

Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 30 septembre 2024

Par

Sulliman El Yamani

Les inhibiteurs de la pompe à protons : risques d'une utilisation au long cours, enquête sur leur emploi à l'hôpital et en ville

Thèse dirigée par M. François-Xavier Toublet

Examineurs :

M. Jean-Luc Duroux, Professeur des Universités, Président

M. François-Xavier Toublet, Maître de conférences des Universités, Directeur de thèse

M. Roland Lawson, Maître de conférences des Universités, Juge

M. Omar Laaraj, Docteur en Pharmacie, Juge





Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 30 septembre 2024

Par Sulliman El Yamani

Les inhibiteurs de la pompe à protons : risques d'une utilisation au long cours, enquête sur leur emploi à l'hôpital et en ville

Thèse dirigée par M. François-Xavier Toublet

Examineurs :

M. Jean-Luc Duroux, Professeur des Universités, Président

M. François-Xavier Toublet, Maître de conférences des Universités, Directeur de thèse

M. Roland Lawson, Maître de conférences des Universités, Juge

M. Omar Laaraj, Docteur en Pharmacie, Juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} janvier 2024

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

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. FOGÈRE 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. DELMON Cédric	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
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

A mes professeurs :

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur François Xavier Toublet, mon directeur de thèse, pour son soutien inestimable tout au long de ce travail. Malgré un calendrier particulièrement serré, il s'est montré incroyablement disponible, offrant toujours des conseils pertinents et bienveillants. Sa rigueur et sa générosité intellectuelle ont été des atouts précieux qui m'ont permis de mener à bien cette thèse. Je lui suis profondément reconnaissant pour sa confiance et son accompagnement sans faille.

Je tiens à remercier chaleureusement Monsieur Jean Luc Duroux, président de ce jury, qui m'a accordé le double privilège de présider cette thèse et d'avoir siégé au jury lors de ma passerelle vers les études de médecine. Grâce à lui, je termine un chapitre important de ma vie professionnelle en tant que pharmacien et je débute une nouvelle aventure. Je lui suis profondément reconnaissant pour sa bienveillance et son soutien tout au long de ce parcours.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Monsieur Roland Lawson, membre du jury, qui fut non seulement l'un de mes professeurs durant mes études, mais également un collègue de promotion. Son dévouement et son abnégation ont toujours été une source d'inspiration tout au long de mon parcours, et je suis honoré de pouvoir compter sur son soutien pour cette étape importante de ma vie professionnelle.

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude à Monsieur Omar Laaraj, membre du jury, chez qui j'ai eu l'occasion de travailler comme pharmacien ces six derniers mois. Son approche novatrice du rôle de pharmacien, ainsi que sa vision élargie des missions de l'officine, m'ont profondément marqué. Son sens aigu des responsabilités et son engagement envers la profession en font un exemple à suivre. Je le remercie pour l'opportunité qu'il m'a offerte et pour tout ce que j'ai pu apprendre à ses côtés.

Je tiens à remercier sincèrement l'ensemble du corps enseignant de la faculté, avec qui j'ai entamé ce parcours il y a déjà dix ans. Sans leur dévouement, leur accompagnement et leur transmission de savoir, rien de tout cela n'aurait été possible. Leur engagement a joué un rôle fondamental dans mon cheminement, et je leur en suis profondément reconnaissant.

A ma famille :

Je voudrais exprimer toute ma gratitude à mes parents, Said et Bahia, qui m'ont soutenu sans faille depuis le début. Leur présence et leurs encouragements ont été indispensables tout au long de ces années d'études. Aucun mot ne pourrait exprimer à quel point je leur suis reconnaissant pour tout ce qu'ils m'ont apporté. Je les aime profondément, et j'espère de tout cœur avoir réussi à les rendre fiers.

À ma sœur jumelle, Sanah, la personne avec qui je partage un lien depuis mon tout premier souffle. Notre relation n'a pas toujours été simple, mais avec le temps et la maturité, elle est devenue ce qu'elle a de meilleur aujourd'hui. Sache que je serai toujours là pour toi, même si je ne donne pas de nouvelles aussi souvent que je le devrais.

À mon petit frère Wassim, qui suit aujourd'hui mes traces dans les études de pharmacie. Je t'ai vu grandir et devenir l'homme que tu es aujourd'hui, mais tu resteras toujours pour moi ce petit frère fan de Spiderman et Némó. Je te souhaite tout le succès dans ta carrière et je te mets au défi de me détrôner un jour, même si ça ne sera pas facile ! Hâte de faire partie de ton jury de thèse.

À mes oncles et tantes les plus âgés, Majid, Halima, Aicha, Nadia, vous m'avez vu grandir et m'accompagner à chaque étape. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est en partie grâce à vous. Ma réussite est aussi la vôtre, et je vous en suis profondément reconnaissant.

À Mounir, celui qui se prétend être mon modèle, je peux enfin te dire : j'ai un doctorat, et toi ? Merci pour tes conseils et ton accueil, même si tu prétends que ma présence te dérange toujours un peu.

À ma tante Samira, médecin, qui m'a peut-être inconsciemment inspiré dans ma reconversion professionnelle. Si je devais ne citer qu'une chose, ce serait : merci pour tes pâtisseries, toujours un régal ! J'espère en profiter à nouveau très bientôt.

À la plus jeune de mes tantes, Ghislaine, merci de m'avoir appris tant de choses, et notamment de m'avoir appris à lire (je te laisse régler ça avec ta sœur). Tu as toujours été là pour moi, et je t'en suis reconnaissant.

À tous mes cousins, Othmane, Lara, Samya, Nora, Adel, Salim, Nassim, Inaya, Safia, Wahil, Imran, Aliyah, Shaeed et Hafsa, qu'on ait 3 ans ou 26 ans d'écart, vous resterez toujours mes bébés. Je serai toujours l'aîné sur qui vous pourrez compter. Je vous aime profondément.

A ma Tata Haja, que j'aime de tout mon cœur, à mon Jedi, 3amami, qui me manque chaque jour, merci.

Et enfin à tous ceux que je n'ai pas cité, Omar, Tata Zahra, Ibtissam, Morad, Moncef, merci.

À Alexandre, dit Bochart, ton paragraphe aurait très bien pu se retrouver plus haut tant je te considère comme un frère. Tu as été présent à chaque instant de mes études de pharmacie, que ce soit pour des conseils académiques, professionnels ou personnels. Son expertise et son sens de l'excellence ont illuminé mon chemin, m'encourageant toujours à viser plus haut et à repousser mes limites. Je le remercie infiniment pour son inspiration constante et pour m'avoir toujours poussé à aller plus loin.

À Ivan, deux ans de collocation à Paris et tellement de souvenirs partagés. Si je devais te remercier pour une seule chose, ce serait de m'avoir permis de vivre un peu avec mon petit Zako ! Grâce à toi, la passerelle est passée du rêve à la réalité. Je te promets de t'appeler lors de ma première garde ! (Bon courage pour ta propre thèse)

Que dire de Mohammed, la personne que j'ai probablement le plus appelée depuis que j'ai un téléphone. J'espère que tu continueras à faire sonner mon portable, car tes conseils figurent parmi les plus avisés que j'aie jamais reçus. J'ai hâte de te voir devenir ministre de la Santé !

À Oualid, l'homme aux mille casquettes, une année de collocation avec toi m'a coûté cinq années de vie, mais je le referais sans hésiter tous les jours si on me le demandait. Continue d'être toi-même, et bon courage pour ta thèse (accélère un peu le rythme) !

À Selim, le plus grand routier de France, sache que tu as désormais une base où t'arrêter à Limoges. Nos longues conversations nocturnes dans Paris vont me manquer.

A mes amis de la faculté :

Un immense merci à mes camarades de promo en pharmacie pour les moments extraordinaires partagés et les souvenirs inoubliables. Mention spéciale à JB, Abilash (mon punching ball préféré) et "El Grande" Massi. JB, tu es clairement la personne la plus intelligente que je connaisse.

Ils ont rythmé mon année Covid : Diego et Aitor, ça n'aurait pas été pareil sans vous. Et Aitor, merci, sans toi je ne passais pas la P4.

A tout ceux que je n'ai pas mentionné, Matthieu, Janice, Diane, Anaëlle, Nasfati, Paul, et tous les autres : je ne vous oublie pas.

A tous mes amis :

À Towa, mon dentiste préféré et (plus tout) jeune marié, j'espère qu'on se reverra bientôt pour que tu puisses réparer la dent que tu m'as cassé ! Je te souhaite un mariage heureux (accélère un peu, j'ai hâte de devenir tonton).

A ceux que je retrouve depuis mon retour à Limoges, Jeremy, Jacques, Guillaume et coach Raph, la perspective de vous revoir m'a motivé.

A Samir et Antoine, les 2 néo-titulaires à Castres, vous vous accomplir de la sorte m'emplit de fierté, et je vous souhaite toute la réussite du monde.

A Julie, un modèle de force, qui m'a inspiré et accompagné dans ma passerelle, merci d'avoir été un support lors de toutes ces étapes.

A Léa, ma réunionnaise préféré, 10 000km ne suffisent pas à nous séparer. Merci pour tout, et surtout pour ton grand talent culinaire (la tarte masmas).

A tous les autres Mr Fatimi, Mehmet, Fethi, Iza, Sarah, Ousmane, Zakaria, Juliette, merci d'avoir fait partie du chemin.

A mes rencontres parisiennes :

A Melissa, ton rire, ta joie de vivre et ton stress permanent m'ont accompagné de Novartis à l'officine, et même lors de nos appels Paris-Dubaï. Tu as marqué le début de mon aventure parisienne, et je suis fier de voir la personne que tu es devenu.

À Nabil, mon frère brésilien, tu m'as soutenu et tu m'as fait rire dans les moments les plus difficiles, et pour ça, obrigado.

À Antoine, le grand homme comme j'aime t'appeler, tes conseils ont toujours été appliqués. Merci pour les heures que tu as passées à m'écouter me plaindre, je te rendrai la pareille (même si j'espère ne jamais avoir à le faire).

À Cloé et Léa, mes deux Libanaises préférées, continuez à remplir nos vies de vos mélodieux "ouf", "ya3ni" et autres "akeed".

A Mai-Thi, mon aigrie préférée, qui m'a supporté répéter la même histoire (1h20 au bas mots) au moins 34 fois, ton humour reste ancré dans ma mémoire.

A Suren, mon arménien préféré, hâte de te suivre dans tes prochaines étapes du tour du monde (Hala Madrid y nada mas)

Et enfin à Baptiste, notre baby Bapt, celui qui nous rassemble, je n'ai qu'une chose à te dire : continue tes jeux de mots nuls.

Un remerciement général à mon groupe de Master, affectueusement surnommé 'La Patate'. Chaque membre - Melissa, Nabil, Antoine, Suren, Baptiste, Léa, Mai Thi, Moha, Jibril, Rita, Cloé et Victor - a apporté sa touche unique à notre groupe et à mes souvenirs de ces années d'études. Les moments partagés ensemble, notamment lors de notre voyage au Liban, resteront à jamais gravés dans ma mémoire. Je tiens à vous remercier chaleureusement pour ces instants mémorables. Votre soutien, vos rires et vos contributions ont enrichi cette expérience de manière inoubliable, et chacun d'entre vous aura toujours une place spéciale dans mon cœur.

A ma collègue préférée, Clélia ou Clecle, ton sourire, ta joie de vivre quotidienne ensoleille Vigneux. Continue d'être comme ça, tu es le soleil de la Pharmacie Marin.

A Pierre, pharmacien à Vigneux, merci pour tout ton partage.

A Charlène, ChaCha, ma bestie de PPRG, nos journées officinales me manquent, prend soin de ma j+5 (Coucou Sarah)

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

A1C : Hémoglobine Glyquée
ADMA : Asymétrique Diméthylarginine
AED : Antiépileptique Drug
AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le MArché
CD : Clostridioides difficile
CPNPC : Cancer du Poumon Non à Petites Cellules
DDAH : Diméthylarginine Diméthylaminohydrolase
ECL : Enterochromaffin-Like
HAS : Haute Autorité de Santé
IC : Intervalle de Confiance
ICD : Infection à Clostridioides difficile
IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons
LRA : Lésion Rénale Aigue
MMF : Mycophénolate Mofétil
MRC : Maladie Rénale Chronique
NO : Oxyde Nitrique (= Monoxyde d'Azote)
NOS : Oxyde Nitrique Synthase
OGD : Oeso-Gastro-Dudodénale
OR : Odds Ration
RGO : Reflux Gastro-Oesophagien
ROS : Reactiv Oxygene Soecies (espèces réactives de l'oxygène)
RR : Risque Relatif
SIBO : Small Intestinal Bacterial Overgrowth
TKI : Inhibiteur de la Tyrosine Kinase
ZES : Syndrome de Zollinger-Ellison

Table des matières

Introduction.....	21
I. Les Inhibiteurs de la pompe à protons	22
I.1. Pharmacologie des IPP	23
I.1.1. Inhibition de la sécrétion acide.....	23
I.1.2. Structure de la Pompe Gastrique ATP H ⁺	24
I.1.3. Mécanisme d'action	25
I.2. Pharmacocinétique des IPP	27
I.2.1. Absorption	27
I.2.2. Distribution	27
I.2.2.1. Liaison aux protéines plasmatiques	27
I.2.2.2. Volume de distribution	27
I.2.3. Métabolisme	27
I.2.3.1. Métabolisation hépatique par les enzymes CYP450 (principalement CYP2C19 et CYP3A4).....	27
I.2.3.2. Influence des polymorphismes génétiques sur le métabolisme	27
I.2.4. Élimination	28
I.3. Indications thérapeutiques.....	28
I.3.1. Reflux gastro-œsophagien.....	28
I.3.1.1. L'acide chlorhydrique.....	28
I.3.1.2. La bile	29
I.3.1.3. La pepsine	29
I.3.1.4. Mécanisme	29
I.3.1.5. Approches thérapeutiques.....	29
I.3.2. Ulcère gastrique et duodéal	30
I.3.2.1. Étiologie.....	30
I.3.2.2. Physiopathologie	30
I.3.2.3. Épidémiologie	31
I.3.2.4. Traitement	31
I.3.3. Traitement et prévention des lésions gastro-duodénales induites par les AINS....	31
I.3.3.1. Complications gastro-intestinales des AINS et leur présentation.....	31
I.3.3.2. Facteurs de risque de saignement et de perforation liés aux AINS	32
I.3.3.3. Gestion et prévention des complications des AINS.....	32
I.3.3.4. AINS et l'intestin grêle	32
I.3.4. Syndrome de Zollinger-Ellison	33
I.3.4.1. Étiologie.....	33
I.3.4.2. Épidémiologie	33
I.3.4.3. Physiopathologie	33
I.3.4.4. Traitements.....	34
I.3.5. Éradication de <i>Helicobacter. pylori</i> (en association avec des antibiotiques)	34
I.3.5.1. Étiologie.....	34
I.3.5.2. Épidémiologie	34
I.3.5.3. Physiopathologie	34
I.3.5.4. Traitement	34
II. Effets indésirables à long terme, interactions médicamenteuses et recommandations.....	35
II.1. Effets indésirables à long terme des IPP	35

II.1.1. Troubles gastro-intestinaux.....	35
II.1.1.1. <i>Clostridioides difficile</i>	35
II.1.1.2. Risques intestinaux	36
II.1.2. Effets sur la microbiote et le système immunitaire.....	37
II.1.3. Carence en électrolytiques et en vitamines	38
II.1.3.1. Hypomagnésémie.....	38
II.1.3.2. Hypocalcémie	41
II.1.3.3. Hypovitaminose D	41
II.1.3.4. Hypovitaminoses B12.....	42
II.1.3.4.1. Conséquences cliniques des différentes carences.....	42
II.1.4. Troubles osseux.....	43
II.1.5. Risques cardiovasculaires	44
II.1.5.1. Inhibition du métabolisme de l'oxyde nitrique par les IPP	45
II.1.5.2. Effets des IPP sur la conversion des nitrates alimentaires.....	46
II.1.5.3. Activation de la xanthine oxydase par les IPP.....	46
II.1.6. Troubles rénaux	47
II.1.6.1.1. Hypomagnésémie et dysfonction rénale.....	47
II.1.6.2. Dysbiose intestinale et accumulation de toxines urémiques	47
II.1.6.3. Inflammation et stress oxydatif.....	47
II.1.6.4. Lésions rénales aiguës.....	48
II.1.7. Effets sur la santé cognitive	48
II.1.7.1. Accumulation de β -amyloïde (A β) et Dysfonctionnement Neuronal.....	48
II.1.7.2. Carence en vitamine B12 et neurodégénérescence	49
II.1.7.3. Altérations vasculaires et dysfonction endothéliale	50
II.1.7.4. Potentialisation du stress oxydatif	50
II.1.8. Risques de cancer	51
II.2. Interactions médicamenteuses des IPP	53
II.2.1. Interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP2C19.....	53
II.2.2. Interactions avec les antiépileptiques	54
II.2.3. Interactions avec les Immunosuppresseurs.....	55
II.2.4. Interactions avec les antinéoplasiques	56
II.2.5. Interaction avec les antibiotiques.....	58
II.2.6. Interactions avec les antidiabétiques	59
II.3. Recommandations.....	60
II.3.1. Stratégies de prévention et d'éducation.....	60
II.3.1.1. Intervention éducative ciblée	60
II.3.1.2. Développement de matériel éducatif pour la déprescription	60
II.3.1.3. Stratification des risques pour une prévention individualisée.....	61
II.3.1.3.1. Formation continue des prescripteurs.....	61
II.3.1.3.2. Engagement des patients par l'éducation.....	61
II.3.1.3.3. Stratification des risques et personnalisation du traitement	62
II.3.2. Protocole de déprescription	62
III. Audit hospitalier.....	64
III.1. Méthodologie de l'audit.....	64
III.1.1. Population étudiée	64
III.1.2. Critères d'évaluation	64
III.1.2.1. Critères de prescription	64
III.1.2.2. Réévaluation des traitements.....	65

III.1.2.3. Conformité avec les recommandations	65
III.1.3. Collecte des données	65
III.1.4. Analyse des données.....	65
III.2. Résultats de l'audit	66
III.2.1. Profil des prescriptions à l'entrée et au cours du séjour	66
III.2.1.1. Molécules prescrites et voies d'administration	66
III.2.1.2. Dose et posologie.....	67
III.2.2. Indications de prescription	68
III.2.3. Conformité des prescriptions	69
III.2.4. Réévaluation des traitements pendant le séjour.....	69
III.2.5. Prescription à la sortie	70
III.3. Discussion et analyse des résultats.....	71
III.3.1. Conformité des pratiques de prescription des IPP avec les recommandations ...	71
III.3.2. Réévaluation insuffisante des traitements	71
III.3.3. Propositions d'amélioration des pratiques	72
III.3.4. Limites de l'audit	72
III.4. Conclusion de l'audit.....	73
IV. Questionnaires.....	74
IV.1. Questionnaire pharmaciens	74
IV.1.1. Méthodologie	74
IV.1.1.1. Conception du questionnaire	74
IV.1.1.2. Population ciblée.....	74
IV.1.1.3. Mode de diffusion et recueil des réponses.....	75
IV.1.2. Résultats.....	75
IV.1.2.1. Informations générales sur les participants.....	75
IV.1.2.2. Connaissances et perceptions des IPP	76
IV.1.2.3. Pratiques de dispensation.....	77
IV.1.2.4. Identification des mauvaises prescriptions.....	79
IV.1.2.5. Effets indésirables observés	81
IV.1.2.6. Relations avec les prescripteurs	83
IV.1.2.7. Suggestions d'amélioration	84
IV.1.3. Discussion	84
IV.1.3.1. Expérience professionnelle et taille des officines.....	84
IV.1.3.2. Connaissances des IPP et pratiques de dispensation	84
IV.1.3.3. Identification des prescriptions inappropriées et gestion des effets indésirables	85
IV.1.3.4. Communication entre pharmaciens et prescripteurs.....	85
IV.1.3.5. Suggestions d'amélioration	85
IV.1.3.6. Comparaison avec la littérature	85
IV.1.3.7. Limites de l'étude	86
IV.1.4. Conclusion.....	86
IV.2. Questionnaire médecins.....	86
IV.2.1. Méthodologie	86
IV.2.1.1. Conception du questionnaire	86
IV.2.1.2. Population cible.....	87
IV.2.1.3. Mode de diffusion.....	87
IV.2.1.4. Collecte et analyse des données	87
IV.2.2. Résultats.....	87

IV.2.2.1. Informations générales sur les participants.....	87
IV.2.2.2. Fréquence et conditions de prescription des IPP.....	88
IV.2.2.3. Durée et suivi des traitements.....	89
IV.2.2.4. Connaissances et perceptions des effets indésirables	92
IV.2.2.5. Pratiques de prescription et collaborations	93
IV.2.2.6. Cas de prescription spécifiques	94
IV.2.2.7. Suggestions d'amélioration des médecins pour optimiser l'utilisation des IPP	95
IV.2.2.7.1. Amélioration des connaissances des prescripteurs	95
IV.2.2.7.2. Déprescription et réévaluation systématique.....	95
IV.2.2.7.3. Éducation thérapeutique des patients	95
IV.2.2.7.4. Protocole de prescription et suivi des effets secondaires	96
IV.2.2.7.5. Meilleure collaboration entre médecins et pharmaciens	96
IV.2.2.7.6. Sensibilisation générale et campagnes d'information	96
IV.2.3. Discussion	96
IV.2.3.1. Analyse des pratiques des médecins concernant les IPP	96
IV.2.3.2. Suggestions pour optimiser l'utilisation des IPP	97
IV.2.3.3. Protocole et collaboration interprofessionnelle	97
IV.2.4. Conclusion.....	98
Conclusion.....	99
Références bibliographiques.....	100
Annexes	103
Serment De Galien.....	108

Table des illustrations

Figure 1 : Structure chimique des IPP.....	22
Figure 2 : Fonctionnement de la pompe à proton	24
Figure 3 : Mécanisme des IPP	25
Figure 4 : Impact des IPP sur le pH par zone anatomique du tractus digestif, des changements de microbiotes et des potentiels impacts (12)	38
Figure 5 : Absorption physiologique du magnésium (15).....	39
Figure 6 : Effet des IPP sur l'absorption du magnésium (15).....	39
Figure 7 : Effet des IPP sur l'absorption intestinale du magnésium dans l'intestin et le colon (15).....	40
Figure 8 : Inhibition du métabolisme de l'oxyde nitrique par les IPP (20)	46
Figure 9 : Effet des IPP sur le SNC et l'augmentation des plaques amyloïdes (28)	49
Figure 10 : Schéma des carences induites par IPP et leur effet sur le SNC et l'accumulation de plaques amyloïdes (30).....	50
Figure 11 : Mécanisme biologique des IPP pouvant induire un cancer gastrique (31)	52
Figure 12 : Algorithme proposé pour l'utilisation du MPA chez les patients nécessitant une prophylaxie du RGO après une transplantation d'organe (38).....	56
Figure 13 : Interactions et effets potentiels des IPP sur la PK et la PD de la metformine (44)	59
Figure 14 : Stratégie d'arrêt des IPP par l'Omedit Grand Est.....	63
Figure 15 : Prescription du traitement d'IPP.....	66
Figure 16: Molécules prescrites	67
Figure 17 : Voie d'administration.....	67
Figure 18 : Dose.....	68
Figure 19 : Posologie et prescription le matin	68
Figure 20 : Indications	69
Figure 21 : Réévaluation du traitement par IPP pendant le séjour	70
Figure 22 : Prescription à la sortie.....	70
Figure 23 : Temps d'exercice du pharmacien	75
Figure 24 : Taille de l'officine.....	76
Figure 25 : Niveau de connaissance des IPP des pharmaciens	76
Figure 26 : Cas de prescriptions des IPP selon les pharmaciens	77
Figure 27 : Autres cas de prescriptions.....	77
Figure 28 : Proportions des patients prenant des IPP sur une longue durée (plus de 6 mois)	78

Figure 29 : Fréquence de vérification des indications des prescriptions des IPP lors de la dispensation des pharmaciens.....	78
Figure 30 : Fréquence de conseils spécifiques aux patients prenant des IPP sur une longue durée.....	79
Figure 31 : Fréquence d'identification des prescriptions d'IPP considérées comme inappropriées ou non justifiées de la part des pharmaciens.....	79
Figure 32 : Types de mauvaises prescriptions d'IPP rencontrées par les pharmaciens.....	80
Figure 33 : Autres types de mauvaises prescriptions.....	80
Figure 34 : Réactions lors d'identification de prescription d'IPP inappropriée.....	81
Figure 35 : Autres réactions.....	81
Figure 36 : Fréquence d'observation d'effets indésirables liés à l'utilisation prolongée des IPP chez les patients.....	82
Figure 37 : Effets indésirables le plus souvent rencontrés.....	82
Figure 38 : Autres effets indésirables.....	82
Figure 39 : Fréquence de discussion des prescriptions d'IPP avec les médecins prescripteurs.....	83
Figure 40 : Fréquence de recommandation à un médecin de réévaluer la nécessité d'un IPP pour un patient.....	83
Figure 41 : Temps d'exercice des médecins.....	87
Figure 42 : Pratique individuelle ou dans un cabinet de groupe.....	88
Figure 43 : Fréquence de prescription des IPP chez les médecins.....	88
Figure 44 : Cas de prescriptions des IPP.....	89
Figure 45 : Cas additionnels de prescriptions des IPP.....	89
Figure 46 : Durée moyenne des traitements par IPP.....	90
Figure 47 : Fréquence de réévaluation régulière de traitements par IPP de longue durée ...	90
Figure 48 : Critères utilisés pour décider de la prolongation ou de l'arrêt d'un traitement par IPP.....	91
Figure 49 : Autres critères utilisés.....	91
Figure 50 : Moments de la journée de prescription d'IPP.....	92
Figure 51 : Connaissance des effets indésirables potentiels liés à l'utilisation prolongée des IPP.....	92
Figure 52 : Effets indésirables préoccupants chez les médecins.....	93
Figure 53 : Présence ou non de protocoles ou de recommandations spécifiques suivies pour la prescription des IPP.....	93
Figure 54 : Discussion régulière ou non avec les pharmaciens concernant les prescriptions d'IPP.....	94

Figure 55 : Prescription des IPP en association des AINS pour des sujets jeunes sans antécédents de RGO ou d'ulcère	94
Figure 56 : Fréquence d'information par un pharmacien de la nécessité potentielle de réévaluer une prescription d'IPP	95

Table des tableaux

Tableau 1 : Liste et dosage des IPP	23
Tableau 2 : Analyse multivariés des facteurs associés à une carence en vitamine D (16) ...	42
Tableau 3 : Utilisation des IPP et différents risques de fracture (19)	44
Tableau 4 : Indications AMM, hors AMM et hors d'indications des IPP	71

Introduction

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) constituent une des classes thérapeutiques les plus couramment prescrites pour traiter diverses affections gastro-intestinales, tel que le reflux gastro-œsophagien (RGO) et les ulcères gastriques et duodénaux. Depuis leur introduction en 1989, leur utilisation a explosé, tant en milieu hospitalier qu'en ville, en raison de leur efficacité et de leur supposée sécurité d'emploi. Cependant, une utilisation massive et souvent inappropriée a conduit à une réévaluation de leur usage, en particulier en raison des effets indésirables potentiels associés à une utilisation au long cours.

Les IPP sont aujourd'hui au cœur d'une controverse médicale. Bien que leur efficacité ne soit pas remise en question, des études récentes ont mis en lumière un certain nombre d'effets indésirables, tant digestifs qu'extra-digestifs, qui soulèvent des questions sur la sécurité de leur utilisation prolongée. Parmi ces effets, on compte des complications infectieuses, métaboliques, osseuses, rénales, et coliques. De plus, un mésusage fréquent, notamment en prévention non justifiée d'ulcères sous anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) chez des patients non à risque, accentue les risques pour les patients.

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), environ un quart des Français sont traités par IPP, mais plus de la moitié des usages ne sont pas justifiés). Les mésusages incluent des prescriptions systématiques ou prolongées, notamment en prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez des patients sans facteur de risque. La HAS maintient néanmoins un avis favorable pour le remboursement des IPP dans les indications précisées dans autorisation de mise sur le marché (AMM), tout en soulignant l'importance d'une réévaluation régulière de ces traitements pour éviter les effets indésirables à long terme.

Cette thèse vise à présenter les indications des IPP selon leur AMM et comparer ces indications avec les pratiques réelles de prescription. Elle a également pour but de dresser un état des lieux des effets indésirables associés à une utilisation prolongée des IPP. En outre, elle analysera les modalités de prescription des IPP dans un service hospitalier à travers un audit. L'objectif est de mettre en lumière la méconnaissance et les écarts entre les recommandations officielles et les pratiques courantes des prescripteurs, et de proposer des recommandations pour un usage plus rationnel des IPP, afin de minimiser les risques pour les patients.

La thèse se divise donc en quatre parties. Une première partie présentera caractéristiques des IPP. Puis une revue de la littérature analysera les publications scientifiques récentes sur les effets indésirables des IPP et les recommandations de bonnes pratiques. Ensuite un audit hospitalier sera conduit dans le service hospitalier du Centre Hospitalier Jacques Boutard, incluant l'analyse de dossiers de patients traités par IPP. Enfin nous analyserons les connaissances et les pratiques de prescription des IPP en ville grâce à des questionnaires distribués aux pharmaciens d'officine et aux médecins généralistes.

Les résultats de cette thèse devraient permettre d'identifier les écarts entre les recommandations de l'HAS et les pratiques réelles de prescription. En sensibilisant les prescripteurs aux risques d'une utilisation prolongée et inappropriée des IPP, la thèse proposera des stratégies pour améliorer les pratiques de prescription et minimiser les risques pour les patients, en comprenant mieux les effets indésirables et en optimisant les modalités de prescription, il est possible de garantir un traitement efficace et sûr pour les patients nécessitant ces médicaments.

I. Les Inhibiteurs de la pompe à protons

Les IPP constituent une classe de médicaments qui réduisent la production d'acide gastrique en inhibant l'enzyme H^+/K^+ ATPase, communément appelée "pompe à protons", présente sur les cellules pariétales de l'estomac. En bloquant cette enzyme, les IPP diminuent significativement la sécrétion d'acide, ce qui aide à traiter des conditions telles que le RGO, les ulcères gastriques et duodénaux, et le syndrome de Zollinger-Ellison.

L'histoire des IPP remonte aux années 1970 avec la découverte du timoprazole. Toutefois, ce n'est qu'en 1989 que le premier IPP, oméprazole (Mopral®), a été introduit sur le marché par la société suédoise AstraZeneca. Ce médicament a révolutionné le traitement des maladies acido-dépendantes. Par la suite, d'autres IPP ont été développés et commercialisés, tels que le lansoprazole, le pantoprazole, le rabéprazole et l'ésoméprazole, chacun offrant des variations dans la pharmacocinétique et les profils de tolérance. Il existe également le dexlansoprazole, qui ne possède pas d'AMM en France.

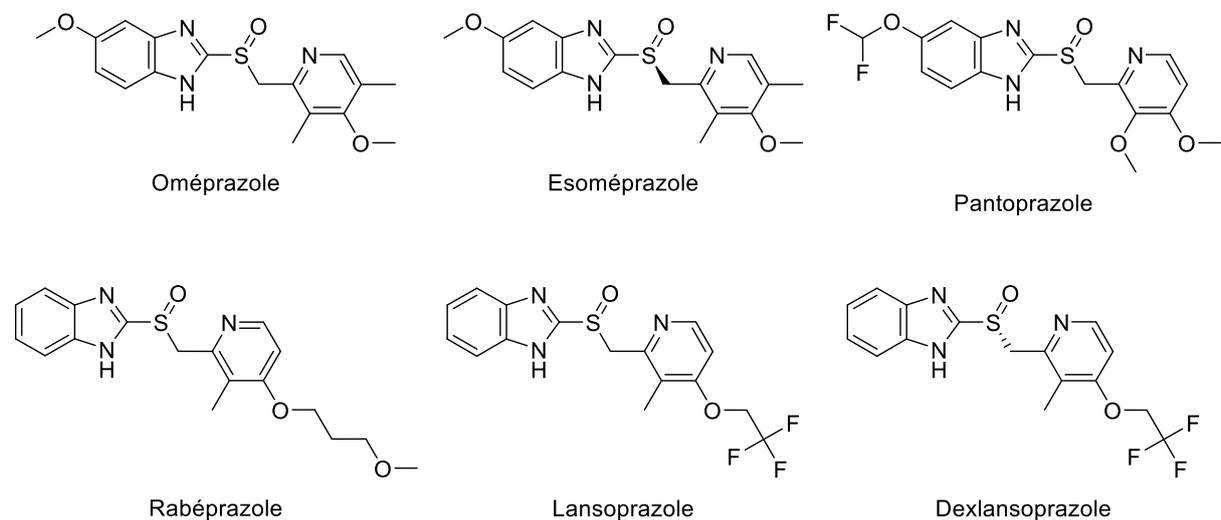


Figure 1 : Structure chimique des IPP

La popularité des IPP a rapidement augmenté en raison de leur efficacité et de leur profil de sécurité, surpassant d'autres classes de médicaments comme les antagonistes des récepteurs H_2 . Aujourd'hui, les IPP sont parmi les médicaments les plus prescrits dans le monde pour traiter les troubles gastro-intestinaux acido-dépendants. Leur efficacité dans la suppression de la sécrétion acide gastrique a révolutionné le traitement de ces affections, offrant aux patients un soulagement rapide et durable des symptômes ainsi qu'une guérison des lésions gastro-intestinales. Par exemple en améliorant significativement la qualité de vie des patients souffrant de RGO, en réduisant les symptômes tels que les brûlures d'estomac et les régurgitations acides. Des études cliniques ont démontré leur supériorité par rapport aux antagonistes des récepteurs H_2 dans le traitement de l'œsophagite érosive et non érosive, ainsi que dans la prévention des récives après guérison. En outre, les IPP sont essentiels dans le traitement des ulcères gastriques et duodénaux. Ils favorisent la cicatrisation des muqueuses endommagées en maintenant un environnement acide réduit, propice à la régénération tissulaire. Leur utilisation est particulièrement bénéfique chez les patients prenant des anti-inflammatoires non stéroïdiens, car ils réduisent le risque de complications gastro-intestinales telles que les hémorragies. Les IPP sont également utilisés en combinaison avec

des antibiotiques pour éradiquer *Helicobacter pylori*, une bactérie impliquée dans le développement des ulcères gastriques et duodénaux. Cette approche thérapeutique, appelée trithérapie, améliore les taux de guérison et réduit les risques de récurrence.

Tableau 1 : Liste et dosage des IPP

Médicaments	Dosages (mg)
Oméprazole	10 et 20
Ésoméprazole	20 et 40
Pantoprazole	20 et 40
Rabéprazole	10 et 20
Lansoprazole	15 et 30

I.1. Pharmacologie des IPP

I.1.1. Inhibition de la sécrétion acide

Depuis la découverte que les cellules pariétales sécrètent de l'acide gastrique, de nombreux médicaments ont été développés pour cibler ces cellules et inhiber la sécrétion acide. Les principales cibles fonctionnelles dans la cellule pariétale sont le récepteur de l'histamine de type 2 (H2) et l'enzyme H^+/K^+ ATPase. L'histamine se lie au récepteur H2, ce qui entraîne une élévation des concentrations intracellulaires de l'AMP cyclique et l'activation de la protéine kinase A (PKA). Cette activation de la PKA a pour effet la phosphorylation des protéines du cytosquelette impliquées dans le transport de la H^+/K^+ ATPase du cytoplasme à la membrane plasmique, c'est-à-dire du réseau vésiculaire et/ou tubulo-vésiculaire du canalicule sécréteur. Au niveau du canalicule, la H^+/K^+ ATPase peut accéder au KCl de la région extracellulaire et échanger l'ion H^+ intracellulaire avec l'ion K^+ extracellulaire, représentant ainsi la sécrétion acide gastrique. Le récepteur H2 est crucial pour donner à la cellule pariétale sa morphologie sécrétrice d'acide, tandis que la H^+/K^+ ATPase réalise le travail fonctionnel final sur la sécrétion acide. (1) Les antagonistes des récepteurs H2, comme la cimétidine, ont été introduits pour la première fois en 1977 et ont considérablement augmenté les taux de guérison des ulcères peptiques. Cependant, leur effet sur la guérison de la maladie de reflux gastro-œsophagien était limité car ils ne fournissaient qu'un contrôle limité du pH gastrique. Pour obtenir un meilleur contrôle de celui-ci, l'enzyme sécrétrice d'acide a été considérée comme une cible thérapeutique. Les inhibiteurs de la pompe à protons, introduits en 1989, ont ciblé cette enzyme et ont représenté une avancée thérapeutique majeure dans le traitement des ulcères peptiques et du RGO, permettant une guérison plus rapide des lésions et un soulagement des symptômes. (2)

Les protons (H^+) jouent un rôle central dans l'acidité gastrique. Leur sécrétion dans la lumière de l'estomac via la pompe H^+/K^+ ATPase est le mécanisme principal par lequel l'estomac maintient un environnement fortement acide, nécessaire à la digestion des aliments et à la protection contre les pathogènes. En bloquant cette sécrétion, les IPP réduisent l'acidité, ce qui permet de traiter efficacement les conditions acido-dépendantes telles que le reflux gastro-œsophagien, les ulcères peptiques et d'autres troubles liés à une hyperacidité gastrique (2). Comme l'action s'effectue sur la phase ultime de la sécrétion acide gastrique, leur effet se manifeste quel que soit le stimulus de cette sécrétion (1).

I.1.2. Structure de la Pompe Gastrique ATP H⁺

La H⁺/K⁺ ATPase gastrique est une enzyme hétérodimérique composée de sous-unités α et β . La sous-unité α , d'une masse moléculaire d'environ 100 kDa, contient le site catalytique, tandis que la sous-unité β , d'une masse peptidique de 35 kDa, est associée à la sous-unité α (3).

La sous-unité α de la H⁺/K⁺ ATPase gastrique a des séquences conservées avec d'autres ATPases de type P2, telles que la Ca²⁺-ATPase du réticulum sarcoplasmique et la Na⁺/K⁺ ATPase, pour le site de liaison de l'ATP et le site de phosphorylation. Le site de phosphorylation se trouve au niveau de l'aspartate 386, bien conservé dans d'autres ATPases de type P. La topologie membranaire de la sous-unité α comporte 10 segments transmembranaires. La sous-unité β est composée d'environ 290 acides aminés avec un segment transmembranaire unique, situé près de l'extrémité N-terminale. Il y a trois ponts disulfures dans la région luminale de la sous-unité β , ainsi que plusieurs sites putatifs de N-glycosylation (4).

