20 mg 40 mg
- Ésoméprazole** (INEXIUM® ou génériques)
 - 20 mg 40 mg
- Pantoprazole** (EUPANTOL®, INIPOMP® ou génériques)
 - 20 mg 40 mg
- Rabéprazole** (PARIET® ou génériques)
 - 10 mg 20 mg
- Lansoprazole** (LANZOR®, OGAST®, OGASTORO® ou génériques)
 - 15 mg 30 mg

5. Avez-vous déjà pris un autre des médicaments de la liste ci-dessus auparavant ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

6. Quel est le professionnel de santé qui vous a prescrit ce médicament ?

- Médecin généraliste
- Médecin spécialiste ; spécialité : _____
- Sage-Femme

7. Pour quelles raisons prenez-vous ce médicament ?

- Traitement du Reflux gastro-œsophagien (RGO)
- Traitement de l'œsophagite par reflux (inflammation de la muqueuse de l'œsophage)
- Prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)
- Éradication d'*Helicobacter pylori* et traitement des ulcères gastroduodénaux
- Traitement de la dyspepsie ou impression de « mal digérer »
- Autre indication : _____
- Je ne sais pas

8. Avez-vous été encouragé à changer vos habitudes de vie comme :

- **Arrêter le tabac**
 Oui Non
- **Réduire votre consommation d'alcool**
 Oui Non
- **Perdre du poids**
 Oui Non
- **Éviter certains aliments**
 Oui Non
- **Surélever la tête de lit**
 Oui Non
- **Ne pas se coucher trop tôt après un repas gras**
 Oui Non

9. Prenez-vous des antiagrégants plaquettaires, anti-coagulants ou corticoïdes ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

10. Pour quelle durée vous a été prescrit ce médicament ?

- Moins de 1 mois
- 1 à 3 mois
- Plus de 3 mois
- Je ne sais pas

11. Est-ce ?

- La première prescription
- Un renouvellement

Si vous avez répondu « La première prescription » à la question n°11, le questionnaire s'achève ici.

12. Si c'est un renouvellement, est-ce le même professionnel de santé qui vous l'a prescrit la première fois ?

- Oui
- Non, c'était :
 - Un généraliste Un spécialiste : _____ Une sage-femme
- Je ne sais pas

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

- 1 à 3 mois
- 4 à 12 mois
- Plus de 1 an
- Je ne sais pas

14. Quand prenez-vous votre médicament ?

- Matin
- Midi
- Soir

15. Pensez-vous que ce traitement améliore vos symptômes ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

16. Avez-vous déjà ressenti des effets indésirables suite à la prise de ce médicament ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

17. Si vous avez répondu « Oui », à la question précédente : Quels étaient les effets indésirables provoqués par ce médicament ?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Céphalées | <input type="checkbox"/> Insomnies |
| <input type="checkbox"/> Diarrhées | <input type="checkbox"/> Étourdissements |
| <input type="checkbox"/> Constipation | <input type="checkbox"/> Vertiges |
| <input type="checkbox"/> Flatulences | <input type="checkbox"/> Malaise |
| <input type="checkbox"/> Douleurs abdominales | <input type="checkbox"/> Éruptions cutanées |
| <input type="checkbox"/> Nausées | <input type="checkbox"/> Vision trouble |
| <input type="checkbox"/> Vomissements | <input type="checkbox"/> Autres : |
-

18. Quand vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il d'arrêter de prendre votre médicament ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

19. Vous arrive-t-il d'oublier votre traitement ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

20. Si vous avez répondu « Oui » à la question précédente, avez-vous noté une aggravation de vos symptômes suite à cet oubli ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

21. Un arrêt ou une diminution de la dose a-t-elle déjà été évoquée par votre médecin ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

22. Si un arrêt était possible, seriez-vous prêt à arrêter ce médicament ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Annexe 2. Questionnaire patients « Inhibiteurs de la pompe à protons sans ordonnance »

Questionnaire sur les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP)

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'usage des IPP en vue de l'élaboration d'une thèse d'exercice de Docteur en Pharmacie.

