

ANNÉE 2021

N°

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Claire Léone Ginette Madeleine DENIS

Présentée et soutenue publiquement le 28 juin 2021

Étude des pratiques professionnelles concernant la pertinence des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons en unité de soins palliatifs

Présidente : Dr Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de conférences en pharmacologie, HDR, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes
Directeur de thèse : M. Jean-François HUON, Praticien hospitalier, Maître de conférences associé

Co-directeur : M. Adrien EVIN, Chef de clinique en Soins palliatifs, Nantes

Remerciements

Table des matières

Remerciements	1
Table des matières	4
Liste des abréviations	5
I. Introduction	6
II. Généralités	8
a. Historique	8
b. État de la consommation française	9
c. Pharmaco-chimie	10
d. Mécanisme d'action	12
e. Indications	13
f. Effets indésirables	23
g. Interactions médicamenteuses	28
III. Article	32
a. Abstract	32
b. Matériels et méthodes	33
c. Résultats	34
d. Discussion	42
V. Conclusion	46
VI. Bibliographie	47
VII. Annexes	51
Table des figures	56
Table des tableaux	56

Liste des abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité des médicaments et produits de santé

Anti-H2 : antihistaminique H2

Biodispo. : biodisponibilité

C3G : céphalosporines de 3ème génération

CHU : centre hospitalo-universitaire

CNIL : commission nationale de l'informatique et des libertés

CNSPFV : Centre National des Soins Palliatifs et de la Fin de Vie

H. pylori : *Helicobacter pylori*

HAS : haute autorité de santé

IPP : inhibiteurs de pompes à protons

MALT : mucosa-associated lymphoid tissue

PHU 11 : pôle hospitalo-universitaire 11

PP : protéines plasmatiques

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RGO : reflux gastro-oesophagien

SZE : syndrome de Zollinger-Ellison

Ttt : traitement

USP : unité de soins palliatifs

I. Introduction

Selon l'Organisation Mondiale de la santé, « les soins palliatifs cherchent à améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille, face aux conséquences d'une maladie potentiellement mortelle, par la prévention et le soulagement de la souffrance, identifiée précocement et évaluée avec précision, ainsi que par le traitement de la douleur et des autres problèmes physiques, psychologiques et spirituels qui lui sont liés. » (1).

L'objectif étant « d'offrir la meilleure qualité de vie possible au patient et à ses proches dans une approche globale et individualisée » impliquant « que les soins et traitements soient réévalués régulièrement. »

Cette réévaluation doit être la plus objective possible, et facilement réalisables par tout praticien. Selon le Centre National des Soins Palliatifs et de la Fin de Vie (CNSPFV) près de 343 500 personnes ont été estimées en 2014 comme susceptibles de bénéficier d'une prise en charge en soins palliatifs, soit 62.2% des décès sur cette année (2);

Dans la population de patients suivis en soins palliatifs en France, les inhibiteurs de pompes à protons (IPP) sont les 3èmes médicaments les plus prescrits (3) (USP), après les antalgiques (1ers) et les laxatifs (2èmes).

Initialement indiqués dans les cas de reflux gastro-œsophagien (RGO), en association à une antibiothérapie appropriée pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*, chez les patients chez qui un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi, et dans le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison (4), les IPP sont maintenant largement prescrits hors-indications. Selon les données de la littérature, la prescription des IPP s'avère non conforme dans 25 à 70% des cas (5), en ambulatoire ou en milieu hospitalier.

L'usage de ces IPP, notamment chez les personnes plus âgées et/ou avec des comorbidités, peut causer plus de tort que de bien.

En effet, ils peuvent interagir avec certains cytochromes et donc modifier de l'activité de certains médicaments, comme c'est par exemple le cas pour le clopidogrel, métabolisé par le cytochrome CYP450 2C19, inhibé par les IPP (6). La balance bénéfice/risque est donc à réévaluer dans certains cas. Des études ont même suggéré un lien entre l'exposition à un IPP et la survenue de démence chez le sujet âgé (7) ou une augmentation du risque de décès chez les patients exposés aux IPP sur le long terme (8).

La déprescription et l'optimisation des médicaments sont importantes lors de la gestion de maladies chroniques irréversibles à un stade avancé et permettent d'éviter les effets indésirables et d'améliorer la qualité de vie des patients concernés.

La déprescription est définie comme telle :

- Arrêt des IPP : interruption brutale ou diminution progressive
- Switch vers une autre classe thérapeutique, notamment les anti-acides (anti-H2)
- Réduction des IPP : utilisation intermittente (en si besoin), IPP à la demande, doses plus faibles

L'objectif de ce travail a été d'étudier les différents aspects des prescriptions d'IPP en soins palliatifs afin d'analyser leur pertinence et de proposer des outils pour pallier le manque d'informations et de connaissance sur ce sujet.

Après un récapitulatif des généralités concernant les IPP seront présentés les résultats de l'étude mise en place au cours de l'année 2020 ainsi que les conclusions qui en ont été tirées.

II. Généralités

a. Historique

Après de nombreuses années de recherche sur les mécanismes physiopathologiques régulant l'acidité gastrique, le premier IPP est commercialisé en 1988 (Figure 1). En moins de 15 ans, d'autres molécules de la classe sont mises sur le marché.