La sous-unité α de la H⁺/K⁺ ATPase est fortement associée à la sous-unité β . La région de la séquence allant de l'arginine 898 à l'arginine 922 dans la sous-unité α est connue pour avoir des interactions fortes avec le domaine extracellulaire de la sous-unité β . Dans la membrane plasmique, la H⁺/K⁺ ATPase peut fonctionner comme un dimère hétérodimérique (α - β)₂. Des études ont montré que la préparation de la membrane présente une stœchiométrie complète par rapport à la liaison de l'ATP (1 mol/mol de α - β) et une demi-stœchiométrie par rapport à la liaison de l'inhibiteur et à la phosphorylation, suggérant un oligomère (α - β)₂ (4).

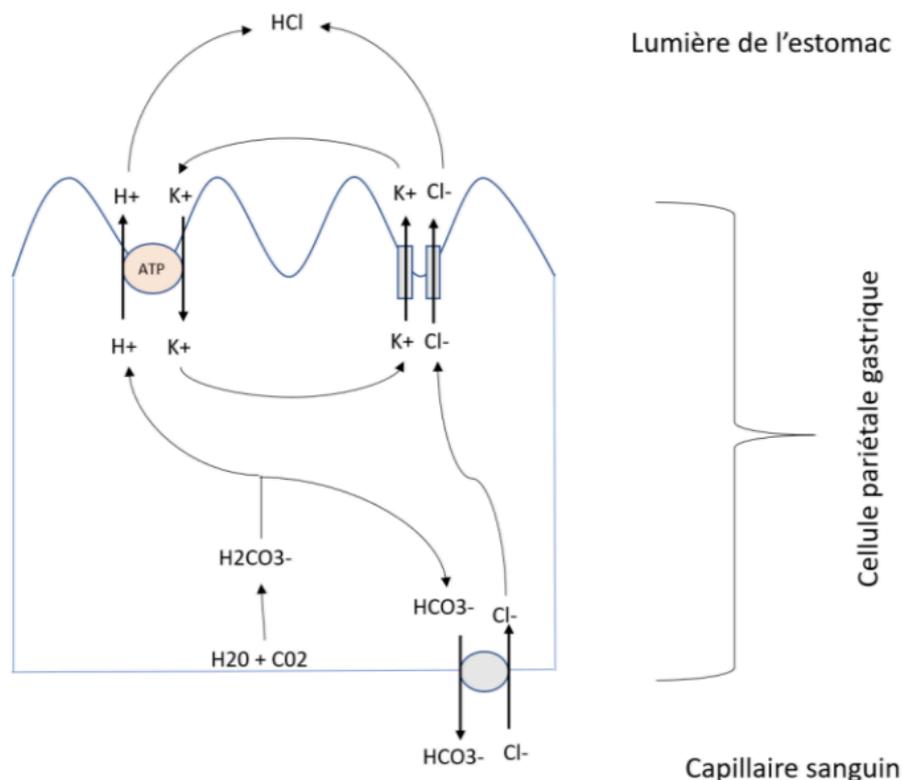


Figure 2 : Fonctionnement de la pompe à proton

I.1.3. Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de la pompe à protons agissent en bloquant de manière irréversible l'enzyme H^+/K^+ ATPase, située sur la membrane des cellules pariétales de l'estomac. Cette enzyme échange des ions hydrogène (H^+) avec des ions potassium (K^+), processus essentiel pour l'acidité gastrique. Les IPP sont des prodrogues activées dans l'environnement acide des canalicules sécrétoires des cellules pariétales. Une fois activés, les IPP se transforment en sulfonamides réactifs, se lient de manière covalente aux résidus cystéine (notamment Cys813) de la pompe. Cette liaison inhibe irréversiblement la pompe, empêchant la sécrétion des ions H^+ (4).

Les IPP sont des prodrogues, dont leur structure est dérivée des benzimidazoles ce qui signifie qu'ils sont inactifs jusqu'à ce qu'ils soient métabolisés. Après administration orale, les IPP sont absorbés dans l'intestin grêle et transportés par le sang vers les cellules pariétales de l'estomac. Dans l'environnement acide des canalicules sécrétoires, les IPP subissent une protonation qui conduit à la formation de sulfenamides réactifs. Ces formes activées des IPP se lient de manière covalente à des résidus cystéine spécifiques (notamment Cys813) situés dans la région transmembranaire de la pompe H^+/K^+ ATPase. Cette liaison covalente est irréversible et empêche la pompe de fonctionner correctement, bloquant ainsi la sécrétion d'ions H^+ dans la lumière de l'estomac et augmentant le pH gastrique (3).

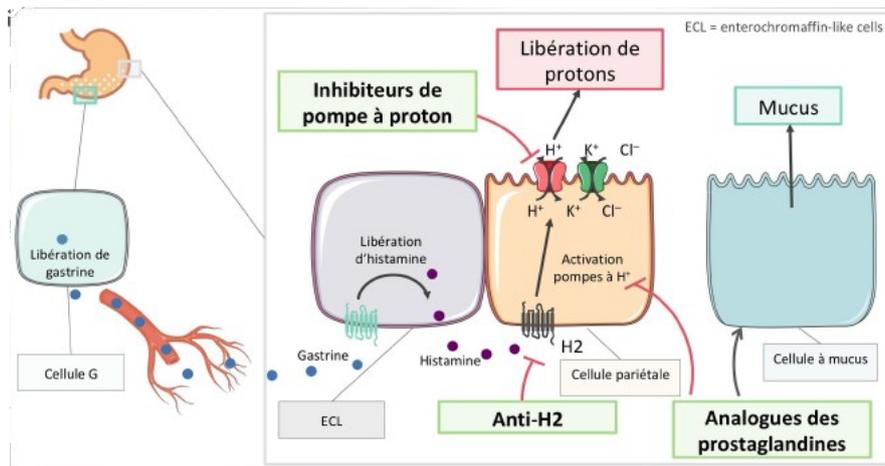


Figure 3 : Mécanisme des IPP

Depuis que les benzimidazoles substitués ont été rapportés pour la première fois comme inhibiteurs de la H^+/K^+ ATPase, de nombreux inhibiteurs de cette enzyme ont été synthétisés. Le premier inhibiteur de pompe utilisé en clinique était l'oméprazole, une base faible avec un pKa d'environ 4. La H^+/K^+ ATPase dans la cellule pariétale sécrète de l'acide dans le canalicule sécréteur, générant un pH inférieur à 1,0 dans la lumière de cette structure. Cette acidité permet l'accumulation de bases faibles de ce pKa. Les bases faibles avec un pKa inférieur à 4,0 peuvent s'accumuler uniquement dans cet espace acide et nulle part ailleurs dans le corps. Ensuite, ce composé est rapidement activé par la forte acidité, formant des sulfenamides ou des acides sulfeniques cationiques. Les composés thiophiles formés réagissent avec le groupe SH des cystéines dans l'ATPase pour former des ponts disulfures relativement stables (1).

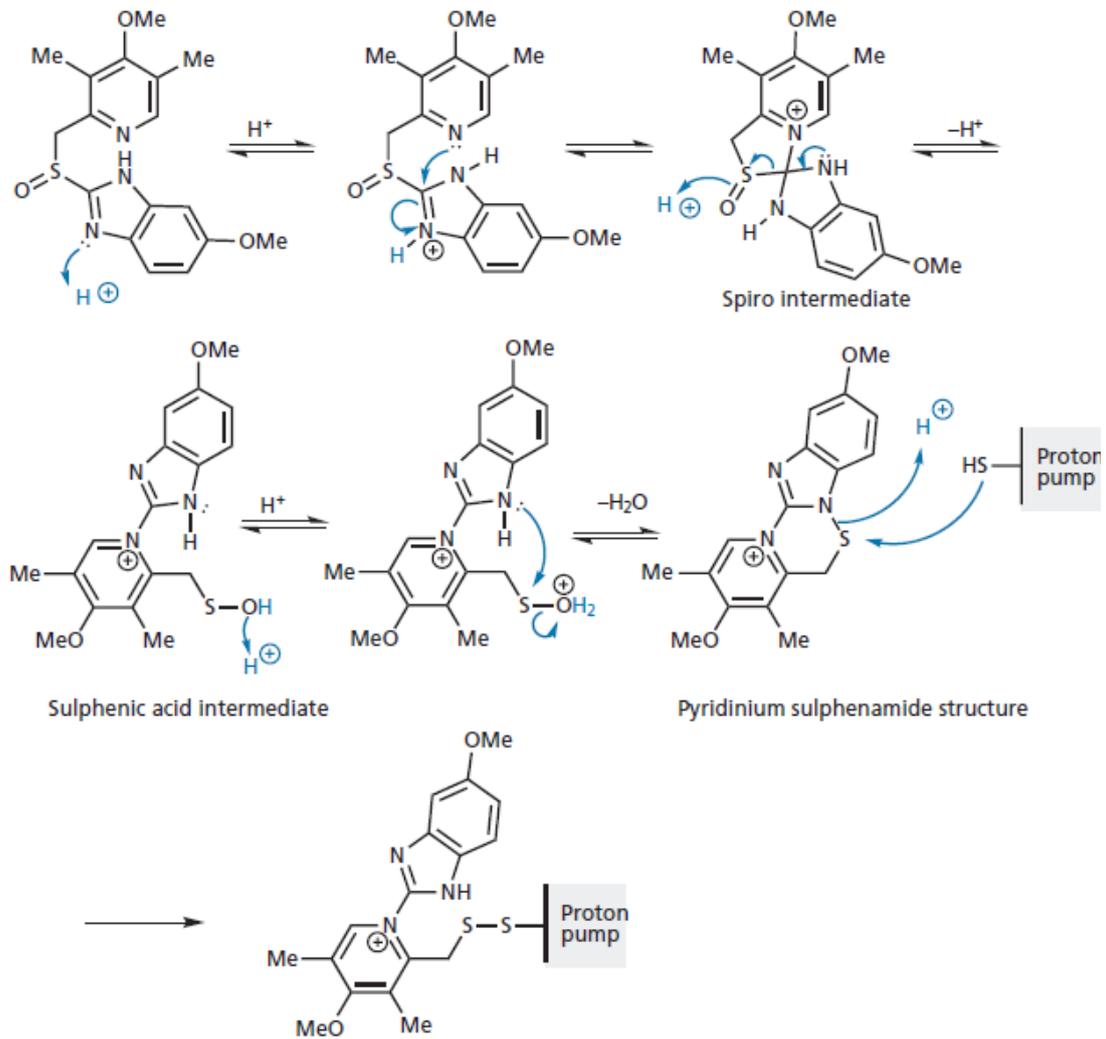


Figure 4 : Schéma d'activation de l'oméprazole (5)

Les sites de liaison de l'oméprazole sont la cystéine 813 et la cystéine 892. Les sites de réaction des différents IPP sur l'enzyme diffèrent selon l'IPP particulier, mais tous réagissent avec la cystéine 813 dans la boucle entre TM5 et TM6, fixant l'enzyme dans la conformation E2 (2). Le lansoprazole réagit avec la cystéine 813 et la cystéine 321, ces dernières étant dans le vestibule luminal, tandis que le pantoprazole réagit avec la cystéine 813 et la cystéine 822. (3)

L'inhibition de la pompe à proton est de nature covalente et donc irréversible. L'effet persiste donc de façon prolongée, longtemps après que le médicament ait été éliminé du sang, dû au délai de renouvellement des pompes à protons qui est de 24 heures. Cela permet de prendre le médicament en une seule prise médicamenteuse par jour. (3)

Idéalement, l'inhibition de la sécrétion acide devrait apparaître rapidement, dès la première dose, et demeurer presque complète, de façon dose-dépendante. Plusieurs aspects de la pharmacologie des IPP empêchent l'obtention de cette situation idéale. Leurs inconvénients proviennent de leur mécanisme d'action : ils nécessitent accumulation et activation dans les cellules pariétales et ont une demi-vie plasmatique courte expliquant un début d'action lent. Une augmentation de la $\frac{1}{2}$ vie plasmatique des IPP est un objectif important. L'exploitation des différences potentielles dans le métabolisme des deux énantiomères (structures en miroir)

présents dans les premières formulations d'inhibiteurs de la pompe à protons a conduit à la commercialisation de l'ésoméprazole, le S-énantiomère de l'oméprazole. Toutefois, bien que la littérature abondante sur cette molécule soit disponible, il n'est pas encore possible d'affirmer une supériorité par rapport aux autres IPP. Attention : l'énantiomère R est inactif, mais son absence ne rend pas le S-énantiomère plus efficace. (5).

I.2. Pharmacocinétique des IPP

I.2.1. Absorption

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des prodrogues inactives qui nécessitent une activation dans l'environnement acide des cellules pariétales de l'estomac. Ces médicaments étant des bases faibles, instable en milieu acide et leur absorption est optimale lorsque le pH gastrique est élevé. Les médicaments sont sous forme gastro-résistantes pour éviter cette dégradation et maximiser l'absorption. Après administration orale, les IPP sont donc absorbés rapidement dans l'intestin grêle. La biodisponibilité orale des différents IPP varie : par exemple, l'oméprazole a une biodisponibilité de 30 à 40 %, tandis que celle de l'ésoméprazole est plus élevée, atteignant 64 à 90 %. Cette absorption rapide permet aux IPP d'atteindre les cellules pariétales où ils seront activés.

I.2.2. Distribution

I.2.2.1. Liaison aux protéines plasmatiques

Les IPP présentent une forte liaison aux protéines plasmatiques, généralement entre 95 et 98 %. Cette forte liaison influence la distribution des IPP dans le corps et leur disponibilité pour l'action thérapeutique.

I.2.2.2. Volume de distribution

Le volume de distribution des IPP varie selon les composés. Par exemple, l'oméprazole a un volume de distribution de 0,13 à 0,35 L/kg, tandis que celui du lansoprazole est de 0,4 L/kg. Ces variations reflètent les différences dans la distribution tissulaire des différents IPP.

I.2.3. Métabolisme

I.2.3.1. Métabolisation hépatique par les enzymes CYP450 (principalement CYP2C19 et CYP3A4)

Les IPP sont principalement métabolisés dans le foie par les enzymes du cytochrome P450, en particulier le CYP2C19 et le CYP3A4. Par exemple, plus de 80% du métabolisme de l'oméprazole et du lansoprazole est assuré par le CYP2C19, tandis que le rabéprazole subit un métabolisme non enzymatique. Cette métabolisation entraîne la formation de métabolites inactifs, qui sont ensuite excrétés par les voies rénale et biliaire.

I.2.3.2. Influence des polymorphismes génétiques sur le métabolisme

Les polymorphismes génétiques du gène CYP2C19 influencent considérablement le métabolisme des IPP. Les individus peuvent être classés comme métaboliseurs rapides, intermédiaires ou lents en fonction de leur génotype. Par exemple, les porteurs des allèles CYP2C19*2 ou *3 sont des métaboliseurs lents et présentent des niveaux plasmatiques plus

élevés d'IPP, tandis que ceux portant l'allèle *17 ont une activité enzymatique augmentée et des niveaux plasmatiques plus bas.

La variabilité génétique du gène CYP2C19, qui code pour cette enzyme, ajoute un autre niveau de complexité. Les individus peuvent être classés en métaboliseurs ultra-rapides (UM), rapides (RM), normaux (NM), intermédiaires (IM), ou lents (PM), en fonction de leurs allèles CYP2C19. Cette variabilité génétique influence non seulement la manière dont les IPP sont métabolisés, mais également leur interaction avec d'autres médicaments. Les métaboliseurs lents, qui possèdent des allèles non fonctionnels (par exemple, *2/*2), ont une clairance réduite des IPP, entraînant des concentrations plasmatiques pouvant être jusqu'à 14 fois plus élevées que chez les métaboliseurs normaux. Cette exposition accrue aux IPP peut augmenter l'efficacité du médicament en termes de suppression de l'acidité gastrique, mais elle est également associée à un risque accru d'effets indésirables, tels que les infections à *Clostridioides difficile* et l'hypomagnésémie, comme rapporté dans l'étude du CPIC.(6)

À l'inverse, les métaboliseurs ultra-rapides, porteurs de l'allèle CYP2C19*17, métabolisent les IPP à une vitesse accrue, ce qui peut réduire leur efficacité thérapeutique. Par conséquent, ces patients peuvent nécessiter des doses plus élevées d'IPP pour atteindre une suppression adéquate de l'acidité gastrique. Cela souligne l'importance de la pharmacogénétique dans la personnalisation des doses d'IPP, en tenant compte du phénotype métabolique pour optimiser le traitement et minimiser les risques. (5)

I.2.4. Élimination

Les IPP sont éliminés par voie urinaire et fécale. Leur demi-vie d'élimination est relativement courte, généralement entre 0,5 et 2 heures. Par exemple, l'oméprazole a une demi-vie d'environ 0,5 à 1 heure, tandis que celle du pantoprazole est de 1 à 1,9 heure. Malgré cette faible demi-vie, l'effet inhibiteur sur la pompe à protons est prolongé en raison de la liaison covalente irréversible aux enzymes cibles, nécessitant la synthèse de nouvelles pompes pour restaurer l'acidité gastrique.

I.3. Indications thérapeutiques

I.3.1. Reflux gastro-œsophagien

Le RGO se caractérise par le reflux du contenu gastrique dans l'œsophage, entraînant une irritation et des lésions de la muqueuse œsophagienne. Traditionnellement, le RGO est considéré comme une maladie due à un excès d'acide. Cependant, environ 50 % des patients ne trouvent pas de soulagement complet avec les inhibiteurs de la pompe à protons, indiquant que la pathogénie du RGO est plus complexe, impliquant des facteurs chimiques, mécaniques, psychologiques et neurologiques.

Le reflux œsophagien est composé d'acide chlorhydrique (HCl), de bile, de pepsine, de contenu alimentaire et de microbiote intestinal. Chaque composant contribue aux lésions des muqueuses de différentes manières.

I.3.1.1. L'acide chlorhydrique

L'acide chlorhydrique est un composant toxique du suc gastrique, perturbant la barrière épithéliale en augmentant la perméabilité de la muqueuse et en provoquant des dommages cellulaires. L'HCl active également des médiateurs pro-inflammatoires, tels que les interleukines, augmentant ainsi la réponse inflammatoire.

I.3.1.2. La bile

Les acides biliaires, particulièrement lorsqu'ils sont protonés, traversent les membranes cellulaires et augmentent l'absorption des ions hydrogène, provoquant des dommages cytotoxiques. Ils sont associés à des lésions progressives des muqueuses et à une augmentation du stress oxydatif.

I.3.1.3. La pepsine

La pepsine, une enzyme protéolytique, reste inactive à des pH élevés mais se réactive en présence d'acide. Elle dégrade les protéines de la muqueuse œsophagienne, aggravant les lésions cellulaires et perturbant les défenses épithéliales.

I.3.1.4. Mécanisme

L'épithélium œsophagien est particulièrement vulnérable en raison de l'absence de cellules sécrétant du mucus et de bicarbonate. Les jonctions intercellulaires dilatées permettent aux composants du reflux de pénétrer, stimulant des voies inflammatoires et augmentant la perméabilité cellulaire.

L'acide stimule les récepteurs sensoriels dans la paroi œsophagienne, transmettant des signaux de douleur via les voies afférentes vagues et spinales. Les patients atteints de RGO non érosif présentent souvent une hypersensibilité des neurones sensoriels œsophagiens au contenu du reflux.

Les troubles de la motilité œsophagienne, tels que la dysmotilité et la dysfonction du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO), ralentissent le transit œsophagien et réduisent la clairance des contenus œsophagiens, exacerbant le RGO. La faible motilité et le dysfonctionnement du SIO sont des facteurs clés dans l'inefficacité de la clairance œsophagienne.

I.3.1.5. Approches thérapeutiques

- Inhibiteurs de la Pompe à Protons

Les IPP sont le traitement de première ligne pour le RGO, en raison de leur capacité à réduire la sécrétion acide gastrique. Ils sont efficaces pour guérir les lésions œsophagiennes et soulager les symptômes chez de nombreux patients. Cependant, leur efficacité peut être limitée chez certains patients en raison de la complexité du RGO. Leur utilisation dans cette indication est limitée à 8 semaines.

- Alternatives thérapeutiques

Pour les patients ne répondant pas aux IPP, des alternatives telles que les bloqueurs acides compétitifs au potassium (PCAB) et les prokinétiques sont en développement. Ces médicaments ciblent différents aspects de la physiopathologie du RGO, offrant des options supplémentaires pour le traitement. On trouve également les antiacides locaux (Gaviscon[®], Maalox[®] et autres), et les antiH₂.

- Interventions non médicamenteuses

Les interventions chirurgicales, telles que la fundoplicature, et les approches comportementales, comme la modification de l'alimentation et du mode de vie, peuvent être bénéfiques pour certains patients. Ces stratégies visent à réduire le reflux acide et à améliorer la fonction du SIO.

En conclusion, le RGO est une affection multifactorielle nécessitant une approche thérapeutique complète. Les avancées diagnostiques et thérapeutiques doivent aller au-delà de la simple suppression acide, en ciblant la motilité, l'hypersensibilité et les composants non acides du reflux pour une gestion optimale du RGO.(7)

I.3.2. Ulcère gastrique et duodéal

L'ulcère gastro-duodéal est une affection courante caractérisée par des lésions de la muqueuse de l'estomac ou du duodénum. Il est principalement causé par un déséquilibre entre les mécanismes de défense de la muqueuse et les facteurs agressifs tels que l'acide chlorhydrique et l'enzyme pepsine. Deux facteurs principaux sont responsables : l'infection par *H. pylori* et l'utilisation prolongée des AINS. La pathophysiologie repose sur la destruction de la barrière muqueuse, exacerbée par une sécrétion acide excessive et des dommages induits par *H. pylori* ou les AINS. L'épidémiologie varie en fonction de la prévalence de ces facteurs de risque, avec une incidence plus élevée dans les populations exposées à *H. pylori* et aux AINS.

I.3.2.1. Étiologie

Les deux principales causes de l'ulcère gastro-duodéal sont *H. pylori* et les AINS. *H. pylori* colonise la muqueuse gastrique, provoquant une inflammation chronique, qui fragilise la muqueuse et favorise la formation d'ulcères. Les AINS, en inhibant la production de prostaglandines, altèrent les mécanismes de protection de la muqueuse, entraînant des lésions.

I.3.2.2. Physiopathologie

Le processus ulcératif implique un déséquilibre entre les facteurs agressifs et les mécanismes de défense de la muqueuse. L'acide chlorhydrique et la pepsine attaquent la muqueuse affaiblie, tandis que l'infection à *H. pylori* et les AINS aggravent les lésions en réduisant la production de mucus protecteur et de bicarbonate. La perturbation du flux sanguin local et la réponse inflammatoire amplifient ces effets, conduisant à la formation d'ulcères.

Les saignements ulcéreux peptiques surviennent lorsque l'ulcère érode un vaisseau sanguin sous-épithélial. La présentation clinique varie du suintement de capillaires muqueux de petit calibre à des saignements plus vifs de branches artérielles de plus grand calibre. Cliniquement, les patients se présentent avec du méléna, de l'hématochézie et/ou de l'hématémèse, une chute de l'hémoglobine et une augmentation de l'urée, car le sang est digéré en protéines et métabolisé en urée dans le foie. Le choc hypovolémique n'est pas rare, surtout en cas de présentation retardée ou d'érosion soudaine dans un vaisseau proéminent.

Les lésions muqueuses superficielles et les ulcérations peuvent également provoquer des saignements du tractus gastro-intestinal supérieur, moyen et inférieur, entraînant une carence en fer et une anémie. Les ulcérations profondes, non compliquées par des saignements, peuvent être compliquées par une perforation.

I.3.2.3. Épidémiologie

Les ulcères gastriques font partie des maladies ulcéreuses gastroduodénales, avec une prévalence à vie estimée entre 5 et 10 %, probablement sous-estimée car certains patients restent asymptomatiques. Leur prévalence augmente avec l'âge et l'utilisation prolongée des AINS. Le tabagisme double le risque de développer un ulcère gastrique. Aucune différence de prévalence n'est observée entre les hommes et les femmes. À 60 ans, environ 50 % de la population américaine est infectée par *H. pylori*. Environ 25 % des utilisateurs chroniques d'AINS développeront des ulcères gastriques. (8)

I.3.2.4. Traitement

Le traitement des ulcères gastriques vise à augmenter le pH gastrique pour favoriser la guérison de la muqueuse, ce qui peut être réalisé par l'administration d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) comme le pantoprazole. Une endoscopie (EGD) est indiquée en présence de symptômes d'alerte tels que perte de poids involontaire, saignements, âge supérieur à 50 ans, nausées et vomissements. En cas d'ulcère, des biopsies sont nécessaires pour exclure une gastrite, une infection à *H. pylori* ou un cancer. Si une infection à *H. pylori* est confirmée, un traitement antibiotique est prescrit.

L'arrêt des AINS est primordial pour les patients sous ce type de médication. Si l'ulcère saigne ou présente une classification de Forrest élevée, des techniques comme l'injection d'adrénaline ou l'application de clips peuvent être utilisées pour arrêter le saignement. Une intervention chirurgicale est envisagée si les thérapies endoscopiques sont insuffisantes ou inappropriées, notamment en cas de perforation, saignement incontrôlé, obstruction sévère ou ulcère résistant au traitement médical. (8)

I.3.3. Traitement et prévention des lésions gastro-duodénales induites par les AINS

Les AINS sont largement utilisés pour leurs effets anti-inflammatoires et analgésiques, représentant 8% des prescriptions mondiales, principalement chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Cependant, les AINS peuvent provoquer des symptômes du tractus gastro-intestinal supérieur, des maladies ulcéreuses peptiques et des entéropathies de l'intestin grêle. Ces lésions iatrogènes peuvent être compliquées par des saignements gastro-intestinaux et des perforations. Cette partie va s'intéresser aux complications gastro-intestinales des AINS, leur présentation, les facteurs de risque et les stratégies pour limiter leur occurrence.

I.3.3.1. Complications gastro-intestinales des AINS et leur présentation

Les AINS sont la deuxième cause de l'ulcération peptique du tractus gastro-intestinal supérieur après l'infection à *H. pylori*. Ils provoquent des lésions des muqueuses en inhibant la cyclo-oxygénase (COX)-1, ce qui réduit les prostaglandines mucosales cytoprotectrices et la sécrétion de mucus de la barrière protectrice dans l'estomac et l'intestin grêle. Un tiers des patients consommant des AINS développent des symptômes de dyspepsie, tels que l'inconfort épigastrique, les ballonnements, les nausées postprandiales, la satiété précoce et les éructations, ainsi que le RGO (pyrosis et régurgitation). Cependant, ces symptômes ne sont pas prédictifs des lésions muqueuses, avec 20 % des patients symptomatiques ayant une endoscopie oeso-gastro-duodénale (OGD) normale. Néanmoins, jusqu'à 70 % des patients sous AINS à long terme présentent des anomalies endoscopiques, telles que des érosions muqueuses, des ulcérations et des hémorragies sous-épithéliales, bien que seulement 10 %

se plaignent de symptômes dyspeptiques. Les complications graves des ulcères peptiques, comme les saignements et les perforations, peuvent survenir sans symptômes précurseurs.

Les ulcères peptiques perforés dus aux AINS surviennent plus fréquemment dans l'estomac que dans le duodénum et sont associés à des doses d'AINS plus élevées que recommandé. L'inflammation chronique secondaire à l'utilisation des AINS peut rarement entraîner une obstruction de l'intestin grêle due à la formation de diaphragmes, qui sont des segments fibro-sténotiques courts et non facilement visibles à la tomодensitométrie. Ces diaphragmes, classiquement décrits avec les AINS, peuvent également provoquer des sténoses plus longues, indistinguables de celles dues à la maladie de Crohn. Les patients présentent souvent des douleurs abdominales crampes intermittentes et une anorexie sur une période prolongée, avec des antécédents d'utilisation d'AINS. (7)

I.3.3.2. Facteurs de risque de saignement et de perforation liés aux AINS

Les facteurs de risque de saignement secondaire à l'ulcération peptique induite par les AINS incluent l'âge ≥ 65 ans, les antécédents d'ulcères peptiques (complicés ou non), la thérapie concomitante avec des agents antiplaquettaires, des anticoagulants, des corticostéroïdes et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), ainsi que les infections à *H. pylori*. Le risque relatif (RR) de saignement gastro-intestinal supérieur ou de perforation dépend du type d'AINS. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 sont moins toxiques pour le tractus gastro-intestinal (RR 1,9) que les AINS non sélectifs, avec l'ibuprofène généralement plus sûr (RR 2,7) et des médicaments comme le diclofénac (RR 4,0) ou le naproxène (RR 5,6) étant plus nocifs. (7)

I.3.3.3. Gestion et prévention des complications des AINS

Il est recommandé limiter la durée d'utilisation des AINS lorsque cela est possible. Une endoscopie OGD est justifiée chez les patients prenant des AINS et présentant une dyspepsie après l'âge de 55 ans, ou chez les patients plus jeunes avec des symptômes d'alarme concomitants (dysphagie ou perte de poids), pour exclure une malignité œsophagogastrique. Chez les patients nécessitant un traitement à long terme par AINS, les complications peuvent être prévenues par la co-administration d'un IPP et/ou le changement vers un inhibiteur sélectif de la COX-2.

I.3.3.4. AINS et l'intestin grêle

Les lésions de la muqueuse de l'intestin grêle, telles que les érosions, les ulcérations et les hémorragies muqueuses, sont observées chez jusqu'à 70 % des patients consommant des AINS et subissant une endoscopie par capsule vidéo. Ces lésions peuvent entraîner des saignements occultes de l'intestin grêle et sont suspectées d'être la cause chez 10 à 15 % des patients souffrant d'anémie ferriprive. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 semblent causer moins de lésions de la muqueuse de l'intestin grêle que les AINS non sélectifs. Cependant, en raison de la dysbiose intestinale, la combinaison d'IPP et d'agents sélectifs de la COX-2 a un effet néfaste sur l'intestin grêle, augmentant la fréquence et la gravité des ulcérations. (9)

La monothérapie par inhibiteur sélectif de la COX-2 est une alternative à la combinaison d'AINS non sélectifs et d'IPP pour protéger le tractus gastro-intestinal supérieur contre les ulcères peptiques et les saignements. Elle est recommandée chez les patients à haut risque d'événements cardiovasculaires et en combinaison avec des IPP chez les patients ayant des antécédents de maladie ulcéreuse gastroduodénale compliquée. La monothérapie par

inhibiteur de la COX-2 peut être plus appropriée en cas d'anémie ferriprive inexpliquée en raison du risque de lésions muqueuses de l'intestin grêle avec les AINS et les IPP. L'utilisation chronique et concomitante des AINS et des IPP augmente le risque de colite microscopique. (9)

I.3.4. Syndrome de Zollinger-Ellison

Le syndrome de Zollinger-Ellison (ZES) est un ensemble de symptômes incluant une maladie ulcéreuse peptique sévère, un reflux gastro-œsophagien et une diarrhée chronique, causés par un gastrinome, une tumeur sécrétant de la gastrine dans le duodénum ou le pancréas. Ce syndrome peut affecter la qualité de vie des patients et augmenter la mortalité s'il n'est pas diagnostiqué et traité à temps.

I.3.4.1. Étiologie

Le ZES est causé par une tumeur neuroendocrine ectopique sécrétant de la gastrine qui stimule les cellules sécrétant de l'acide dans l'estomac, entraînant une ulcération de la muqueuse gastro-intestinale. (10)

I.3.4.2. Épidémiologie

Le ZES est rare, représentant 0,1 % à 1 % des cas de maladie ulcéreuse peptique. Environ 25 % à 30 % des patients atteints de ZES ont une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (MEN1), un groupe de tumeurs des cellules hypophysaires, parathyroïdiennes et des îlots pancréatiques.

I.3.4.3. Physiopathologie

Les symptômes courants, incluant douleurs abdominales, diarrhée et brûlures d'estomac, sont causés par une sécrétion excessive de gastrine par le gastrinome. La gastrine stimule la sécrétion d'acide gastrique, conduisant à des ulcères gastro-intestinaux sévères.

Le symptôme le plus courant du ZES est la douleur abdominale, suivie de la diarrhée et des brûlures d'estomac. Les patients peuvent présenter une perte de poids et une diarrhée chronique en raison de l'hyperacidité. Les tests pour *H. pylori* sont généralement négatifs et les patients sous IPP peuvent continuer à présenter des symptômes.

Le diagnostic du ZES implique des tests de laboratoire, incluant la mesure du taux de gastrine à jeun. Un niveau supérieur à 1000 pg/ml est diagnostique. Le test de stimulation à la sécrétine est utilisé pour confirmer le diagnostic. Les études d'imagerie, telles que la TDM, l'IRM et la scintigraphie aux récepteurs de la somatostatine (SRS), sont utilisées pour localiser le gastrinome et évaluer les métastases.

Environ 60 % à 90 % des gastrinomes sont malins avec métastases aux ganglions lymphatiques, au foie ou à d'autres organes. Les métastases hépatiques réduisent significativement la survie à long terme, tandis que l'absence de métastases hépatiques est associée à une meilleure survie.

Les complications de la sécrétion acide comprennent les saignements et les perforations gastro-intestinales. Les complications graves incluent la mort due à la chirurgie pour enlever le gastrinome ou d'autres cancers associés au MEN1. (10)

I.3.4.4. Traitements

Avant l'introduction des IPP, la gastrectomie totale était la seule option pour traiter le ZES. Actuellement, les IPP, comme l'oméprazole et le pantoprazole, sont utilisés pour contrôler la sécrétion acide. La chirurgie est envisagée pour les tumeurs de plus de 2 cm ou les métastases. Les options non chirurgicales incluent la chimiothérapie et les analogues de la somatostatine.

I.3.5. Éradication de *Helicobacter. pylori* (en association avec des antibiotiques)

H. pylori est une bactérie Gram-négative en forme de spirale, dotée d'une grande motilité. Elle colonise la muqueuse gastrique et est responsable de nombreuses affections gastro-intestinales, notamment la gastrite chronique, les ulcères peptiques, le cancer gastrique, et les lymphomes du tissu lymphoïde associé à la muqueuse.

I.3.5.1. Étiologie

L'infection à *H. pylori* se transmet principalement par les voies fécale-orale, orale-orale ou gastro-orale, souvent pendant l'enfance. Elle est étroitement liée à de mauvaises conditions d'hygiène et à des environnements de vie surpeuplés

I.3.5.2. Épidémiologie

Près de la moitié de la population mondiale est infectée par *H. pylori*, avec des taux plus élevés dans les zones à faible niveau socio-économique, comme l'Amérique du Sud, l'Afrique subsaharienne, et le Moyen-Orient. Cependant, beaucoup d'infections passent inaperçues car elles sont souvent asymptomatiques.

I.3.5.3. Physiopathologie

H. pylori survit dans l'environnement acide de l'estomac grâce à la production d'enzymes comme l'uréase, qui neutralisent l'acidité gastrique locale. L'infection entraîne une inflammation chronique de la muqueuse gastrique, ce qui peut évoluer vers des maladies plus graves comme les ulcères ou le cancer gastrique.

I.3.5.4. Traitement

Le traitement de l'infection à *H. pylori* dispose de 3 lignes de traitement. En première intention on retrouve une prescription d'un IPP avec de l'amoxicilline et de la clarithromycine. En seconde intention, on remplace simplement la clarithromycine par de la levofloxacin. Le Pylera[®] est un médicament de 3^e intention, Il associe trois principes actifs : le bismuth sous-citrate, un agent gastroprotecteur avec une action antimicrobienne ; la tétracycline, un antibiotique appartenant à la classe des tétracyclines qui inhibe la synthèse protéique des bactéries ; et le métronidazole, un antibiotique de la classe des nitroimidazoles, efficace contre les bactéries anaérobies et certains parasites. Pylera est généralement prescrit avec un inhibiteur de la pompe à protons pour réduire l'acidité gastrique et renforcer l'efficacité du traitement.

II. Effets indésirables à long terme, interactions médicamenteuses et recommandations

II.1. Effets indésirables à long terme des IPP

II.1.1. Troubles gastro-intestinaux

II.1.1.1. *Clostridioides difficile*

L'infection par *C. difficile* (CD) est une complication nosocomiale majeure, en particulier dans les établissements de soins de longue durée. Ces infections sont non seulement de plus en plus fréquentes, mais également de plus en plus graves, avec des taux de morbidité et de mortalité élevés, principalement chez les populations vulnérables. Les coûts associés à la prise en charge de l'infection à *C. difficile* (ICD) sont considérables, particulièrement aux États-Unis, où ils varient entre 1,2 et 4,7 milliards de dollars par an. (11) L'augmentation de l'incidence de l'ICD au cours des deux dernières décennies a suscité un intérêt accru pour l'identification des facteurs de risque modifiables associés à cette infection. Parmi les nombreux facteurs de risque identifiés, nous pouvons citer l'utilisation des IPP.

Trifan *et al.* ont mené une revue systématique et une méta-analyse visant à évaluer de manière rigoureuse l'association entre l'utilisation des IPP et le risque d'ICD. (11) Cette analyse, qui constitue l'une des plus vastes études de ce type à ce jour, a intégré 56 études observationnelles, incluant à la fois des études cas-témoins et des études de cohortes, représentant un total de 356 683 patients. Les résultats ont révélé un risque significativement accru de ICD chez les utilisateurs d'IPP par rapport aux non-utilisateurs, avec un odds ratio (OR) combiné de 1,99 (IC_{95%} : 1,73-2,30). Ces remarques ont persisté dans diverses sous-analyses, y compris celles stratifiées par type d'étude (cas-témoins ou cohortes), par ajustement ou non des variables confondantes, et par cadre (hospitalier ou communautaire).

Les mécanismes physiopathologiques par lesquels les IPP pourraient augmenter le risque d'ICD sont multiples et impliquent principalement l'altération de la barrière gastrique, qui joue un rôle crucial dans la prévention de la colonisation intestinale par des pathogènes. La suppression de l'acidité gastrique par les IPP peut favoriser la survie des spores de *C. difficile* ingérées, qui peuvent ensuite germer en formes végétatives dans l'intestin. Ces formes végétatives sont responsables de la production de toxines, principalement les toxines A et B, qui causent des dommages significatifs à la muqueuse intestinale, entraînant une réponse inflammatoire intense, des diarrhées sévères, et dans les cas les plus graves, une colite pseudomembraneuse et une sévère déshydratation.

En outre, les IPP pourraient contribuer à une dysbiose intestinale, un état où l'équilibre normal du microbiote intestinal est perturbé, ce qui peut faciliter la colonisation par *C. difficile*. De plus, les IPP ont également été impliqués dans la modulation de la réponse immunitaire innée, notamment en inhibant la fonction des macrophages et des neutrophiles, qui jouent un rôle clé dans la défense contre les infections bactériennes.