1. Je suis ?

- Une femme
- Un homme

2. Quel est votre âge ?

_____ ans

3. Avez-vous des antécédents d'ulcères gastriques ou duodénaux ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

4. Quel médicament prenez-vous ?

- Oméprazole 20 mg (MOPRALPRO® ou génériques)
- Ésoméprazole 20 mg (NEXIUM CONTROL® ou génériques)
- Pantoprazole 20 mg (IPRAALOX® ou génériques)

5. Pour quelles raisons prenez-vous ce médicament ?

- Traitement du Reflux gastro-œsophagien (RGO)
- Traitement de l'œsophagite par reflux (inflammation de la muqueuse de l'œsophage)
- Prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)
- Éradication d'Helicobacter pylori et traitement des ulcères gastroduodénaux
- Traitement de la dyspepsie ou impression de « mal digérer »
- Autre indication : _____
- Je ne sais pas

6. Avez-vous essayé de changer vos habitudes de vie comme :

- Arrêter le tabac
 - Oui Non
- Réduire votre consommation d'alcool
 - Oui Non
- Perdre du poids
 - Oui Non
- Éviter certains aliments
 - Oui Non
- Surélever la tête de lit
 - Oui Non
- Ne pas se coucher trop tôt après un repas gras
 - Oui Non

7. Prenez-vous des antiagrégants plaquettaires, anti-coagulants ou corticoïdes ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

8. Est-ce la première fois que vous prenez ce type de médicament ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Si vous avez répondu « Oui » à la question n°8, le questionnaire s'achève ici.

9. Un professionnel de santé vous a-t-il déjà prescrit un médicament de ce type ?

- Oui, c'était :
 - Un généraliste
 - Un spécialiste : _____
 - Une sage-femme
- Non
- Je ne sais pas

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

11. Pensez-vous que ce traitement améliore vos symptômes ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

12. Avez-vous déjà ressenti des effets indésirables suite à la prise de ce médicament ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

13. Si vous avez répondu « Oui », à la question précédente : Quels étaient les effets indésirables provoqués par ce médicament ?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Céphalées | <input type="checkbox"/> Insomnies |
| <input type="checkbox"/> Diarrhées | <input type="checkbox"/> Étourdissements |
| <input type="checkbox"/> Constipation | <input type="checkbox"/> Vertiges |
| <input type="checkbox"/> Flatulences | <input type="checkbox"/> Malaise |
| <input type="checkbox"/> Douleurs abdominales | <input type="checkbox"/> Éruptions cutanées |
| <input type="checkbox"/> Nausées | <input type="checkbox"/> Vision trouble |
| <input type="checkbox"/> Vomissements | <input type="checkbox"/> Autres : |
- _____