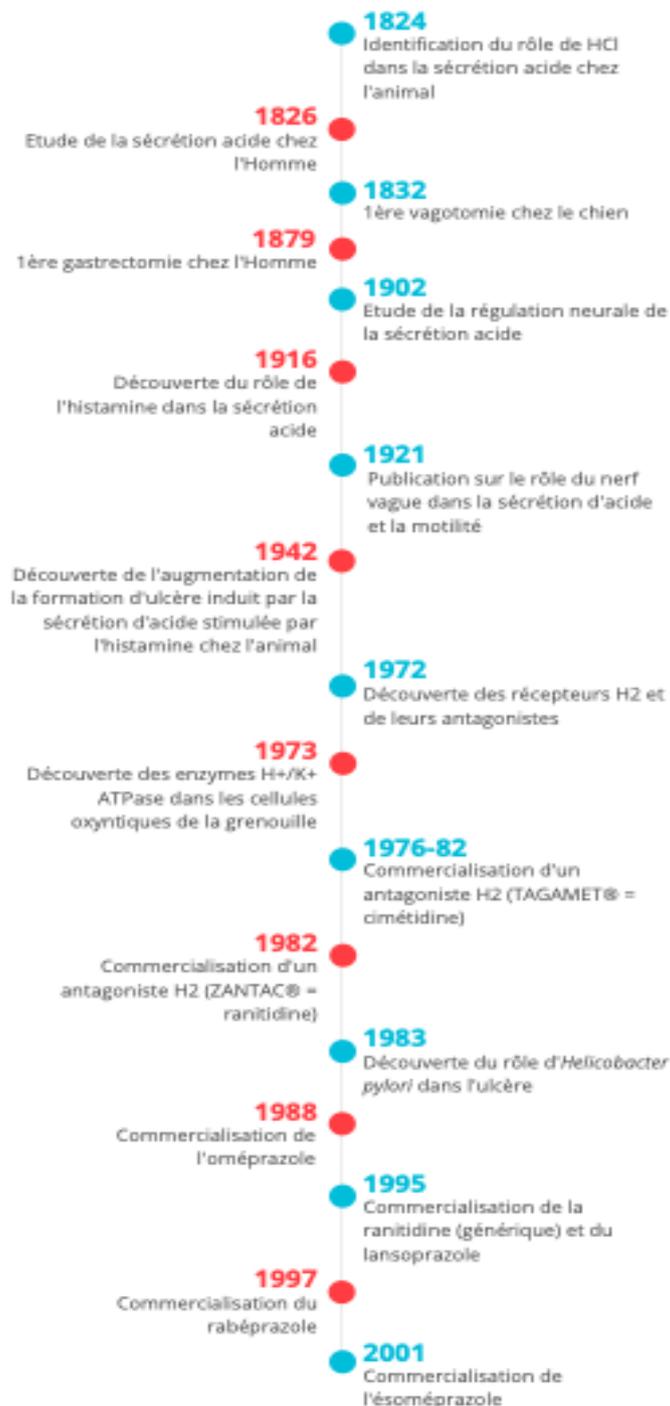


Figure 1 : Frise chronologique d'apparition des IPP (9)

b. État de la consommation française

Depuis leur mise sur le marché en 1988, la consommation d'IPP en France est croissante et très importante. Selon une étude observationnelle de l'ANSM (10), entre 2010 et 2015 les ventes d'IPP en France ont augmenté de 27 %. En 2010, 67 millions de boîtes ont été vendues, contre 85 millions en 2015.

En 2015, 15,8 millions de personnes ont consommé des IPP sur prescription médicale, soit 24 % de la population française (la moitié de ces 24 % étaient des utilisateurs incidents, sans remboursement, avec un âge moyen à 49 ans, et de sexe féminin dans 56 % des cas).

8 millions de personnes (51 %) étaient en initiation de traitement cette même année, dont 80 % pour une indication hors des recommandations (11).

Les 3 molécules les plus utilisées lors de ces initiations de traitements étaient :

- L'oméprazole (44 %) ;
- L'ésoméprazole (30 %) ;
- Et le pantoprazole (14 %).

Dans près de 75 % des cas, la prescription émanait d'un médecin libéral, dont 87 % d'un médecin généraliste.

Les indications des traitements par IPP étaient réparties de la manière suivante :

- Prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS (53,5 %) ;
- Prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux corticoïdes à usage systémique (5,3 %) ;
- Prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-agrégants plaquettaires ou aux anticoagulants (5,2 %) ;
- Traitement d'une atteinte gastroduodénale identifiée (2,5 %) ;
- Prévention ou traitement des lésions gastroduodénales liées aux traitements des cancers (0,5 %) ;
- Éradication d'*H. pylori* (0,5 %).

La prévention ou le traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS était donc l'indication la plus fréquente en 2015, rassemblant 4 millions de personnes, dont 79,7 % ne présentaient pas de facteurs de risque justifiant l'utilisation d'un IPP.

c. Pharmaco-chimie

Les IPP font partie de la classe des benzimidazoles. Ils sont composés d'un noyau pyridinyl-2-méthylène sulfinyl benzimidazole identique, mais la structure varie suivant chaque molécule par la substitution de la pyridine et du benzimidazole (Figure 2) (9).

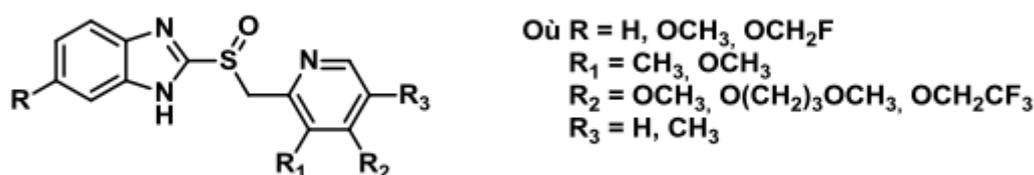


Figure 2 : Structure générale des IPP

Les différentes molécules vont être utilisées à des dosages différents (pleine dose ou demi-dose), référencés dans le tableau suivant :

	Demi-dose	Pleine dose
Ésoméprazole	20mg/j	40mg/j
Lansoprazole	15mg/j	30mg/j
Oméprazole	10mg/j	20mg/j
Pantoprazole	20mg/j	40mg/j
Rabéprazole	10mg/j	20mg/j

Tableau 1 : Demi-doses et pleines doses des IPP (9)

Ces molécules liposolubles sont dégradées en milieu acide de façon très rapide, d'où la nécessité d'une forme gastro-résistante.

Une fois dans la circulation sanguine, les IPP sont à l'état de base, donc sous forme de promédicaments inactifs. La réduction du groupement sulfoxyde en cycle sulfénamide nécessaire à l'activation de la molécule ne peut s'effectuer qu'en milieu acide (présence d'ions H⁺). L'absorption se fait au niveau de l'intestin grêle en 3 à 6 heures (9).

Le pKa (constante logarithmique d'acidité) étant de 4, l'accumulation de la molécule sous sa forme active ne se fait que dans les cellules pariétales, seul milieu où le pH est assez bas.

A cause de la courte durée de vie des sulfénamides libres, les IPP n'ont pas d'effet inhibiteur sur les pompes à protons situées au niveau des reins et du colon (9). Le tableau 2 résume les caractéristiques pharmacocinétiques des IPP.

	Ésoméprazole	Lansoprazole	Oméprazole	Pantoprazole	Rabéprazole
Biodispo.	50-64% (dose unique) 68-89% (dose répétée)	80%	30-40%	77%	52%
Demi-vie	1h-1,5h	1,5h	0,5h-1h	1h	1h-2h
Liaisons PP	97%	97%	95%	98%	96,3%
Métabolisme	Hépatique (CYP2C19 et CYP3A4)	Hépatique	Hépatique (CYP2C19 et CYP3A4)	Hépatique (CYP2C19 et CYP3A4)	Hépatique
Élimination	Urinaire (80%) Fécale (20%)	Urinaire (67%) Fécale (33%)	Urinaire (77%)	Urinaire (71%) Fécale (18%)	Urinaire (90%)
pKa (acide)	9,68	9,35	9,29	9,15	9,35
pKa (base)	4,77	4,16	4,77	3,55	4,24

Tableau 2 : Pharmacocinétique des IPP (9)

Le métabolisme hépatique des IPP se fait uniquement via le cytochrome P450, isoforme CYP2C19 pour le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole. L'ésoméprazole et l'oméprazole, eux, sont métabolisés par le CYP2C19 de façon majoritaire mais aussi par l'isoforme CYP3A4 (12).

Les IPP sont considérés comme dose-dépendants, avec une augmentation de l'effet lors des 3 à 5 premiers jours de prise, puis un effet plateau atteint par la suite (13).

La quantité de pompes à protons dans le corps étant plus importante après le jeun prolongé de la nuit, il est conseillé de prendre les IPP le matin, avant le premier repas de la journée (13).

d. Mécanisme d'action

Les pompes à protons font partie de la famille des enzymes transporteurs d'ions. Elles sont situées dans la membrane cytoplasmique des invaginations membranaires au niveau gastrique, et une fois à l'état actif, l'enzyme H^+/K^+ ATPase migre vers les canalicules de la cellule pariétale gastrique (Figure 4). Il y a alors un échange entre un ion H^+ et K^+ . Au même moment est sécrété un ion Cl^- dans le but de former une molécule d' HCl (14).