La méta-analyse met également en évidence une hétérogénéité parmi les études : variations dans les populations étudiées, définitions des cas, et méthodes de diagnostic de la ICD. Malgré cette hétérogénéité, l'association entre les IPP et le risque de ICD reste robuste. Cependant, il est important de noter que toutes les études incluses étaient observationnelles, ce qui limite la capacité de ces analyses à établir une relation causale directe. La possibilité

de biais de publication, bien que partiellement contrôlée dans cette méta-analyse, ajoute une couche supplémentaire de complexité à l'interprétation des résultats.

Ces résultats soulèvent des questions importantes concernant la prescription systématique des IPP, en particulier dans des contextes où le risque de ICD est déjà élevé, comme chez les patients hospitalisés sous antibiothérapie. Bien que les IPP soient largement perçus comme des médicaments sûrs, leur utilisation excessive, souvent sans indication clinique appropriée, pourrait contribuer à une augmentation évitable des cas de ICD.

Des études prospectives de haute qualité sont nécessaires pour approfondir notre compréhension de cette relation et pour guider les recommandations cliniques futures. En attendant, la prudence s'impose dans l'utilisation des IPP, particulièrement chez les patients présentant des facteurs de risque de ICD.

II.1.1.2. Risques intestinaux

L'efficacité des IPP dans la suppression de l'acide gastrique, bien qu'indiscutable, a soulevé des préoccupations concernant leurs effets secondaires à long terme, notamment le risque de colonisation bactérienne dans l'intestin grêle (SIBO *Small Intestinal Bacterial Overgrowth*). L'acidité gastrique joue un rôle crucial dans la prévention de la colonisation bactérienne de l'estomac et de l'intestin grêle. Ainsi, la suppression prolongée de l'acidité gastrique par les IPP peut favoriser la prolifération bactérienne, contribuant potentiellement au développement du SIBO, qui se manifeste par des symptômes cliniques tels que ballonnements, douleurs abdominales, diarrhée, malabsorption des nutriments et perte de poids.

Su *et al.* ont mené une méta-analyse rigoureuse pour explorer l'association entre l'utilisation des IPP et le risque accru de SIBO, en tenant compte des résultats divergents rapportés par des études antérieures. (12) Cette méta-analyse a intégré 19 études observationnelles, regroupant un total de 7 055 participants, dont 2 175 cas de SIBO confirmés. Les études incluses comprenaient à la fois des études de cas-témoins et de cohortes, sélectionnées pour leur pertinence et leur qualité méthodologique, évaluée à l'aide de l'échelle de Newcastle-Ottawa.

Les résultats de l'analyse groupée montrent une association statistiquement significative entre l'utilisation des IPP et un risque accru de SIBO, avec un odds ratio de 1,71, indiquant une augmentation modérée mais non négligeable du risque chez les utilisateurs d'IPP. Cette association a été particulièrement marquée dans les études ayant utilisé des méthodes diagnostiques fiables telles que les cultures d'aspirations de l'intestin grêle et les tests respiratoires à l'hydrogène (GHBT). Néanmoins, une hétérogénéité notable a été observée entre les études, suggérant que des facteurs tels que la qualité des études, les méthodes diagnostiques utilisées et les populations étudiées pourraient influencer les résultats. Lorsque l'analyse a été limitée aux études de haute qualité, l'association entre les IPP et le risque de SIBO, bien que toujours présente, était légèrement moins prononcée.

L'association observée entre l'utilisation des IPP et le SIBO est cohérente avec les mécanismes physiopathologiques supposés, selon lesquels la réduction de l'acidité gastrique favoriserait la prolifération bactérienne dans l'intestin grêle. Cette situation peut être exacerbée par la diminution de la diversité microbienne due à une utilisation prolongée des IPP, un facteur qui a été largement documenté comme contribuant à la dysbiose intestinale.

Bien que cette méta-analyse apporte un éclairage important sur les risques associés à l'utilisation des IPP, elle souligne également les limites inhérentes aux études

observationnelles, notamment l'impossibilité d'établir une relation de cause à effet directe. Les auteurs appellent à la réalisation d'études prospectives plus robustes pour confirmer ces résultats et fournir des indications plus précises sur l'utilisation sécurisée des IPP.

Ainsi, cette méta-analyse souligne non seulement l'importance de l'évaluation des risques lors de la prescription des IPP, mais aussi la nécessité d'une surveillance accrue des patients sous traitement prolongé par IPP pour détecter et gérer les complications potentielles telles que le SIBO. L'intégration de ces considérations dans la pratique clinique pourrait contribuer à améliorer les résultats pour les patients tout en réduisant les risques associés à l'utilisation inappropriée ou excessive de ces médicaments. (12)

II.1.2. Effets sur le microbiote et le système immunitaire

L'exposition prolongée aux IPP a été associée à des altérations significatives du microbiote intestinal, un facteur clé dans la santé digestive et l'immunité globale. Deux études majeures ont examiné l'impact des IPP sur le microbiote, révélant des changements profonds dans la composition bactérienne intestinale chez les utilisateurs de ces médicaments.

L'étude de Imhann *et al.* a analysé le microbiote intestinal de 1 815 participants répartis en trois cohortes distinctes, dont 211 utilisaient des IPP (13). Cette étude a révélé que l'utilisation des IPP était associée à une diminution significative de la diversité microbienne intestinale, mesurée par l'indice de diversité de Shannon. Plus de 20 % des taxons bactériens identifiés dans l'étude présentaient des altérations significatives chez les utilisateurs d'IPP. Les résultats montrent une surreprésentation de bactéries orales dans le microbiote intestinal des utilisateurs d'IPP, telles que *Rothia* et *Streptococcus*, ainsi qu'une augmentation des bactéries potentiellement pathogènes comme *Escherichia coli*. Ces changements sont en ligne avec une augmentation du risque d'infections entériques, notamment à *C. difficile* (OR = 1,65, IC_{95%} : 1,42-1,92), qui a été documentée dans de nombreuses études précédentes.

Les mécanismes physiopathologiques derrière ces altérations incluent principalement la suppression de l'acidité gastrique, qui perturbe la barrière acide naturelle de l'estomac, permettant à un plus grand nombre de bactéries orales et pathogènes de survivre et de coloniser l'intestin. Cette prolifération altère l'équilibre normal du microbiote, favorisant des conditions propices aux infections et aux inflammations intestinales chroniques. (13)

Enfin, l'étude de Freedberg *et al.*, portant sur 1 762 patients dont 514 utilisateurs d'IPP, a mis en évidence une augmentation de bactéries du genre *Veillonella* et une réduction des bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte, tels que *Faecalibacterium prausnitzii* (14). Ces altérations sont associées à une augmentation de l'inflammation intestinale et à une susceptibilité accrue aux infections. Le risque d'infection à *C. difficile* chez les utilisateurs d'IPP dans cette étude a été estimé à un RR de 1,70 (IC_{95%} : 1,39-2,08), confirmant les observations des autres études.

Les mécanismes sous-jacents à ces changements incluent la suppression de la production d'acides gras à chaîne courte, qui jouent un rôle clé dans la régulation de l'inflammation intestinale et la maintenance de la barrière intestinale. En réduisant les populations de bactéries bénéfiques productrices de ces acides gras, les IPP perturbent l'homéostasie intestinale, créant un environnement favorable aux inflammations chroniques et aux infections pathogènes. (14)

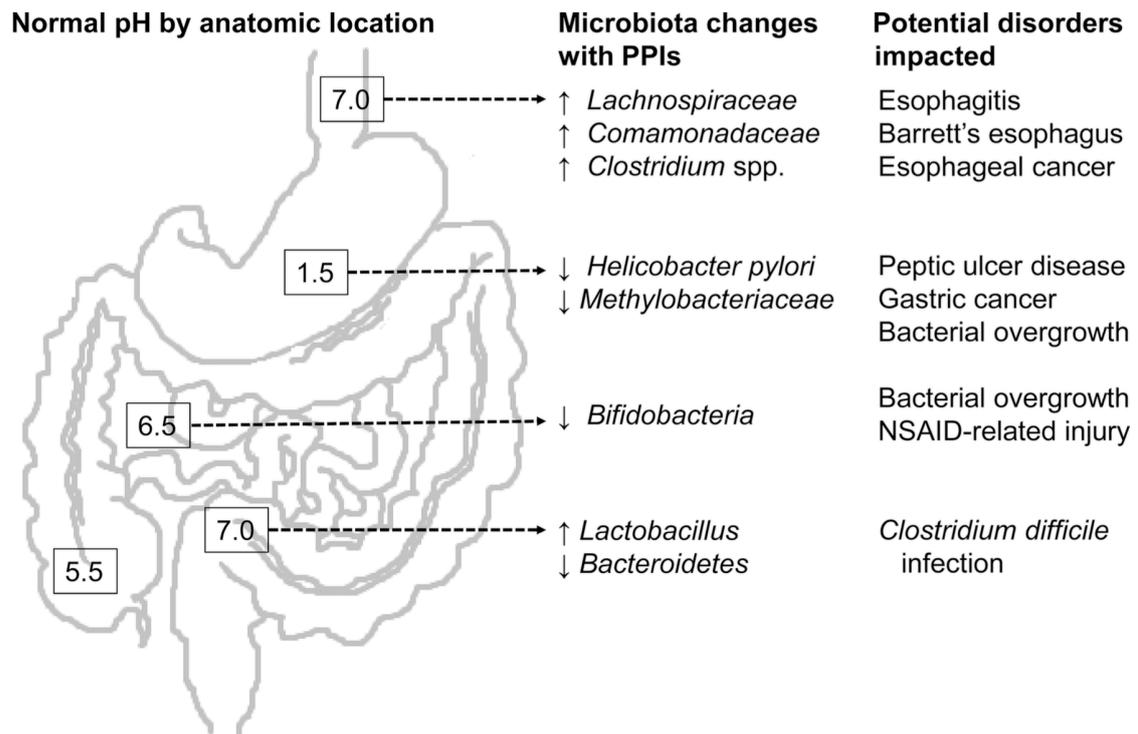


Figure 4 : Impact des IPP sur le pH par zone anatomique du tractus digestif, des changements de microbiotes et des potentiels impacts (12)

Ces études démontrent que l'utilisation des IPP a un impact profond et souvent délétère sur le microbiote intestinal, augmentant le risque d'infections intestinales graves et de maladies inflammatoires chroniques.

II.1.3. Carence en électrolytiques et en vitamines

II.1.3.1. Hypomagnésémie

L'étude Gommers *et al.* explore les mécanismes de l'hypomagnésémie induite par les IPP. Cette étude examine comment l'utilisation prolongée des IPP peut perturber l'absorption intestinale du magnésium, en mettant l'accent sur les voies d'absorption dans l'intestin grêle et le côlon. L'étude montre que les IPP augmentent le pH luminal, ce qui réduit la solubilité du magnésium et, par conséquent, son absorption. L'étude inclut une analyse des données cliniques et expérimentales montrant que l'usage prolongé des IPP (plus de six mois) est associé à une hypomagnésémie avec un odds ratio de 2,99 (IC 95 % : 1,73-5,15). Les résultats soulignent la nécessité d'une surveillance régulière du magnésium sérique chez les utilisateurs de longue durée de ces médicaments. (15)

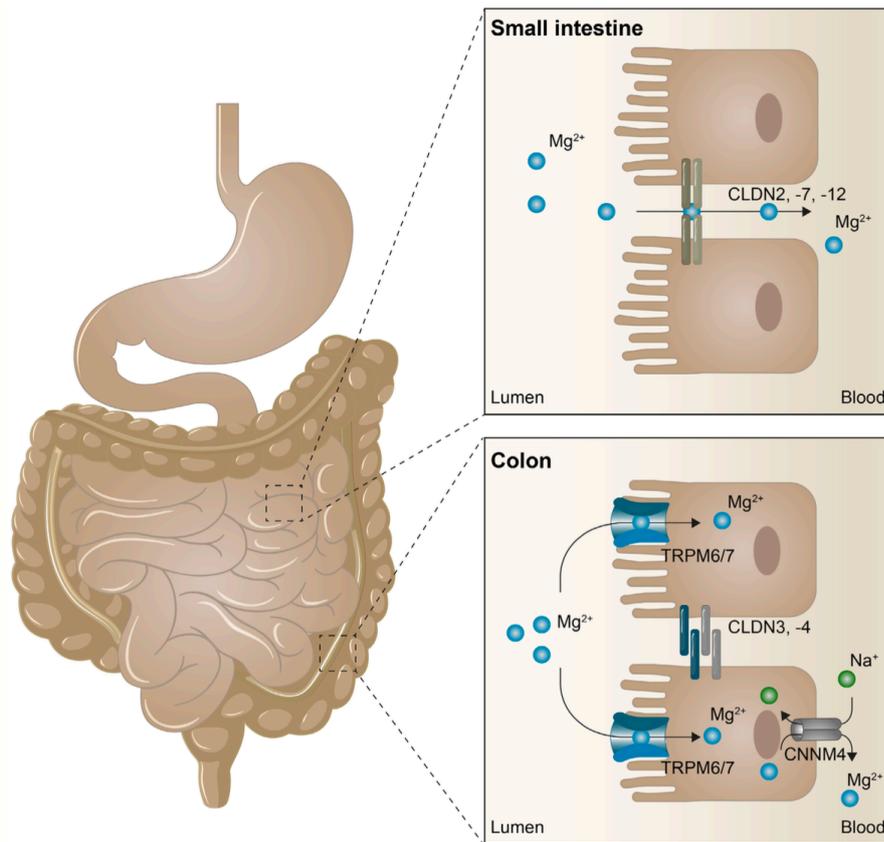


Figure 5 : Absorption physiologique du magnésium (15)

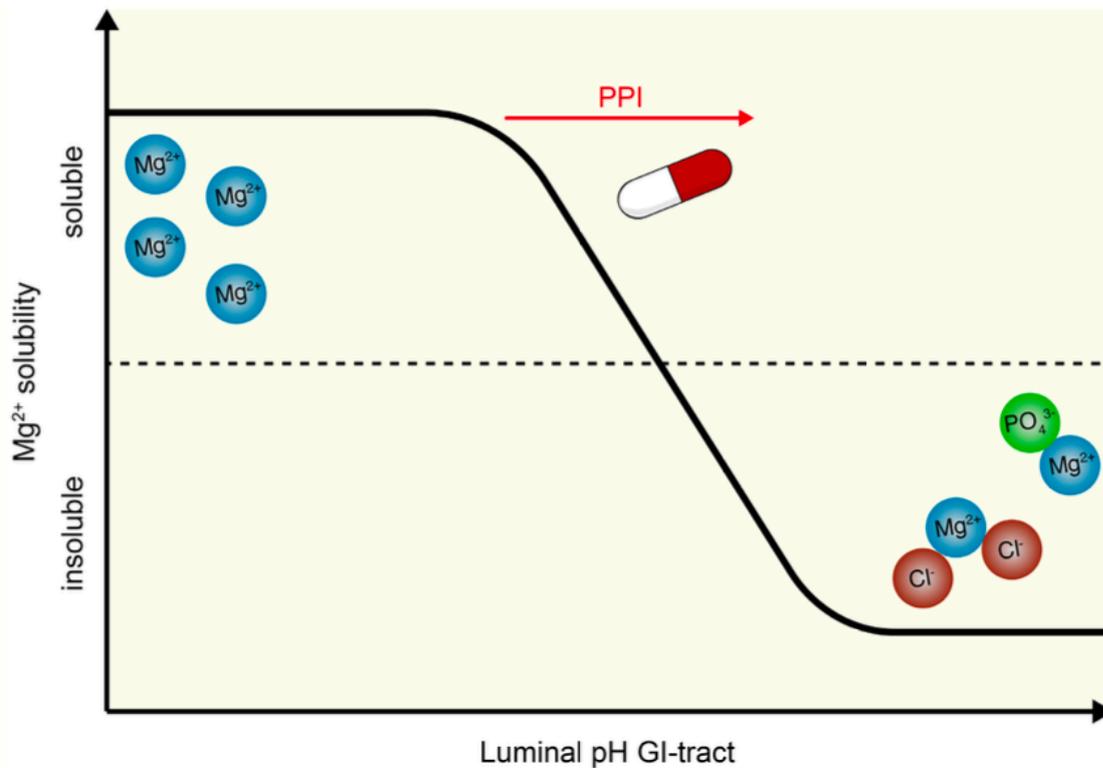


Figure 6 : Effet des IPP sur l'absorption du magnésium (15)

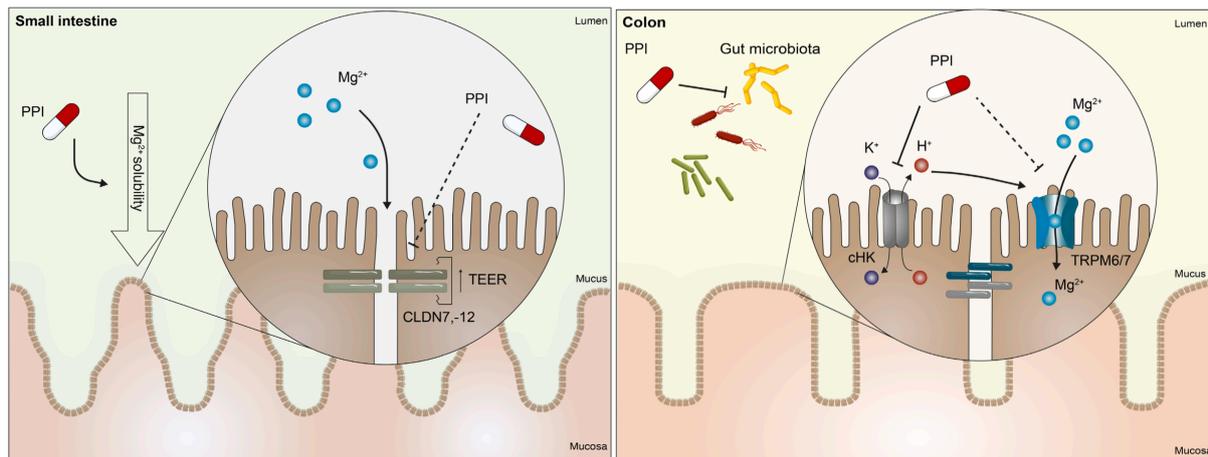


Figure 7 : Effet des IPP sur l'absorption intestinale du magnésium dans l'intestin et le colon (15)

Srinutta *et al.* ont réalisé une méta-analyse de 16 études observationnelles, incluant un total de 131 507 patients. Parmi ces patients, 19,4 % des utilisateurs d'IPP présentaient une hypomagnésémie, contre 13,5 % chez les non-utilisateurs. L'étude calcule un OR ajusté de 1,71 (IC 95 % : 1,33-2,19) pour l'hypomagnésémie associée aux IPP, montrant une association significative entre l'utilisation des IPP et la diminution des niveaux de magnésium sérique. De plus, l'étude met en évidence que l'utilisation de doses élevées d'IPP augmente encore ce risque (OR ajusté de 2,13, IC 95 % : 1,26-3,59), suggérant une relation dose-dépendante. (16)

La revue systématique de Hess *et al.* explore l'incidence de l'hypomagnésémie induite par les IPP à travers 36 cas rapportés (17). L'analyse des données révèle que l'hypomagnésémie induite par les IPP est un effet de classe qui survient généralement après une médiane de 5,5 ans d'utilisation des IPP, mais les cas documentés varient de 14 jours à 13 ans. L'étude a mis en évidence que l'arrêt des IPP entraîne une récupération rapide des niveaux de magnésium sérique en 4 jours, tandis que la réintroduction des IPP entraîne une rechute rapide de l'hypomagnésémie. Le risque associé aux IPP est clairement démontré par ces cas, bien que l'étude n'ait pas identifié de profil de risque spécifique parmi les patients affectés. Cette revue souligne également l'importance d'une vigilance clinique accrue, car les symptômes sévères de la déplétion en magnésium, tels que la tétanie, les convulsions, et les arythmies cardiaques, ont été fréquemment observés chez ces patients.

De plus, les IPP peuvent réduire l'expression de protéines telles que les claudines, qui sont impliquées dans le transport paracellulaire du magnésium dans l'intestin. Ces mécanismes combinés entraînent une réduction significative des niveaux sériques de magnésium chez les utilisateurs d'IPP, surtout lorsque l'utilisation de ces médicaments est prolongée ou à des doses élevées. (17)

L'hypomagnésémie a de nombreuses conséquences cliniques, affectant divers systèmes corporels. Le magnésium joue un rôle crucial dans la fonction rénale, notamment dans la régulation de l'équilibre électrolytique et la protection contre les effets toxiques des ions calcium et potassium dans les cellules tubulaires rénales. Elle peut également provoquer des symptômes neuromusculaires tels que des spasmes musculaires, des tremblements et des convulsions. Sur le plan cardiovasculaire, elle est associée à un risque accru d'arythmies cardiaques, y compris les torsades de pointes, ainsi qu'à une hypertension artérielle. Elle peut également aggraver la résistance à l'insuline, augmentant ainsi le risque de diabète de type 2. En outre, elle contribue à l'ostéoporose en diminuant la densité minérale osseuse, ce qui

accroît le risque de fractures. Enfin, l'hypomagnésémie peut perturber l'homéostasie du calcium et du potassium, exacerbant les déséquilibres électrolytiques déjà présents chez certains patients, ce qui peut entraîner de graves complications cliniques.

II.1.3.2. Hypocalcémie

L'absorption du calcium, un minéral essentiel pour le maintien de la densité osseuse, est fortement influencée par l'acidité gastrique. L'acidité est cruciale pour solubiliser les sels de calcium, tels que le carbonate de calcium, et un environnement gastrique moins acide, comme celui induit par les IPP, réduit leur solubilité et, par conséquent, leur absorption intestinale. Cette malabsorption peut à long terme conduire à une réduction de la densité minérale osseuse et à un risque accru de fractures ostéoporotiques.

Losurdo *et al.* n'ont pas observé de différences significatives dans les niveaux sériques de calcium entre les utilisateurs d'IPP et les contrôles(18). Toutefois, une diminution des niveaux de phosphate a été notée chez les utilisateurs d'IPP, suggérant un impact potentiel sur le métabolisme du calcium, car le phosphate joue un rôle clé dans la minéralisation osseuse. Par ailleurs, Heidelbaugh rapporte que les IPP peuvent inhiber les pompes à protons des ostéoclastes, réduisant ainsi la résorption osseuse(19). Cette inhibition est préoccupante car elle peut exacerber la perte osseuse au fil du temps, surtout chez les patients déjà à risque de déminéralisation osseuse, tels que les femmes ménopausées et les personnes âgées.

II.1.3.3. Hypovitaminose D

Bien que la vitamine D ne soit pas directement affectée par l'acidité gastrique, son métabolisme est compromis par l'hypomagnésémie, une complication fréquemment associée à l'utilisation des IPP, comme détaillé précédemment. Le magnésium est un cofacteur essentiel pour les enzymes impliquées dans la conversion de la vitamine D en ses formes actives, notamment le 25-hydroxyvitamine D (calcifédiol) dans le foie et la 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol) dans les reins. Ainsi, une carence en magnésium, induite par les IPP, peut perturber cette conversion, entraînant une carence fonctionnelle en vitamine D même lorsque les niveaux sériques de vitamine D semblent adéquats.

Losurdo *et al.* ont rapporté que 100 % des utilisateurs chroniques de pantoprazole présentaient une carence en vitamine D, avec des niveaux plus bas par rapport aux contrôles ($15,5 \pm 6,8$ ng/mL contre $36,6 \pm 21,2$ ng/mL). Ces résultats suggèrent que la réduction de l'absorption du calcium et les altérations du métabolisme de la vitamine D sont intimement liées, exacerbant ainsi le risque d'ostéomalacie et d'ostéoporose. L'analyse de Heidelbaugh corrobore cette observation en soulignant que la carence en vitamine D, aggravée par l'utilisation des IPP, peut augmenter de manière significative le risque de fractures chez les patients à risque, en particulier ceux ayant déjà une faible densité osseuse. (18) (19)

Tableau 2 : Analyse multivariés des facteurs associés à une carence en vitamine D (16)

	OR	95% CI	p Value
Calcium	0.012	0-∞	0.971
Magnesium	0.021	0-∞	0.967
Phosphate	2577	0.314-639	0.999
Age	0.154	0-∞	0.960
Sex	254.21	0.236-36685	0.964
Hypertension	815.33	0-∞	1
Diabetes	0.031	0-∞	0.981

II.1.3.4. Hypovitaminoses B12

La vitamine B12, ou cobalamine, est un nutriment essentiel dont l'absorption repose sur un processus multi-étapes nécessitant une acidité gastrique adéquate. Les IPP, en inhibant la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales de l'estomac, perturbent la dissociation de la vitamine B12 des protéines alimentaires, une étape critique facilitée par l'acidité gastrique. Cette inhibition perturbe également la liaison de la vitamine B12 au facteur intrinsèque, une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales et nécessaire pour son absorption efficace dans l'iléon terminal.

L'étude de Losurdo *et al.* qui a inclus 66 sujets, a démontré que l'utilisation prolongée de pantoprazole était associée à une diminution significative de l'absorption de la vitamine B12. Bien que les niveaux sériques de B12 ne diffèrent pas de manière significative entre les utilisateurs d'IPP et le groupe contrôle (441,2 ± 195,5 pg/mL contre 419,4 ± 227,3 pg/mL), les patients sous IPP pendant plus de trois ans ont montré des signes de carence, suggérant une association dose-dépendante et temporelle. De plus, l'étude de Heidelbaugh a révélé un risque relatif de 4,46 (IC 95 % : 1,49-13,3) de carence en vitamine B12 chez les utilisateurs chroniques d'IPP, particulièrement chez les personnes âgées et les patients malnutris, soulignant ainsi la gravité du risque accru après une utilisation supérieure à 12 mois. (19)(18)

II.1.3.4.1. Conséquences cliniques des différentes carences

Les carences en vitamines B12, D et en calcium, induites par l'utilisation prolongée des IPP, présentent des risques cliniques significatifs. La carence en vitamine B12 peut entraîner une anémie mégaloblastique, des neuropathies périphériques, et des troubles neuropsychiatriques tels que la dépression, les troubles cognitifs et la démence. Ces manifestations sont particulièrement préoccupantes chez les personnes âgées, qui sont plus susceptibles de développer ces carences en raison de la réduction de l'acidité gastrique liée à l'âge et à l'utilisation chronique des IPP.

Sur le plan osseux, la réduction de l'absorption du calcium, exacerbée par une carence en vitamine D, compromet gravement la densité minérale osseuse, augmentant le risque de fractures, notamment des fractures de la hanche, qui sont souvent associées à une morbidité et une mortalité accrue chez les personnes âgées. L'hypomagnésémie, en perturbant l'activation de la vitamine D, peut aggraver ces risques, entraînant des complications neuromusculaires telles que des spasmes musculaires, des convulsions, et des arythmies cardiaques, augmentant ainsi le risque de mortalité.

Ces éléments soulignent la nécessité d'une évaluation rigoureuse des risques et des bénéfices de l'utilisation prolongée des IPP, notamment chez les patients présentant des facteurs de risque préexistants pour ces carences. Une surveillance régulière des niveaux de magnésium,

de calcium, et de vitamines B12 et D est donc recommandée pour les patients sous traitement prolongé par IPP, afin de prévenir les complications graves associées à ces carences nutritionnelles.

II.1.4. Troubles osseux

L'utilisation prolongée des IPP a suscité des inquiétudes quant à leurs effets indésirables à long terme, notamment en ce qui concerne les risques osseux tels que les fractures. Deux méta-analyses majeures ont exploré cette association et ont contribué à clarifier la relation entre l'utilisation des IPP et le risque accru de fractures.

Dans la méta-analyse menée par Yu *et al.*, qui a examiné 11 études internationales portant sur 1 084 560 participants, il a été démontré que l'utilisation des IPP était associée à une augmentation modeste mais significative du risque de fractures de la hanche, de la colonne vertébrale et d'autres sites, (20). Les résultats ont révélé un risque relatif (RR) de 1,30 pour les fractures de la hanche (IC_{95%} : 1,19-1,43), de 1,56 pour les fractures vertébrales (IC_{95%} : 1,31-1,85) et de 1,16 pour les fractures survenant à n'importe quel site (IC_{95%} : 1,04-1,30). Ces résultats ont été obtenus à partir d'études observationnelles comprenant à la fois des études cas-témoins et des études de cohortes, principalement axées sur les adultes plus âgés, une population particulièrement vulnérable aux fractures ostéoporotiques.

L'analyse a montré que l'association entre l'utilisation des IPP et le risque de fractures persistait indépendamment de la durée de l'utilisation, qu'elle soit inférieure ou supérieure à un an. Cependant, il a été noté que la relation entre la durée et le risque de fracture n'était pas linéaire, certaines études ne trouvant pas de tendance cohérente avec l'augmentation de la durée de l'exposition aux IPP. Cette absence de relation claire entre la durée d'utilisation des IPP et le risque de fracture pourrait indiquer que d'autres facteurs, tels que les doses cumulatives ou les caractéristiques individuelles des patients, jouent un rôle important.

Les mécanismes par lesquels les IPP augmentent le risque de fractures sont complexes et impliquent plusieurs voies physiopathologiques. L'une des hypothèses principales est que la suppression de l'acidité gastrique par les IPP entraîne une diminution de l'absorption du calcium dans l'intestin. Le calcium, essentiel pour le maintien de la densité minérale osseuse, nécessite un environnement acide pour être bien absorbé. Ainsi, la réduction de l'acidité gastrique induite par les IPP pourrait compromettre cette absorption, diminuant la disponibilité du calcium pour la formation osseuse et augmentant ainsi la fragilité des os. En outre, il a été suggéré que les IPP pourraient avoir un effet direct sur le métabolisme osseux en inhibant l'activité des ostéoclastes, les cellules responsables de la résorption osseuse. Cette inhibition pourrait perturber le remodelage osseux normal, conduisant à une altération de la qualité osseuse et à un risque accru de fractures. Bien que cette hypothèse soit soutenue par des études *in vitro*, les résultats cliniques restent partagés. (20)

Les IPP sont également associés à des altérations des niveaux de magnésium et de vitamine B12, deux éléments clés dans le maintien de la santé osseuse. L'hypomagnésémie, résultant de l'utilisation prolongée des IPP, peut perturber l'homéostasie du calcium, tandis que la carence en vitamine B12 pourrait augmenter les niveaux d'homocystéine, un facteur lié à la dégradation du collagène osseux et à l'augmentation de la fragilité osseuse. Ces déséquilibres micronutritionnels, en plus des effets directs des IPP sur le métabolisme osseux, pourraient contribuer de manière significative à l'augmentation du risque de fractures observée dans les études épidémiologiques.

En outre, les effets indirects des IPP, notamment par le biais de complications cliniques telles que les neuropathies périphériques dues à la carence en vitamine B12, sont également à considérer. Ces complications peuvent augmenter le risque de chutes, qui sont une cause majeure de fractures chez les personnes âgées. De plus, les déséquilibres électrolytiques, comme l'hypomagnésémie, peuvent affecter la fonction neuromusculaire, augmentant ainsi le risque de chutes et, par conséquent, de fractures. (21)

Dans l'ensemble, les deux méta-analyses confirment que l'utilisation des IPP, bien que bénéfique pour le traitement des maladies gastro-intestinales, n'est pas sans risque. Les cliniciens doivent être conscients du potentiel de ces médicaments à augmenter le risque de fractures, en particulier chez les populations déjà vulnérables aux affections ostéoporotiques. Cela suggère la nécessité d'une évaluation rigoureuse des indications pour l'utilisation des IPP, en particulier pour les traitements prolongés, ainsi que l'exploration de stratégies pour atténuer ces risques, comme l'administration concomitante de suppléments de calcium et de vitamine D, ou la réduction de la dose d'IPP lorsque cela est possible. Ces données soulignent également l'importance de poursuivre la recherche pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à l'association entre l'utilisation des IPP et les fractures, ainsi que pour développer des approches cliniques optimisées pour minimiser les risques tout en maximisant les bénéfices thérapeutiques.

Tableau 3 : Utilisation des IPP et différents risques de fracture (19)

No. of studies	Design	Quality assessment					Other considerations	Summary of findings				Importance
		Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	No. of patients		Effect		Quality		
								PPIs and fracture	Control		Relative (95% CI)	
<i>Hip fracture</i>												
9	Observational studies	Serious ^a	Serious ^b	No serious indirectness	No serious imprecision	None	— /1,304,490 ^{c,d}	— /1,304,490 ^{c,d}	OR 1.25 (1.14–1.37)	—	⊕000 Very low	Critical
<i>Vertebral fracture</i>												
4	Observational studies	Serious ^a	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	—/856,296 ^{c,d}	—/856,296 ^{c,d}	OR 1.50 (1.32–1.72)	—	⊕000 Very low	Critical
<i>Wrist/forearm fracture</i>												
3	Observational studies	Serious ^a	Serious ^a	No serious indirectness	No serious imprecision	None	—/857,446 ^{c,d}	—/857,446 ^{c,d}	OR 1.09 (0.95–1.24)	—	⊕000 Very low	Important

CI, confidence interval; OR, odds ratio; PPI, proton pump inhibitor.
 GRADE Working Group grades of evidence: High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: we are very uncertain about the estimate.
^aRisk of bias due to confounding. Each study used rather different confounding factors for its adjustments.
^bSignificant heterogeneity: $I^2=65\%$.
^cThis was the number of patients overall. Authors of the review could not report the number of patients in each of the groups or the number of events per group due to inadequate information from primary studies.
^dVestergaard and de Vries study did not indicate number of fractures at specific sites.
^eSignificant heterogeneity: $I^2=64\%$.

II.1.5. Risques cardiovasculaires

On retrouve également dans la littérature une association entre l'utilisation prolongée des IPP et ses risques cardiovasculaires. Deux études importantes ont exploré cette association et ont révélé des résultats préoccupants concernant l'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires chez les utilisateurs de ces médicaments.

La première étude, menée par Shiraev et Bullen, est une revue systématique qui a examiné les effets des IPP sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires. Cette revue a inclus 37 études, dont cinq comparaient directement l'impact de l'utilisation des IPP sur la mortalité et/ou la morbidité cardiovasculaire. Les résultats de cette méta-analyse ont montré une augmentation significative de la mortalité toutes causes confondues chez les patients utilisant des IPP, avec un odds ratio de 1,68 (IC_{95%} : 1,53-1,84). En ce qui concerne les événements cardiovasculaires majeurs, incluant les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'OR était de 1,54 (IC_{95%} : 1,11-2,13), indiquant un risque accru de ces événements chez les utilisateurs d'IPP. (22)

La deuxième étude, publiée par une autre équipe de chercheurs, a confirmé ces observations en montrant que l'utilisation des IPP est associée à une augmentation du risque de récurrence d'infarctus du myocarde chez les patients ayant déjà subi une intervention coronaire percutanée. Les résultats de cette étude révèlent que les patients prenant des IPP avaient un taux significativement plus élevé de récurrence d'infarctus par rapport à ceux qui n'en prenaient pas, suggérant un lien potentiel entre l'inhibition du métabolisme de l'oxyde nitrique par les IPP et l'augmentation du risque d'événements ischémiques récurrents. (23)

L'ensemble des preuves accumulées souligne la nécessité d'une prudence accrue lors de la prescription des IPP, en particulier chez les patients présentant un risque élevé de maladies cardiovasculaires. Les mécanismes par lesquels les IPP exacerbent les risques cardiovasculaires sont désormais mieux compris, mais il reste nécessaire de poursuivre les recherches pour confirmer ces associations et élaborer des stratégies cliniques visant à minimiser ces risques tout en maintenant l'efficacité thérapeutique des IPP.

II.1.5.1. Inhibition du métabolisme de l'oxyde nitrique par les IPP

Les IPP ont été associés à une perturbation significative du métabolisme de l'oxyde nitrique (NO), un facteur clé dans la protection vasculaire. L'oxyde nitrique est produit par les cellules endothéliales et joue un rôle crucial dans la régulation du tonus vasculaire, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la prévention de l'adhésion des leucocytes aux parois vasculaires. Une production adéquate de NO est essentielle pour maintenir la fonction endothéliale et prévenir les maladies cardiovasculaires.

Les IPP inhibent l'activité de la diméthylarginine diméthylaminohydrolase (DDAH), l'enzyme responsable de la dégradation de l'asymétrique diméthylarginine (ADMA), un inhibiteur endogène de la synthase de l'oxyde nitrique (NOS). En bloquant la DDAH, les IPP provoquent une accumulation d'ADMA dans le plasma, ce qui réduit la disponibilité de NO. Ce déficit en NO conduit à une augmentation de la résistance vasculaire périphérique, favorise l'inflammation et prédispose à la thrombose, augmentant ainsi le risque de maladies cardiovasculaires, y compris les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux. La réduction de NO peut également altérer les fonctions dépendantes de NO, telles que l'angiogenèse, exacerbant les dysfonctions endothéliales et aggravant les complications cardiovasculaires. (22)

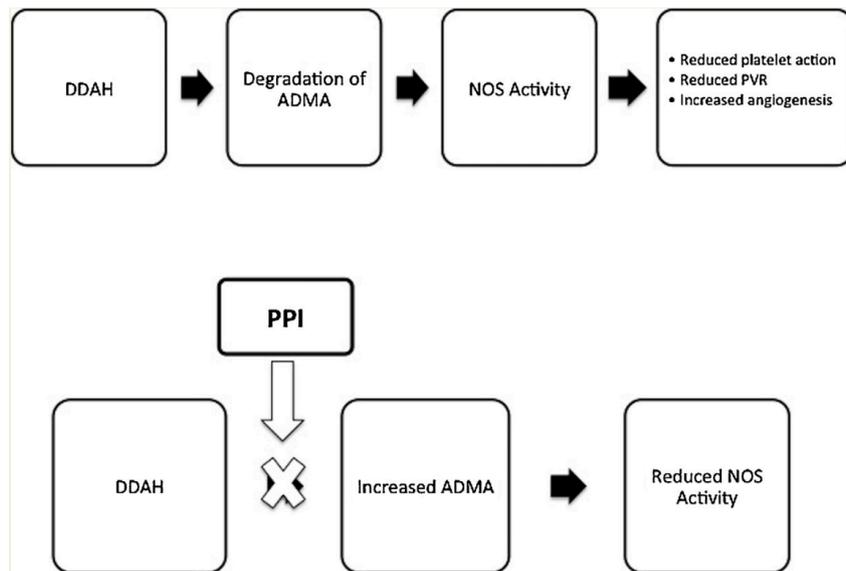


Figure 8 : Inhibition du métabolisme de l'oxyde nitrique par les IPP (20)

II.1.5.2. Effets des IPP sur la conversion des nitrates alimentaires

En plus de leur impact sur le métabolisme de l'oxyde nitrique, les IPP interfèrent également avec la conversion des nitrates alimentaires en NO, un autre mécanisme important de régulation vasculaire. Les nitrates, présents dans certains aliments comme les légumes verts, sont normalement réduits en nitrites par les bactéries de la cavité buccale, puis convertis en NO dans l'estomac sous l'effet de l'acidité gastrique. Ce processus dépend de manière cruciale d'un pH gastrique bas, que les IPP, en augmentant le pH, perturbent.