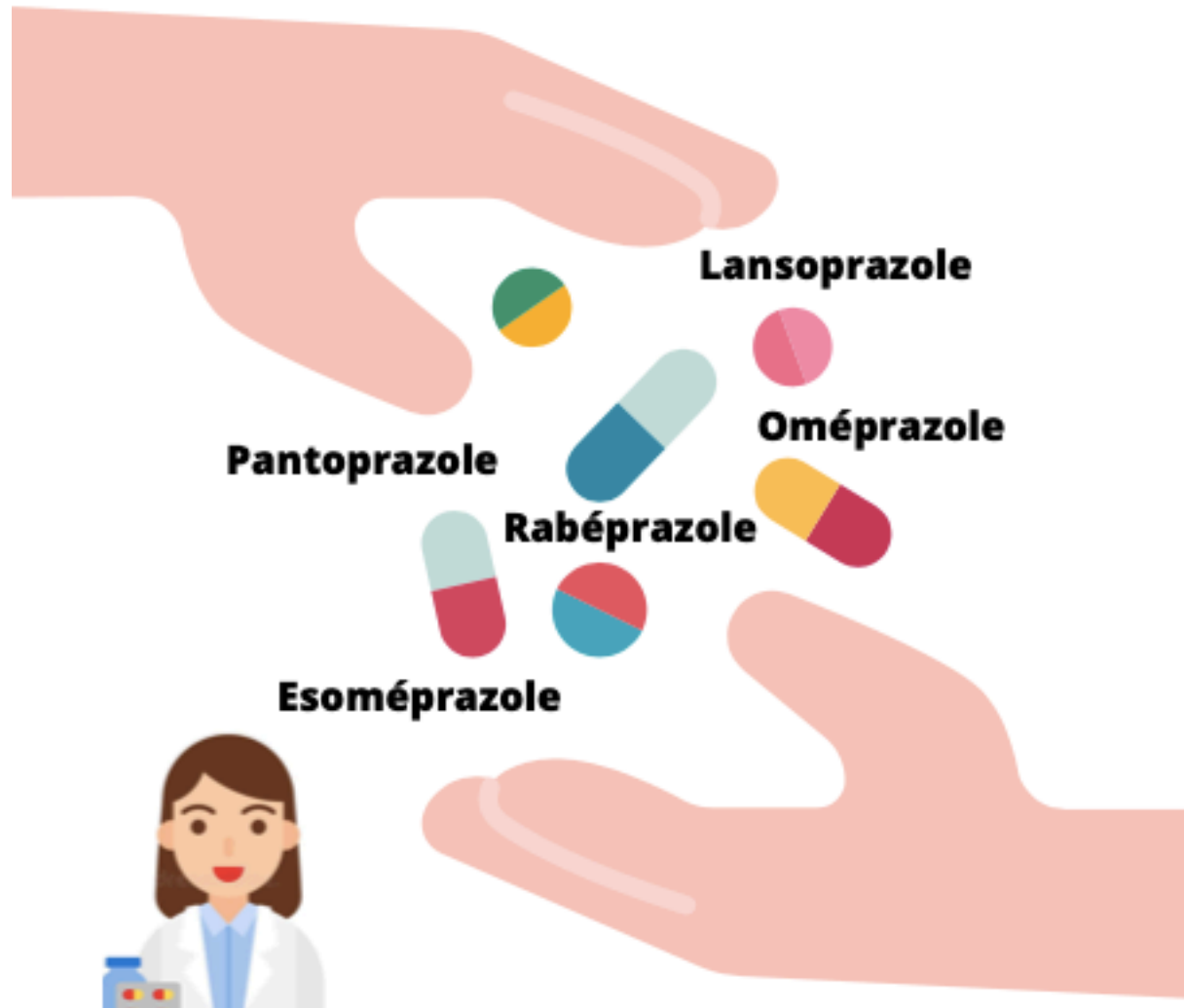
14. Quand prenez-vous votre médicament ?

- Matin
- Midi
- Soir

15. Quand vous vous sentez mieux, vous arrive-t-il d'arrêter de prendre ce médicament ?

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Prenez-vous l'un de ces médicaments ?



Lansoprazole


Oméprazole

Rabéprazole

Pantoprazole

Esoméprazole

Vous pouvez contribuer à l'avancée de ma thèse de pharmacie en me consacrant seulement quelques minutes de votre temps pour répondre à un questionnaire.



Léa, votre étudiante en 6ème année de pharmacie

Annexe 4. Fiche de recommandations hygiéno-diététiques distribuée aux patients de la pharmacie de la mairie de Condat-sur-Vienne

Recommandations hygiéno-diététiques en cas de reflux gastro-œsophagien

Certaines habitudes de vie peuvent favoriser le reflux. Nous vous recommandons :

- D'arrêter le tabac
- De diminuer la consommation d'alcool
- De prévenir ou supprimer le surpoids
- D'éviter certains aliments (cf tableau)



Au contraire certaines habitudes peuvent considérablement aider à réduire ce reflux. Nous vous recommandons :

- De privilégier certains aliments (cf tableau)
- De mastiquer suffisamment et manger lentement
- De respecter un délai de 3 heures entre le dîner et le coucher
- De surélever la tête dans le lit