Lors de la prise d'IPP, il y a un blocage de ces pompes à protons, donc une inhibition du passage des ions H^+ du milieu intra-canaiculaire à la lumière gastrique contre l'échange d'un ion K^+ .

Ces IPP sont administrés sous forme de base faible, et absorbés dans l'intestin grêle, avant d'être distribués dans la circulation sanguine (sous forme inactive). Une fois les cellules pariétales atteintes, le pH est suffisamment bas pour que la molécule se réorganise en forme active (forme acide sulfénique + sulfénamide en équilibre). Une liaison covalente donc irréversible entre ces molécules ionisées et le groupement thiol des cystéines présentes à la surface de la sous-unité alpha de l'enzyme H^+/K^+ ATPase.

Le blocage des pompes à protons se fait de façon prolongée (entre 18 et 24 heures), et de façon irréversible, il faut donc attendre le renouvellement des pompes à protons (13).

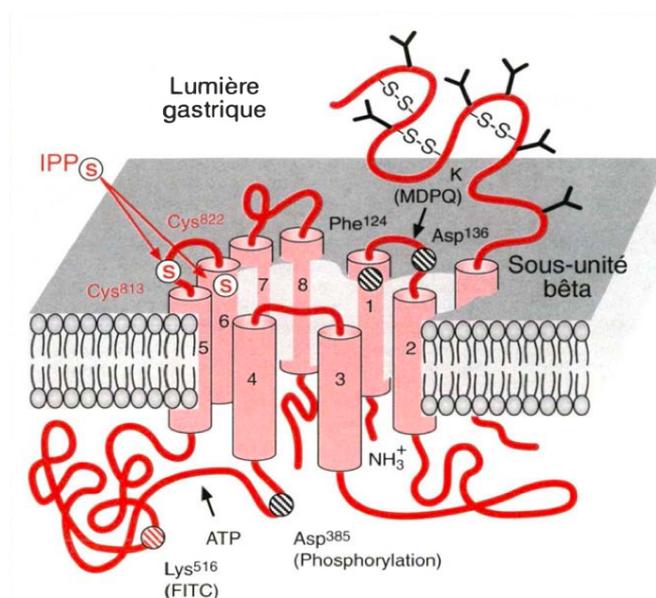


Figure 3 : Structure de la pompe à protons (H^+/K^+ ATPase) (14)

e. Indications

Les IPP peuvent être utilisés dans de multiples indications ayant une Autorisation de Mise sur le Marché. Elles peuvent être classées en 5 grands ensembles :

- **Traitement symptomatique du RGO, traitement d'entretien et prévention des récurrences et l'œsophagite, traitement d'entretien au long cours de l'ulcère duodénal sans infection à *H. pylori*, traitement de l'ulcère duodénal (sans *H. pylori*), traitement de l'ulcère gastrique (sans *H. pylori*)**

Le reflux gastro-œsophagien est fréquent dans la population. Il s'agit d'une remontée du contenu gastrique dans l'œsophage liée à une faiblesse du cardia (muscle entre l'estomac et l'œsophage).

Il existe un RGO physiologique, sans complication, et un RGO pathologique, qui peut entraîner des lésions et différents symptômes (pyrosis, régurgitations acides) (13).

Ce RGO pathologique peut entraîner une œsophagite, qui est une inflammation de l'œsophage, visible à l'endoscopie par des ulcérations et une érosion de la partie basse de l'œsophage (13). La majorité des patients atteints de RGO prennent l'initiative d'un médicament en vente libre, type anti-acide.

Si ce RGO donne lieu à des symptômes plus graves (amaigrissement, anémie, hémorragie digestive), il est conseillé d'orienter chez le médecin afin d'avoir accès à des examens complémentaires (endoscopie œsogastroduodénale) et un suivi médicamenteux (15)

Par ailleurs, si le patient ne présente pas de signe d'alarme et est âgé de moins de 60 ans, un traitement médical peut être mis en place sans effectuer d'examen complémentaire (13).

La classification utilisée pour les œsophagites en France est la classification de Savary-Miller :

Grade I	Érythème et érosions sur un pli
Grade II	Lésions érosives et exsudatives confluentes sur plusieurs plis mais non circulaires
Grade III	Érosions confluentes et circulaires sans sténose
Grade IV	Ulcère chronique ou sténose ou endobrachyoesophage

Tableau 3 : Stades de la classification de Savary-Miller (13)

Les posologies des IPP dans ces indications sont résumées dans les tableaux 4 et 5.

Indication		Ésoméprazole	Lansoprazole	Oméprazole	Pantoprazole	Rabéprazole
RGO	Traitement (ttt) de l'œsophagite érosive par reflux	400mg 1x/j pdt 4 sem. (ttt de 4 sem. supp. si œsophagite non cicatrisée et/ou symptômes persistants)	30mg 1x/j pdt 4 sem. (ttt 4 sem. supp. si cicatrisation incomplète)	20mg 1x/j pdt 4 sem. (ttt de 4 sem. supp. si cicatrisation incomplète) 40mg 1x/j pdt 8 semaines si œsophagite sévère	200mg 1x/j pdt 4 sem. (œsophagite légère) (ttt 4 sem. supp. si cicatrisation incomplète) Puis à la demande si besoins après disparitions des symptômes 40mg/j pdt 4 sem. (œsophagite sévère) (ttt 4 sem. supp. si cicatrisation incomplète)	20mg 1x/j pdt 4 à 8 semaines
	Ttt d'entretien après cicatrisation d'une œsophagite par RGO	20mg 1x/j	—	10mg 1x/j (si nécessaire : 20 à 40mg 1x/j)	20mg 1x/j (augmenté à 40mg/j si récurrence, jusqu'à cicatrisation)	10 à 20mg 1x/j
	Prévention des récurrences après cicatrisation d'une œsophagite par RGO	20mg 1x/j	15mg 1x/j (30mg/j si nécessaire)	—	20mg/j augmenté à 40mg/j si récurrence, jusqu'à cicatrisation)	—
	Ttt symptomatique du RGO	20mg 1x/j pdt 4 sem. (patients sans œsophagite) Puis possibilité d'administrer 20mg 1x/j à la demande, en fonction des besoins pour contrôler les récurrences symptomatiques	15 ou 30mg/j pdt 4 sem.	20mg/j pdt 4 sem. (possible 10mg/j)	20mg 1x/j pdt 2 à 4 sem. Puis possible d'administrer 20mg 1x/j à la demande, en fonction des besoins, pour contrôler les récurrences symptomatiques	10mg 1x/j pdt 4 sem. (patients sans œsophagite) Puis possible d'administrer 10mg 1x/j à la demande, en fonction des besoins pour contrôler les récurrences symptomatiques

Tableau 4 : Posologies et RGO (9) - pdt = pendant ; sem = semaines ; supp = supplémentaire(s)