L'altération de cette voie de conversion des nitrates par les IPP diminue la production endogène de NO à partir des sources alimentaires, contribuant ainsi à une réduction supplémentaire de la biodisponibilité de NO. Cette réduction peut aggraver la dysfonction endothéliale, augmenter la rigidité artérielle, et accroître la susceptibilité aux événements cardiovasculaires. La combinaison de l'inhibition de la production de NO par les NOS et la diminution de la conversion des nitrates alimentaires par les IPP crée un environnement vasculaire propice à l'inflammation et à la thrombose, augmentant ainsi le risque de maladies cardiovasculaires graves. (22)

II.1.5.3. Activation de la xanthine oxydase par les IPP

Les IPP sont également impliqués dans l'inhibition de la fonction endothéliale à travers l'activation de la xanthine oxydase, une enzyme clé dans le métabolisme des purines. Normalement, la xanthine oxydase convertit l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en acide urique, générant simultanément des espèces réactives de l'oxygène (ROS *Reactive Oxygen Species*) comme sous-produits. Ces ROS sont des agents oxydants puissants qui peuvent provoquer un stress oxydatif et endommager les cellules endothéliales.

Des études ont montré que les IPP peuvent augmenter l'activité de la xanthine oxydase, conduisant à une surproduction de ROS. Ce stress oxydatif exacerbe la dysfonction endothéliale en réduisant davantage la production de NO, tout en favorisant l'inflammation vasculaire et la formation de plaques athéroscléroses. Cette cascade d'événements pathologiques contribue à l'accélération du processus athérosclérotique et augmente le risque

de complications cardiovasculaires, telles que les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux. (22)

II.1.6. Troubles rénaux

Nous retrouvons également une corrélation entre utilisation au long cours des IPP et un risque accru de développer des maladies rénales chroniques (MRC) et des lésions rénales aiguës (LRA). Les études récentes ont mis en lumière les mécanismes physiopathologiques potentiels qui pourraient expliquer ces effets néfastes sur le rein.

La méta-analyse réalisée par Wu *et al.* a examiné l'association entre l'utilisation des IPP et le risque de MRC, en incluant plus de 6,8 millions de participants provenant de dix études observationnelles (24). Les résultats ont montré que l'utilisation des IPP était associée à un risque significativement accru de MRC, avec un risque relatif global de 1,72 (IC_{95%} : 1,02-2,87). Ces résultats sont d'autant plus préoccupants que les mécanismes sous-jacents ne sont pas encore complètement élucidés, bien que plusieurs hypothèses aient été proposées pour expliquer ce lien. L'étude de Ta Han *et al.*, a renforcé ces conclusions. Les IPP pourraient entraîner une MRC par plusieurs voies physiopathologiques, dont l'hypomagnésémie et des LRA. (24,25)

II.1.6.1.1. Hypomagnésémie et dysfonction rénale

L'un des mécanismes clés par lesquels les IPP peuvent entraîner des dommages rénaux est l'induction de l'hypomagnésémie. Une carence en magnésium, prolongée par l'utilisation continue des IPP, peut conduire à une dysfonction tubulaire rénale, favorisant l'apparition et la progression de la MRC. De plus, l'hypomagnésémie peut exacerber le stress oxydatif, un autre facteur contribuant aux lésions rénales. (26)

II.1.6.2. Dysbiose intestinale et accumulation de toxines urémiques

Un autre mécanisme impliqué dans la néphrotoxicité des IPP est la dysbiose intestinale, une altération du microbiote intestinal induite par ces médicaments. Les IPP modifient la composition du microbiote intestinal, favorisant la prolifération de bactéries productrices de toxines urémiques, telles que l'indoxyl sulfate et le p-crésol. Ces toxines, une fois absorbées dans la circulation systémique, sont filtrées par les reins et excrétées dans l'urine. Cependant, leur accumulation peut provoquer des lésions tubulaires et interstitielles dans les reins, contribuant à l'inflammation rénale chronique et à la fibrose, qui sont des marqueurs clés de la progression vers la MRC. (27)

II.1.6.3. Inflammation et stress oxydatif

Les IPP ont également été associés à une augmentation de l'inflammation rénale et du stress oxydatif. Ces médicaments peuvent induire une activation du système immunitaire en réponse à l'accumulation de toxines urémiques et à la dysbiose intestinale. Le stress oxydatif, provoqué par une production excessive de radicaux libres et une réduction des défenses antioxydantes, peut entraîner des dommages oxydatifs aux cellules tubulaires rénales, aggravant ainsi l'inflammation et accélérant la progression de la MRC. En outre, les IPP peuvent exacerber l'inflammation en perturbant les voies de signalisation cellulaires impliquées dans la réponse immunitaire, comme la voie NF-κB, qui joue un rôle crucial dans la régulation de la réponse inflammatoire au niveau rénal. (26)

II.1.6.4. Lésions rénales aiguës

Enfin, les IPP sont également liés à un risque accru de lésions rénales aiguës (LRA), un facteur de risque important pour le développement de la MRC. Les LRA peuvent survenir suite à une réaction immunitaire ou inflammatoire directe provoquée par les IPP, souvent sous la forme de néphrite interstitielle aiguë. Cette condition est caractérisée par une inflammation et un œdème du tissu interstitiel rénal, conduisant à une réduction de la perfusion rénale et à une altération de la fonction tubulaire. Si elle n'est pas traitée rapidement, cette affection peut évoluer vers une MRC en raison des dommages persistants et de la fibrose rénale qui en résultent.

Ces mécanismes mettent en lumière les multiples voies par lesquelles les IPP peuvent nuire à la santé rénale, soulignant la nécessité d'une utilisation prudente et bien surveillée de ces médicaments, surtout chez les patients à risque de MRC. (25)

II.1.7. Effets sur la santé cognitive

Deux études récentes ont exploré le lien entre une utilisation prolongée des IPP et association potentielle avec un risque accru de démence, y compris la maladie d'Alzheimer, et ont fourni des perspectives précieuses sur les mécanismes possibles par lesquels les IPP pourraient contribuer au développement de troubles cognitifs.

Li *et al.* ont réalisé une méta-analyse systématique pour évaluer l'association entre l'utilisation des IPP et le risque de démence. Bien que cette méta-analyse ait révélé une légère augmentation du risque de démence chez les utilisateurs d'IPP (RR = 1,23, IC_{95%} : 0,90-1,67), les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs, ce qui souligne l'incertitude persistante quant à l'ampleur de ce risque. Cependant, l'étude met en évidence plusieurs mécanismes potentiels par lesquels les IPP pourraient influencer le développement de la démence, y compris les effets sur le métabolisme de l'amyloïde bêta (A β) et la carence en vitamine B12. (28)

L'étude de Goldstein *et al.* renforce ces conclusions en soulignant que, bien que l'association entre les IPP et la démence reste controversée, il existe des preuves suggérant que les IPP peuvent affecter la cognition par d'autres mécanismes encore peu compris. Cette étude suggère que l'utilisation des IPP pourrait être liée à des altérations dans la circulation cérébrale en raison de l'effet des IPP sur l'endothélium vasculaire, ce qui pourrait potentiellement réduire l'apport de nutriments essentiels et d'oxygène au cerveau, exacerbant ainsi le risque de déclin cognitif. (29)

Les mécanismes physiopathologiques potentiels reliant l'utilisation prolongée des IPP à un risque accru de démence, comme l'ont exploré les études de Li *et al.* et Goldstein *et al.*, reposent principalement sur deux axes principaux : l'impact des IPP sur le métabolisme de A β et la réduction de l'absorption de la vitamine B12, avec des répercussions potentielles sur la fonction cérébrale.

II.1.7.1. Accumulation de β -amyloïde (A β) et Dysfonctionnement Neuronal

L'une des hypothèses les plus étudiées concerne l'impact des IPP sur le métabolisme de A β , un peptide clé dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Les IPP, capables de traverser la barrière hémato-encéphalique, pourraient altérer l'équilibre entre la production et la dégradation de A β dans le cerveau. Normalement, l'amyloïde bêta est dégradée par des enzymes telles que la néprilysine. Cependant, les IPP pourraient inhiber ces enzymes,

favorisant ainsi l'accumulation de plaques amyloïdes dans le cerveau, un des marqueurs pathologiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Ces plaques perturbent la communication neuronale, induisent une inflammation cérébrale et activent la microglie, conduisant à la neurodégénérescence et au déclin cognitif (30).

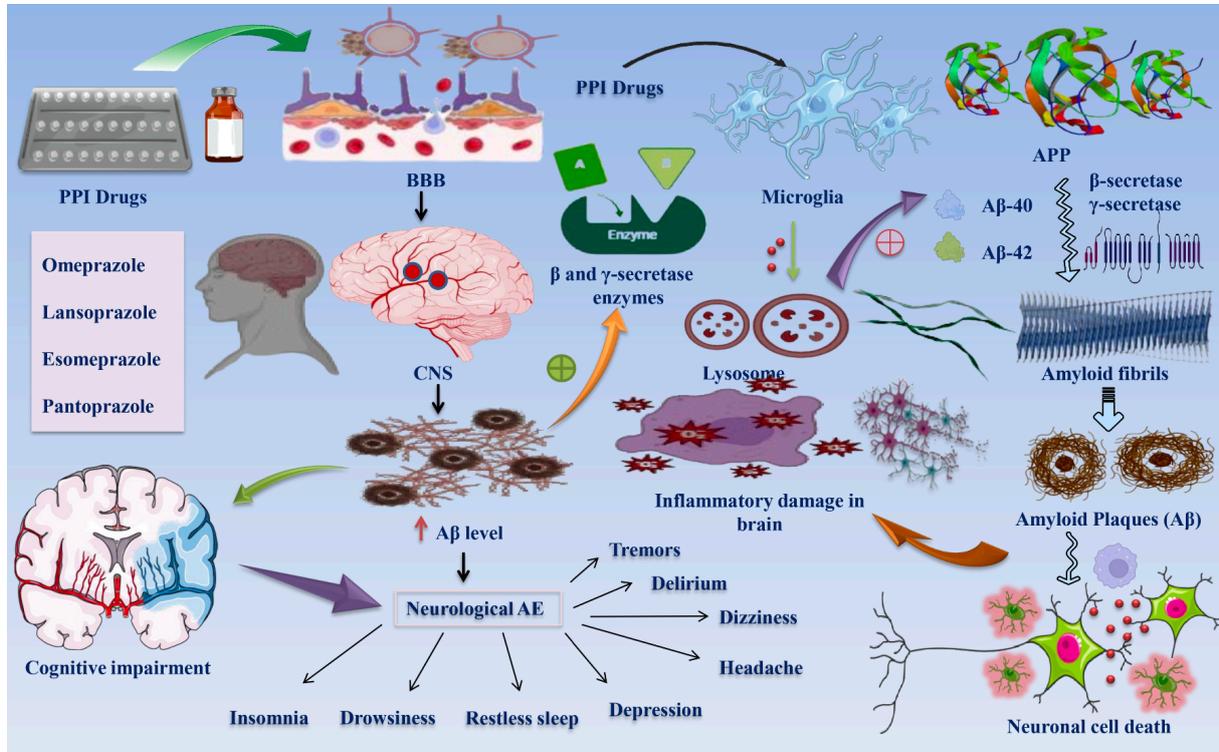


Figure 9 : Effet des IPP sur le SNC et l'augmentation des plaques amyloïdes (28)

II.1.7.2. Carence en vitamine B12 et neurodégénérescence

Les IPP sont également associés à une réduction de l'absorption de la vitamine B12 en raison de la suppression de la sécrétion d'acide gastrique, essentielle pour libérer la vitamine B12 des protéines alimentaires dans l'estomac. La carence en vitamine B12 est un facteur de risque reconnu pour les troubles cognitifs, car elle joue un rôle crucial dans la synthèse de la myéline, une substance qui entoure et protège les fibres nerveuses, et dans la réduction des niveaux d'homocystéine, une molécule neurotoxique. Une carence en vitamine B12 peut entraîner une dégénérescence des neurones et une altération de la fonction cognitive. L'accumulation d'homocystéine due à une carence en B12 est particulièrement préoccupante car elle a été associée à un risque accru de démence, y compris la maladie d'Alzheimer. (30)

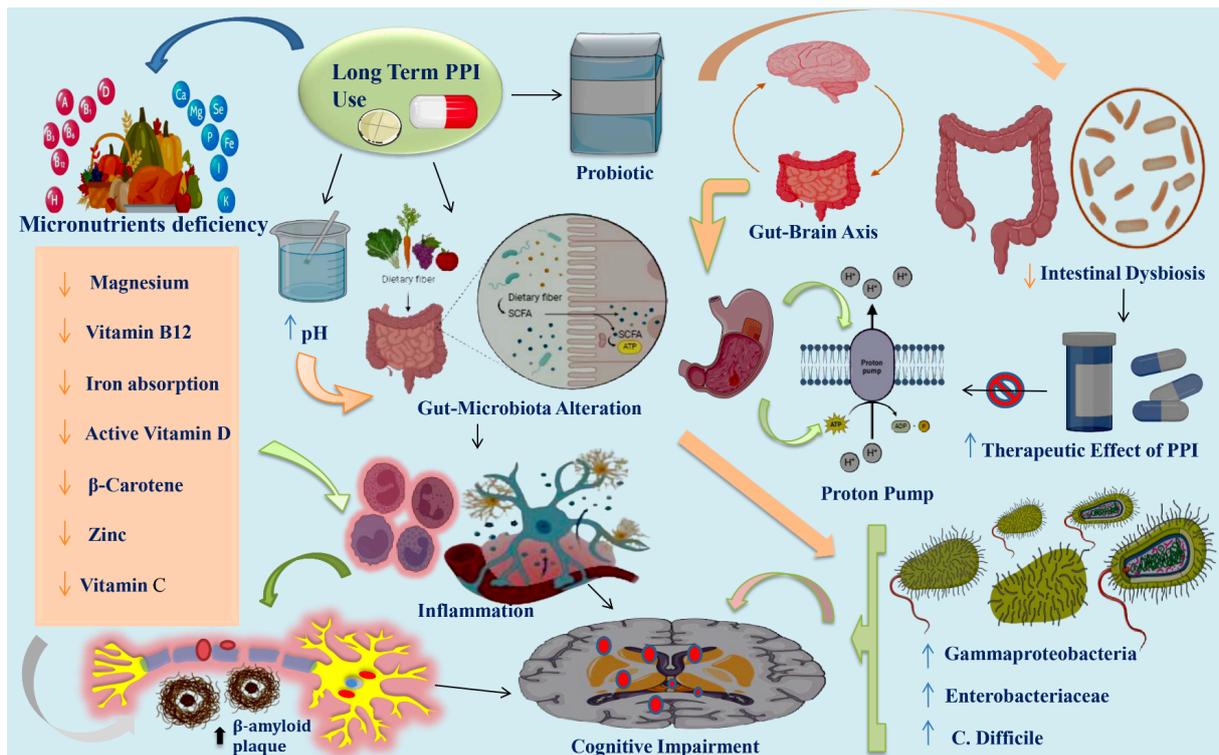


Figure 10 : Schéma des carences induites par l'usage à long terme des IPP et leur effet sur le SNC et l'accumulation de plaques amyloïdes (30)

II.1.7.3. Altérations vasculaires et dysfonction endothéliale

En outre, Goldstein *et al.* ont proposé que les IPP pourraient contribuer à la démence par le biais d'altérations vasculaires. Comme mentionné précédemment, les IPP sont connus pour influencer la fonction endothéliale, notamment en réduisant la production d'oxyde nitrique, une molécule vasodilatatrice essentielle à la santé vasculaire. La réduction de NO peut entraîner une dysfonction endothéliale, caractérisée par une vasoconstriction, une inflammation et une perméabilité accrue des vaisseaux sanguins. Ce dysfonctionnement peut à son tour réduire l'apport de nutriments et d'oxygène au cerveau, exacerbant les lésions neuronales et favorisant le déclin cognitif. Cette hypothèse est soutenue par des observations cliniques suggérant que la santé vasculaire est étroitement liée au risque de développer des troubles cognitifs et la démence. (29)

II.1.7.4. Potentialisation du stress oxydatif

Enfin, et comme évoqué ultérieurement, les IPP pourraient exacerber le stress oxydatif, un processus pathologique dans lequel des ROS endommagent les cellules, y compris les neurones. En inhibant l'activité de certaines enzymes protectrices ou en favorisant une production accrue de ROS, les IPP pourraient contribuer à la neurodégénérescence en augmentant le stress oxydatif dans le cerveau. Ce processus endommage les membranes cellulaires, les protéines et l'ADN, entraînant la mort cellulaire et aggravant la progression des maladies neurodégénératives comme la démence.

En conclusion, bien que les résultats actuels sur l'association entre les IPP et le risque de démence soient encore non concluants, les mécanismes physiopathologiques proposés offrent des explications plausibles qui méritent une attention clinique et une recherche plus approfondie. La possibilité que les IPP influencent la pathogénie de la démence, notamment

par l'accumulation d'amyloïde bêta et la carence en vitamine B12, souligne la nécessité d'une évaluation minutieuse des risques et bénéfices lors de la prescription de ces médicaments, en particulier chez les personnes âgées et celles présentant des facteurs de risque de troubles cognitifs.

II.1.8. Risques de cancer

Différentes études ont évoqué un lien entre carcinogenèse et utilisation longue durée des IPP.

L'étude de Poly *et al.* a révélé que l'utilisation des IPP est associée à une augmentation significative du risque de cancer gastrique, avec un risque relatif de 1,80 pour les utilisateurs d'IPP par rapport aux non-utilisateurs (31). Cette méta-analyse a inclus 937 130 patients issus de 10 études observationnelles, soulignant l'importance de l'hypergastrinémie comme mécanisme central. Les IPP, en réduisant la sécrétion d'acide gastrique, provoquent une augmentation compensatoire des niveaux de gastrine. Cette hypergastrinémie persistante peut stimuler la prolifération des cellules pariétales et des cellules ECL (entérochromaffines-like), favorisant ainsi un environnement propice à la carcinogenèse dans la muqueuse gastrique.

En termes de physiopathologie, l'hypergastrinémie résultant de l'inhibition prolongée de l'acide gastrique par les IPP stimule les récepteurs CCK2 sur les cellules ECL. Cette stimulation entraîne une hyperplasie des cellules ECL et une augmentation de la sécrétion d'histamine, qui à son tour stimule encore plus les cellules pariétales pour produire de l'acide gastrique. Cependant, en présence d'IPP, cette boucle de rétroaction ne conduit qu'à une augmentation continue des niveaux de gastrine sans régulation appropriée de l'acidité. L'hypergastrinémie peut également activer les voies de signalisation intracellulaires, notamment celles impliquant les kinases MAPK/ERK et PI3K/Akt, qui sont connues pour promouvoir la survie cellulaire, la prolifération et la résistance à l'apoptose, facilitant ainsi la transformation maligne. (31)

En parallèle, l'étude de Brusselaers *et al.* a renforcé ces conclusions en démontrant que l'hypergastrinémie induite par les IPP est non seulement liée à une prolifération cellulaire accrue, mais également à des modifications au niveau des récepteurs CCK2 (cholecystokinin-2), qui jouent un rôle crucial dans le développement des tumeurs neuroendocrines gastriques. Cette étude, qui a inclus 796 492 patients, a identifié un RR de 2,44 pour le développement de tumeurs neuroendocrines gastriques chez les utilisateurs d'IPP. L'activation chronique de ces récepteurs, en raison de niveaux élevés de gastrine, pourrait déclencher des voies de signalisation pro-oncogéniques, telles que les voies JAK2/STAT3 et PI3K/Akt, qui sont bien connues pour leur rôle dans la promotion de la survie cellulaire et la prolifération des cellules cancéreuses.

Sur le plan physiopathologique, la stimulation continue des récepteurs CCK2 par des niveaux élevés de gastrine active la voie JAK2/STAT3, une cascade de signalisation intracellulaire impliquée dans la régulation de la transcription de gènes responsables de la prolifération cellulaire et de la résistance à l'apoptose. (32)

L'étude de Shin *et al.* a approfondi l'exploration des risques associés à l'utilisation des IPP après l'éradication de *H. pylori*. Cette étude a inclus 11 741 patients et a montré un HR de 2,37 pour le développement du cancer gastrique chez les patients utilisant des IPP après éradication de *H. pylori*, par rapport à ceux qui n'en utilisaient pas. Cela s'explique par le fait que *H. pylori* provoque une inflammation chronique et des altérations précancéreuses de la muqueuse gastrique. Les IPP, en réduisant l'acidité gastrique et en augmentant les niveaux

de gastrine, peuvent exacerber ces altérations en favorisant une atrophie gastrique et une métaplasie intestinale, qui sont des étapes précoces dans le développement du cancer gastrique.

D'un point de vue physiopathologique, après l'éradication de *H. pylori*, la muqueuse gastrique peut rester vulnérable en raison des dommages précancéreux existants, tels que l'atrophie gastrique et la métaplasie intestinale. L'utilisation continue des IPP dans ce contexte aggrave ces conditions en favorisant un environnement hypoacide, ce qui diminue la capacité de la muqueuse à se régénérer correctement et à éliminer les cellules anormales. De plus, l'hypergastrinémie induite par les IPP continue de stimuler la prolifération cellulaire dans une muqueuse déjà altérée, augmentant ainsi le risque de progression vers un cancer gastrique. (33)

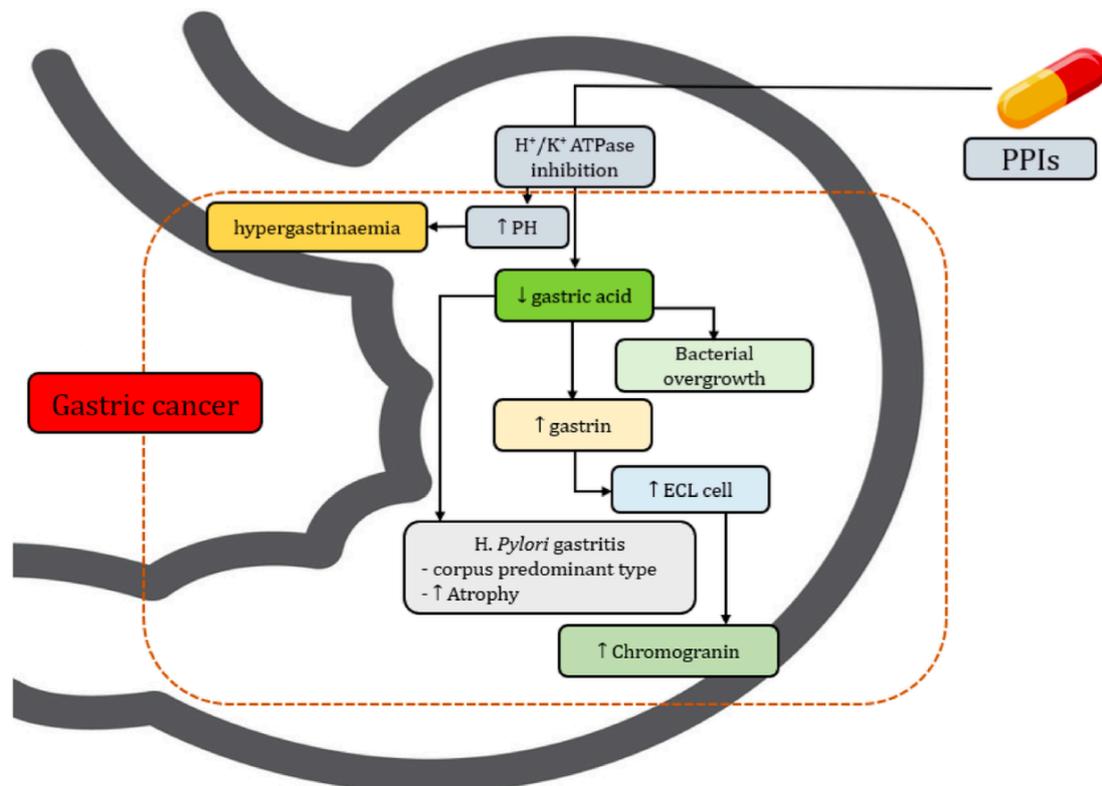


Figure 11 : Mécanisme biologique des IPP pouvant induire un cancer gastrique (31)

En résumé, les IPP, en perturbant le métabolisme de la gastrine et en favorisant un environnement hypoacide, peuvent créer des conditions favorables à la carcinogenèse gastrique. Ces mécanismes sont particulièrement pertinents chez les patients ayant une histoire d'infection par *H. pylori* ou une utilisation prolongée d'IPP. Bien que les IPP soient efficaces pour traiter les troubles liés à l'acidité gastrique, les risques potentiels de cancer gastrique associés à leur utilisation à long terme nécessitent une évaluation clinique prudente, surtout chez les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires pour le cancer gastrique. Les études futures devraient se concentrer sur l'identification des sous-groupes de patients les plus à risque et sur le développement de stratégies pour atténuer ces risques tout en maintenant les avantages thérapeutiques des IPP.

II.2. Interactions médicamenteuses des IPP

II.2.1. Interactions avec les médicaments métabolisés par le CYP2C19

L'inhibition du métabolisme hépatique par les IPP via l'enzyme CYP2C19, une composante clé du système du cytochrome P450 (CYP450), représente un enjeu clinique majeur, particulièrement en ce qui concerne l'interaction de ces médicaments avec d'autres substrats du CYP2C19. Deux études majeures, dont l'une intitulée Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing, et une autre de El Rouby *et al.* explorent en détail les mécanismes par lesquels les IPP interfèrent avec le CYP2C19 et les conséquences de ces interactions pour le métabolisme d'autres médicaments coadministrés.(6,34)

Les IPP tels que l'oméprazole, le lansoprazole et le pantoprazole sont principalement métabolisés par le CYP2C19. Toutefois, certains IPP, notamment l'oméprazole et l'ésoméprazole, sont également des inhibiteurs modérés du CYP2C19. Cette double interaction est particulièrement préoccupante car elle peut affecter la pharmacocinétique d'autres médicaments métabolisés par le CYP2C19, entraînant des variations importantes dans leur concentration plasmatique et, par conséquent, leur efficacité et sécurité. Par exemple, l'inhibition du CYP2C19 par l'oméprazole réduit la conversion du clopidogrel, un pro-médicament antiagrégant plaquettaire, en son métabolite actif. Cette interaction, peut diminuer de 40 à 50 % la concentration du métabolite actif du clopidogrel, doublant ainsi le risque d'événements thromboemboliques chez les patients traités pour des syndromes coronariens aigus ou après la pose d'un stent coronarien.

Une étude clé, le Clinical relevance of clopidogrel-proton pump inhibitors interaction, a exploré cette interaction en recrutant 3 761 patients nécessitant un traitement antiagrégant plaquettaire dual avec l'aspirine et le clopidogrel. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit une combinaison fixe de clopidogrel et d'oméprazole (75/20 mg), soit du clopidogrel associé à un placebo. Cette étude a montré que l'utilisation combinée de clopidogrel et d'oméprazole réduisait significativement le risque d'événements gastro-intestinaux (1,1 % contre 2,9 % dans le groupe placebo ; $P < 0,001$). Toutefois, les résultats concernant les événements cardiovasculaires n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes (4,9 % pour la combinaison clopidogrel/oméprazole contre 5,7 % pour le clopidogrel seul ; $P = 0,98$). Bien que ces résultats soient rassurants, l'interruption prématurée de l'étude et l'absence d'une analyse de puissance adéquate pour les événements cardiovasculaires limitent la portée des conclusions. (35)

En parallèle, plusieurs études rétrospectives ont produit des résultats contradictoires, certaines montrant une augmentation du risque cardiovasculaire lorsque l'oméprazole est co-administré avec le clopidogrel, tandis que d'autres n'ont pas observé de telles interactions. Par exemple, deux études rétrospectives majeures ont rapporté un risque accru de récurrence des événements cardiovasculaires chez les patients traités avec la combinaison clopidogrel/oméprazole ou pantoprazole, avec des ratios de risque allant de 1,22 à 1,64 pour les patients hospitalisés pour syndrome coronarien aigu ou après une intervention coronarienne percutanée.

Outre le clopidogrel, l'inhibition du CYP2C19 par les IPP peut affecter le métabolisme d'autres médicaments critiques. La warfarine, un anticoagulant largement utilisé, est partiellement métabolisée par le CYP2C19. L'inhibition de cette enzyme par les IPP peut prolonger l'effet anticoagulant, augmentant ainsi le risque de saignement. De plus, l'inhibition du métabolisme

de certains antidépresseurs comme le citalopram, qui dépend également du CYP2C19, peut conduire à des concentrations sériques plus élevées, avec un risque accru d'effets secondaires, tels que la prolongation de l'intervalle QT, un phénomène pouvant conduire à des arythmies cardiaques graves.

Les études montrent que le choix de l'IPP peut influencer la gravité des interactions médicamenteuses. Par exemple, l'ésoméprazole et l'oméprazole sont des inhibiteurs plus puissants du CYP2C19 que le pantoprazole, ce dernier étant moins susceptible d'interférer avec le métabolisme d'autres médicaments. Cette observation suggère que le pantoprazole pourrait être un choix plus sûr chez les patients prenant des médicaments dont le métabolisme dépend du CYP2C19, en particulier dans les cas où une inhibition du métabolisme pourrait entraîner des effets indésirables graves. (36)

Les interactions entre les IPP et le CYP2C19 présentent des implications cliniques importantes, surtout chez les patients sous traitement médicamenteux complexe. La variabilité génétique du CYP2C19 accentue encore la nécessité d'une approche personnalisée. L'intégration de la pharmacogénétique dans la pratique clinique, en ajustant les doses d'IPP en fonction du génotype du CYP2C19, pourrait améliorer l'efficacité thérapeutique et réduire les interactions médicamenteuses indésirables. Cette approche personnalisée est particulièrement pertinente pour les patients à risque, tels que ceux nécessitant un traitement antiagrégant ou anticoagulant, où l'efficacité du traitement est cruciale pour la prévention des complications graves. Les études récentes, y compris celle du CPIC et de l'American Journal of Medicine, soulignent l'importance d'une telle personnalisation, visant à optimiser les résultats cliniques tout en minimisant les risques associés à l'utilisation des IPP. (6)

En conséquence, les recommandations actuelles, émises par des organismes tels que la Food and Drug Administration des États-Unis, l'Agence européenne des médicaments, ainsi que des associations professionnelles comme l'American Heart Association, l'American College of Cardiology et l'American College of Gastroenterology, préconisent de limiter l'utilisation des IPP chez les patients sous clopidogrel aux cas présentant un risque élevé de saignement gastro-intestinal. Ces organismes recommandent spécifiquement d'éviter l'oméprazole et l'ésoméprazole chez ces patients, en raison de leur interaction significative avec le CYP2C19, en faveur d'IPP ayant un impact moindre sur cette enzyme, tels que le pantoprazole ou le lansoprazole. Cette approche vise à minimiser les risques d'interaction tout en assurant la protection gastro-intestinale nécessaire pour les patients à haut risque, équilibrant ainsi les bénéfices et les risques du traitement.

II.2.2. Interactions avec les antiépileptiques

Certains IPP, notamment l'oméprazole, ont des interactions pharmacocinétiques notables avec certains médicaments antiépileptiques, principalement en raison de leur capacité à inhiber l'enzyme CYP2C19. Cette enzyme est cruciale pour le métabolisme de plusieurs antiépileptiques, dont la phénytoïne et la carbamazépine. L'inhibition du CYP2C19 par l'oméprazole conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne d'environ 25 %, ce qui peut engendrer une toxicité potentiellement dangereuse si les concentrations plasmatiques de ce médicament ne sont pas rigoureusement surveillées (37). Cette augmentation du taux plasmatique peut provoquer des effets indésirables sévères tels que l'ataxie, le nystagmus, ou même la dépression respiratoire en cas de surdosage.

En plus de la phénytoïne, l'oméprazole peut également augmenter les concentrations plasmatiques de la carbamazépine, un autre antiépileptique, bien que cet effet soit

relativement moins significatif. Cependant, il reste cliniquement pertinent, surtout chez les patients polymédiqués ou ceux présentant une vulnérabilité accrue aux interactions médicamenteuses. L'accumulation de carbamazépine due à l'inhibition du CYP2C19 pourrait exacerber ses effets indésirables, notamment la somnolence, les troubles de la coordination, ou les toxicités plus graves en cas de surdosage prolongé. (37)

Face à ces interactions, l'article souligne que le pantoprazole présente un potentiel d'interaction moindre et n'affecte pas de manière significative le métabolisme de la phénytoïne, ce qui en fait une alternative plus sûre chez les patients nécessitant une co-administration d'IPP et d'antiépileptiques (37). Il permet de maintenir des concentrations stables de phénytoïne et de carbamazépine, réduisant ainsi le risque de toxicité médicamenteuse.

Ces observations sont particulièrement cruciales dans la gestion clinique des patients épileptiques, où l'ajustement précis des doses d'antiépileptiques est essentiel pour éviter les crises et minimiser les effets secondaires. En choisissant un IPP avec un profil d'interaction plus favorable les cliniciens peuvent optimiser la thérapie antiépileptique tout en réduisant les risques d'interactions médicamenteuses dangereuses. (37)

Cette stratégie de gestion intégrée est particulièrement importante pour les patients vulnérables, tels que les personnes âgées ou ceux sous polypharmacie, où les interactions médicamenteuses peuvent avoir des conséquences cliniques significatives. L'article de Patsalos *et al.* fournit des preuves solides pour soutenir ces recommandations, soulignant l'importance d'une sélection judicieuse des IPP en fonction des besoins pharmacothérapeutiques spécifiques des patients. (38)

II.2.3. Interactions avec les Immunosuppresseurs

Les inhibiteurs de la pompe à protons et le mycophénolate mofétil (MMF, Cellcept®) sont fréquemment utilisés en combinaison chez les patients transplantés pour prévenir les ulcères gastro-duodénaux induits par les corticostéroïdes et AINS. Cependant, des études récentes (39,40) ont mis en évidence des interactions pharmacocinétiques significatives entre ces deux classes de médicaments, compromettant potentiellement l'efficacité immunosuppressive du MMF, ce qui pourrait avoir des conséquences cliniques graves pour les patients transplantés.

Le mycophénolate mofétil est métabolisé en acide mycophénolique (MPA) après administration orale. Le MPA exerce son effet immunosuppresseur en inhibant de manière sélective et réversible l'enzyme inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), qui est essentielle pour la synthèse des nucléotides guanine dans les lymphocytes T et B. En perturbant cette voie, le MPA réduit la prolifération des cellules immunitaires, ce qui est crucial pour prévenir le rejet du greffon chez les patients transplantés. Cependant, pour que le MMF soit efficace, il doit être absorbé de manière adéquate dans le tractus gastro-intestinal, un processus qui dépend de l'acidité gastrique.

L'étude de Schaefer *et al.* a évalué l'impact du pantoprazole sur la pharmacocinétique du MMF chez 36 patients atteints de maladies auto-immunes. Les résultats montrent que la co-administration entraîne une diminution significative de l'exposition systémique au MMF, avec une réduction de 37 % de l'aire sous la courbe (AUC) de l'acide mycophénolique et une baisse de 60 % de sa concentration plasmatique maximale. Cette diminution de l'exposition au MPA s'accompagne d'une réduction de l'inhibition de l'IMPDH. (39)

Parallèlement, Gabardi et Olyaei ont approfondi ces observations en examinant les mécanismes sous-jacents à ces interactions. La revue a révélé que les IPP, en augmentant le

pH gastrique, interfèrent avec la dissolution du MMF, qui est un promédicament nécessitant un environnement acide pour être converti en MPA. Ceci va entraîner absorption réduite du MPA et, par conséquent, des concentrations plasmatiques plus faibles. Ces altérations pharmacocinétiques peuvent compromettre l'efficacité du traitement immunosuppresseur, augmentant ainsi le risque de rejet aigu de greffe. (40)

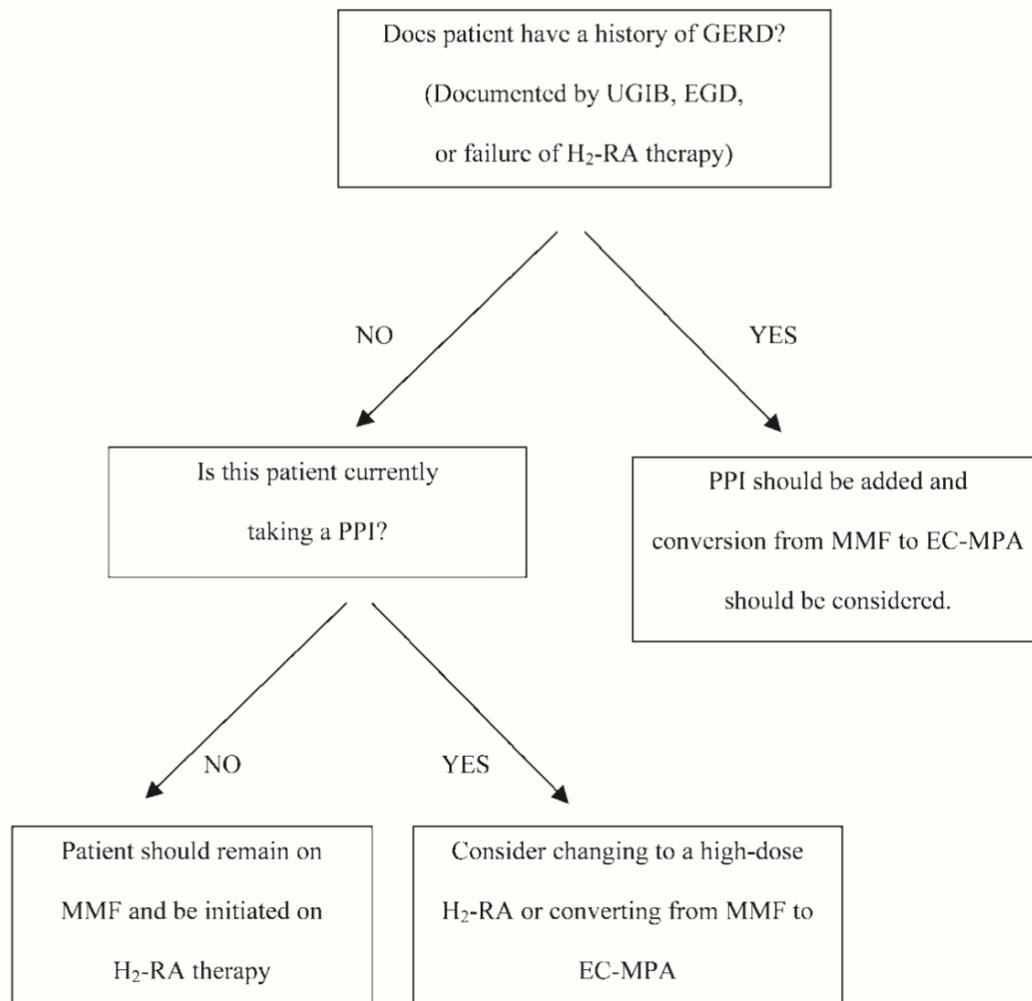


Figure 12 : Algorithme proposé pour l'utilisation du MPA chez les patients nécessitant une prophylaxie du RGO après une transplantation d'organe (38).