Aliments à éviter	Aliments à privilégier
Pain frais riche en levain	Pain cuit
Céréales complètes (pâtes complètes, riz complet)	Céréales semi-complètes
Légumes secs (pois cassés, lentilles...)	Carottes, endives, courgettes, haricots verts, aubergines, épinards, brocolis, fenouil, champignons
Charcuterie	Jambon blanc
Poissons gras (hareng, sardines, maquereau...) Viandes en sauces	Toutes les autres viandes et poissons, crustacés
Fromages à moisissures, qui fermentent (bleu, roquefort...)	Fromages à pâte cuite (comté, emmental)
Agrumes	Poire, pomme, pêche, banane
Eau gazeuze	Eau plate
Epices	Basilic, coriandre, gingembre

Pharmacie de la Mairie, Condat-sur-Vienne
Source : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Bon usage des Inhibiteurs de la Pompe à Protons : enquête auprès des patients d'officine

Les Inhibiteurs de la Pompe à Protons sont des médicaments couramment utilisés dans le traitement d'affections gastro-intestinales telles que les pyroses, les reflux gastro-œsophagiens et les ulcères gastro-duodénaux. Au fil des années, leur utilisation s'est largement répandue en France. Dans un contexte d'utilisation massive et d'importants mésusages, la HAS a rappelé, en 2022, les règles de bon usage des IPP. Les données de l'Assurance Maladie sont inquiétantes : entre 40 et 80 % des prescriptions ne sont pas conformes aux recommandations. Déjà, en 2015, l'ANSM révélait que 80 % des patients ayant pris des IPP avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne présentaient aucun facteur de risque justifiant cette co-prescription préventive contre le risque d'ulcère gastroduodéal. Notre enquête de terrain a révélé que 80 % des prescriptions des patients de la Pharmacie de la mairie de Condat-sur-Vienne ne sont pas conformes aux recommandations et relèvent d'un mésusage. Ce mésusage se révèle pluriel puisque 63 % des patients possèdent au moins 2 critères de non-conformité à l'AMM. Les deux critères prédominants sont la durée totale de prescription sans réévaluation de la balance bénéfique/risque et l'absence de facteur de risque justifiant la co-prescription IPP/AINS. L'étude met aussi en évidence le défaut de délivrance de conseils hygiéno-diététiques en première intention dans le reflux gastro-œsophagien. Au vu de ces éléments et du risque d'effets indésirables liés à une utilisation prolongée de ces molécules, la mise en œuvre d'action de déprescription et la collaboration entre les divers professionnels de santé apparaissent indispensables afin de garantir une utilisation appropriée des IPP et de contribuer à des économies de santé.

Mots-clés : Inhibiteurs de la Pompe à Protons, mésusage, bon usage, effets indésirables, enquête, officine, déprescription.

Proper use of Proton Pump Inhibitors: survey of pharmacy patients

Proton Pump Inhibitors are drugs commonly used in the treatment of gastrointestinal disorders such as pyrosis, gastro-oesophageal reflux and peptic ulcers. Over the years, their use has become widespread in France. Against a backdrop of massive use and significant misuse, the HAS issued a reminder in 2022 of the rules governing the proper use of PPIs. The data provided by the French National Health Insurance (Assurance Maladie) is worrying: between 40% and 80% of prescriptions do not comply with the recommendations. Back in 2015, ANSM revealed that 80% of patients taking PPIs with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) had no risk factors justifying this co-prescription as a preventive measure against the risk of peptic ulcer disease. Our study revealed that 80% of the prescriptions given to patients at the Pharmacie de la mairie in Condat-sur-Vienne were outside the scope of the marketing authorisation. This misuse is multi-faceted, with 63% of patients having at least 2 criteria for non-compliance with the marketing authorisation. The two predominant criteria are the total duration of prescribing without reassessment of the benefit/risk balance, and the absence of a risk factor justifying co-prescribing a PPI/NSAID. The study also highlighted the failure to provide dietary advice as a first-line treatment for gastro-oesophageal reflux disease. In view of these factors and the risk of undesirable effects associated with prolonged use of these drugs, it would appear essential to implement deprescribing measures and to encourage collaboration between the various healthcare professionals in order to ensure the appropriate use of PPIs and contribute to healthcare savings.

Keywords: Proton Pump Inhibitors, misuse, proper use, side-effects, study, community pharmacy, deprescription