Indication		Ésoméprazole	Lansoprazole	Oméprazole	Pantoprazole	Rabéprazole
Ulcère duodéal	Ttt de l'ulcère duodéal	—	30mg 1x/j pdt 2 sem. (2 sem. supp. si cicatrisation incomplète)	20mg 1x/j pdt 2 sem. (2 sem. supp. si cicatrisation incomplète) Pour patients faiblement répondeurs : 40mg 1x/j pdt 4 sem.	40mg/ pdt 4 sem.	20mg 1x/j pdt 4 sem. (4 sem. supp. si cicatrisation incomplète)
	Ttt d'entretien au long cours de l'ulcère duodéal	—	—	20mg 1x/j (parfois 10mg 1x/j peut être suffisant) En cas d'échec : 40mg 1x/j	—	—
Ulcère gastrique	Ttt de l'ulcère gastrique	—	30mg 1x/j pdt 4 sem/ (4 sem. supp. si cicatrisation incomplète)	20mg 1x/j pdt 4 sem. (4 sem. supp. si cicatrisation incomplète) Pour patients faiblement répondeurs : 40mg 1x/j pdt 8 sem.	40mg/j pdt 4 à 8 sem.	20mg 1x/j pdt 6 sem. (6 sem. supp. si cicatrisation incomplète)
	Ttt d'entretien au long cours de l'ulcère gastrique	—	—	20mg 1x/j (40mg 1x/j si nécessaire)	—	—

Tableau 5 : Posologies et ulcères (9) - pdt = pendant ; sem = semaines ; supp = supplémentaire

- **Éradication d'*H. pylori*, cicatrisation de l'ulcère gastroduodénal avec infection par *H. pylori*, traitement d'entretien de l'ulcère gastrique par *H. pylori*, traitement d'entretien de l'ulcère duodénal par *H. pylori* (complicé ou associé à un AINS/corticoïdes/antiagrégant plaquettaire)**

Helicobacter pylori est une bactérie Gram négatif de la paroi interne de l'estomac. En France, 15 à 30 % de la population serait contaminée par cette bactérie selon l'HAS (16).

Elle peut entraîner des ulcères gastroduodénaux voire des cancers gastriques si l'infection n'est pas prise en charge.

Une sérologie est faite chez le patient sans symptôme digestif, suivie d'une gastroscopie avec biopsie si la sérologie s'est avérée positive (Figure 5).

Si le patient présente des symptômes digestifs, des facteurs de risque de cancer gastrique, un lymphome MALT ou prévoyant une chirurgie bariatrique, alors la gastroscopie associée à une biopsie est faite en première intention

L'éradication de la bactérie réduit la fréquence des complications et des risques de récives (16).

Les traitements proposés aujourd'hui sont deux types de quadrithérapies.

La première, dite "quadrithérapie concomitante", est composée d'une association d'IPP et de 3 antibiotiques pendant 10 à 14 jours (amoxicilline, clarithromycine, métronidazole).

La seconde, dite "quadrithérapie avec bismuth" (oméprazole, sel de bismuth, tétracycline, métronidazole), est à privilégier en cas d'allergie à l'amoxicilline ou de prise antérieure de macrolides (16,17).

Pour vérifier l'efficacité de l'éradication, un test à l'urée marquée doit être effectué 4 semaines après l'arrêt de la prise des antibiotiques et 2 semaines après l'arrêt des IPP.

Posologie des médicaments chez l'adulte avec fonction rénale normale selon l'HAS (17) :

- Amoxicilline : 1g matin et soir
- Clarithromycine : 500 mg matin et soir
- Lévofloxacine : 500 mg/j en 1 prise
- Métronidazole : 500 mg matin et soir
- PYLERA® : 3 gélules 4 fois/jour associée à oméprazole 20 mg matin et soir
- IPP : une dose matin et soir (ésoméprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, oméprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg, rabéprazole 20 mg (Tableau 6)

Indication		Ésoméprazole	Lansoprazole	Oméprazole	Pantoprazole	Rabéprazole
Infect par <i>H. pylori</i>	Cicatrisation de l'ulcère gastro-duodéal	Ésoméprazole 20mg + amoxicilline 1g + clarithromycine 500mg : 2x/j pdt 7j	Lansoprazole 30mg + clarithromycine 250 ou 500mg + amoxicilline 1g : 2x/j pdt 7j OU Lansoprazole 30mg + clarithromycine 250mg + métronidazole 400 ou 500mg : 2x/j pdt 7j OU Lansoprazole 30mg + amoxicilline 1g + métronidazole 400 ou 500mg : 2x/j pdt 7j	Oméprazole 20mg + clarithromycine 500mg + amoxicilline 1g : 2x/j pdt 1 sem. OU Oméprazole 20mg + clarithromycine 250 ou 500mg + métronidazole 400 ou 500mg : 2x/j pdt 1 sem. OU Oméprazole 40mg 1x/j + amoxicilline 500mg + métronidazole 400 ou 500mg ou tinidazole 500mg : 3x/j pdt 1 sem.	Pantoprazole 40mg 2x/j + clarithromycine 500mg + amoxicilline 1g 2x/j pdt 7j OU Pantoprazole 40mg 2x/j + clarithromycine 500mg + métronidazole ou tinidazole 500mg 2x/j pdt 7j OU Pantoprazole 40mg 2x/j + amoxicilline 1g + métronidazole ou tinidazole 500mg 2x/j pdt 7j	Rabéprazole 20mg + clarithromycine 500mg + amoxicilline 1g : 2x/j pdt 7j
	Ttt d'entretien de l'ulcère gastrique (complicé ou non)	20mg 1x/j pdt 3 à 7 sem.	30mg 1x/j pdt 3 à 7 sem.	20mg 1x/j pdt 3 à 7 sem.	40mg 1x/j pdt 3 à 7 sem.	20mg 1x/j pdt 3 à 7 sem.

Tableau 6 : Posologies et infection par H. pylori (9) - pdt = pendant ; sem = semaines ; supp = supplémentaire(s)