Les interactions entre les IPP et le MMF représentent un défi clinique important, chez les patients transplantés qui dépendent d'une immunosuppression efficace pour prévenir le rejet de greffe. Cette interaction pharmacocinétique nécessite une attention particulière, avec une surveillance régulière des niveaux de MPA et, lorsque cela est possible, l'utilisation de stratégies alternatives telles que l'espacement des doses ou le recours à des formulations de MPA moins dépendantes du pH gastrique.

II.2.4. Interactions avec les antinéoplasiques

L'utilisation des IPP chez les patients atteints de cancer a suscité une attention particulière en raison de leurs interactions complexes avec les traitements anticancéreux. Ces interactions

peuvent varier considérablement en fonction du type de thérapie, et les études récentes, y compris celles de Luciani *et al.*, Dar *et al.*, et Fang *et al.*, ont montré que les IPP peuvent avoir des effets à la fois bénéfiques et délétères sur l'efficacité des traitements anticancéreux.

L'étude de Luciani *et al.* a exploré l'impact des IPP sur la résistance des tumeurs solides aux agents cytotoxiques. L'étude a utilisé diverses lignées cellulaires tumorales humaines, y compris des mélanomes, des adénocarcinomes du côlon, des cancers du sein et des carcinomes ovariens, et a démontré que le prétraitement de ces lignées avec des IPP augmentait considérablement la sensibilité des cellules tumorales aux médicaments cytotoxiques comme le cisplatine, le 5-fluorouracil (5-FU) et la vinblastine. Par exemple, la concentration inhibitrice médiane du cisplatine pour les lignées de mélanome a chuté de plus de 500 μM à environ 1,5 μM après le prétraitement avec l'oméprazole, ce qui reflète une augmentation substantielle de l'efficacité du traitement cytotoxique. (41)

L'étude de Dar *et al.* s'est concentrée sur l'impact des IPP sur l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) chez les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Cette méta-analyse a inclus 2 940 patients et a montré que l'utilisation concomitante d'IPP avec des ICI était associée à une réduction significative de la survie globale (HR = 1,46, IC_{95 %} = 1,27-1,67) et de la survie sans progression (HR = 1,31, IC_{95 %} = 1,17-1,47). Ces résultats indiquent que les IPP peuvent compromettre l'efficacité des ICI, augmentant ainsi le risque de progression de la maladie et réduisant les chances de survie chez les patients prenant ces médicaments. (42)

L'étude de Fang *et al.* renforce ces conclusions en montrant que chez 1 278 patients atteints de CPNPC et traités par géfitinib, un inhibiteur de tyrosine kinase (TKI), l'utilisation concomitante d'IPP était associée à une réduction significative de la survie globale, avec un HR de 1,67 (IC_{95 %} 1,33-2,09, $p < 0,001$). Cette étude met en évidence que l'élévation du pH gastrique par les IPP peut réduire la solubilité et l'absorption des TKI, entraînant une diminution de leur biodisponibilité et, par conséquent, de leur efficacité clinique. (43)

Par ailleurs, l'élévation du pH gastrique peut perturber la composition et la diversité du microbiote intestinal, affectant ainsi la réponse immunitaire, ce qui est crucial pour l'efficacité des ICI. Le microbiote joue un rôle clé dans la modulation de l'immunité antitumorale, et toute perturbation de cet équilibre peut réduire l'efficacité des immunothérapies, comme l'ont montré les études de Dar *et al.* et de Fang *et al.*

L'utilisation des IPP dans le cadre des traitements anticancéreux présente donc une dualité intéressante. D'un côté, comme démontré par Luciani *et al.*, les IPP peuvent améliorer l'efficacité des agents cytotoxiques en modifiant le microenvironnement tumoral et en augmentant la sensibilité des cellules cancéreuses. D'un autre côté, les études de Dar *et al.* et de Fang *et al.* montrent que les IPP peuvent compromettre l'efficacité des immunothérapies et des TKI, en raison de leur impact sur l'absorption des médicaments et la modulation du microbiote intestinal.

Les interactions entre les IPP et les traitements anticancéreux soulignent la complexité de la gestion pharmacologique chez les patients atteints de cancer. Si les IPP peuvent potentiellement augmenter l'efficacité des agents cytotoxiques dans certains cas, ils peuvent également réduire l'efficacité des TKI et des ICI, compromettant ainsi les résultats thérapeutiques. Ces résultats soulignent l'importance d'une évaluation individualisée de l'utilisation des IPP chez les patients cancéreux, en tenant compte des spécificités de chaque traitement.

II.2.5. Interaction avec les antibiotiques

Les IPP jouent un rôle essentiel dans la potentialisation de l'efficacité des antibiotiques, en particulier dans le cadre de l'éradication de *H. pylori* et la gestion des infections gastro-intestinales. Plusieurs études, dont celles de Nagaraja *et al.* et Moreels *et al.*, ont démontré que l'utilisation concomitante d'IPP et d'antibiotiques peut non seulement améliorer les résultats thérapeutiques, mais aussi présenter des risques, selon les contextes cliniques spécifiques.

L'étude de Nagaraja *et al.* a conduit une méta-analyse englobant des milliers de patients à travers plusieurs essais cliniques randomisés, totalisant environ 2 159 sujets pour certaines comparaisons. Ils ont examiné l'efficacité relative des différents IPP en combinaison avec des antibiotiques tels que la clarithromycine, l'amoxicilline, et le métronidazole dans le cadre du traitement de *H. pylori*. Les résultats ont révélé que l'utilisation de doses élevées d'IPP (deux fois par jour) augmentait significativement les taux d'éradication. Par exemple, l'ésoméprazole, comparé à d'autres IPP comme le rabéprazole, a montré une amélioration avec un odds ratio de 1,38 en faveur de. Une extension de la durée du traitement de 7 à 14 jours a également augmenté les taux d'éradication de 5 %, ce qui correspond à un niveau de preuve élevé.

Les IPP, en augmentant le pH gastrique, réduisent l'acidité de l'estomac, créant un environnement moins favorable pour *H. pylori*. Cette modification permet aux antibiotiques de fonctionner plus efficacement dans un milieu moins acide, améliorant ainsi leur pénétration dans les tissus gastriques et augmentant leur activité bactéricide. Par exemple, le pH gastrique moins acide favorise une meilleure absorption de la clarithromycine et de l'amoxicilline, ce qui conduit à des concentrations plasmatiques plus élevées et une efficacité accrue contre *H. pylori*. Toutefois, cette même modification du pH peut également affecter la composition du microbiote gastro-intestinal, entraînant des conséquences sur la résistance bactérienne, mais également de nombreux effets indésirables, comme les diarrhées. (44)

En revanche, l'étude de Moreels *et al.* a mis en évidence que l'utilisation combinée d'IPP et d'antibiotiques augmente significativement le risque de développer une infection à *C. difficile*. Cette étude a inclus 43 152 patients atteints de ICD et les a comparés à 355 172 témoins sans antécédents de ICD. Les résultats ont montré que l'utilisation récente d'IPP et d'antibiotiques était associée à un odds ratio combiné de 17,51 pour le risque de ICD, un risque nettement supérieur à l'effet des antibiotiques seuls (OR = 15,37) ou des IPP seuls (OR = 2,65). En particulier, l'association des quinolones avec les IPP a montré un risque encore plus élevé, avec un OR doublant de 8,99 à 17,67.

Le mécanisme sous-jacent à ce risque accru repose sur l'effet des IPP et des antibiotiques sur le microbiome intestinal, comme nous l'avons vu précédemment. Cette dysbiose, combinée à l'effet antibiotique qui élimine une large gamme de bactéries, crée un environnement favorable à la prolifération de ICD, une bactérie pathogène résistante aux antibiotiques et à l'acidité gastrique. Cela souligne le danger potentiel de l'utilisation prolongée et concomitante d'IPP avec des antibiotiques, en particulier chez les patients à risque de ICD. (45)

En conclusion, bien que les IPP offrent des avantages significatifs en synergie avec les antibiotiques, notamment pour l'éradication de *H. pylori* comme démontré par Nagaraja *et al.*, ils comportent également des risques notables, notamment un risque accru de ICD, comme l'ont mis en évidence Moreels *et al.*

II.2.6. Interactions avec les antidiabétiques

L'utilisation d'IPP chez les patients diabétiques a suscité un intérêt particulier quant à leurs interactions potentielles avec la metformine. Deux études dans cette indication, celles de Kim *et al.* et Han *et al.*, offrent des perspectives complémentaires sur les effets des IPP sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et le contrôle glycémique chez les patients diabétiques.

L'étude de Kim *et al.* a montré que l'administration concomitante de metformine avec des IPP, tels que le pantoprazole et le rabéprazole, augmentait significativement l'exposition plasmatique à la metformine. Plus précisément, l'aire sous la courbe de la metformine a augmenté de 15 % avec le pantoprazole et de 16 % avec le rabéprazole, tandis que les concentrations plasmatiques maximales ont augmenté respectivement de 15 % et 22 %. Ces augmentations suggèrent que les IPP peuvent influencer l'absorption et l'élimination de la metformine, probablement en inhibant les transporteurs de cations organiques (OCT), essentiels pour l'absorption intestinale et l'élimination rénale de la metformine. L'augmentation du pH gastrique induite par les IPP pourrait également favoriser la dissolution et l'absorption de la metformine dans l'intestin grêle. Cependant, malgré ces changements pharmacocinétiques, l'étude n'a pas observé d'effet significatif sur la pharmacodynamie de la metformine, mesurée par les concentrations de glucose après un test de tolérance au glucose. (46)

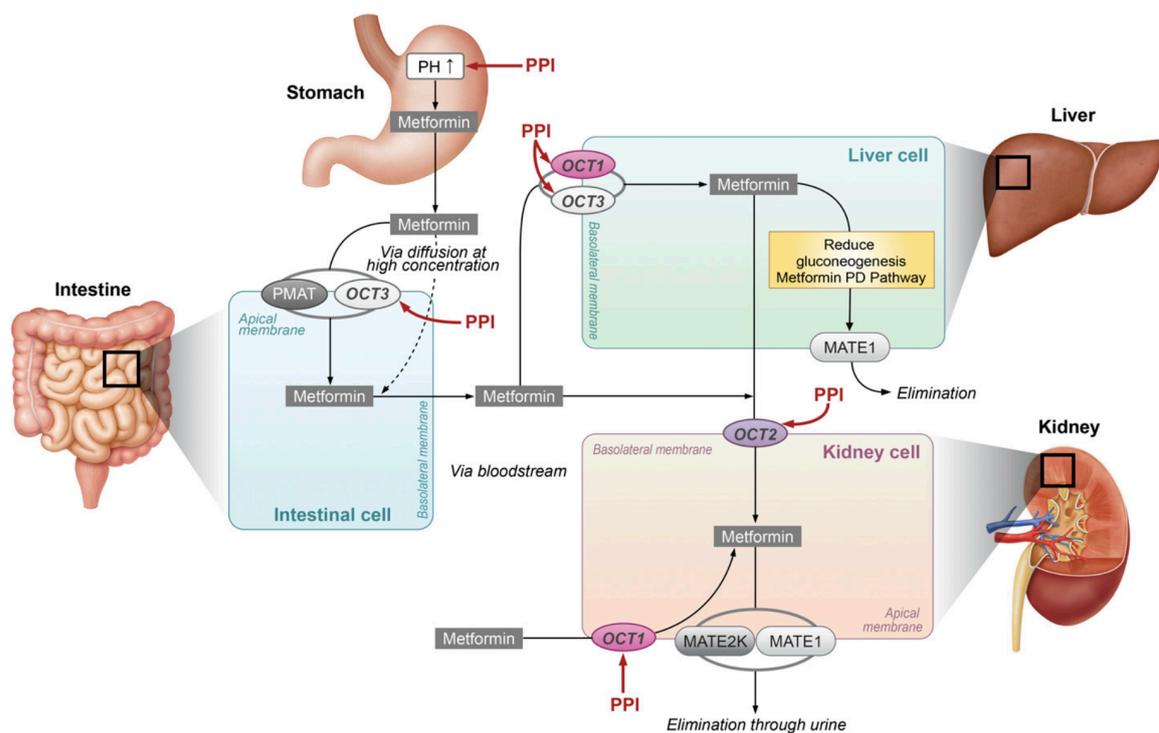


Figure 13 : Interactions et effets potentiels des IPP sur la PK et la PD de la metformine (44)

L'étude de Han *et al.* s'est concentrée sur l'effet des IPP sur les niveaux d'hémoglobine glyquée (A1C), un marqueur du contrôle glycémique à long terme, chez les patients atteints de diabète de type 2. Dans cette étude, 43 patients ont été traités par différents IPP pendant une période moyenne de 180 jours. Les résultats ont montré que les niveaux d'A1C n'étaient pas significativement modifiés par le traitement par IPP, avec des valeurs moyennes d'A1C passant de 6,86 % à 6,77 %, une différence non statistiquement significative. Ces résultats

suggèrent que, malgré les modifications pharmacocinétiques potentielles observées par Kim *et al.*, les IPP n'ont pas d'impact notable sur le contrôle glycémique mesuré par l'A1C chez les patients diabétiques. (47)

Les IPP peuvent influencer la pharmacocinétique de la metformine en inhibant les transporteurs OCT et en augmentant le pH gastrique, favorisant potentiellement son absorption intestinale. Cependant, l'absence d'impact significatif sur les niveaux d'A1C suggère que ces modifications ne se traduisent pas par un changement cliniquement pertinent du contrôle glycémique. Bien que les IPP augmentent les concentrations plasmatiques de metformine, cela n'affecte pas les niveaux glycémiques, indiquant que leur utilisation est sécuritaire chez les patients diabétiques. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats dans des populations plus larges et diversifiées.

II.3. Recommandations

II.3.1. Stratégies de prévention et d'éducation

Les stratégies de prévention et d'éducation concernant l'utilisation des IPP doivent être basées sur une analyse détaillée des bénéfices et des risques associés à ces médicaments, en tenant compte des recommandations issues des études suivantes.

II.3.1.1. Intervention éducative ciblée

L'étude de Walker *et al.* a été réalisée dans des cliniques de gastroentérologie affiliées à un hôpital universitaire et un centre de soins pour vétérans aux États-Unis. L'étude a d'abord collecté des données de base sur l'utilisation des IPP chez 263 patients sur une période de huit semaines, révélant que près de 49 % des prescriptions étaient inappropriées. Ces prescriptions inappropriées incluaient des IPP utilisés sans indication validée ou sans ajustement de la dose après la résolution des symptômes.

Pour corriger ces pratiques, une intervention éducative a été mise en place, consistant en des sessions de formation pour les prestataires de soins, portant sur les indications appropriées des IPP et l'importance de titrer la dose à la quantité minimale efficace. De plus, des modèles de documentation clinique ont été introduits pour standardiser les pratiques de prescription. Après l'intervention, l'usage approprié des IPP a augmenté de 51 % à 77 %, avec une réduction marquée des prescriptions pour des indications non justifiées et une amélioration notable de la titration des doses, notamment chez les patients atteints de reflux gastro-œsophagien, où 62 % des surdosages ont été corrigés. (48)

II.3.1.2. Développement de matériel éducatif pour la déprescription

L'étude Nguyen-Soenen *et al.*, menée en France, s'est concentrée sur la création d'une brochure éducative destinée aux patients pour les aider à comprendre le processus de déprescription des IPP. Cette étude s'inscrit dans un contexte où l'utilisation inappropriée des IPP est une préoccupation croissante en France, notamment en raison des risques associés à leur utilisation prolongée.

La méthodologie employée a consisté en une approche mixte, incluant une revue de la littérature sur les supports éducatifs existants et des tests utilisateurs avec des patients. La brochure, conçue par un groupe de travail pluridisciplinaire, incluant des médecins généralistes, des biostatisticiens, et des experts en communication de santé, a été testée pour s'assurer qu'elle soit à la fois scientifiquement exacte et facilement compréhensible. La

brochure finale, composée de quatre pages A4, comprend des sections détaillées sur les raisons de la prescription des IPP, les risques associés à leur utilisation prolongée (tels que les fractures osseuses et les ICD), et les alternatives non pharmacologiques pour gérer les symptômes de reflux.

Des tests de lisibilité ont été menés auprès de 24 patients, révélant que la majorité trouvait la brochure claire et informative, bien que des ajustements aient été nécessaires pour simplifier certains termes médicaux et rendre le message final plus accessible. L'un des objectifs clés de la brochure était de promouvoir une discussion entre les patients et leurs médecins concernant la possibilité de réduire ou d'arrêter leur traitement par IPP. Ce matériel éducatif vise ainsi à responsabiliser les patients en leur fournissant les informations nécessaires pour prendre des décisions éclairées concernant leur traitement. (49)

II.3.1.3. Stratification des risques pour une prévention individualisée

L'étude de Xia *et al.* propose une approche basée sur la stratification des risques pour minimiser les effets indésirables associés aux IPP. Cette étude, qui a analysé les données de plus de 2 millions de participants provenant de diverses cohortes internationales, a identifié un lien entre l'utilisation des IPP et une augmentation du risque de maladies graves, telles que les maladies cardiaques ischémiques, les infections respiratoires, et les maladies rénales chroniques.

Les résultats ont montré que l'utilisation des IPP était associée à une augmentation du risque pour 15 des 30 principales causes mondiales de morbidité, avec des ratios de risque variant de 1,12 à 1,54. Notamment, 82 % des cas attribués à l'utilisation des IPP se produisaient chez les individus présentant un risque de base élevé (les 40 % les plus élevés du risque de base prédictif). L'étude recommande l'utilisation de modèles prédictifs intégrant des variables telles que l'âge, l'indice de masse corporelle et le statut tabagique, pour identifier les patients à risque élevé d'effets indésirables et pour ajuster l'utilisation des IPP, par exemple en réduisant la dose ou en adoptant une stratégie de traitement à la demande.

Les résultats combinés de ces études fournissent une base solide pour formuler des stratégies efficaces de prévention et d'éducation concernant l'utilisation des IPP. (50)

II.3.1.3.1. Formation continue des prescripteurs

Les cliniciens doivent être régulièrement formés sur les indications appropriées des IPP, l'importance de la titration à la dose minimale efficace, et la nécessité de réévaluer périodiquement la pertinence du traitement. Des outils d'aide à la décision clinique, tels que ceux utilisés dans l'étude de Walker *et al.*, devraient être intégrés dans la pratique pour soutenir une prescription plus judicieuse.

II.3.1.3.2. Engagement des patients par l'éducation

Fournir aux patients des matériaux éducatifs clairs et accessibles, tels que la brochure développée par Nguyen-Soenen *et al.*, est crucial pour encourager une prise de décision partagée. Ces matériaux doivent informer les patients des risques liés à une utilisation prolongée des IPP et des alternatives possibles, tout en les incitant à discuter de la déprescription avec leur médecin.

II.3.1.3.3. Stratification des risques et personnalisation du traitement

En suivant l'approche de Xia *et al.*, il est essentiel d'adopter une stratification des risques pour personnaliser l'utilisation des IPP. Les patients à risque élevé d'effets indésirables doivent être identifiés et pris en charge avec des stratégies telles que la réduction de la dose ou l'arrêt progressif, tandis que les patients à faible risque peuvent continuer le traitement sous surveillance régulière.

Ces stratégies combinées permettront de maximiser les bénéfices thérapeutiques des IPP tout en minimisant les risques, assurant ainsi une utilisation plus sécurisée et efficace de ces médicaments dans la pratique clinique.

II.3.2. Protocole de déprescription

La déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons est devenue une priorité dans la gestion des patients polymédiqués, en particulier chez les personnes âgées, en raison des risques associés à l'utilisation prolongée de ces médicaments. Deux études récentes mettent en lumière l'importance d'une approche structurée et basée sur des preuves pour la déprescription des IPP, afin de réduire les risques tout en maintenant l'efficacité thérapeutique.

La première étude, réalisée à l'hôpital Galliera à Gênes, en Italie, a examiné l'impact de la mise en œuvre d'un algorithme de déprescription des IPP dans un contexte hospitalier. Cette étude prospective observationnelle a inclus 98 patients avec un âge moyen de 75,6 ans, dont 80 % étaient sous polypharmacie, c'est-à-dire qu'ils prenaient cinq médicaments ou plus simultanément. Parmi ces patients, 55 % avaient déjà une prescription d'IPP avant leur admission à l'hôpital, tandis que 45 % ont reçu une prescription d'IPP pendant leur hospitalisation. L'algorithme de déprescription, basé sur le modèle développé par Farrell *et al.* de l'Université d'Ottawa, a été suivi dans 70 % des cas, ce qui démontre une bonne adhésion au protocole de déprescription. Toutefois, 30 % des prescriptions n'ont pas respecté cet algorithme, souvent en raison d'une absence de justification appropriée pour la poursuite des IPP ou de prescriptions dites « de précaution » chez des patients considérés comme fragiles. L'implication des pharmacologues cliniques, qui ont joué un rôle clé dans la formation continue des prescripteurs, a été identifiée comme un facteur crucial pour la réussite de ce protocole. Cette étude souligne l'importance d'une approche multidisciplinaire pour améliorer la qualité des soins en milieu hospitalier, en particulier en ce qui concerne la rationalisation de l'utilisation des IPP chez les patients âgés et polymédiqués. (51)

La seconde étude, publiée dans l'*Australian Journal of General Practice*, se concentre sur les stratégies de déprescription des IPP en soins primaires, où l'utilisation de ces médicaments au-delà de la durée recommandée de huit semaines est fréquente, entraînant un risque accru d'effets indésirables. Les IPP, bien qu'efficaces pour le traitement des maladies gastro-intestinales liées à l'acidité, sont associés à des complications lorsqu'ils sont utilisés sur le long terme, telles que les infections à *C. difficile*, les fractures osseuses, la pneumonie acquise en communauté, ainsi que des carences en magnésium et en vitamine B12. L'article recommande une approche progressive pour la déprescription des IPP, incluant une réduction progressive de la dose avant l'arrêt complet, ou une transition vers une utilisation à la demande. Cette méthode permet de prévenir l'hypersécrétion acide de rebond, un phénomène où l'arrêt brusque des IPP entraîne une augmentation temporaire de l'acidité gastrique, pouvant imiter une réapparition des symptômes gastro-intestinaux. L'étude insiste sur l'importance d'une communication claire avec le patient concernant les raisons de la déprescription et les étapes

du processus, afin de minimiser les risques de rechute et d'assurer un suivi efficace des symptômes avec des traitements à la demande lorsque cela est nécessaire. (52)

Ces deux études illustrent l'importance cruciale d'une déprescription méthodique des IPP, fondée sur des protocoles validés et adaptée aux besoins spécifiques des patients. La mise en œuvre de protocoles de déprescription en milieu hospitalier, comme démontré par l'étude italienne, permet une meilleure appropriation des prescriptions et réduit les prescriptions inappropriées, tout en assurant une prise en charge sécuritaire des patients. En soins primaires, l'approche progressive de la déprescription, associée à une éducation du patient, est essentielle pour gérer efficacement les risques d'effets indésirables liés à l'utilisation prolongée des IPP, tout en maintenant un contrôle optimal des symptômes. L'intégration de ces stratégies dans la pratique clinique courante est primordiale pour optimiser l'usage des IPP, réduire les risques associés à leur surutilisation, et améliorer la qualité de vie des patients, en particulier ceux vulnérables en raison de l'âge ou de la polypharmacie.

En France, il existe un protocole de déprescription établi par l'HAS, donnant un arbre décisionnel sur l'arrêt de l'IPP. Ce document de bon usage du médicament se trouvera en annexe 3. (53)

On trouve également, au niveau local, des recommandations plus précises sur l'arrêt de l'IPP. Selon l'OMEDIT aucun consensus n'existe concernant la méthode à adopter. La démarche est à mettre en place en concertation avec le patient. Une démarche progressive par l'intermédiaire d'une réduction de posologie ou d'un espacement de doses est à encourager en fonction de la durée du traitement. (54)

<p>Stratégie d'arrêt en 4 étapes proposée par la Revue Prescrire (12)* :</p> <ol style="list-style-type: none">1 réduction de la posologie (de 50% par exemple)2 espacement des prises3 prise d'un médicament en cas de besoin4 arrêt	<p>Stratégie d'espacement de doses si la prise de l'IPP dépasse 4 semaines proposée aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (2) :</p> <ul style="list-style-type: none">• Semaine 1 et 2 : prise 1 jour/2• Semaine 3 et 4 : prise 2 fois/semaine• Semaines suivantes : arrêt
--	---

i Des antiacides (hors IPP) peuvent être pris en cas de douleurs occasionnelles

*La revue ne précise pas les durées conseillées entre chaque pallier. Appliquer une durée de 2 semaines par étape peut être proposé car l'effet rebond survient en moyenne dans les 10 jours suivant l'arrêt.

Figure 14 : Stratégie d'arrêt des IPP par l'Omedit Grand Est

III. Audit hospitalier

Si l'efficacité des IPP n'est plus à démontrer, leur utilisation excessive, voire inappropriée, suscite des inquiétudes croissantes, particulièrement en milieu hospitalier. Le rapport de la Haute Autorité de Santé publié en 2020 met en lumière le mésusage significatif des IPP en France, avec près de 70 % des prescriptions effectuées hors des indications autorisées (hors AMM), notamment pour des indications non justifiées telles que la prévention des lésions gastro-duodénales chez des patients non à risque.

Dans ce contexte, un audit a été réalisé au Centre Hospitalier Jacques Boutard de Saint-Yrieix-la-Perche entre octobre 2021 et janvier 2022, pendant un stage d'externat de 5^e année. Cet audit a été mené par la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) de l'hôpital, en collaboration avec le service de gériatrie, et portait sur les patients de ce service. Il avait pour objectifs d'évaluer la conformité des prescriptions d'IPP aux recommandations actuelles, d'analyser la fréquence et la qualité des réévaluations des traitements pendant le séjour hospitalier, et d'identifier les éventuels cas de mésusage.

Cette section de la thèse se concentrera exclusivement sur les résultats de cet audit. Elle examinera en détail les pratiques de prescription des IPP au sein de l'établissement, comparera les résultats obtenus aux recommandations de la HAS, et proposera des recommandations visant à optimiser l'utilisation des IPP, à améliorer la qualité des soins, et à minimiser les risques associés à une prescription inappropriée.

III.1. Méthodologie de l'audit

III.1.1. Population étudiée

L'audit a été mené au Centre Hospitalier de Saint Yrieix La Perche, ciblant les patients du service de gériatrie ayant reçu un traitement par IPP entre octobre 2021 et janvier 2022. La population étudiée se compose de 20 patients, avec une diversité en termes d'âge, le plus jeune étant né en 1960 et le plus âgé en 1926 (62 à 96 ans). Cette population est représentative de la patientèle gériatrique hospitalisée, caractérisée par une polypathologie et un recours fréquent à des traitements médicamenteux à visée préventive ou curative des affections gastro-intestinales.

Les critères d'inclusion dans l'audit étaient les suivants : patients hospitalisés en gériatrie ayant reçu une prescription d'IPP pendant leur séjour ou avant leur admission à l'hôpital. Il n'y avait pas de critères d'exclusion spécifique, permettant ainsi une évaluation large et représentative des pratiques de prescription des IPP dans ce service.

III.1.2. Critères d'évaluation

L'audit a été conçu pour évaluer plusieurs aspects critiques de la prescription et de la gestion des IPP. Les critères d'évaluation principaux étaient :

III.1.2.1. Critères de prescription

- Médicaments prescrits : Identification de la molécule (lansoprazole, ésoméprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole) et de la posologie (dose pleine ou demi-dose).
- Voie d'administration : Prise orale (*per os*) ou intraveineuse (IV).
- Moment de la prise : Prescription matinale ou à un autre moment de la journée.

- Indication de la prescription : Vérification de l'indication selon les recommandations actuelles, telles que le traitement du reflux gastro-œsophagien), la prévention des lésions induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens) chez les sujets à risque, ou d'autres indications spécifiques.

III.1.2.2. Réévaluation des traitements

- Fréquence et traçabilité de la réévaluation : Existence d'une réévaluation du traitement pendant le séjour hospitalier, mention dans le dossier patient et dans le compte rendu de sortie.
- Résultat de la réévaluation : Maintien, modification de la posologie, ou arrêt du traitement.

III.1.2.3. Conformité avec les recommandations

- Conformité des prescriptions : Comparaison avec les indications autorisées par l'AMM et les recommandations des sociétés savantes, notamment en ce qui concerne les situations cliniques justifiant l'usage des IPP.
- Mésusages identifiés : Cas où les prescriptions ne répondaient pas aux recommandations, absence de justification claire pour l'utilisation des IPP, ou manque de réévaluation appropriée.

III.1.3. Collecte des données

Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patients hospitalisés en gériatrie, couvrant la période d'octobre 2021 à janvier 2022. Chaque dossier a été examiné pour recueillir des informations sur la prescription initiale des IPP, les indications associées, la gestion du traitement au cours du séjour (incluant la réévaluation), et les prescriptions à la sortie.

Les éléments suivants ont été systématiquement relevés :

- Informations sur le patient : Mois et année de naissance, date d'entrée à l'hôpital, traitements concomitants (AINS, anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, corticoïdes). Les données sur les traitements concomitants ont été récolté mais pas utilisé.
- Détails de la prescription de l'IPP : Date d'initiation, molécule prescrite, posologie, voie d'administration, et indication.
- Réévaluation : Existence d'une réévaluation du traitement pendant le séjour, modification ou maintien du traitement, et traçabilité de cette réévaluation dans les dossiers.

III.1.4. Analyse des données

Les données collectées ont été analysées pour déterminer la conformité des prescriptions d'IPP avec les recommandations actuelles et pour évaluer la fréquence et la qualité de la réévaluation des traitements pendant le séjour hospitalier. L'objectif était d'identifier les pratiques de prescription, de détection de tout mésusage potentiel, et de proposer des améliorations pour optimiser l'utilisation des IPP au sein du service de gériatrie.

Les résultats de cette analyse seront détaillés dans les chapitres suivants, permettant ainsi de formuler des recommandations précises pour améliorer la pratique clinique en matière de prescription des IPP dans un contexte gériatrique.

III.2. Résultats de l'audit

III.2.1. Profil des prescriptions à l'entrée et au cours du séjour

Les résultats montrent une diversité dans les molécules prescrites et dans les indications retenues pour leur utilisation.

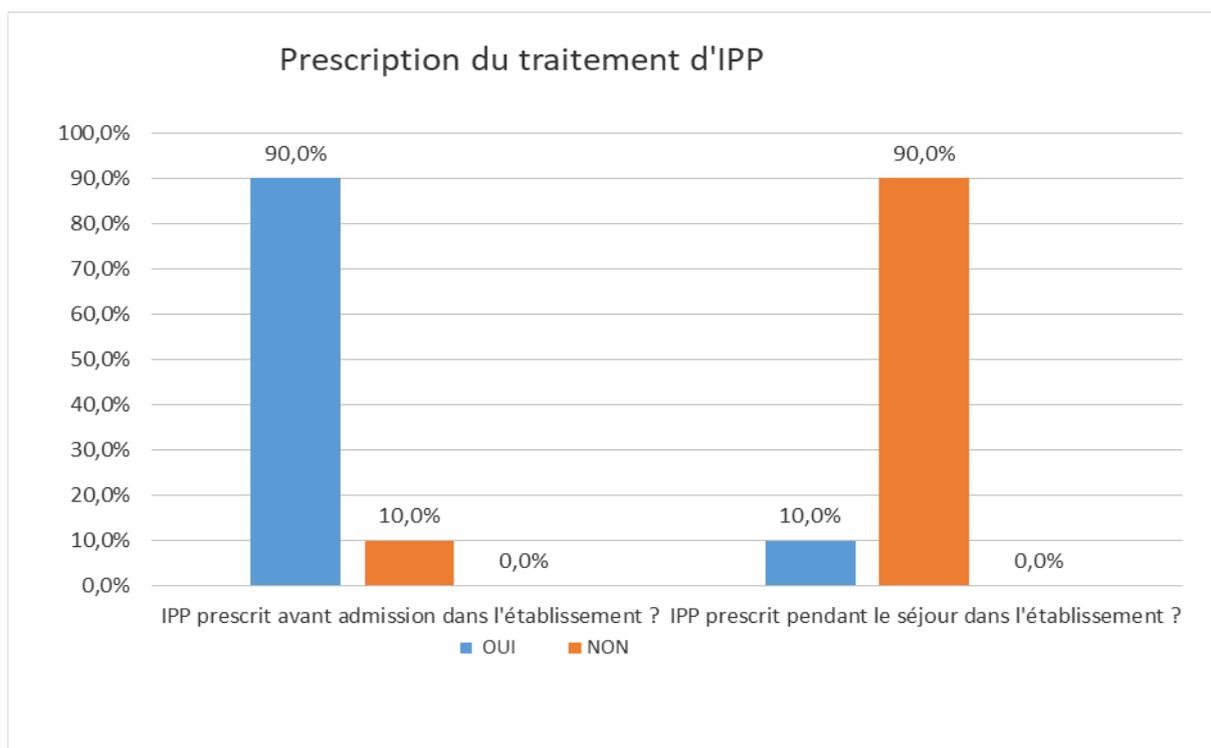


Figure 15 : Prescription du traitement d'IPP

III.2.1.1. Molécules prescrites et voies d'administration

Parmi les patients inclus dans l'audit, plusieurs types d'IPP ont été prescrites, avec les fréquences suivantes :

- Rabéprazole : Prescrit chez 1 patient (5 %).
- Oméprazole : Prescrit chez 3 patients (15 %).
- Ésoméprazole : Prescrit chez 3 patients (15 %).
- Pantoprazole : Prescrit chez 4 patients (20 %).
- Lansoprazole : Prescrit chez 9 patients (45 %).

Molécule prescrite

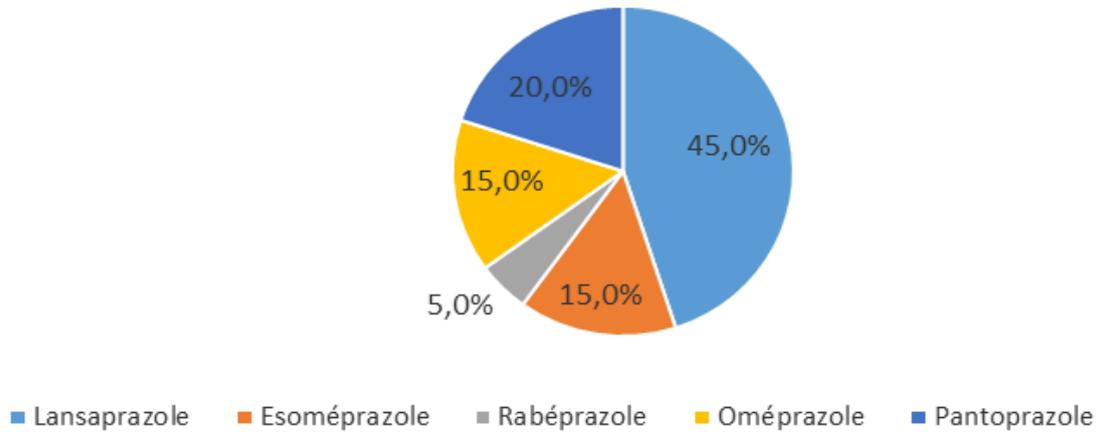


Figure 16: Molécules prescrites

La voie d'administration des IPP a été majoritairement orale (Per Os), tous les patients ayant reçu leur traitement par cette voie (100 %). Aucun patient n'a reçu d'IPP par voie intraveineuse.

Voie d'administration

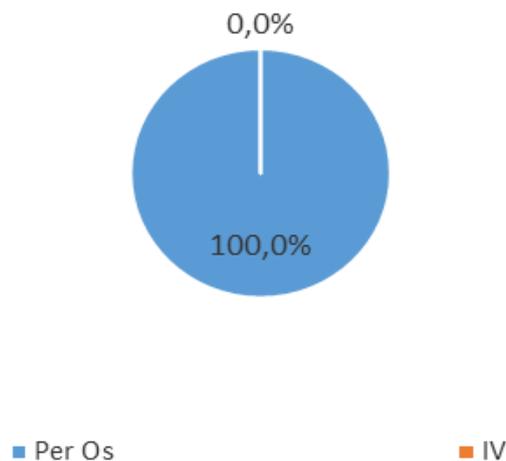


Figure 17 : Voie d'administration

III.2.1.2. Dose et posologie

Concernant la posologie, la majorité des patients (11 sur 20) ont reçu une dose pleine de l'IPP prescrit (55 %). La posologie quotidienne était d'une prise par jour pour tous les patients. Cependant, l'administration matinale n'était systématique que chez la moitié des patients (9 sur 20, soit 45 %), ce qui peut avoir un impact sur l'efficacité thérapeutique dans certaines indications.