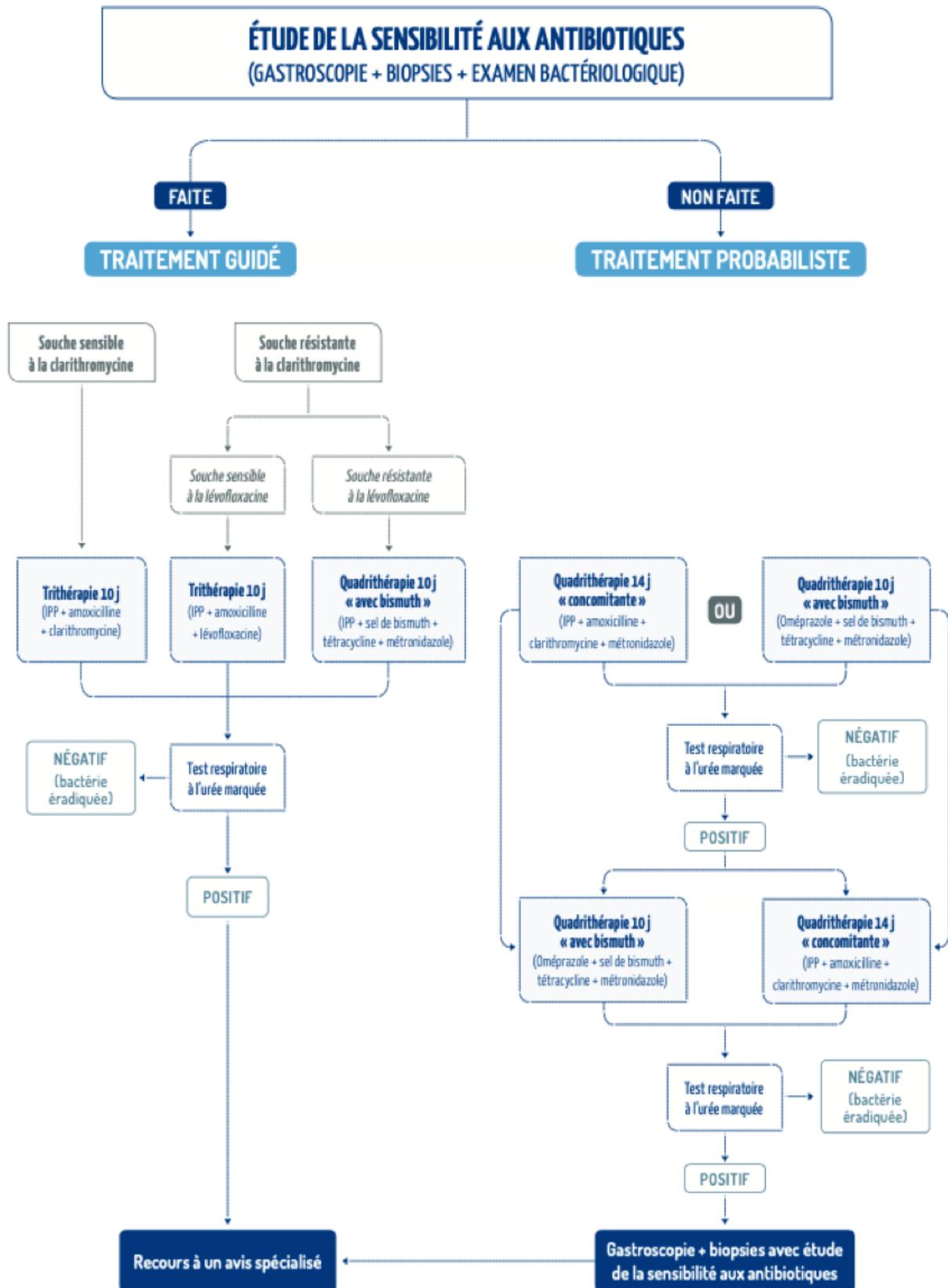


Figure 4 : Algorithme de décision du traitement d'une infection à *H. pylori* (15)

- **Prévention des lésions dues aux AINS, traitement des lésions dues aux AINS, cicatrisation des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d’AINS, prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d’AINS chez les patients à risque, prévention en cas d’antécédents d’hémorragie digestive ou de co-prescription avec AINS si prise d’aspirine, prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d’AINS chez les patients > 65 ans ou présentant un/des facteur(s) de risque**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont utilisés à visée antipyrétique, antalgique et anti-inflammatoire (18).

Il est recommandé d’en limiter la prise à cause des effets indésirables qu’ils entraînent au niveau digestif. En effet, les AINS sont inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (PGE2) et diminuent ainsi la sécrétion de mucus de la muqueuse gastrique.

La prise d’AINS est impliquée dans les symptômes digestifs dans 20 à 30 % des cas (10).

Les effets indésirables entraînés par la prise d’AINS peuvent aller de la dyspepsie à la complication ulcéreuse, en passant par l’anémie (18).

Les facteurs de risque associés à la prise d’AINS sont l’âge (> 65 ans), les antécédents d’ulcères et de complications d’ulcères, l’association avec un autre AINS, avec de l’aspirine à faible dose, avec des corticoïdes ou avec des antiagrégants plaquettaires.

Les posologies des IPP dans ces indications sont résumées dans le tableau 7.

Indication		Ésoméprazole	Lansoprazole	Oméprazole	Pantoprazole
Association aux AINS	Cicatrisation des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d’AINS	20mg 1x/j pdt 4 à 8 sem.	30mg 1x/j pdt 4 sem. (4 sem. supp. si cicatrisation incomplète) Possibilité d’utiliser une dose plus forte ou une durée de traitement plus longue en cas d’ulcère difficile à cicatrifier	20mg 1x/j pdt 4 sem. (ttt de 4 sem. supp. si cicatrisation incomplète)	—
	Prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d’AINS chez les patients à risque	20mg 1x/j	15mg 1x/j (30mg 1x/j si échec)	20mg 1x/j	20mg 1x/j

Tableau 7 : Posologies et association aux AINS (9). Le rabéprazole n’a pas l’indication

- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

Le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) est une maladie dite “peptique”, provoquant une hypergastrinémie secondaire à un gastrinome (hypersécrétion d’acide gastrique).

La tumeur est majoritairement présente dans le duodénum (50-85 %), parfois dans le pancréas et plus rarement dans le cœur, les ovaires ou le foie.

Le diagnostic de SZE est posé si la gastrinémie à jeun est multipliée par 10 et si le pH gastrique est inférieur à 2. On peut avoir recours à l’imagerie pour localiser le gastrinome.

Les IPP sont le traitement de choix pour cette pathologie (19). Les posologies des IPP dans cette indication sont résumées dans le tableau 8.

Indication	Ésoméprazole	Lansoprazole	Oméprazole	Pantoprazole	Rabéprazole
Ttt du syndrome de Zollinger-Ellison	Dose initiale = 40mg 2x/j Puis ajuster la dose individuellement en poursuivant le traitement aussi longtemps que nécessaire (80 à 160mg/j, en 2 prises par jour pour les doses supérieures à 80mg)	Dose initiale = 60mg 1x/j A ajuster individuellement en poursuivant le traitement aussi longtemps que nécessaire (en 2 prises par jour pour une dose journalière supérieure à 120mg)	Dose initiale = 60mg 1x/j A ajuster individuellement en poursuivant le traitement aussi longtemps que nécessaire (en 2 prises par jour pour des doses supérieures à 80mg)	Dose initiale = 80mg/j A augmenter ou diminuer en fonction des besoins et des résultats des mesures du débit acide (en 2 prises par jour pour des doses supérieures à 80mg)	Dose initiale = 60mg/j Peut être augmenté à 120mg par jour, en 2 prises de 60mg Des doses de 100mg en 1 prise par jour peuvent être administrées Le traitement sera poursuivi aussi longtemps que nécessaire

Tableau 8 : Posologies et SZE (9)

- Traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse

Les ulcères sont la cause principale des hémorragies digestives hautes (36 %).

En fonction du score de Glasgow-Blatchford (Tableau 10) du patient, on identifie le risque des patients, afin de décider de l'urgence d'une oesogastroduodénoscopie (20–22).

Lors d'une hémorragie digestive haute, la prise en charge par IPP est à débiter dès la suspicion d'ulcère gastroduodéal hémorragique de la façon suivante : bolus de 80 mg puis perfusion continue à 8 mg/h pendant 72 heures (21).

La classification de Forrest (Tableau 11) est, elle, utilisée pour définir le risque d'une récurrence hémorragique (23).

Indication	Ésoméprazole
Ttt des hémorragies hautes digestives d'origine ulcéreuse	Prévention par voie veineuse (80mg en bolus de 30min), puis perfusion en continu de 8mg/h pendant 72h, puis 40mg 1x/j pendant 4 semaines

Tableau 9 : Posologies et hémorragies hautes digestives ulcéreuses (9) (Le lansoprazole, l'oméprazole, le pantoprazole et le rabéprazole n'ont pas l'indication)

Facteurs de risque	Score
Urée (mmol/L)	
6,5-7,9	2
8-9,9	3
10-24,9	4
≥ 25	6
Hémoglobine (g/L) (homme)	
120-129	1
100-119	3
< 100	6
Hémoglobine (g/L) (femme)	
100-119	1
< 100	6
Tensions artérielle systolique (mmHg)	
100-109	1
90-99	2
< 90	3
Autres marqueurs	
Fréquence cardiaque ≥ 100/min	1
Présentation avec méléna	2
Présentation avec syncope	2
Hépatopathie	2
Insuffisance cardiaque	2

Tableau 10 : Score de Glasgow-Blatchford (20)

Stade	Signes
Ia	Hémorragie active en jet (artériel)
Ib	Hémorragie active en nappe
IIa	Stigmate d'hémorragie récente : vaisseau visible
IIb	Stigmate d'hémorragie récente : thrombus frais
IIc	Stigmate d'hémorragie récente : caillot adhérent, base noire
III	Lésion sans stigmate d'hémorragie récente

Tableau 11 : Score de Forrest (21)

f. Effets indésirables

Systeme immunitaire

- Hypersensibilité et néphropathie immunologique

L'hypersensibilité aux IPP est rare mais peut s'avérer sévère.

Elle peut être la cause d'anaphylaxie, de toxidermie voire de néphrite interstitielle (néphropathie immuno-allergique) (24). Cette NAI est la cause d'une insuffisance rénale aiguë ou subaiguë non détectée. Elle est causée à 80% par la prise de médicaments (antibiotiques, AINS, allopurinol, IPP). Il s'agit d'une réaction immuno-allergique non dose-dépendante, dont les récurrences sont fréquentes en cas de réexposition (25).

L'association de cette NAI et de la prise d'IPP rend les symptômes systémiques rares et les anomalies urinaires faibles voire absentes.

Cet effet indésirable apparaît 3 mois à 1 an après le début du traitement par IPP, et la récupération de la fonction rénale à l'arrêt est souvent incomplète. De plus, cela peut conduire à une fibrose interstitielle après début du processus inflammatoire.

Le risque de cette récupération partielle et des nombreux épisodes d'insuffisance rénale aiguë est le développement d'une insuffisance rénale chronique.

Troubles métaboliques

- Hyponatrémie

Le mécanisme qui lie prise d'IPP et hyponatrémie n'est pas encore élucidé (25,26).

Cependant, il pourrait s'agir d'une dysfonction de la sécrétion d'ADH, rare en général mais fréquente chez les patients > 65 ans (27).

- Hypomagnésémie

Les IPP diminuant l'absorption intestinale du magnésium, il est possible de voir apparaître une hypomagnésémie chez certains patients.

Deux théories s'affrontent pour expliquer ce phénomène.

La première étant basée sur une altération des canaux TRPM6/7 présents au pôle apical des entérocytes et participant au transport actif du magnésium au niveau intestinal. Cette altération serait liée à la diminution de la concentration locale en ions H⁺ avec une prise d'IPP au long cours.

La seconde théorie quant à elle est basée sur une inhibition du transport passif du magnésium assuré par des protéines claudines 16 au niveau des jonctions serrées. La modification du pH extracellulaire des cellules CaCo-2 faciliterait l'internalisation de ces protéines et entraînerait donc une diminution du nombre de jonctions serrées, donc de l'absorption passive du magnésium.

Cette carence en magnésium peut avoir de graves conséquences, comme des troubles musculaires, cardiaques et neurologiques.

Dans tous les cas, l'hypomagnésémie se corrige à l'arrêt du traitement par IPP suivi d'une supplémentation (voie orale ou voie IV) en magnésium (25,28).

- **Carence en vitamine B12**

La vitamine B12 est absorbée au niveau de l'iléon, dans un milieu acide pour faciliter les réactions protéolytiques et l'association vitamine B12-facteur intrinsèque.

Les cas de carence en cobalamine sont rares et il y a actuellement peu de données sur le sujet (25).

- **Carence en fer**

Le fer ferreux est absorbé par le duodénum en formant des complexes avec des dérivés de fonctions amines, des sucres et des ascorbates.

La présence d'un milieu acide permet de transformer le fer ferrique en fer ferreux, ce qui facilite la formation de ces complexes, donc l'absorption du fer.

L'augmentation du pH du milieu lié à la prise d'IPP va donc diminuer l'absorption du fer, causant une carence en fer.

Cette carence martiale est rare et réversible à l'arrêt du traitement (25).

Psychiatrie

- **Démence**

Plusieurs études (29–31) évoquent un risque de démence lors d'une prise d'IPP au long cours.

Cependant, il y a un risque de biais dans ces études, dû à l'âge avancé des patients inclus et à la polymédication déjà associée à la prise d'IPP.

L'hypothèse évoquée serait la suivante : les IPP franchiraient la barrière hémato-encéphalique, bloquant ainsi les pompes à protons des cellules microgliales des souris, cellules qui participent à la destruction des plaques β -amyloïdes.

Affections oculaires

- **Vision trouble**

La vision trouble est un effet indésirable rare qui apparaît 4 à 5 jours après l'introduction de l'IPP et disparaît à l'arrêt du traitement.

La relation entre affection oculaire et mécanisme d'action des IPP reste inconnue (32).

Affections respiratoires

- **Infections respiratoires**

La hausse du pH stomacal liée à la prise d'IPP permet une élévation de la prolifération bactérienne qui, associée à une micro-aspiration par reflux de ce liquide gastrique enrichi en bactéries, augmente le risque d'infections respiratoires. De plus, l'action locale des IPP sur les pompes à protons pulmonaires provoque une élévation du pH des sécrétions de mucus, favorisant ainsi la colonisation bactérienne (25,29,33).

Affections gastro-intestinales

- **Néoplasie digestive, hypergastrinémie**

Le développement des cellules pariétales suite à la prise d'IPP obstrue la lumière des glandes fundiques et entraîne la formation de polypes. Ce risque n'apparaît qu'au bout d'environ 1 an de traitement, et régresse à l'arrêt. Ces polypes ne sont pas un argument pour stopper le traitement.

Par ailleurs, l'augmentation du pH gastrique favorise la sécrétion de gastrine, entraînant une hypergastrinémie au long cours. Cette hypergastrinémie a des effets trophiques sur la muqueuse gastro-intestinale, et participerait en théorie à l'augmentation de risque de carcinomes coliques et gastriques (25).

Malgré tout, les IPP ne peuvent être mis en cause dans les cancers digestifs car aucun cancer induit par IPP au long cours n'a été décrit.

- **Oesophage de Barrett, cancer de l'oesophage**

L'oesophage de Barrett est une pathologie précancéreuse qui touche les muqueuses de l'oesophage. Elle est causée par des reflux de sucs gastriques acides et de bile, entraînant ainsi une dysplasie voire un carcinome (25).