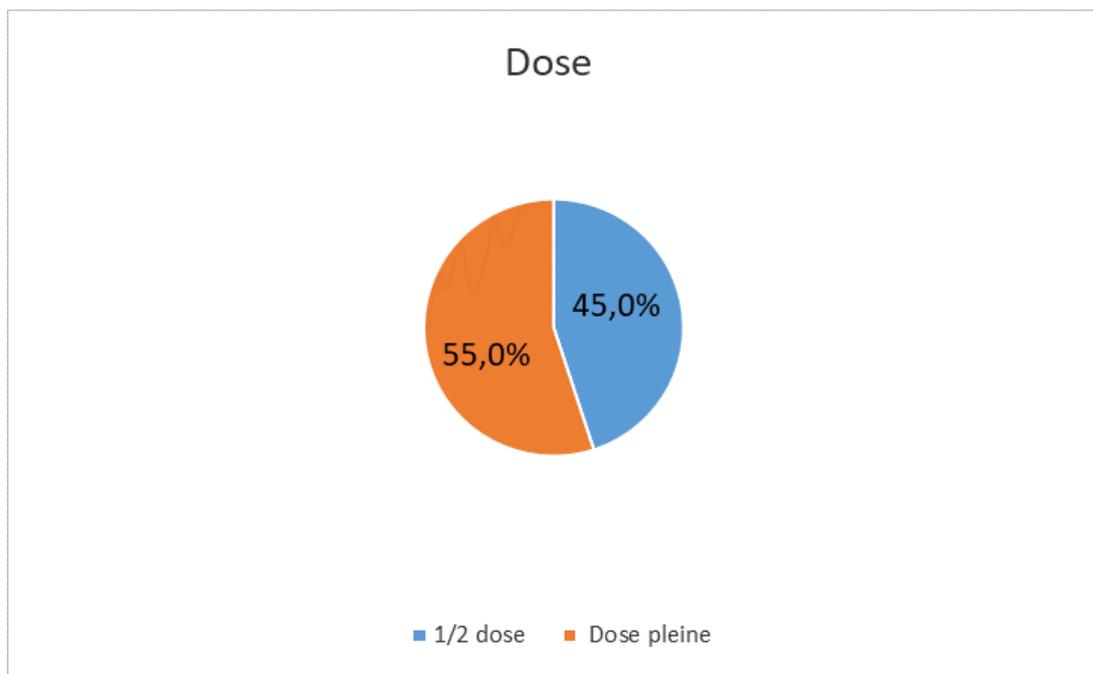


Figure 18 : Dose

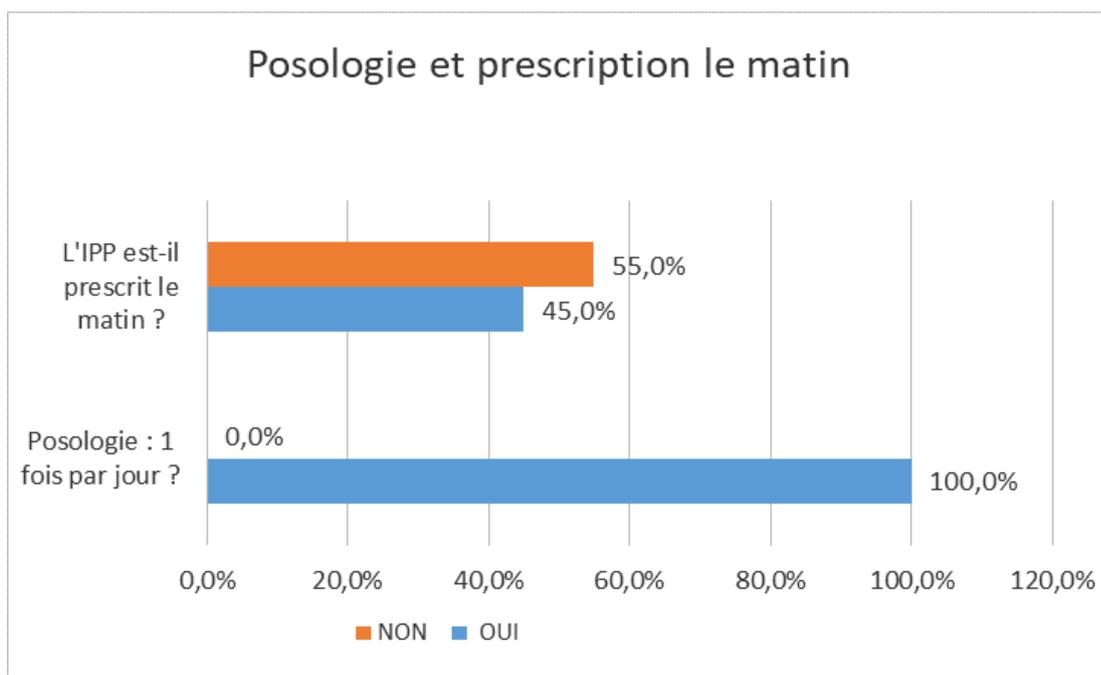


Figure 19 : Posologie et prescription le matin

III.2.2. Indications de prescription

Les IPP ont été prescrits pour diverses indications, certaines étant conformes aux recommandations officielles, d'autres moins justifiées. Les principales indications identifiées sont les suivantes :

- Prévention des récurrences d'œsophagite par RGO : Indication notée chez 1 patients (5 %).
- Prévention des lésions induites par les AINS chez les sujets à risque : Indication notée chez 2 patients (10 %).

- Traitement du RGO sans œsophagite : Indication notée chez 3 patients (15%)
- La mention « autre » était renseigné chez 2 patients, soit 10% des effectifs.

Il est à noter que pour 12 patients (60%), l'indication de la prescription était soit inconnue soit mal documentée, soulignant un problème de traçabilité et de justification thérapeutique dans ces cas.

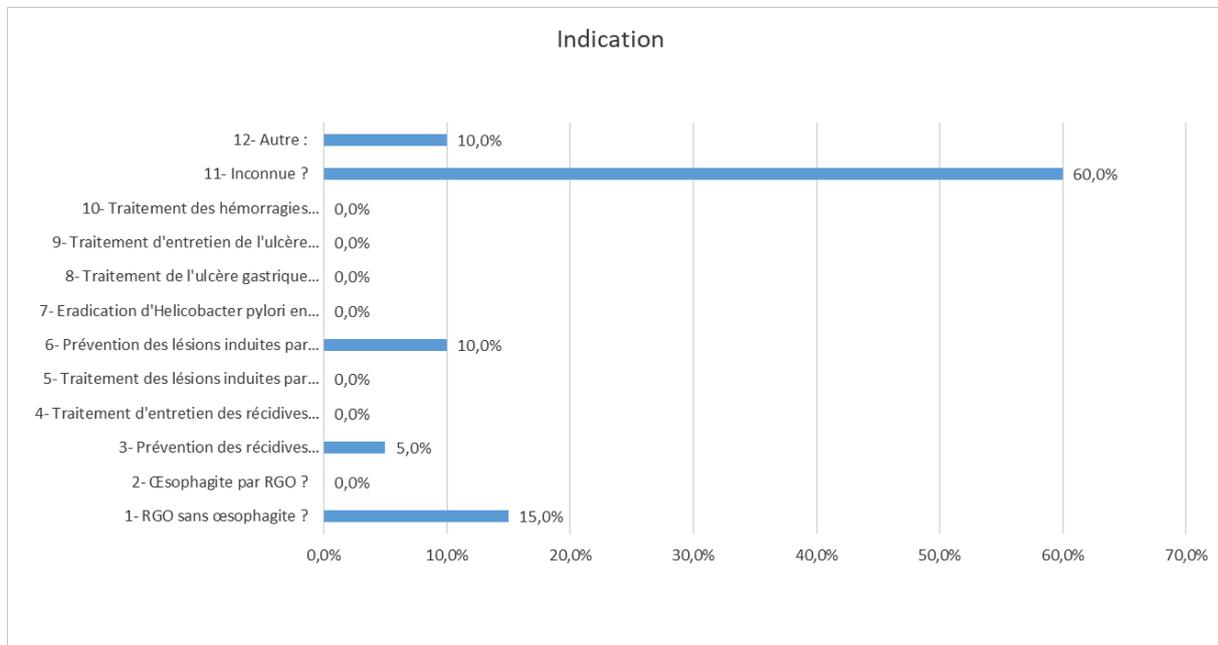


Figure 20 : Indications

III.2.3. Conformité des prescriptions

L'analyse des prescriptions par rapport aux indications approuvées et aux recommandations montre un certain niveau de mésusage :

- Conformité aux indications AMM : 6 patients (30 %) ont reçu des IPP pour des indications conformes aux recommandations officielles (par exemple, prévention des lésions induites par les AINS chez les sujets à risque).
- Mésusages identifiés : 12 patients (60 %) ont reçu des prescriptions qui ne semblaient pas correspondre à des indications justifiées. Cela inclut des prescriptions pour des raisons non documentées ou des indications hors AMM sans justification claire.

III.2.4. Réévaluation des traitements pendant le séjour

La réévaluation des traitements par IPP pendant le séjour hospitalier est un aspect clé pour éviter le surtraitement ou le maintien non justifié des IPP. L'audit a révélé les points suivants :

- Fréquence de la réévaluation : La réévaluation du traitement par IPP a été effectuée chez 6 des 20 patients (30 %). Parmi ceux-ci, 5 (84 % des dossiers réévalués) ont conduit à l'arrêt du traitement, tandis que dans 1 cas (17 %) la posologie a été modifiée, à la baisse.
- Traçabilité de la réévaluation : Sur les 6 réévaluations effectuées, 3 (50 %) ont été documentées dans les dossiers des patients, et seulement 2 (33 %) ont été mentionnées dans les comptes rendus de sortie.

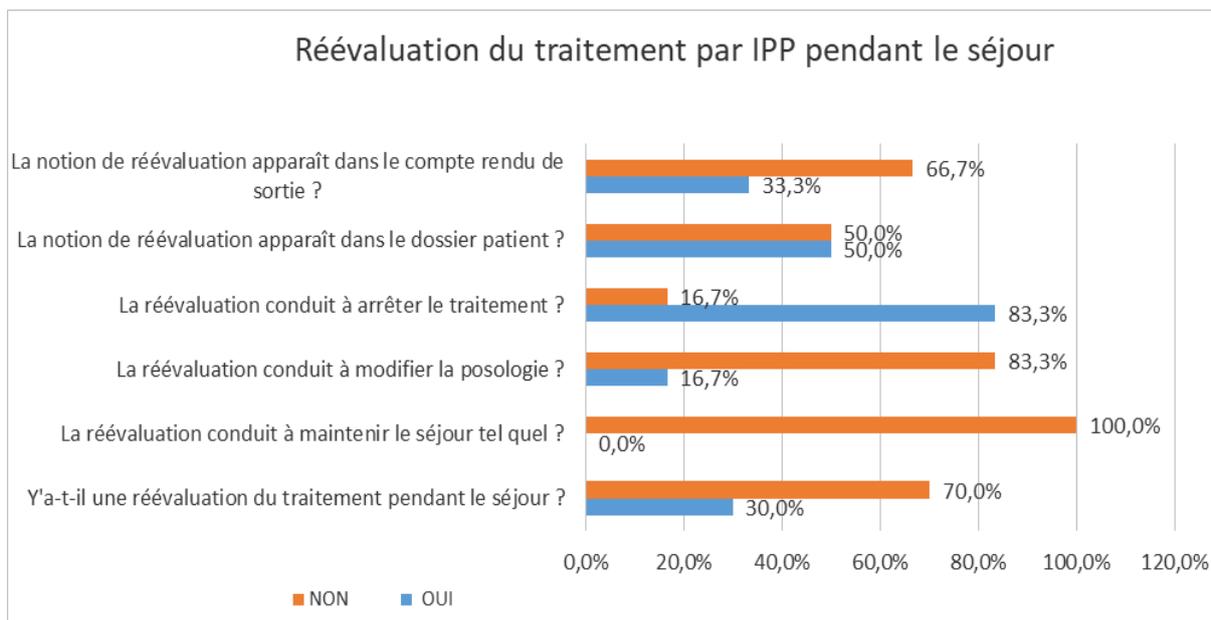


Figure 21 : Réévaluation du traitement par IPP pendant le séjour

III.2.5. Prescription à la sortie

Dix-huit patients sont sortis de l'hôpital. En ce qui concerne leurs prescriptions : 13 patients (65 %) ont quitté l'hôpital avec une prescription d'IPP et 5 patients (25%) ont vu leur traitement par IPP être arrêté. Deux patients étaient toujours hospitalisés à la fin de l'audit.

Cependant, aucune des prescriptions de sortie n'a mentionné de durée de traitement limitée, ce qui est une pratique non conforme aux recommandations actuelles qui préconisent une réévaluation continue et une limitation de la durée des traitements par IPP.

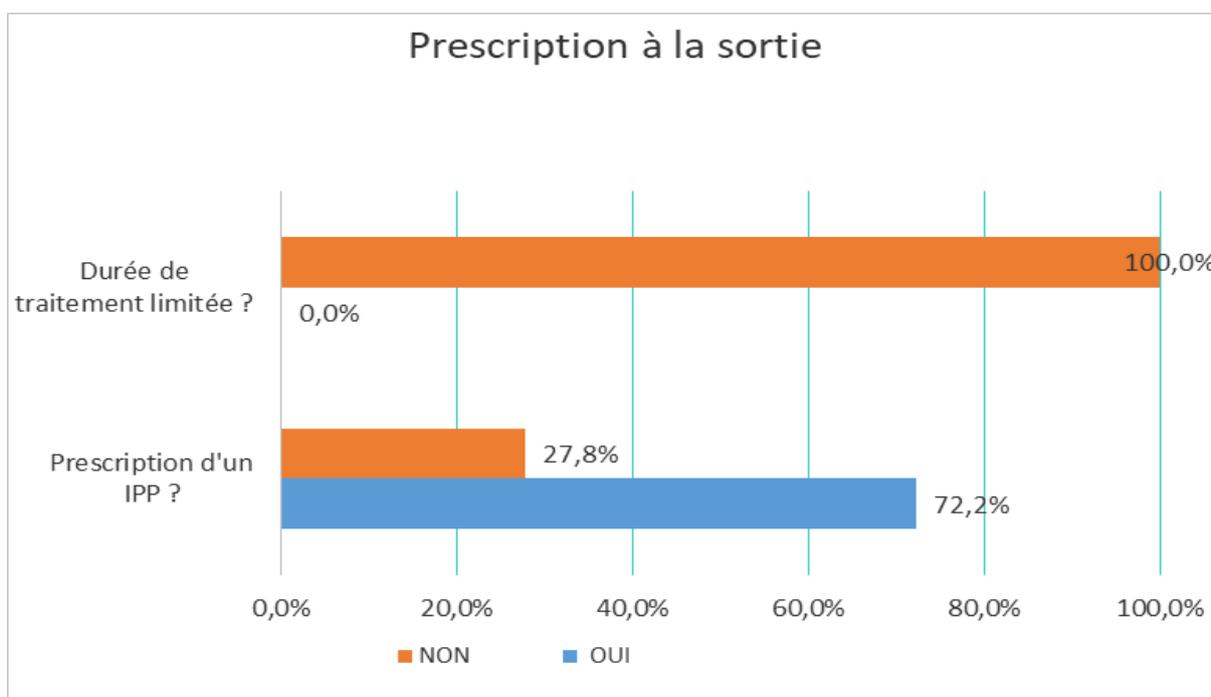


Figure 22 : Prescription à la sortie

III.3. Discussion et analyse des résultats

III.3.1. Conformité des pratiques de prescription des IPP avec les recommandations

Les résultats de cet audit montrent des écarts significatifs entre les pratiques de prescription des IPP au Centre Hospitalier Jacques Boutard et les recommandations actuelles. Bien que certains patients aient reçu des prescriptions conformes aux indications approuvées, une proportion importante des prescriptions ne répondait pas aux critères établis par les autorités de santé.

Par exemple, seulement 30 % des patients ont reçu des prescriptions d'IPP qui étaient en conformité avec les indications de l'AMM, telles que la prévention des lésions gastro-duodénales chez les sujets à risque sous AINS. En revanche, 70 % des prescriptions étaient mal documentées ou correspondaient à des indications hors AMM non justifiées, ce qui souligne un mésusage potentiel des IPP. Ce phénomène de mésusage est préoccupant car il expose les patients à des risques accrus d'effets indésirables sans bénéfice thérapeutique avéré.

Ces résultats sont cohérents avec les données nationales et internationales qui indiquent un usage massif et souvent inapproprié des IPP, notamment en milieu hospitalier. La HAS a d'ailleurs alerté sur ce problème, en notant que 70 % des prescriptions d'IPP en France sont effectuées hors AMM. Cette situation est d'autant plus préoccupante en gériatrie, où les patients sont particulièrement vulnérables aux effets indésirables des traitements médicamenteux.

Tableau 4 : Indications AMM, hors AMM et hors d'indications des IPP

Indications AMM	Indications Hors AMM « pertinentes »	Non indications
Traitement de l'ulcère gastrique et duodéal	Prévention de l'ulcère de stress chez les sujets à risque**	Dyspepsie fonctionnelle
Éradication de l'Helicobacter pylori	Prévention des lésions GD sous corticoïdes chez les sujets à risque*	Prévention de l'ulcère de stress chez les sujets non à risque
Traitement symptomatique du RGO sans œsophagite	Traitement des manifestations atypiques du RGO	Prévention des lésions GD sous corticoïdes chez les sujets non à risque
Traitement de l'œsophagite érosive par reflux	Effet anti-sécrétoire dans les grêles courts symptomatiques	Prévention des lésions GD sous AINS chez des patients non à risque
Si prise aspirine : Prévention en cas d'antécédent d'hémorragie digestive ou de co prescription avec AINS	* : Si prise AINS : Prévention si > 65 ans ou si facteur de risque	Prévention des lésions GD sous AFD chez des patients non à risque
Si prise AINS : Prévention si > 65 ans ou si facteurs de risque*	** sujets en secteur de réanimation et de soins intensifs	Hypertension portale
Syndrome de Zollinger-Ellison	AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien - GD : gastro-duodénales - AFD : aspirine à faible dose	Test thérapeutique en cas de douleurs abdominales aiguës

III.3.2. Réévaluation insuffisante des traitements

L'un des aspects les plus alarmants mis en lumière par cet audit est le faible taux de réévaluation des traitements par IPP pendant le séjour hospitalier. Seuls 30 % des patients ont bénéficié d'une réévaluation de leur traitement, et parmi ces réévaluations, 83,3 % ont conduit à un arrêt du traitement. De plus, la traçabilité de ces réévaluations est souvent déficiente, avec seulement 33,3 % des réévaluations documentées dans les comptes rendus de sortie.

Cette absence de réévaluation systématique est préoccupante car elle peut entraîner le maintien prolongé de traitements non nécessaires, augmentant ainsi le risque d'effets indésirables et de complications associées aux IPP. La littérature souligne l'importance d'une réévaluation régulière, notamment en gériatrie, où la balance bénéfice/risque doit être soigneusement évaluée. L'absence de réévaluation contribue également à la prescription à la sortie sans limitation de durée, une pratique qui va à l'encontre des recommandations actuelles.

III.3.3. Propositions d'amélioration des pratiques

Les résultats de cet audit mettent en évidence la nécessité d'améliorer les pratiques de prescription et de gestion des IPP au Centre Hospitalier Jacques Boutard. Les recommandations suivantes pourraient contribuer à optimiser l'utilisation des IPP et à réduire le mésusage observé :

Formation continue des prescripteurs : Il est essentiel de sensibiliser les médecins, notamment en gériatrie, aux risques associés aux IPP et à l'importance de respecter les indications approuvées. Des sessions de formation régulières pourraient aider à aligner les pratiques sur les recommandations actuelles.

Mise en place de protocoles de réévaluation : Un protocole clair pour la réévaluation des traitements par IPP devrait être instauré, avec des critères précis pour arrêter ou ajuster le traitement en fonction de l'évolution clinique du patient.

Amélioration de la traçabilité : Il est crucial de renforcer la documentation des prescriptions et des réévaluations dans les dossiers patients et les comptes rendus de sortie. Cela permettrait non seulement d'améliorer le suivi thérapeutique, mais aussi de justifier les décisions cliniques prises en cours de traitement.

Limites la durée des prescriptions à la sortie : Les prescriptions d'IPP à la sortie de l'hôpital devraient inclure une durée de traitement limitée, avec des instructions claires pour la réévaluation en soins ambulatoires. Cela réduirait le risque de traitements prolongés non justifiés.

III.3.4. Limites de l'audit

Bien que cet audit ait fourni des informations utiles sur les pratiques de prescription des IPP, certaines limites doivent être reconnues. La taille de l'échantillon, limitée à 20 patients, ne permet pas de généraliser les résultats à l'ensemble de la population gériatrique. De plus, l'absence de critères d'inclusion/exclusion plus spécifiques peut avoir introduit des biais dans la sélection des patients.

Enfin, l'audit repose sur la documentation disponible dans les dossiers médicaux, ce qui signifie que certaines informations peuvent avoir été omises ou mal consignées, influençant ainsi les conclusions tirées.

En dépit de ces limites, les résultats de cet audit soulignent des problématiques réelles et pertinentes qui nécessitent une attention et des actions correctives pour améliorer la qualité des soins en gériatrie.

III.4. Conclusion de l'audit

Cet audit sur l'utilisation des IPP au Centre Hospitalier Jacques Boutard de Saint-Yrieix-la-Perche a mis en lumière plusieurs points critiques concernant les pratiques de prescription et de gestion de ces médicaments, particulièrement en milieu gériatrique.

Tout d'abord, l'audit a révélé un taux significatif de prescriptions non conformes aux recommandations actuelles, avec 70 % des patients recevant des IPP pour des indications mal documentées ou hors AMM non justifiées. Ce mésusage est préoccupant, car il expose les patients à des risques accrus d'effets indésirables, sans apport thérapeutique clair. De plus, la réévaluation des traitements par IPP pendant le séjour hospitalier a été insuffisante, n'étant effectuée que chez 30 % des patients, et avec une documentation souvent déficiente. Ce manque de réévaluation contribue à la prolongation non justifiée des traitements par IPP, notamment lors de la sortie de l'hôpital, où aucune prescription n'a mentionné une durée limitée, ce qui est contraire aux recommandations.

Ces observations soulignent la nécessité d'améliorer les pratiques de prescription des IPP au sein de l'établissement. Des actions correctives sont indispensables pour aligner les pratiques sur les standards de soins recommandés, en particulier la formation continue des prescripteurs, la mise en place de protocoles clairs de réévaluation, et une meilleure documentation des décisions thérapeutiques. En gériatrie, où la fragilité des patients rend cruciale l'évaluation précise des bénéfices et des risques, ces améliorations sont essentielles pour assurer une prise en charge optimale et sécurisée.

En ce qui concerne les futurs audits, il est important de noter les limites de celui-ci, notamment la taille restreinte de l'échantillon et la dépendance à la qualité de la documentation. Pour les prochains audits, il serait bénéfique d'élargir l'échantillon à un nombre plus significatif de patients pour une meilleure représentativité des résultats. De plus, il est crucial de renforcer la formation des équipes médicales sur l'importance de la documentation précise et complète des prescriptions et réévaluations, afin de faciliter une analyse plus détaillée et exacte.

Enfin, une amélioration des méthodologies d'audit, incluant une grille d'évaluation plus détaillée et des critères d'inclusion plus stricts, pourrait permettre une identification plus précise des points de vigilance et des axes d'amélioration. Un suivi régulier par des audits récurrents est recommandé pour monitorer l'évolution des pratiques et l'impact des mesures correctives mises en place, garantissant ainsi une amélioration continue de la qualité des soins dispensés.

IV. Questionnaires

Dans le cadre de la prise en charge des patients sous IPP, deux questionnaires ont été élaborés pour analyser les pratiques des professionnels de santé. Le premier questionnaire s'adresse aux pharmaciens, qui jouent un rôle essentiel dans la dispensation, le suivi et le conseil sur l'utilisation des IPP. Bien que ces médicaments soient largement utilisés pour traiter divers troubles gastro-intestinaux, ils sont associés à des risques d'effets indésirables à long terme et à des prescriptions parfois inappropriées. Les pharmaciens, en tant qu'intermédiaires entre les médecins prescripteurs et les patients, sont en première ligne pour identifier les mauvaises prescriptions, surveiller les effets secondaires et recommander des réévaluations ou des ajustements thérapeutiques. Le second questionnaire est destiné aux médecins généralistes, afin d'examiner leurs pratiques de prescription des IPP, notamment pour le traitement du reflux gastro-œsophagien et la prévention des ulcères induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'usage prolongé des IPP soulevant des préoccupations quant aux effets indésirables, une réévaluation régulière des traitements s'avère indispensable.

Cette partie de la thèse présente la méthodologie utilisée pour concevoir et distribuer le questionnaire, ainsi que les résultats obtenus à travers les réponses des pharmaciens interrogés.

IV.1. Questionnaire pharmaciens

IV.1.1. Méthodologie

IV.1.1.1. Conception du questionnaire

Le questionnaire destiné aux pharmaciens a été conçu dans le but d'évaluer leurs connaissances, perceptions, et pratiques concernant l'utilisation des IPP dans leur pratique quotidienne. Il se compose de 15 questions réparties en plusieurs sections couvrant des thématiques variées : informations générales sur le pharmacien, évaluation de leurs connaissances sur les indications des IPP, pratiques de dispensation, identification des prescriptions inappropriées, et observations des effets indésirables potentiels.

Chaque section vise à explorer différents aspects de la gestion des IPP en officine, notamment la fréquence d'utilisation de ces médicaments, les conseils prodigués aux patients, ainsi que les interactions avec les médecins prescripteurs. Le questionnaire inclut à la fois des questions fermées (choix multiples) et des questions ouvertes pour permettre aux pharmaciens de partager leurs expériences et suggestions.

IV.1.1.2. Population ciblée

Le questionnaire a été distribué auprès de pharmaciens d'officine exerçant dans divers types de pharmacies (petites, moyennes et grandes officines) afin de couvrir une variété de pratiques professionnelles. L'échantillon inclut des pharmaciens exerçant en milieu urbain et rural, afin de saisir les éventuelles disparités liées à la localisation géographique. Les pharmaciens sollicités comptent à la fois des titulaires d'officine et des adjoints, afin de recueillir des perspectives diversifiées.

IV.1.1.3. Mode de diffusion et recueil des réponses

Le questionnaire a été diffusé par voie électronique via une plateforme en ligne (ex. Google Forms) et des courriels ont été envoyés aux pharmaciens ciblés. Cette méthode de diffusion a permis de faciliter la collecte des réponses et d'atteindre un large échantillon de participants, tout en offrant un accès flexible au questionnaire.

Les réponses ont été recueillies de manière anonyme sur une période de 6 semaines, et les pharmaciens ont été invités à répondre en toute transparence concernant leurs pratiques professionnelles. Les résultats ont ensuite été exportés et analysés afin de dégager des tendances et des points saillants concernant la gestion des IPP dans les pharmacies d'officine. 46 participants y ont répondu.

IV.1.2. Résultats

IV.1.2.1. Informations générales sur les participants

Les résultats de l'enquête montrent que la majorité des pharmaciens ayant répondu au questionnaire sont relativement jeunes dans leur pratique professionnelle, avec 76,1 % d'entre eux exerçant en officine depuis moins de 5 ans. Seulement 13 % des participants disposent d'une expérience comprise entre 5 et 10 ans, tandis que 8,7 % ont entre 10 et 20 ans d'expérience. Enfin, une minorité de 2,2 % possède plus de 20 ans d'expérience dans le domaine. Ces données soulignent une tendance vers une population relativement nouvelle dans le secteur des officines, ce qui pourrait influencer certaines pratiques et perceptions, notamment en matière de prescription et de gestion des traitements chroniques.

1. Informations Générales : 1.1. Depuis combien de temps exercez-vous en tant que pharmacien d'officine ?

46 réponses

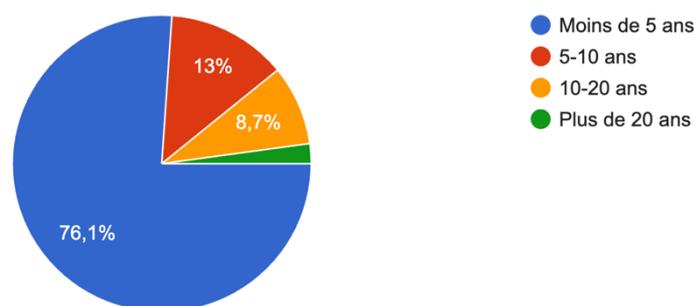


Figure 23 : Temps d'exercice du pharmacien

En ce qui concerne la taille des officines, les résultats révèlent que 37 % des répondants traitent entre 100 et 200 prescriptions par jour, tandis que 34,8 % gèrent un volume plus important, avec plus de 200 prescriptions quotidiennes. Par ailleurs, 17,4 % des pharmaciens traitent entre 50 et 100 prescriptions par jour, et 10,9 % seulement traitent moins de 50 ordonnances. Cette répartition des volumes de prescription témoigne de la diversité des environnements de travail des pharmaciens participants, allant des officines de petite taille à celles à haute fréquentation.

1.2. Quelle est la taille de votre officine (nombre de prescriptions traitées par jour) ?

46 réponses

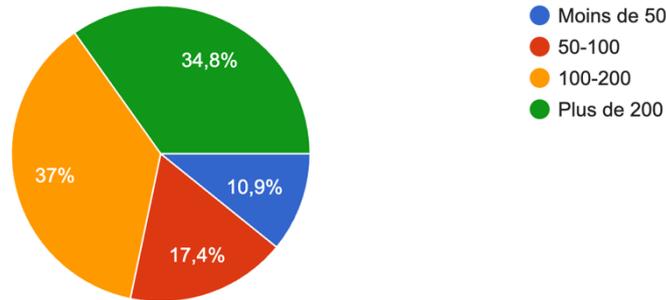


Figure 24 : Taille de l'officine

IV.1.2.2. Connaissances et perceptions des IPP

Les résultats concernant les connaissances des pharmaciens sur les IPP révèlent que la majorité des répondants se sentent à l'aise avec cette classe thérapeutique. En effet, 60,9 % des pharmaciens estiment avoir un niveau "bon" de connaissance des IPP, tandis que 21,7 % se considèrent avoir un niveau "moyen". Une minorité de 15,2 % se déclare avoir un niveau "très bon", tandis que seulement 2,2 % des participants estiment avoir une connaissance "faible".

2. Connaissances et Perceptions sur les IPP : 2.1. Comment évalueriez-vous votre niveau de connaissance sur les IPP ?

46 réponses

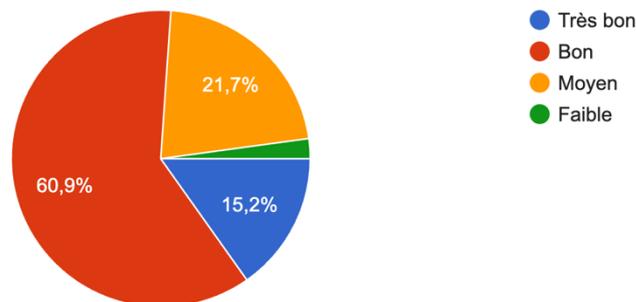


Figure 25 : Niveau de connaissance des IPP des pharmaciens

En ce qui concerne les indications les plus fréquentes de prescription des IPP, les pharmaciens identifient majoritairement le reflux gastro-œsophagien comme principale indication, mentionnée par 91,3 % des répondants. Les ulcères gastriques ou duodénaux ainsi que la prévention des ulcères induits par les AINS sont tous deux cités par 65,2 % des participants. La gastrite est mentionnée dans 26,1 % des cas, et 4,3 % des pharmaciens évoquent d'autres indications moins fréquentes.

2.2. Selon vous, dans quels cas les IPP sont-ils le plus souvent prescrits ? (cochez toutes les réponses pertinentes)

46 réponses

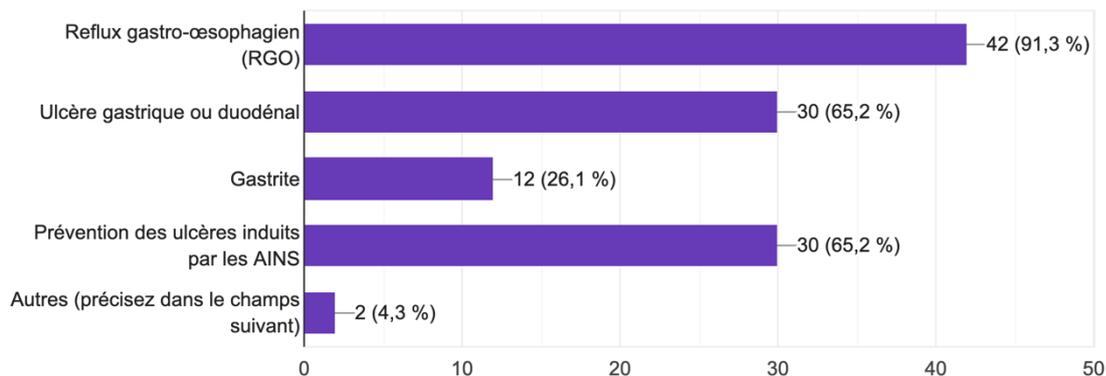


Figure 26 : Cas de prescriptions des IPP selon les pharmaciens

Si autres, précisez :

4 réponses

prescription de complaisance

Aigreurs et prévention liés à d'autres traitements pouvant provoquer des RGO

Dès que plus de 5 médicaments sont prescrits "au cas où"

À la demande du patient qui a ce ttt depuis X années et qui ne veut pas l'arrêter par habitude

Figure 27 : Autres cas de prescriptions

IV.1.2.3. Pratiques de dispensation

Les réponses au questionnaire montrent que les pharmaciens rencontrent une proportion importante de patients sous IPP sur une longue durée. En effet, 37 % des répondants déclarent que 10 à 30 % de leurs patients prennent des IPP depuis plus de 6 mois, tandis que 32,6 % affirment que cette proportion est de 30 à 50 %. À l'extrémité des réponses, 15,2 % des pharmaciens estiment que plus de 50 % de leurs patients sont sous IPP à long terme, et un autre 15,2 % considère que moins de 10 % de leurs patients sont concernés.

3. Pratiques de Dispensation : 3.1. Quelle proportion de vos patients prend des IPP sur une longue durée (plus de 6 mois) ?

46 réponses

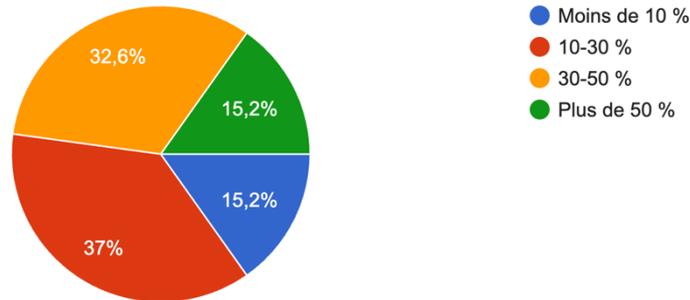


Figure 28 : Proportions des patients prenant des IPP sur une longue durée (plus de 6 mois)

Concernant la vérification des indications lors de la dispensation des IPP, 32,6 % des pharmaciens indiquent qu'ils le font "toujours", tandis que 21,7 % affirment vérifier "souvent". Cependant, un pourcentage significatif (19,6 %) mentionne qu'ils vérifient les prescriptions "rarement", et 19,6 % "parfois", ce qui reflète une certaine variabilité dans la rigueur de la vérification des prescriptions d'IPP.

3.2. À quelle fréquence vérifiez-vous les indications des prescriptions d'IPP lors de la dispensation ?

46 réponses

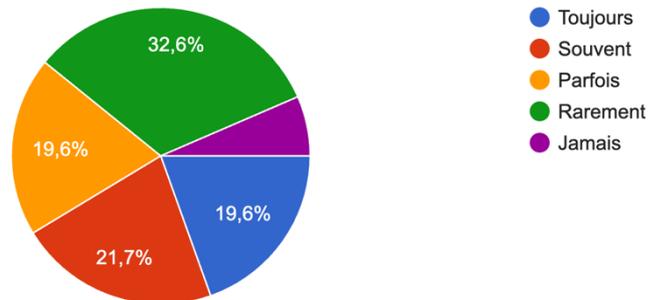


Figure 29 : Fréquence de vérification des indications des prescriptions des IPP lors de la dispensation des pharmaciens

En ce qui concerne la délivrance de conseils spécifiques aux patients sous IPP sur une longue durée, 55,6 % des pharmaciens fournissent des conseils, tandis que 44,4 % n'en donnent pas. Parmi les conseils fréquemment mentionnés, plusieurs aspects se démarquent :

- Le moment de la prise (avant les repas, espacer la prise d'autres médicaments).
- L'importance d'une réduction progressive du traitement pour éviter les effets de rebond.
- Les précautions relatives à la durée de traitement, en évitant les prises trop longues sans indication claire.

- La surveillance des effets secondaires possibles comme des carences en magnésium ou en calcium, ou encore la nécessité de consulter un spécialiste pour réévaluer le traitement.

3.3. Fournissez-vous des conseils spécifiques aux patients prenant des IPP sur une longue durée ?

45 réponses

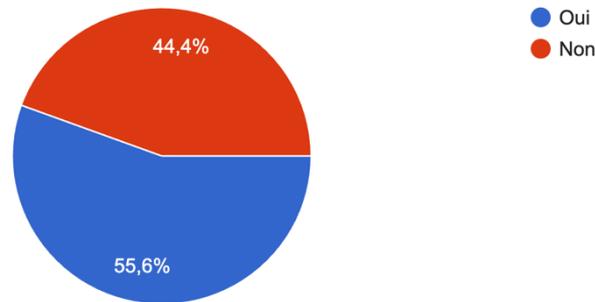


Figure 30 : Fréquence de conseils spécifiques aux patients prenant des IPP sur une longue durée

Ces conseils sont souvent accompagnés d'une recommandation de réévaluation des prescriptions avec le médecin traitant, afin de vérifier la pertinence de la poursuite du traitement à long terme. Certains pharmaciens mentionnent également l'usage de formules plus naturelles ou alternatives dans certaines situations où les IPP ne sont pas nécessaires à long terme.

IV.1.2.4. Identification des mauvaises prescriptions

L'analyse des réponses montre que 71,7 % des pharmaciens interrogés ont déjà identifié des prescriptions d'IPP qu'ils considéraient comme inappropriées ou non justifiées. Cette observation souligne une problématique potentielle dans la prescription des IPP, souvent utilisés sur de longues périodes ou sans indication claire.

4. Identification des Mauvaises Prescriptions : 4.1. Avez-vous déjà identifié des prescriptions d'IPP que vous considérez comme inappropriées ou non justifiées ?

46 réponses

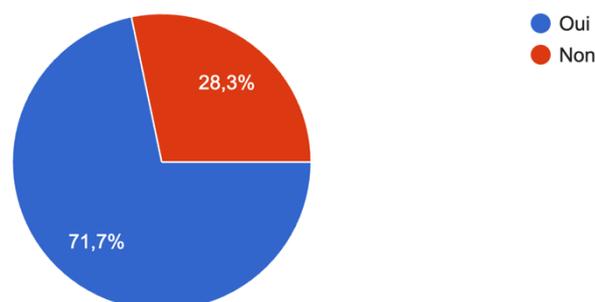


Figure 31 : Fréquence d'identification des prescriptions d'IPP considérées comme inappropriées ou non justifiées de la part des pharmaciens

Les types de mauvaises prescriptions les plus fréquemment rencontrés par les pharmaciens incluent l'association systématique des IPP avec des AINS sans raison valable, mentionnée

par 68,2 % des répondants. L'absence de réévaluation du traitement (65,9 %) et la durée de traitement excessivement longue (63,6 %) sont également des situations récurrentes identifiées par les professionnels. De plus, 47,7 % des pharmaciens ont observé des prescriptions sans indication claire, tandis que 15,9 % ont mentionné des doses inappropriées.