- **Cancer gastrique**

L'action anti-acide des IPP favoriserait l'implantation d'*H. pylori* en masquant les symptômes inflammatoires caractéristiques tels que les brûlures d'estomac, le reflux gastrique, les douleurs associées aux nausées et vomissements.

L'association d'IPP à la présence d'*H. pylori* participe au développement d'une gastrite atrophique. Cette inflammation va se chroniciser à cause de l'absence de ressenti des symptômes évocateurs, risquant d'évoluer en carcinome (25).

Affections hépatobiliaires

- **Encéphalopathie**

Le développement d'une encéphalopathie hépatique serait lié à une modification du microbiote intestinale, modification induite par la prise d'IPP qui favoriserait la prolifération de dérivés ammoniacés, ainsi que la translocation bactérienne, les infections intestinales et l'accumulation intracérébrale de métabolites toxiques des IPP, dus à l'effet agoniste de ces mêmes IPP au niveau des pompes à efflux de la BHE (25).

- **Infection d'ascite**

Chez certains patients atteints de cirrhose hépatique, la colonisation bactérienne intestinale est plus importante, ce qui augmente le risque d'infection d'ascite lors d'une prise récurrente d'IPP (25,34).

Affections musculo-squelettiques

- **Fractures et ostéoporose**

Il est fait état d'une possible relation entre la consommation d'IPP et l'augmentation du risque de fracture chez l'adulte. Le mécanisme impliqué est encore peu connu mais l'hypothèse avancée est la malabsorption du calcium suite à l'augmentation du pH gastro-intestinal qui limite l'ionisation du calcium ingéré (25,35).

- **Arthralgie, myalgies, faiblesse musculaire**

Les troubles articulaires et musculaires seraient potentiellement liés aux conséquences de l'hypomagnésémie décrite plus haut (28).

Affections des fonctions reproductrices

- **Gynécomastie**

Les IPP pourraient être à l'origine de gynécomastie mais le mécanisme n'est à ce jour pas élucidé (36).

Infectiologie

- **Infections intestinales, diarrhées infectieuses à *Clostridium difficile***

L'acidité gastrique est un mécanisme classique de défense du tube digestif chez l'Homme. La diminution de cette acidité par l'augmentation du pH gastrique augmente le risque d'infection exogène. D'après certaines études (37), le risque d'infection à *C. difficile* est 2 à 3 fois supérieur chez les patients sous traitement par IPP. De plus, le risque de rechute post-traitement des diarrhées à *C. difficile* est augmenté d'environ 40%.

Il existe d'autres infections fréquentes chez les patients sous IPP, infections à *Campylobacter*, *Shigella* et *Salmonella*.

- **Colites lymphocytaires**

La colite lymphocytaire se caractérise par des diarrhées sécrétoires chroniques, associées à des douleurs abdominales, ainsi qu'à une infiltration de la muqueuse colique suite à un excès de lymphocytes intra-épithéliaux. Ces symptômes apparaissent dans les mois suivants le début de la prise d'IPP et disparaissent à l'arrêt (38).

Cardiovasculaire

- **Risque cardio-vasculaire**

Une étude de 2010 rapporte 4 cas d'arythmies cardiaques associés à la prise d'IPP, sûrement liées à la modification de la kaliémie, de la calcémie et du pH de certaines cellules cardiaques (39).

g. Interactions médicamenteuses

Les IPP sont impliqués dans de multiples interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques détaillées dans les tableaux 12 à 14.

- Modification de la pharmacocinétique des médicaments associés

- Action sur l'absorption (9,40–42)

Nature de l'interaction	Classe thérapeutique	Molécules	Recommandations
Diminution de l'absorption	Azolés	Itraconazole, Kétoconazole, Posaconazole, Voriconazole, etc.	Association à prendre en compte (déconseillée pour le posaconazole en suspension buvable)
	Antirétroviraux	Atazanavir (baisse de biodisponibilité de 75 % et de son absorption de 90% avec le lansoprazole)	Association déconseillée
		Ledispavir (diminution des concentrations si administration après IPP)	Administer les deux en même temps
		Nelfinavir (diminution de son absorption de 35 % avec le lansoprazole)	
		Rilpivirine	Association contre-indiquée
	Inhibiteurs de la tyrosine kinase	Dasatinib, Géfitinib, Erlotinib, Lapatinib, Bosutinib, Ponatinib, Dabrafenib, etc.	Association à prendre en compte
	Immunosuppresseurs	Acide mycophénolique (baisse de ses concentrations d'environ 1/3)	Association à prendre en compte
Autres	Cefpodoxime, Dipyridamol, Ulipristal, Riociguat, Vitamine B12, etc.		
Augmentation de l'absorption	Antirétroviraux	Saquinavir, Raltégravir	

Tableau 12 : Modification de la pharmacocinétique des médicaments associés (9)

- Action sur le métabolisme (9,43–45)

Nature de l'interaction	Molécule	Effets	Recommandations
Action sur UDP-transférase glucuronyl	Thyroxine	Augmentation de son métabolisme, augmentation de la TSH	Dosage de la TSH et adaptation des doses de thyroxine
Interaction en système des glycoprotéines P et oméprazole/lansoprazole/pantoprazole	Digoxine	Augmentation de la biodisponibilité de la digoxine (donc augmentation digoxinémie)	
Induction du CYP450 1A2 par oméprazole	Clozapine	Diminution de la concentration plasmatique en clozapine (diminution de ses effets)	
Inhibition des CYP450 2C19 et 3A4	Diazépam, phénytoïne, AVK, citalopram, escitalopram, moclobémide, ciclosporine, clarithromycine	Augmentation de la concentration plasmatique de ces molécules	
Inhibition du CYP450 2C19	Tacrolimus	Augmentation des concentrations plasmatiques	Dosage de la tacrolémie et de la fonction rénale pendant et après le traitement
	Clopidogrel	Diminution de l'effet du clopidogrel, augmentation du risque d'infarctus du myocarde, d'occlusion des stents, de thrombose, de la mortalité et des réhospitalisations pour SCA	Co-prescription à limiter aux patients avec haut risque d'hémorragie digestive, privilégier la ranitidine pour les autres
Inhibition des transporteurs hOAT1 et hOAT3	Méthotrexate	Diminution de l'élimination rénale	Association déconseillée si dose de MTX > 20mg/semaine

Tableau 13 : Interactions entraînant une action sur le métabolisme (9)

- Action sur l'élimination (9,46)

Nature de l'interaction	Classe thérapeutique	Molécules	Recommandations
Inhibition des transporteurs hOAT1 et hOAT3 (human organic anion transporter)	Méthotrexate	Diminution de l'élimination rénale du méthotrexate	Association déconseillée pour une dose de méthotrexate supérieure à 20 mg par semaine et à prendre en compte pour des doses inférieures

Tableau 14 : Molécules entraînant une action sur l'élimination (9)

- Additions d'effets indésirables

- Hyponatrémie

Prescrits sur une longue période, les IPP peuvent être responsables d'une hyponatrémie (cf. effets indésirables).

Associés à d'autres médicaments hyponatrémiants, l'effet indésirable se retrouve amplifié.