4.2. Quels types de mauvaises prescriptions d'IPP avez-vous le plus souvent rencontrés ? (cochez toutes les réponses pertinentes)

44 réponses

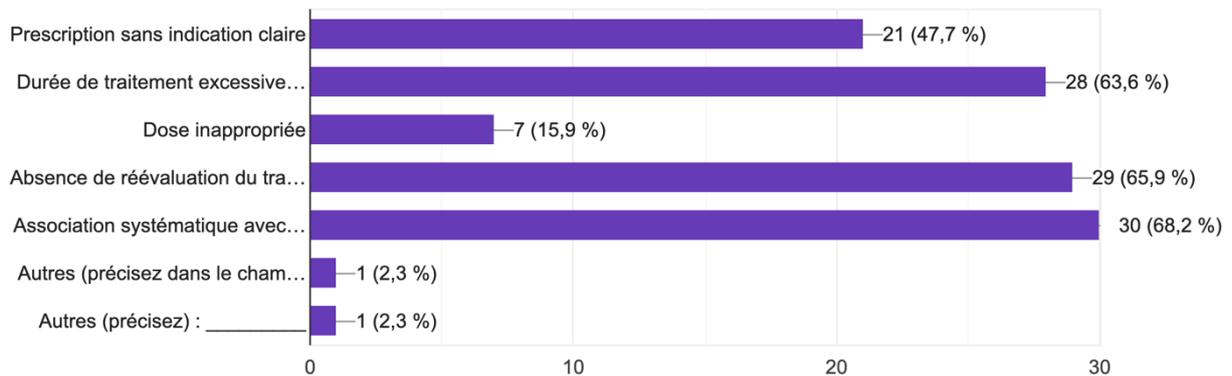


Figure 32 : Types de mauvaises prescriptions d'IPP rencontrées par les pharmaciens

Si autres, précisez :

3 réponses

- Nausées vomissements
- Sur antibiotiques
- Dès que plus de 5 médicaments sont prescrits "au cas où"

Figure 33 : Autres types de mauvaises prescriptions

Face à ces mauvaises prescriptions, la majorité des pharmaciens (86,4 %) optent pour une approche pédagogique en fournissant des conseils aux patients, en particulier sur la durée du traitement. Seulement 31,8 % des pharmaciens contactent directement le prescripteur pour clarifier la prescription. Aucune des réponses n'indique un refus de délivrance sans modification de l'ordonnance, mais quelques pharmaciens (9,1 %) ont signalé d'autres stratégies comme l'adaptation des recommandations selon la situation.

4.3. Comment réagissez-vous lorsque vous identifiez une prescription d'IPP inappropriée ? (cochez toutes les réponses pertinentes)

44 réponses

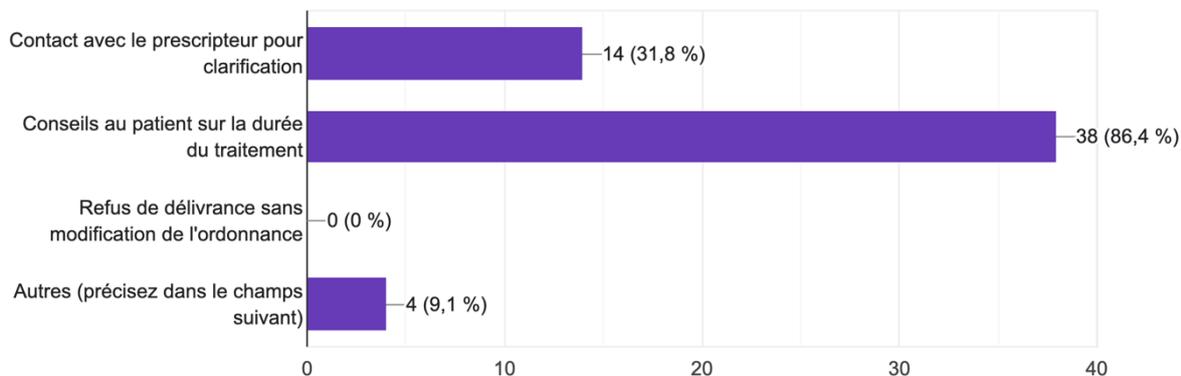


Figure 34 : Réactions lors d'identification de prescription d'IPP inappropriée

Si autres, précisez :

5 réponses

Information du patient sur les risques associés à la prise d'ipp au long cours, information sur l'absence d'indication de l'ipp suivant le cas, recommandation au patient d'en parler avec son médecin

Je vois avec le pharmacien responsable

Sensibilisation/Explication de l'utilisation néfaste au long cours --> Proposition de réduction de posologie, de prise un jour sur deux puis un jour sur 3 puis réévaluation ; Relai par Neobianacid éventuellement.

Demander au patients d'en parler avec son médecin

J'effectue une qualification auprès du patient pour avoir de plus amples précisions, Dans le cas où le traitement est inadapté, j'appelle le prescripteur.

Figure 35 : Autres réactions

IV.1.2.5. Effets indésirables observés

Concernant les effets indésirables liés à l'utilisation prolongée des IPP, 31,1 % des pharmaciens déclarent en avoir observé chez leurs patients. Ces données montrent qu'une minorité significative des professionnels de santé a été confrontée aux conséquences de la prise prolongée des IPP.

5. Effets Indésirables : 5.1. Avez-vous observé des effets indésirables liés à l'utilisation prolongée des IPP chez vos patients ?

45 réponses

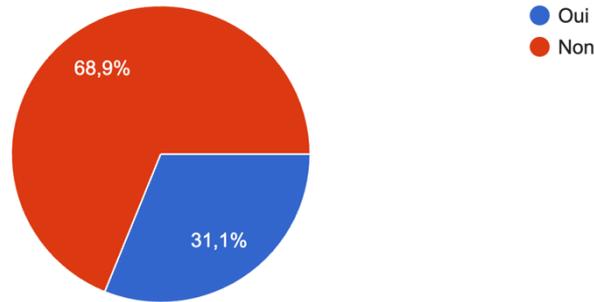


Figure 36 : Fréquence d'observation d'effets indésirables liés à l'utilisation prolongée des IPP chez les patients

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés incluent les infections gastro-intestinales, mentionnées par 63,6 % des répondants, suivies par les carences en magnésium (40,9 %) et en vitamine B12 (31,8 %). Les fractures osseuses ont également été signalées par 22,7 % des pharmaciens. D'autres effets, moins fréquents, ont été mentionnés dans 4,5 % des réponses.

5.2. Quels types d'effets indésirables avez-vous le plus souvent rencontrés ? (cochez toutes les réponses pertinentes)

22 réponses

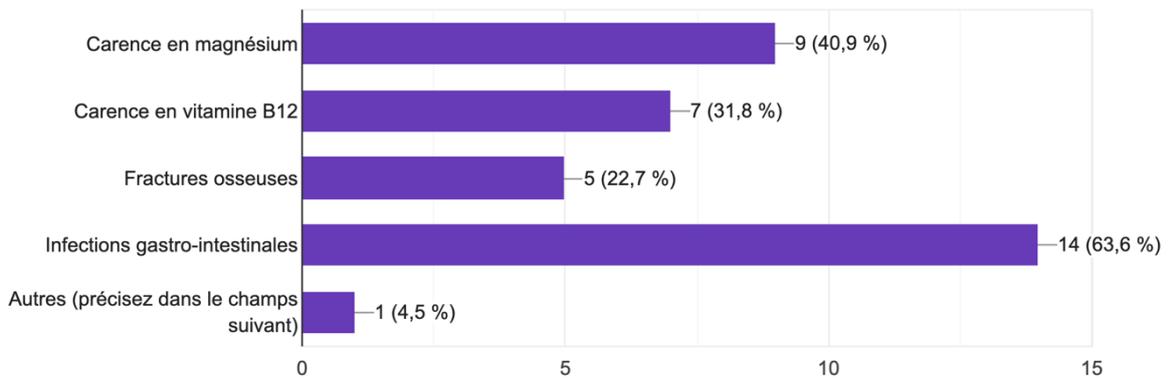


Figure 37 : Effets indésirables le plus souvent rencontrés

Si autres, précisez :

Une réponse

Carence calcium

Figure 38 : Autres effets indésirables

Ces résultats soulignent l'importance de surveiller les patients sous traitement prolongé par IPP, notamment en ce qui concerne les carences nutritionnelles et les risques infectieux.

IV.1.2.6. Relations avec les prescripteurs

Les réponses à la section sur les relations avec les prescripteurs montrent que seuls 15,2 % des répondants ne discutent pas régulièrement des prescriptions d'IPP avec les médecins prescripteurs. Cela révèle une communication relativement limitée entre pharmaciens et prescripteurs concernant la gestion des traitements à base d'IPP, ce qui pourrait influencer la réévaluation de ces prescriptions à long terme.

6. Relations avec les Prescripteurs : 6.1. Discutez-vous régulièrement des prescriptions d'IPP avec les médecins prescripteurs

46 réponses

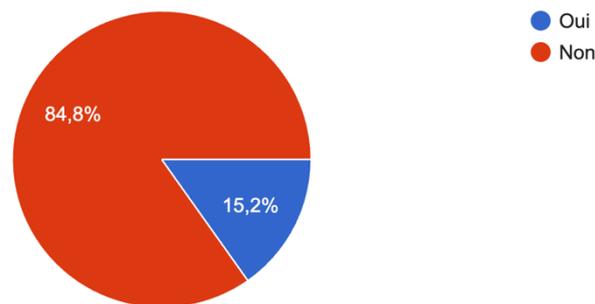


Figure 39 : Fréquence de discussion des prescriptions d'IPP avec les médecins prescripteurs

En ce qui concerne la recommandation de réévaluer la nécessité d'un IPP pour un patient, 26,1 % des pharmaciens ont déjà effectué cette suggestion à un médecin. Parmi ceux qui ont pris cette initiative, les retours sont majoritairement positifs. De manière générale, les médecins ont bien accueilli ces recommandations, prenant en compte le conseil du pharmacien ou se montrant ouverts à la discussion, surtout lorsque le professionnel de santé fournissait des éléments scientifiques pour appuyer sa proposition. Toutefois, certains pharmaciens ont noté des réticences de la part des patients eux-mêmes, surtout lorsqu'ils prenaient un IPP depuis longtemps, et qu'ils étaient méfiants à l'idée de modifier leur traitement.

6.2. Avez-vous déjà recommandé à un médecin de réévaluer la nécessité d'un IPP pour un patient ?

46 réponses

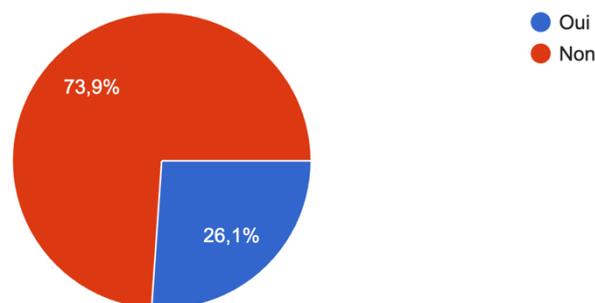


Figure 40 : Fréquence de recommandation à un médecin de réévaluer la nécessité d'un IPP pour un patient

Enfin, quelques réponses mentionnent que, même si la discussion avec le médecin prescripteur a été plutôt bien accueillie, les recommandations n'ont pas toujours été jugées nécessaires selon le point de vue du médecin ou du patient.

IV.1.2.7. Suggestions d'amélioration

Les pharmaciens interrogés ont proposé plusieurs pistes d'amélioration pour optimiser l'utilisation des IPP en officine. Une des suggestions les plus récurrentes est la nécessité de mieux informer les patients sur les précautions à prendre lorsqu'ils sont sous traitement par IPP, notamment en leur expliquant les risques de rebond à l'arrêt et en limitant les prescriptions à courte durée lorsqu'elles ne sont pas justifiées. De nombreux participants estiment également qu'il est essentiel de sensibiliser les patients sur les effets indésirables potentiels liés à l'utilisation prolongée des IPP.

Parmi les autres recommandations figure l'importance de mieux former les équipes officinales au bon usage des IPP et d'encourager une meilleure communication avec les médecins prescripteurs. Certains pharmaciens suggèrent d'établir des protocoles clairs, notamment en précisant l'indication du traitement pour toute prescription d'une durée supérieure à 28 jours.

Il est également recommandé de revoir systématiquement les prescriptions de plus de six mois et de faciliter le contact avec les médecins afin de réévaluer la pertinence de poursuivre le traitement. Plusieurs participants mettent en avant l'importance de sensibiliser à la fois les patients et les médecins, en particulier ceux de la "vieille génération", sur les risques associés à une utilisation à long terme des IPP, tout en leur fournissant des alternatives thérapeutiques.

Enfin, les pharmaciens préconisent la mise en place de campagnes de sensibilisation sur les effets indésirables des IPP et des solutions alternatives, ainsi que la nécessité de documenter plus précisément les motifs des prescriptions afin de limiter les usages inappropriés.

IV.1.3. Discussion

Les résultats obtenus à travers ce questionnaire révèlent plusieurs points importants sur les pratiques, perceptions et connaissances des pharmaciens d'officine concernant les inhibiteurs de la pompe à protons. Ces informations sont cruciales pour comprendre l'utilisation des IPP en France et pour identifier des axes d'amélioration dans leur gestion.

IV.1.3.1. Expérience professionnelle et taille des officines

La majorité des pharmaciens ayant participé à l'enquête sont relativement jeunes dans leur carrière, avec 76 % ayant moins de 5 ans d'expérience. Cette donnée pourrait expliquer certaines pratiques plus souples et une ouverture à de nouvelles recommandations, notamment sur la gestion des traitements chroniques comme ceux à base d'IPP. Les officines où travaillent ces pharmaciens varient en termes de taille, bien que 37 % des participants traitent entre 100 et 200 prescriptions par jour, et 35 % traitent plus de 200 prescriptions. Cela montre que les pharmaciens sont souvent confrontés à des volumes élevés de prescriptions, ce qui pourrait limiter le temps qu'ils peuvent consacrer à la vérification des ordonnances et aux conseils aux patients, point souligné dans certaines réponses.

IV.1.3.2. Connaissances des IPP et pratiques de dispensation

Il ressort que la majorité des pharmaciens estiment avoir un bon niveau de connaissance sur les IPP, bien que 15 % seulement se considèrent comme ayant une très bonne maîtrise. La plupart des pharmaciens reconnaissent les principales indications des IPP, telles que le reflux

gastro-œsophagien et la prévention des ulcères induits par les AINS. Cependant, malgré ces connaissances, les pratiques de dispensation révèlent que 44 % des pharmaciens ne fournissent pas des conseils spécifiques aux patients sous traitement prolongé d'IPP. Cela pourrait être dû à un manque de temps ou à la charge de travail en officine.

En outre, la vérification systématique des prescriptions d'IPP n'est pas uniforme parmi les pharmaciens. Si 32 % des participants déclarent toujours vérifier les indications des prescriptions, 19,6 % le font rarement ou jamais. Cette variabilité est préoccupante compte tenu des risques associés à l'utilisation prolongée des IPP sans indication appropriée.

IV.1.3.3. Identification des prescriptions inappropriées et gestion des effets indésirables

L'un des points les plus importants mis en lumière par ce questionnaire est que 71,7 % des pharmaciens ont déjà identifié des prescriptions d'IPP inappropriées. Les principales erreurs observées incluent des prescriptions associant systématiquement les IPP aux AINS sans justification (68,2 %), l'absence de réévaluation régulière (65,9 %), et des durées de traitement excessives (63,6 %). Ces observations montrent que les pharmaciens jouent un rôle clé dans la détection des prescriptions problématiques, mais que des efforts supplémentaires sont nécessaires pour renforcer leur collaboration avec les médecins prescripteurs.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés par les pharmaciens incluent les infections gastrointestinales (63,6 %), suivies des carences en magnésium (40,9 %) et en vitamine B12 (31,8 %). Ces effets, qui sont bien documentés dans la littérature scientifique, confirment la nécessité d'une surveillance accrue des patients sous traitement prolongé d'IPP, et notamment d'une réévaluation régulière des prescriptions.

IV.1.3.4. Communication entre pharmaciens et prescripteurs

Les résultats montrent que la communication entre pharmaciens et prescripteurs reste limitée, puisque seulement 15,2 % des pharmaciens discutent régulièrement des prescriptions d'IPP avec les médecins. Pourtant, 26,1 % des pharmaciens ont déjà recommandé à un médecin de réévaluer la nécessité d'un IPP, avec un accueil généralement favorable. Cela suggère que, lorsque cette discussion est engagée, elle est bien reçue, mais elle reste encore trop peu fréquente. Renforcer cette communication pourrait améliorer considérablement la prise en charge des patients et éviter des prescriptions inappropriées ou prolongées sans justification.

IV.1.3.5. Suggestions d'amélioration

Les suggestions formulées par les pharmaciens dans cette enquête montrent un consensus autour de la nécessité d'une meilleure formation, tant pour les pharmaciens que pour les prescripteurs, ainsi qu'une sensibilisation des patients. La mise en place de protocoles de prescription plus stricts, notamment pour limiter la durée des traitements et encourager une réévaluation régulière des IPP, est perçue comme une priorité. En outre, il semble essentiel de favoriser une communication plus fluide entre pharmaciens et médecins, surtout dans le cadre des ordonnances à long terme, afin de garantir une utilisation plus rationnelle des IPP.

IV.1.3.6. Comparaison avec la littérature

Les résultats obtenus sont cohérents avec les études existantes qui soulignent la surprescription des IPP, notamment en association systématique avec les AINS, et la sous-évaluation des risques à long terme tels que les carences en nutriments et les infections. Des

études récentes appellent également à une meilleure éducation des patients et à une réévaluation plus fréquente des traitements, ce qui rejoint les suggestions faites par les pharmaciens dans cette enquête.

IV.1.3.7. Limites de l'étude

Il convient de souligner certaines limites à cette étude. Le nombre de participants, bien que respectable, peut ne pas être représentatif de l'ensemble des pharmaciens d'officine en France. De plus, l'autodéclaration des connaissances et des pratiques peut introduire un biais de désirabilité sociale, avec des pharmaciens potentiellement sous-estimant ou surestimant leurs pratiques effectives.

IV.1.4. Conclusion

En conclusion, cette enquête met en lumière des pratiques globalement positives mais parfois perfectibles dans l'utilisation des IPP en officine. Des efforts supplémentaires sont nécessaires pour sensibiliser à l'importance de la réévaluation régulière des traitements, améliorer la communication entre pharmaciens et prescripteurs, et renforcer la formation continue sur les risques associés à l'utilisation prolongée des IPP. Les suggestions des pharmaciens offrent des pistes concrètes pour améliorer la gestion de ces traitements, au bénéfice des patients.

IV.2. Questionnaire médecins

Les réponses fournies par les médecins permettront de mieux comprendre les pratiques actuelles et d'identifier des axes d'amélioration pour une utilisation plus rationnelle des IPP, tout en prenant en compte les risques associés à leur usage prolongé.

IV.2.1. Méthodologie

La méthodologie suivie dans cette étude repose sur l'utilisation d'un questionnaire destiné aux médecins généralistes, conçu pour recueillir leurs pratiques et perceptions concernant la prescription des IPP. Ce questionnaire a été élaboré en suivant une approche systématique de la collecte de données quantitatives et qualitatives auprès d'une population cible.

IV.2.1.1. Conception du questionnaire

Le questionnaire comporte plusieurs sections couvrant divers aspects de la prescription des IPP, notamment :

- Les informations générales sur les participants (expérience professionnelle, type de pratique).
- La fréquence et les indications de prescription des IPP.
- La durée des traitements et la réévaluation des prescriptions.
- La connaissance des effets indésirables associés à une utilisation prolongée des IPP.
- Les interactions entre médecins et pharmaciens concernant la gestion des traitements par IPP.
- Les suggestions des médecins pour optimiser l'utilisation des IPP.

Ce questionnaire a été conçu de manière à inclure à la fois des questions fermées (choix multiples) pour faciliter l'analyse statistique des données, et des questions ouvertes pour permettre aux médecins de détailler leurs pratiques et réflexions personnelles.

IV.2.1.2. Population cible

Le questionnaire a été diffusé auprès des médecins généralistes exerçant dans des cabinets de groupe ou en pratique individuelle, ainsi qu'à des internes. Le choix de cette population repose sur leur rôle central dans la prescription des IPP et leur capacité à réévaluer régulièrement les traitements de leurs patients.

IV.2.1.3. Mode de diffusion

La diffusion du questionnaire a été réalisée par voie électronique, via Google forms. La participation était volontaire et anonyme, garantissant ainsi la confidentialité des réponses et l'absence de biais lié à la reconnaissance des répondants.

IV.2.1.4. Collecte et analyse des données

Les données collectées à travers ce questionnaire ont été analysées quantitativement, avec des réponses fermées permettant de calculer des fréquences et des pourcentages. Les réponses ouvertes ont fait l'objet d'une analyse qualitative pour identifier les thèmes récurrents dans les pratiques et les perceptions des médecins concernant les IPP.

IV.2.2. Résultats

IV.2.2.1. Informations générales sur les participants

L'enquête a recueilli des réponses de 60 médecins généralistes. Parmi eux, la majorité exerce depuis moins de 5 ans, représentant 93,3 % des répondants. Seuls 3,3 % des médecins ont entre 5 et 10 ans d'expérience, et 1,7 % exercent depuis plus de 20 ans. Cette répartition montre une prédominance de jeunes médecins dans l'échantillon, ce qui peut influencer leurs pratiques et leur approche concernant la prescription des IPP.

1. Informations Générales : 1.1. Depuis combien de temps exercez-vous en tant que médecin ?
60 réponses

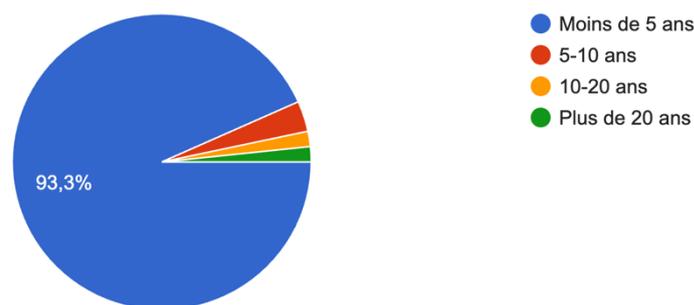


Figure 41 : Temps d'exercice des médecins

Concernant leur environnement de travail, 78,2 % des répondants exercent dans un cabinet de groupe, tandis que 21,8 % travaillent en pratique individuelle. Cette répartition témoigne d'une préférence pour le travail en équipe, ce qui pourrait favoriser les échanges entre professionnels sur la gestion des traitements et la prescription des IPP.

1.2. Travaillez-vous dans un cabinet de groupe ou en pratique individuelle ?

55 réponses

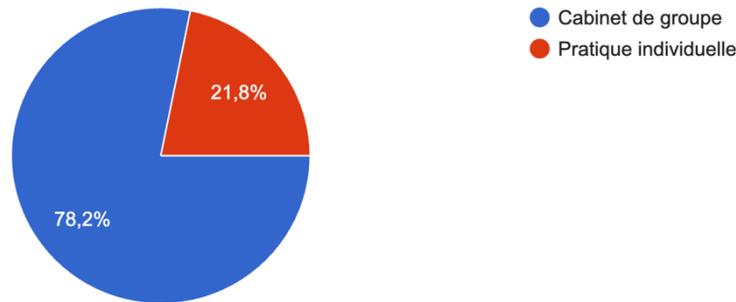


Figure 42 : Pratique individuelle ou dans un cabinet de groupe

IV.2.2.2. Fréquence et conditions de prescription des IPP

L'enquête révèle que la prescription des IPP est une pratique courante chez les médecins interrogés. 41,7 % des participants déclarent prescrire des IPP plusieurs fois par semaine, et 21,7 % les prescrivent plusieurs fois par jour. De plus, 30 % des médecins indiquent les prescrire plusieurs fois par mois. Ces résultats montrent que les IPP sont largement utilisés dans la pratique clinique quotidienne des médecins généralistes, principalement pour la prise en charge de divers troubles gastro-intestinaux.

2. À quelle fréquence prescrivez-vous des IPP ?

60 réponses

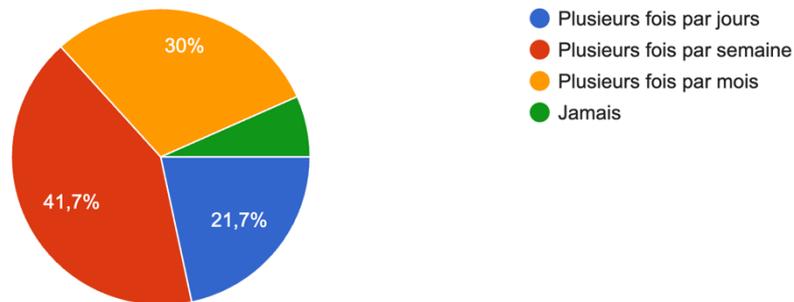


Figure 43 : Fréquence de prescription des IPP chez les médecins

Concernant les indications spécifiques pour lesquelles les médecins prescrivent des IPP, les situations les plus courantes sont le traitement du reflux gastro-œsophagien (79,7 %) et la prévention des lésions gastro-duodénales sous AINS chez les patients à risque (78 %). Le traitement de l'infection à *H. pylori* est également une indication fréquente, citée par 57,6 % des médecins, suivie de la prévention des lésions gastro-duodénales sous antiagrégants plaquettaires chez des patients non à risque (61 %) et la prévention des ulcères de stress chez les patients en soins intensifs (69,5 %).

Les autres indications importantes incluent la prise en charge de l'œsophagite érosive par reflux (61 %), le traitement des ulcères gastriques ou duodénaux (59,3 %), ainsi que la

prévention des lésions gastro-duodénales sous corticoïdes chez les sujets à risque (44,1 %). Ces résultats illustrent la grande variété de situations cliniques dans lesquelles les IPP sont prescrits, reflétant leur rôle central dans la prévention et le traitement des pathologies gastro-intestinales.

3. Dans quels cas prescrivez-vous des IPP ? (cochez toutes les réponses pertinentes)

59 réponses

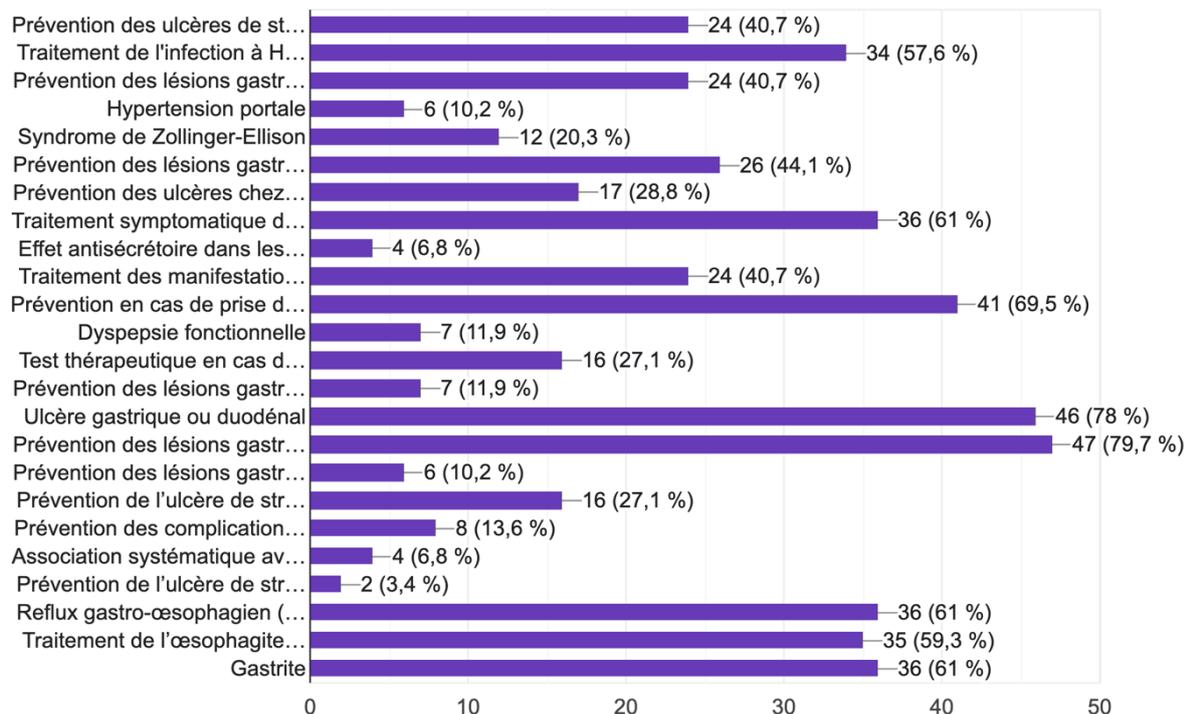


Figure 44 : Cas de prescriptions des IPP

Si autres, précisez :

3 réponses

Cas sévère de dumping syndrome après avis spécialisé

En cas de suspicion clinique d'ulcère j'en prescris en complément d'une fibro rapide (mais non urgente si pas de suspicion de perforation).

Hémorragie dig en réa

Figure 45 : Cas additionnels de prescriptions des IPP

IV.2.2.3. Durée et suivi des traitements

En ce qui concerne la durée moyenne des traitements par IPP, environ la moitié des médecins interrogés (53,3 %) prescrivent des traitements d'une durée inférieure à 4 semaines. Un peu plus d'un tiers (35 %) optent pour une durée de 4 à 8 semaines, tandis qu'un petit pourcentage (8,3 %) étend la durée des traitements à 8-12 semaines. Seuls 3,3 % des répondants prescrivent des IPP pour plus de 12 semaines. Ces résultats mettent en lumière une tendance

majoritaire à limiter la durée des traitements, conformément aux recommandations visant à minimiser les risques associés à une prise prolongée d'IPP.

4. Durée et Suivi du Traitement : 4.1. Quelle est la durée moyenne des traitements par IPP que vous prescrivez ?

60 réponses

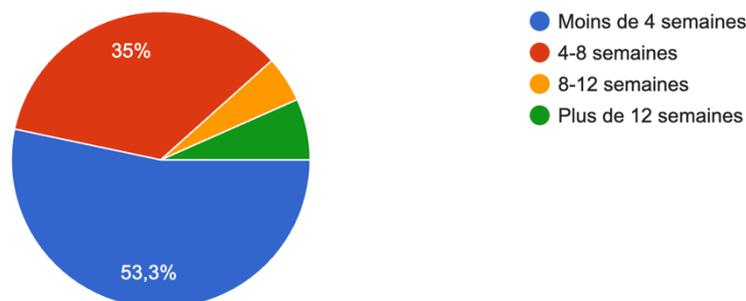


Figure 46 : Durée moyenne des traitements par IPP

Cependant, la réévaluation des traitements de longue durée est une pratique variable : 62,7 % des médecins affirment effectuer régulièrement une réévaluation des traitements sous IPP. Cette disparité pourrait s'expliquer par des différences dans les habitudes de pratique clinique ou les ressources disponibles pour un suivi régulier des patients.

4.2. Effectuez-vous régulièrement une réévaluation des traitements par IPP de longue durée ?

59 réponses

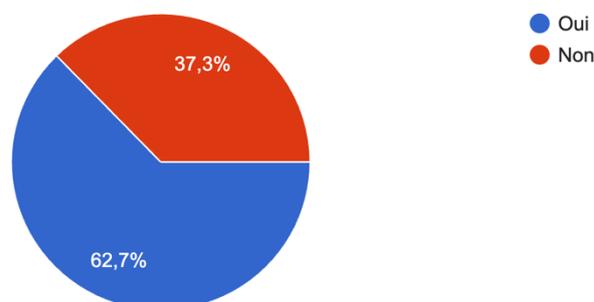


Figure 47 : Fréquence de réévaluation régulière de traitements par IPP de longue durée

Les critères utilisés pour décider de la prolongation ou de l'arrêt d'un traitement par IPP varient également. L'amélioration des symptômes est le critère le plus fréquemment mentionné (75,4 %), suivie des résultats des examens complémentaires (63,2 %) et des effets indésirables potentiels (68,4 %). De plus, 52,6 % des médecins prennent en compte la demande du patient, tandis que 59,6 % se basent sur l'absence de récurrence après l'arrêt du traitement. L'avis du pharmacien est rarement sollicité, avec seulement 1,8 % des médecins indiquant le prendre en compte, tandis que 21,1 % se réfèrent aux protocoles de l'établissement de santé dans lequel ils exercent.

4.3. Quels critères utilisez-vous pour décider de la prolongation ou de l'arrêt d'un traitement par IPP ? (cochez toutes les réponses pertinentes)

57 réponses

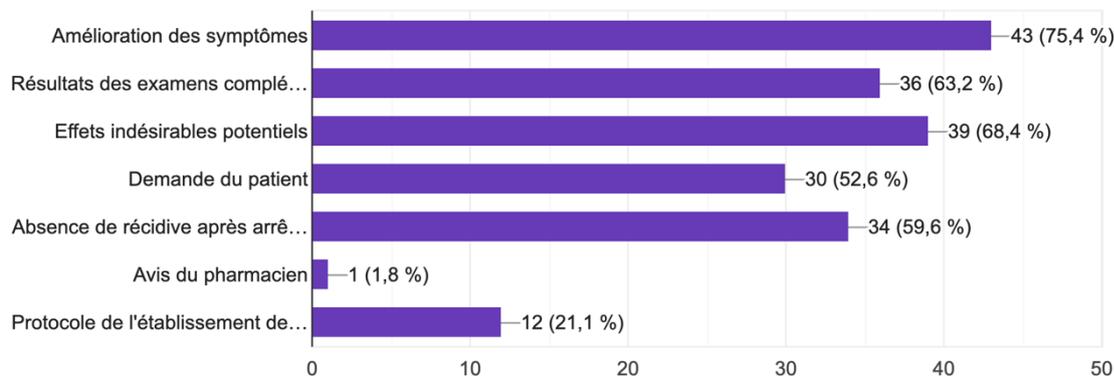


Figure 48 : Critères utilisés pour décider de la prolongation ou de l'arrêt d'un traitement par IPP

Si autres, lesquels ?

5 réponses

- Durée du traitement anti-agrégant suivi en parallèle
- Arrêt du médicament en relation avec la mise en place de l'IPP
- Reprise de l'alimentation entérale
- Fin du traitement par ctc ou aspirine
- Évolution de l'état clinique du patient.

Figure 49 : Autres critères utilisés

En ce qui concerne le moment de la journée où les médecins prescrivent la prise des IPP, les réponses montrent une diversité dans les pratiques. En effet, 43,3 % des médecins préfèrent prescrire la prise des IPP le soir, tandis que 41,7 % choisissent le matin. Seuls 15 % des répondants indiquent ne pas avoir de préférence particulière quant au moment de la prise, prescrivant les IPP de manière indifférente. Ces résultats reflètent une variation dans les recommandations faites aux patients, bien que la majorité des études suggèrent une meilleure efficacité des IPP lorsqu'ils sont pris avant le repas, notamment le matin.

4.4. À quel moment de la journée prescrivez-vous généralement la prise de l'IPP ?

60 réponses

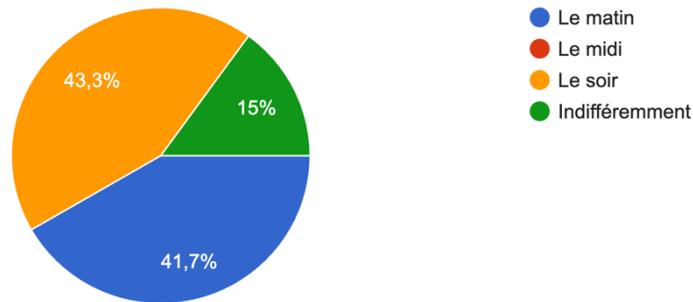


Figure 50 : Moments de la journée de prescription d'IPP

IV.2.2.4. Connaissances et perceptions des effets indésirables

D'après les réponses recueillies, 55 % des médecins interrogés déclarent être au fait des effets indésirables potentiels liés à l'utilisation prolongée des inhibiteurs de la pompe à protons.

5. Connaissances et Perceptions des Effets Indésirables : 5.1. Êtes-vous au fait des effets indésirables potentiels liés à l'utilisation prolongée des IPP ?

60 réponses

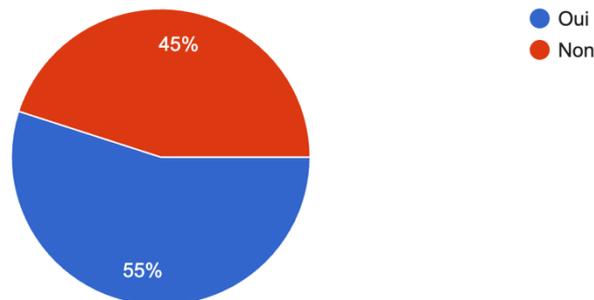


Figure 51 : Connaissance des effets indésirables potentiels liés à l'utilisation prolongée des IPP

Concernant les effets indésirables qui préoccupent le plus les médecins, les infections gastro-intestinales sont mentionnées par 46 % des répondants, suivies des fractures osseuses et de la néphrite interstitielle aiguë, toutes deux citées par 40 % des participants.

La carence en vitamine B12 est signalée par 34 % des médecins, tandis que 30 % évoquent l'ostéoporose. L'anémie est citée par 28 % des médecins, et l'insuffisance cardiaque par 24 %. Des pourcentages plus faibles sont observés pour la démence (12 %) et la carence en magnésium (18 %).

5.2. Quels effets indésirables vous préoccupent le plus ? (cochez toutes les réponses pertinentes)

50 réponses

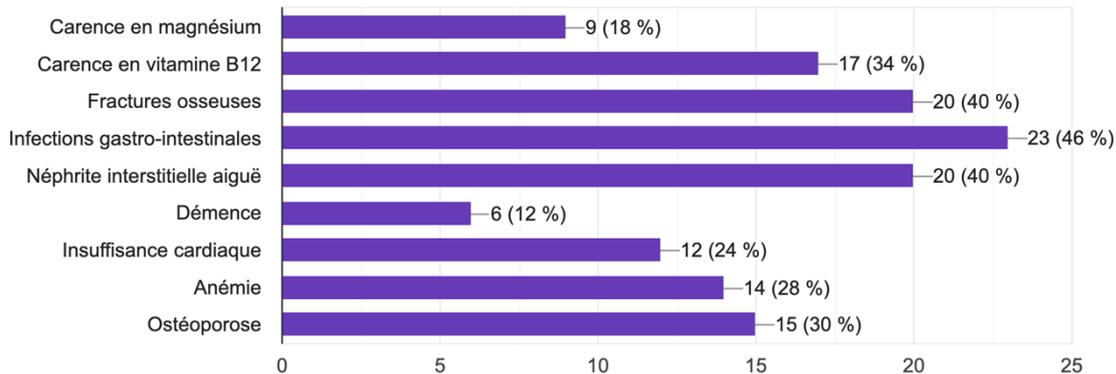


Figure 52 : Effets indésirables préoccupants chez les médecins

IV.2.2.5. Pratiques de prescription et collaborations

Concernant l'utilisation de protocoles ou de recommandations spécifiques pour la prescription des IPP, 39,7 % des médecins déclarent suivre de tels protocoles. Cela montre une certaine hétérogénéité dans les pratiques de prescription, avec une majorité de médecins ne se basant pas sur des lignes directrices ou des recommandations formalisées pour la gestion des traitements par IPP.

6. Pratiques de Prescription et Collaborations : 6.1. Avez-vous des protocoles ou des recommandations spécifiques que vous suivez pour la prescription des IPP ?

58 réponses

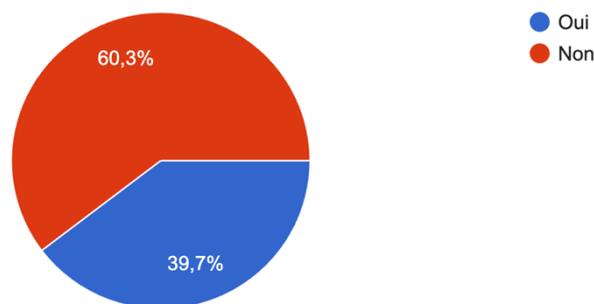


Figure 53 : Présence ou non de protocoles ou de recommandations spécifiques suivies pour la prescription des IPP

En ce qui concerne la collaboration avec les pharmaciens, les résultats montrent que 96,7 % des médecins ne discutent pas régulièrement des prescriptions d'IPP avec les pharmaciens. Seuls 3,3 % des répondants indiquent avoir des échanges réguliers avec eux concernant la gestion des prescriptions. Ces chiffres révèlent une interaction limitée entre ces deux groupes de professionnels de santé en matière de réévaluation et de suivi des traitements par IPP.

6.2. Discutez-vous régulièrement avec les pharmaciens concernant les prescriptions d'IPP de vos patients ?

60 réponses

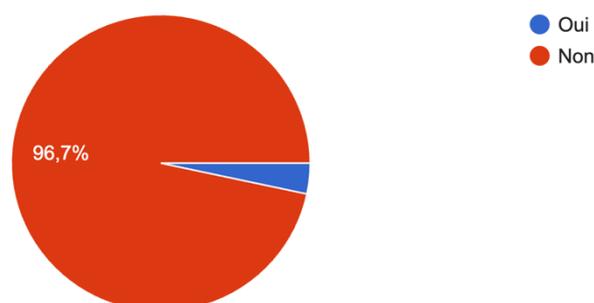


Figure 54 : Discussion régulière ou non avec les pharmaciens concernant les prescriptions d'IPP

IV.2.2.6. Cas de prescription spécifiques

Concernant la prescription des IPP en association avec des AINS, chez des sujets jeunes sans antécédents de RGO ou d'ulcère, 47,5 % des médecins déclarent avoir déjà prescrit des IPP dans cette situation.

7. Cas de Prescription Spécifiques : 7.1. Avez-vous déjà prescrit des IPP en association avec des AINS pour des sujets jeunes sans antécédents de RGO ou d'ulcère ?

59 réponses

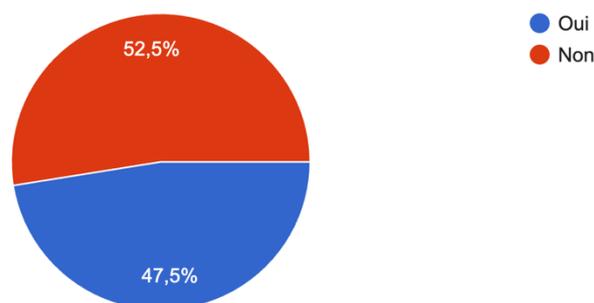


Figure 55 : Prescription des IPP en association des AINS pour des sujets jeunes sans antécédents de RGO ou d'ulcère

Parmi les contextes où cette prescription se produit le plus souvent, plusieurs raisons sont évoquées, telles que les cures courtes d'AINS (moins de 7 jours), les traitements au long cours, les demandes répétées des patients, ou encore des consultations en urgence. D'autres situations incluent les accidents sportifs, les maladies rhumatismales, les douleurs épigastriques liées à la prise d'AINS, et la peur des patients liée à des antécédents familiaux ou à des informations concernant des risques d'ulcères.

En ce qui concerne la communication avec les pharmaciens, seuls 10,3 % des médecins rapportent avoir été informés par un pharmacien de la nécessité potentielle de réévaluer une prescription d'IPP. Lorsque cette information est transmise, elle est généralement bien

accueillie, avec des médecins affirmant être ouverts à la discussion et prenant en compte les recommandations du pharmacien pour ajuster ou réévaluer les prescriptions.

7.2. Avez-vous déjà été informé par un pharmacien de la nécessité potentielle de réévaluer une prescription d'IPP ?

58 réponses

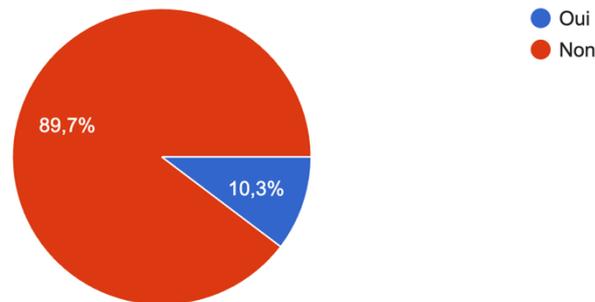


Figure 56 : Fréquence d'information par un pharmacien de la nécessité potentielle de réévaluer une prescription d'IPP

IV.2.2.7. Suggestions d'amélioration des médecins pour optimiser l'utilisation des IPP

Les médecins ayant répondu au questionnaire ont exprimé plusieurs pistes d'amélioration pour optimiser la prescription et l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. Ces suggestions se regroupent autour de plusieurs axes principaux.

IV.2.2.7.1. Amélioration des connaissances des prescripteurs

Un nombre important de médecins suggèrent une meilleure formation continue pour eux-mêmes et leurs collègues prescripteurs concernant les indications appropriées des IPP. Il est notamment mentionné que les recommandations pour la déprescription des IPP, ainsi que l'effet rebond après leur arrêt, ne sont pas toujours bien connus. Plusieurs médecins ont souligné la nécessité d'une mise à jour des connaissances sur les dernières recommandations thérapeutiques, particulièrement en ce qui concerne les durées de traitement et les doses minimales efficaces.

IV.2.2.7.2. Déprescription et réévaluation systématique

La nécessité de réévaluer régulièrement la pertinence du traitement par IPP revient dans de nombreuses réponses. Les médecins insistent sur le fait de ne pas reconduire systématiquement le traitement sans une réévaluation approfondie, notamment pour éviter une utilisation prolongée non justifiée. Il est aussi suggéré de mettre en place des protocoles clairs pour la déprescription des IPP afin de limiter leur usage à long terme lorsque cela n'est pas strictement nécessaire.

IV.2.2.7.3. Éducation thérapeutique des patients

Certains médecins ont insisté sur l'importance de bien informer les patients à propos de leur traitement par IPP, en leur expliquant l'indication, la durée prévue du traitement, ainsi que les risques potentiels d'effets indésirables à long terme. L'idée de renforcer l'éducation

thérapeutique afin que les patients comprennent mieux pourquoi et comment ils prennent ces médicaments est également fortement appuyée.

IV.2.2.7.4. Protocole de prescription et suivi des effets secondaires

Les médecins suggèrent également l'élaboration de protocoles clairs pour l'utilisation des IPP, en particulier dans les situations spécifiques telles que les soins intensifs ou la réanimation. Ces protocoles devraient inclure des indications précises sur les circonstances dans lesquelles les IPP sont réellement nécessaires, ainsi qu'une surveillance accrue des effets secondaires. Plusieurs médecins ont proposé de créer des fiches récapitulatives qui rappelleraient les indications appropriées et les effets indésirables associés aux IPP, tant pour les médecins que pour les patients.

IV.2.2.7.5. Meilleure collaboration entre médecins et pharmaciens

Un autre axe d'amélioration soulevé est la collaboration entre médecins et pharmaciens. Les médecins encouragent une communication plus régulière avec les pharmaciens, ces derniers jouant un rôle clé dans la surveillance des prescriptions de longue durée et dans la prévention des abus. Il est proposé que les pharmaciens soient encouragés à signaler aux médecins lorsque des prescriptions d'IPP nécessitent une réévaluation.

IV.2.2.7.6. Sensibilisation générale et campagnes d'information

Enfin, certains répondants ont mentionné la nécessité d'une plus grande sensibilisation via des campagnes d'information à destination des professionnels de santé. Ces campagnes, menées par des instances telles que l'ANSM ou la CPAM, pourraient permettre de diffuser des informations sur les risques d'une utilisation prolongée des IPP et les critères de déprescription à grande échelle.

IV.2.3. Discussion

IV.2.3.1. Analyse des pratiques des médecins concernant les IPP

L'analyse des réponses au questionnaire révèle des tendances variées dans la prescription des IPP par les médecins. La plupart des répondants semblent conscients des indications principales des IPP, telles que le traitement du reflux RGO, l'ulcère gastrique et la prophylaxie des lésions induites par les AINS. Cependant, il apparaît que la réévaluation des prescriptions à long terme n'est pas toujours systématique. Plusieurs médecins admettent que les IPP sont parfois reconduits sans une véritable discussion avec le patient sur la nécessité de poursuivre ou d'adapter le traitement.

L'analyse des réponses des médecins concernant les indications des IPP et la comparaison avec le Tableau 4 (p.71) des indications réelles met en évidence certaines divergences importantes entre les pratiques déclarées par les médecins et les indications validées pour l'usage des IPP.

Parmi les indications approuvées par l'AMM plusieurs sont correctement identifiées par les médecins. Par exemple, 79,7% des médecins prescrivent des IPP pour le traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal, 78% pour la prévention des lésions gastriques ou duodénales sous AINS chez les patients à risque, et 69,5% en cas de prévention des ulcères chez les patients sous aspirine, ce qui est en ligne avec les recommandations officielles.

Cependant, il y a aussi plusieurs situations où des prescriptions inappropriées d'IPP ont été relevées. 40,7% des médecins indiquent qu'ils prescrivent des IPP pour la prévention des ulcères de stress chez les sujets non à risque, alors que cette indication est explicitement classée comme une "non-indication" selon le tableau. De même, 27,1% des médecins prescrivent des IPP pour la prévention des lésions sous AINS ou sous aspirine chez des patients non à risque, alors que ces situations ne justifient pas l'usage d'IPP selon les recommandations.

D'autres divergences sont visibles concernant des indications hors AMM mais parfois pertinentes. Par exemple, 20,3% des médecins mentionnent la prescription d'IPP pour l'hypertension portale, qui ne fait partie d'aucune indication reconnue ou pertinente, tandis que seulement 27,1% des médecins mentionnent les tests thérapeutiques dans le cadre de douleurs abdominales aiguës, une indication jugée comme inappropriée.

Enfin, des indications telles que la prévention des lésions sous corticoïdes chez des sujets non à risque (prescrite par 11,9% des médecins) illustrent une mauvaise compréhension de l'usage des IPP, car cette situation ne justifie pas leur usage selon les données cliniques.

L'analyse montre que bien que les médecins aient une bonne maîtrise des principales indications approuvées des IPP, il existe des écarts notables concernant certaines prescriptions hors AMM ou des situations où l'utilisation des IPP est inappropriée. Ces résultats soulignent la nécessité de renforcer la formation des prescripteurs et la sensibilisation à la déprescription pour éviter l'utilisation excessive ou inappropriée des IPP.

Cette situation soulève la question d'une utilisation potentiellement excessive des IPP, en particulier dans des contextes où le traitement pourrait ne plus être justifié. Le risque d'effets indésirables liés à une prise prolongée d'IPP, tels que les carences nutritionnelles (magnésium, vitamine B12), les fractures ou les infections, est bien documenté dans la littérature. Toutefois, il semble que la gestion de ces risques ne soit pas toujours une priorité dans le suivi des patients sous IPP à long terme.

IV.2.3.2. Suggestions pour optimiser l'utilisation des IPP

Les médecins ayant répondu au questionnaire ont émis plusieurs suggestions pour améliorer la gestion des IPP. L'un des principaux points soulevés est la nécessité de renforcer la formation continue des prescripteurs. Il a été souvent mentionné que les médecins manquent parfois d'informations actualisées sur les recommandations de durée de traitement et sur les risques liés à la déprescription. L'élaboration de protocoles de déprescription clairs et précis a été proposée à plusieurs reprises, en particulier pour éviter que les patients ne restent sous traitement IPP sans réelle justification clinique.

En outre, une meilleure éducation thérapeutique des patients a été suggérée. Les médecins estiment qu'il est nécessaire d'expliquer plus systématiquement aux patients l'indication du traitement, la durée prévue, ainsi que les effets secondaires potentiels en cas d'utilisation prolongée. Une telle démarche permettrait de responsabiliser les patients et de réduire la consommation prolongée et inappropriée d'IPP.

IV.2.3.3. Protocole et collaboration interprofessionnelle

Un autre aspect soulevé par les médecins est l'importance de la mise en place de protocoles de prescription plus stricts, notamment dans des contextes spécifiques comme les soins intensifs ou la réanimation, où les IPP sont souvent prescrits en prévention sans réévaluation

systematique. Des fiches récapitulatives sur les indications et contre-indications des IPP, ainsi que sur la gestion des effets secondaires, ont été proposées comme outils pratiques pour les prescripteurs.

Enfin, les médecins insistent sur la nécessité de renforcer la collaboration interprofessionnelle, notamment avec les pharmaciens, qui sont souvent en première ligne dans la gestion des traitements chroniques. Une meilleure communication entre médecins et pharmaciens permettrait une réévaluation plus régulière des prescriptions et une détection plus précoce des utilisations prolongées inappropriées.

IV.2.4. Conclusion

En conclusion, les résultats du questionnaire montrent que, bien que les médecins aient une bonne connaissance des indications des IPP, des efforts sont nécessaires pour améliorer la gestion à long terme de ces traitements. La réévaluation systématique des prescriptions, la mise en place de protocoles de déprescription, et une meilleure éducation des patients et des prescripteurs sont autant de pistes qui pourraient permettre d'optimiser l'utilisation des IPP et de réduire les risques d'effets indésirables à long terme.

Conclusion

Les IPP représentent une option thérapeutique importante dans le traitement des maladies gastro-intestinales acido-dépendantes, telles que le RGO et les ulcères peptiques. Leur efficacité, largement prouvée dans la suppression de l'acidité gastrique et la guérison des lésions associées, les a placés au centre des pratiques médicales modernes. Cependant, l'usage croissant et parfois inapproprié des IPP, tant en milieu hospitalier qu'en ville, a soulevé des préoccupations majeures quant à leur sécurité à long terme.

Les études récentes, ont mis en lumière plusieurs risques associés à une utilisation prolongée des IPP. Parmi ces effets indésirables, on note des complications gastro-intestinales, métaboliques, osseuses, et rénales, ainsi que des perturbations du microbiote et des déficiences en électrolytes et vitamines (notamment le magnésium et la vitamine B12). De plus, les interactions médicamenteuses potentielles des IPP, notamment avec les médicaments métabolisés par le CYP2C19, renforcent la nécessité d'une prescription encadrée.

L'audit hospitalier a révélé des pratiques de prescription souvent non conformes aux recommandations de l'HAS et à l'AMM, avec une réévaluation insuffisante des traitements pendant le séjour des patients. De même, les résultats des questionnaires envoyés aux professionnels de santé montrent une variabilité dans les connaissances et les pratiques, soulignant la nécessité d'une meilleure communication entre les prescripteurs et les pharmaciens pour améliorer la réévaluation des traitements par IPP.

Au-delà de l'impact financier important (423 millions d'euros de remboursement par an) que pourrait avoir une dispensation plus contrôlée des IPP, il y a un intérêt de Santé Publique majeur à contrôler la bonne utilisation de cette classe thérapeutique.

En conclusion, bien que les IPP soient des médicaments essentiels dans la prise en charge des maladies acido-dépendantes, leur utilisation doit être rigoureusement contrôlée pour minimiser les risques d'effets indésirables à long terme. Une éducation continue des prescripteurs, associée à une sensibilisation des patients sur les risques potentiels, est primordiale pour garantir un usage rationnel de ces médicaments. Enfin, des stratégies de déprescription doivent être mises en place pour éviter les prescriptions prolongées et non justifiées, tout en garantissant une prise en charge optimale des patients.

Références bibliographiques

1. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil.* janv 2013;19(1):25-35.
2. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* juin 2006;23 Suppl 2:2-8.
3. Besancon M, Shin JM, Mercier F, Munson K, Miller M, Hersey S, et al. Membrane topology and omeprazole labeling of the gastric H⁺,K⁽⁺⁾-adenosinetriphosphatase. *Biochemistry.* 9 mars 1993;32(9):2345-55.
4. Shin JM, Besancon M, Simon A, Sachs G. The site of action of pantoprazole in the gastric H⁺/K⁽⁺⁾-ATPase. *Biochim Biophys Acta.* 5 juin 1993;1148(2):223-33.
5. Patrick GL. An introduction to medicinal chemistry. Fifth edition. Oxford: Oxford University Press; 2013. 789 p.
6. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, El Rouby N, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther.* juin 2021;109(6):1417-23.
7. Sharma P, Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Ann N Y Acad Sci.* févr 2021;1486(1):3-14.
8. Woolf A, Rose R. Gastric Ulcer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537128/>
9. Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin Med Lond Engl.* mars 2021;21(2):131-4.
10. Cho MS, Kasi A. Zollinger-Ellison Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité 1 août 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537344/>
11. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 21 sept 2017;23(35):6500-15.
12. Su T, Lai S, Lee A, He X, Chen S. Meta-analysis: proton pump inhibitors moderately increase the risk of small intestinal bacterial overgrowth. *J Gastroenterol.* janv 2018;53(1):27-36.
13. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut.* mai 2016;65(5):740-8.
14. Freedberg DE, Lebwohl B, Abrams JA. The impact of proton pump inhibitors on the human gastrointestinal microbiome. *Clin Lab Med.* déc 2014;34(4):771-85.
15. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol Oxf Engl.* août 2022;235(4):e13846.
16. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia. *Medicine (Baltimore).* 1 nov 2019;98(44):e17788.
17. Hess MW, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, Drenth JPH. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther.* sept 2012;36(5):405-13.
18. Losurdo G, Caccavo NLB, Indellicati G, Celiberto F, Ierardi E, Barone M, et al. Effect of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use on Blood Vitamins and Minerals: A Primary Care Setting Study. *J Clin Med.* 17 avr 2023;12(8):2910.
19. Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf.* juin 2013;4(3):125-33.
20. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-

analysis of 11 international studies. *Am J Med.* juin 2011;124(6):519-26.

21. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.* juill 2011;106(7):1209-18; quiz 1219.
22. Shiraev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ.* avr 2018;27(4):443-50.
23. Nolde M, Ahn N, Dreischulte T, Krause E, Güntner F, Günter A, et al. Proton pump inhibitors and the risk of cardiovascular events and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med.* 1 déc 2022;106:80-9.
24. Wu CC, Liao MH, Kung WM, Wang YC. Proton Pump Inhibitors and Risk of Chronic Kidney Disease: Evidence from Observational Studies. *J Clin Med.* 15 mars 2023;12(6):2262.
25. Han CT, Islam MdM, Poly TN, Lu YC, Lin MC. A Meta-Analysis of Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Acute Kidney Injury: Geographical Differences and Associated Factors. *J Clin Med.* 24 mars 2023;12(7):2467.
26. Toh JWT, Ong E, Wilson R. Hypomagnesaemia associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Gastroenterol Rep.* août 2015;3(3):243-53.
27. Dube P, DeRiso A, Patel M, Battepati D, Khatib-Shahidi B, Sharma H, et al. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: Diversity in the Vessel Wall. *Biomedicines.* 8 avr 2021;9(4):404.
28. Li M, Luo Z, Yu S, Tang Z. Proton pump inhibitor use and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* févr 2019;98(7):e14422.
29. Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar I. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Geriatr Soc.* sept 2017;65(9):1969-74.
30. Khan Z, Mehan S, Saifi MA, Gupta GD, Narula AS, Kalfin R. Proton Pump Inhibitors and Cognitive Health: Review on Unraveling the Dementia Connection and Co-morbid Risks. *Curr Alzheimer Res.* 2024;20(11):739-57.
31. Poly TN, Lin MC, Syed-Abdul S, Huang CW, Yang HC, Li YC (Jack). Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Gastric Cancer: Current Evidence from Epidemiological Studies and Critical Appraisal. *Cancers.* 21 juin 2022;14(13):3052.
32. Segna D, Brusselaers N, Glaus D, Krupka N, Misselwitz B. Association between proton-pump inhibitors and the risk of gastric cancer: a systematic review with meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol.* 10 nov 2021;14:17562848211051463.
33. Seo SI, Park CH, You SC, Kim JY, Lee KJ, Kim J, et al. Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: a population-based cohort study using two different types of nationwide databases in Korea. *Gut.* nov 2021;70(11):2066-75.
34. El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 12 avr 2018;14(4):447-60.
35. Bouziana SD, Tziomalos K. Clinical relevance of clopidogrel-proton pump inhibitors interaction. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 6 mai 2015;6(2):17-21.
36. El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 12 avr 2018;14(4):447-60.
37. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol.* 1 août 2003;2(8):473-81.
38. The importance of drug interactions in epilepsy therapy - PubMed [Internet]. [cité 15 sept 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11952767/>
39. Schaier M, Scholl C, Scharpf D, Hug F, Bönisch-Schmidt S, Dikow R, et al. Proton pump inhibitors interfere with the immunosuppressive potency of mycophenolate mofetil. *Rheumatology.* 1 nov 2010;49(11):2061-7.

40. Gabardi S, Olyaei A. Evaluation of Potential Interactions between Mycophenolic Acid Derivatives and Proton Pump Inhibitors. *Ann Pharmacother.* 1 juill 2012;46(7-8):1054-64.
41. Luciani F, Spada M, De Milito A, Molinari A, Rivoltini L, Montinaro A, et al. Effect of Proton Pump Inhibitor Pretreatment on Resistance of Solid Tumors to Cytotoxic Drugs. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 17 nov 2004;96(22):1702-13.
42. Dar S, Merza N, Rahim M, Qatani A, Varughese T, Mohammad A, et al. Impact of proton-pump inhibitors on the efficacy of immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg [Internet].* juin 2022 [cité 20 août 2024];78. Disponible sur: https://journals.lww.com/annals-of-medicine-and-surgery/fulltext/2022/06000/impact_of_proton_pump_inhibitors_on_the_efficacy.53.aspx
43. Fang YH, Yang YH, Hsieh MJ, Hung MS, Lin YC. Concurrent proton-pump inhibitors increase risk of death for lung cancer patients receiving 1st-line gefitinib treatment - a nationwide population-based study. *Cancer Manag Res.* 19 sept 2019;11:8539-46.
44. Nagaraja V, Esllick GD. Evidence-based assessment of proton-pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review. *World J Gastroenterol WJG.* 28 oct 2014;20(40):14527-36.
45. Moreels N, Boven A, Gressani O, Andersson FL, Vlieghe E, Callens S, et al. The combined effect of systemic antibiotics and proton pump inhibitors on *Clostridioides difficile* infection and recurrence. *J Antimicrob Chemother.* 1 mars 2024;79(3):608-16.
46. Kim A, Chung I, Yoon SH, Yu KS, Lim KS, Cho JY, et al. Effects of proton pump inhibitors on metformin pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* juill 2014;42(7):1174-9.
47. Han N, Oh M, Park SM, Kim YJ, Lee EJ, Kim TK, et al. The Effect of Proton Pump Inhibitors on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes.* 1 févr 2015;39(1):24-8.
48. Walker MJ, Crews NR, El-Halabi M, Fayad NF. Educational Intervention Improves Proton Pump Inhibitor Stewardship in Outpatient Gastroenterology Clinics. *Gastroenterol Res.* déc 2019;12(6):305-11.
49. Nguyen-Soenen J, Jourdain M, Fournier JP. Development of Patient Education Material for Proton Pump Inhibitor Deprescribing: A Mixed-Methods Study. *Ann Pharmacother.* juill 2022;56(7):800-8.
50. Xia B, He Q, Smith FG, Gkoutos VG, Nirantharakumar K, Kuo ZC, et al. Individualized prevention of proton pump inhibitor related adverse events by risk stratification. *Nat Commun.* 27 avr 2024;15(1):3591.
51. Baiardi G, Calvini G, Panarello S, Fioravanti C, Stella M, Martelli A, et al. Prescriptive Appropriateness: Inhospital Adherence to Proton Pump Inhibitors Deprescription Flow Chart. *Pharmaceuticals.* 22 avr 2023;16(5):635.
52. Turner JP, Thompson W, Reeve E, Bell JS. Deprescribing proton pump inhibitors. *Aust J Gen Pract.* nov 2022;51(11):845-8.
53. [fiche_bum_-_bon_usage_des_inhibiteurs_de_la_pompe_a_protons_ipp.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/fiche_bum_-_bon_usage_des_inhibiteurs_de_la_pompe_a_protons_ipp.pdf) [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/fiche_bum_-_bon_usage_des_inhibiteurs_de_la_pompe_a_protons_ipp.pdf
54. La déprescription, pas à pas, quid des IPP? | OMEDIT Grand Est [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/index.php/la-deprescription-pas-pas-quid-des-ipp>

Annexes

Annexe 1. Lexique statistique.....	104
Annexe 2. Étude <i>Nguyen et al.</i>	105
Annexe 3. Protocole de déprescription HAS	106
Annexe 4. Exemple de protocole local : OMEDIT PACA-Corse.....	107

Annexe 1. Lexique statistique

Risque relatif : Le risque relatif compare la probabilité d'un événement entre deux groupes. Par exemple, si l'on compare un groupe exposé à un facteur de risque à un groupe non exposé, un RR de 1 indique que le risque est identique dans les deux groupes, un $RR > 1$ indique un risque accru dans le groupe exposé, et un $RR < 1$ indique un risque réduit.

Hazard ratio : Le hazard ratio mesure la vitesse à laquelle un événement se produit dans un groupe par rapport à un autre, souvent dans une analyse de survie. Un HR de 1 indique que les deux groupes connaissent l'événement à la même vitesse, un $HR > 1$ signifie que le groupe exposé subit l'événement plus rapidement, et un $HR < 1$ indique que l'événement est retardé dans le groupe exposé.

Odds ratio : L'odds ratio compare les chances (ou probabilités) qu'un événement se produise entre deux groupes. Un OR de 1 signifie que l'événement a les mêmes chances dans les deux groupes, un $OR > 1$ indique que le groupe exposé a plus de chances d'avoir l'événement, et un $OR < 1$ signifie que le groupe exposé a moins de chances.

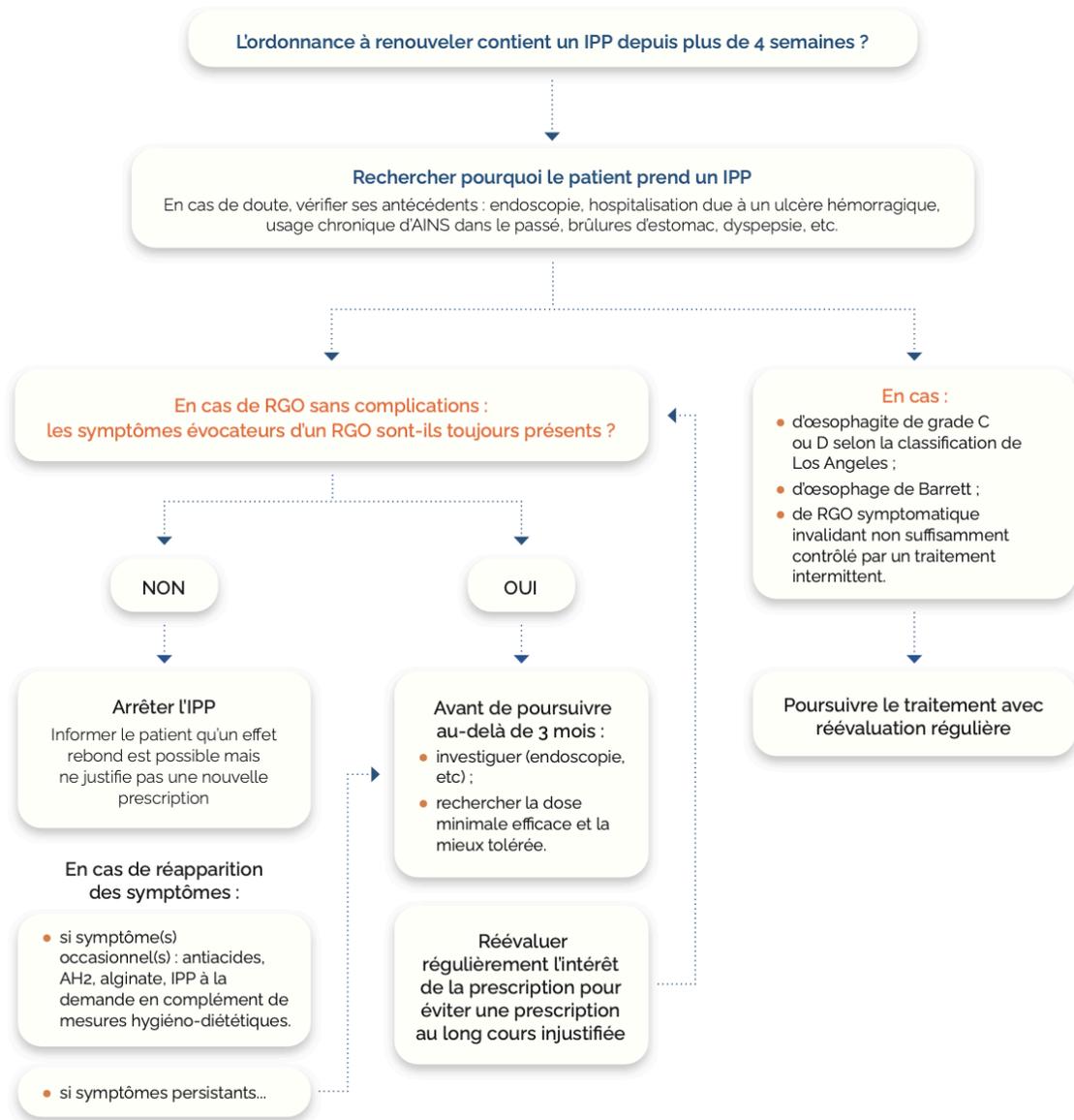
Intervalle de confiance : Un intervalle de confiance donne une plage de valeurs possibles pour une estimation (comme un RR, OR ou HR) avec un certain degré de certitude, généralement 95 %. Si l'IC ne contient pas 1 (pour les ratios), cela suggère que l'effet observé est statistiquement significatif.

p-value : La p-value est la probabilité d'obtenir un résultat aussi extrême ou plus extrême que celui observé, en supposant que l'hypothèse nulle est vraie. Une p-value inférieure à 0,05 est souvent considérée comme statistiquement significative, ce qui signifie qu'il est peu probable que le résultat soit dû au hasard.

<p>METHODS</p> <p>This mixed-methods study integrated four phases in an explanatory sequential design (Figure 1): i) focused literature review, ii) development and iterative modifications of the patient brochure, iii) user testing by questionnaires followed by semi-structured interviews, iv) iterative brochure readability assessment evaluation. An explanatory sequential design was used to provide a comprehensive understanding of the problems and potential solutions arising during the material development and testing.^{17,18}</p> <p>Literature review</p> <p>A focused literature review on the available print and non-print patient education materials for PPI describing and adapted to primary care settings was carried out and previously reported.¹⁹ The suitability of the identified patient education materials was analyzed using the <i>Suitability Assessment of Materials</i> instrument.²⁰</p> <p>Development of the first version of the patient information brochure</p> <p>Our patient information brochure for PPI describing was developed following two national reference guidelines of the French National Authority for Health (Haute Autorité de Santé, HAS)^{21,22} and Santé Publique France.²³ A steering group involving different project stakeholders included two academic general practitioners, a primary care research coordinator, a biostatistician, two representatives of the local health insurance system (Caisse Primaire d'Assurance Maladie), and a graphist. The steering group created the different drafts that led to the first version of the patient education brochure. The group also developed a covering letter to be sent to patients with the brochure.</p> <p>User testing</p> <p><i>Questionnaire phase</i></p>	<p>The brochure was first tested with target patients (<i>i.e.</i> patients using PPI for more than 8 weeks)²⁴ who were recruited in five primary care practices by general practitioners who were not involved in the study. At the end of the consultation, the general practitioners explained the objective of the user test (<i>i.e.</i> to evaluate the brochure layout and understandability). Patients who agreed to participate were given the version of the document to be tested and a printed questionnaire (Supplementary Material 1) developed following the HAS reference guideline.²²</p> <p>If the results of the first user testing round led to significant changes to the brochure design/content, a second user testing round was planned to assess the new version of the brochure using the same questionnaire. For each testing round, approximately 10 patients were sought, in line with similar procedures used to develop medication package leaflets for patients and French guidelines.^{21,22,25}</p> <p><i>Semi-structured interviews phase</i></p> <p>A qualitative analysis using semi-structured interviews was carried out with additional target patients. An opportunistic sample of primary care patients using PPI for more than 8 weeks was constituted, with attention to variation in age, sex, and educational level. These patients were invited to participate to the interviews by their general practitioners. Quantitative data from questionnaire phase were integrated using a building approach. The research team elaborated an interview guide (Supplementary Material 2), based on the points identified as requiring a more in-depth analysis on the basis of the patients' feedback in the questionnaire phase. Face-to-face interviews were performed by the three researchers. The interviewers and participants did not know each other before the start of the study. Interviews were recorded, transcribed verbatim, and coded manually using an iterative procedure by each researcher. A thematic analysis was carried out and was independently reviewed by one of the researchers (MD) who was not involved in the study conception.</p>
<p>3</p>	<p>4</p>

Annexe 3. Protocole de déprescription HAS

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



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

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

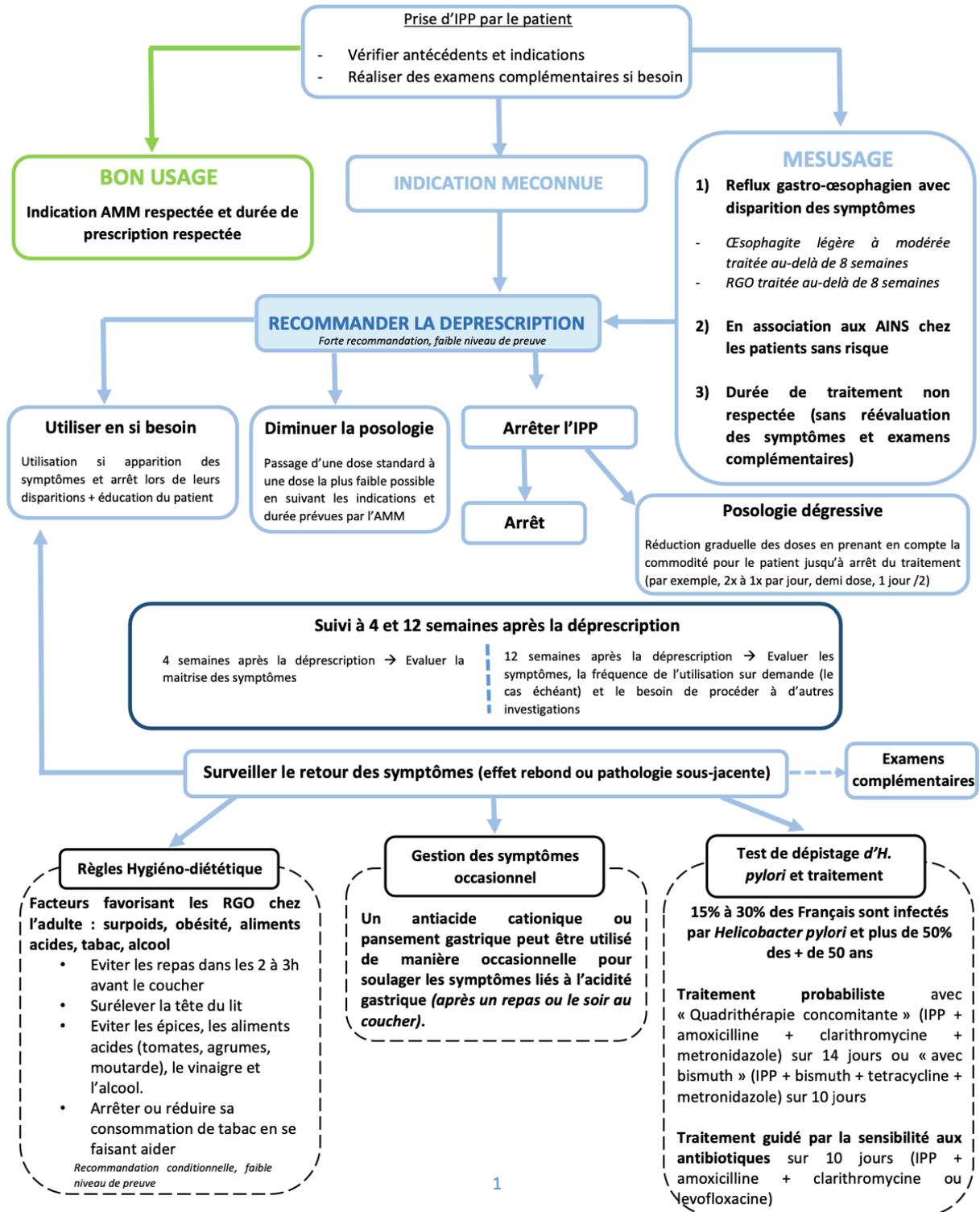
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Annexe 4. Exemple de protocole local : OMEDIT PACA-Corse



Bon usage et algorithme de déprescription des IPP

20/05/2022



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.

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)

Les inhibiteurs de la pompe à protons : risques d'une utilisation au long cours, enquête sur leur emploi à l'hôpital et en ville

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont largement utilisés pour traiter des pathologies acido-dépendantes. Cependant, leur utilisation prolongée expose à des risques d'effets indésirables, notamment rénaux, osseux et métaboliques. Cette thèse examine l'usage des IPP à l'hôpital de Saint-Yrieix-la-Perche, en analysant la conformité des prescriptions avec les recommandations, et propose des solutions pour améliorer les pratiques de prescription à travers un audit hospitalier et des questionnaires adressés aux professionnels de santé.

Mots-clés : Inhibiteur de la pompe à proton, effets indésirables à long terme, audit, déprescription.

Proton pump inhibitors: risks of long-term use, survey of their use in hospital and outpatient settings

Proton pump inhibitors (PPIs) are widely used to treat acid-dependent pathologies. However, their prolonged use exposes them to the risk of adverse effects, notably renal, bone and metabolic. This thesis examines the use of PPIs at the Saint-Yrieix-la-Perche hospital, analyzing the compliance of prescriptions with recommendations, and proposes solutions to improve prescribing practices through a hospital audit and questionnaires sent to healthcare professionals.

Keywords : Proton pump inhibitor, long-term adverse effects, audit, deprescribing.