Sont considérés comme médicaments hyponatrémiants les diurétiques (thiazidiques et apparentés, de l'anse, hyperkaliémiants), l'acétazolamide, la desmopressine, les préparations coliques, les inhibiteurs spécifiques de recapture de sérotonine (ISRS), la vortioxétine, les IRSN non imipraminiques, l'aglométaline, ainsi que les anti-épileptiques.

- Colite pseudomembraneuse

La prise d'IPP associée à une prescription d'antibiotiques (pénicillines, C3G, macrolides, fluoroquinolones, cotrimoxazole, clindamycine, vancomycine, métronidazole, rifampicine) et aux antihistaminiques H2 provoque une augmentation du risque de présenter une colite pseudomembraneuse.

- Altération du goût

D'après le RCP, les IPP seraient responsables d'une altération du goût, dont le risque serait majoré par l'association avec d'autres médicaments présentant le même effet indésirable, tels que le captopril, diltiazem, nifédipine, fluconazole, zopiclone, pénicillamine, azithromycine.

- **Modification de la concentration en IPP**

- Diminution de la concentration en IPP

La concentration plasmatique en IPP peut être diminuée en cas de prescription associée à des inducteurs enzymatiques (millepertuis, association tipranavir + ritonavir)

- Augmentation de la concentration en IPP

Si elle peut être diminuée par certaines associations médicamenteuses, la concentration plasmatique en IPP peut aussi être augmentée, comme en témoigne l'augmentation de la biodisponibilité du lansoprazole, de l'oméprazole et du rabéprazole par la fluvoxamine, ou l'augmentation de la concentration plasmatique par association avec des antifongiques (inhibiteurs enzymatiques).

- **L'association au clopidogrel**

Le clopidogrel étant à l'état de pro-drogue avant d'être métabolisé par le cytochrome 2C19, une interaction entre un IPP et l'antiagrégant plaquettaire peut être à l'origine d'une diminution de l'efficacité du clopidogrel.

La co-prescription des deux médicaments doit être évitée, sauf en cas de nécessité absolue (43,44,47).

Il est important d'évaluer la pertinence des prescriptions, notamment au vu de la sur-prescription actuelle (24% de la population française a consommé des IPP en 2015), d'autant qu'aucune donnée n'est connue chez les patients de soins palliatifs malgré leur fragilité, ce qui a justifié cette étude de pertinence au sein d'une USP.

III. Article

a. Abstract

Introduction: Proton-pump inhibitors are well-known for reducing the stomach acid production. PPIs are at the top of the list of most widely prescribed medications and their overuse can lead to adverse effects. The aim of this study was to evaluate the compliance and the relevance of PPIs prescription with guidelines before and during hospitalization in a palliative care unit.

Methods: This work is a single-center observational study over a six-month period in a French university palliative care unit. Information about indication, starting date, dose and posology were collected at discharge. Every month, a senior doctor of palliative care, a pharmacist and a pharmacy student met to discuss the compliance of PPI prescription.

Results: 131 patients were included in this study. The mean age of the population was 69.5 and the mean follow-up duration 12.2 days. 108/131 patients (8.4 %) had cancer at their admission and 93/131 patients died (71 %) during their hospitalization.

54 patients (41.2 %) had PPIs prescribed before their admission in palliative care. Indication was found in 28 cases. Among these 28 cases, 18 (64.3 %) had a relevant indication among which 6 (33.3 %) had a non-relevant medication, 9 (50 %) had a non-relevant dosage and 8 (57.1%) had a non-relevant prescription period.

In 9 cases (11.7 %), PPIs were prescribed at the entrance of their hospitalization in palliative care. In 4 cases (44.4 %), indication was found. Among these 4 cases, all had a relevant medication, dosage and duration.

During hospital stay, 30 prescriptions (47.6 %) were stopped and 13 (39.4 %) were modified. In 6 cases (46.1 %) where an indication was found, 4 cases (66.7 %) had a relevant indication. In those 4 cases, 1 (25 %) had a non-relevant medication, and in the 3 other cases where the medication was relevant, 3 (100 %) had a non-relevant dosage and duration.

Conclusion: Although PPIs prescription remain useful for special indications, these drugs remain overly prescribed, even at a palliative stage of patient care.

b. Matériel et méthodes

Les patients sortant du service de soins palliatifs du CHU de Nantes du 1^{er} juin 2020 au 30 novembre 2020 ont été inclus dans l'étude. Aucun critère d'exclusion n'a été appliqué.

Collecte des données :

Les informations ont été collectées dans le dossier médical ou en contactant le prescripteur. Selon l'instauration du traitement, le questionnaire comportait différentes branches de questions adaptées à la situation (IPP à l'entrée, IPP mis en place dans le service, modification de la prescription d'IPP dans le service) (Annexe 1).

L'inclusion a été faite lors de la sortie du patient dans le service, où les réponses aux questions de la grille de recueil ont été complétées. A la fin de chaque mois, la pertinence globale de la prescription de chaque patient inclus a été étudiée par l'externe, accompagné des deux coordinateurs.

Des données concernant l'indication, la molécule, le dosage, la posologie, la voie d'administration ainsi que le nombre de lignes de traitement du patient et les molécules susceptibles d'entraîner une interaction avec les IPP ont été colligées à l'aide du logiciel SPHINX (Annexe 1).

Ce tableau de recueil a été complété pour chaque patient sortant de l'unité à compter du 2 juin 2020, et jusqu'au 27 novembre 2020, soit 6 mois.

Le dossier a été rempli pour les patients avec ou sans IPP, ce qui permet de juger de la prévalence de la prescription d'IPP.

A la fin de chaque mois, les cas ont été réétudiés afin de conclure sur la pertinence ou non de l'utilisation de chaque IPP, en fonction de l'indication, de la molécule, de la dose et de la durée de prescription.

Les analyses statistiques ont été réalisées par la Plateforme de Méthodologie et Biostatistique, Département Promotion Direction Recherche, CHU de Nantes (PHU 11).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont décrites à l'aide d'effectif et de pourcentage de chaque modalité pour les variables qualitatives et de moyenne, écart-type, minimum, maximum et quartile pour les variables quantitatives.

Considération éthique et information du patient :

Le livret d'accueil stipule les modalités de collecte des données et leur traitement : « le CHU de Nantes dispose d'un système informatique destiné à faciliter la gestion des dossiers patients et à réaliser, le cas échéant, des travaux statistiques à l'usage de l'établissement. Les informations recueillies lors de la consultation ou de l'hospitalisation feront l'objet, sauf opposition légitime de la part du patient, d'un enregistrement informatique. Ces informations sont réservées à l'équipe médicale. », par conséquent le consentement ou la recherche de non-opposition n'est pas nécessaire.

c. Résultats

Description de la population :

131 patients ont été inclus dans l'étude.

L'âge moyen était de 69,51 [32 - 99] ans, et la pathologie justifiant l'hospitalisation le cancer (108/131 patients, 82,4 %) (Tableau 15).

La durée moyenne de séjour était de 12,23 [1 - 92] jours. 93/131 patients sont décédés (71 %).

Pathologie principale	Effectif
Cancer	82,4 % (108/131)
Grande insuffisance d'organe	8,4 % (11/131)
Maladie neuro-dégénérative	4,6 % (6/131)
Poly-pathologie	2,3 % (3/131)
Autre	2,3 % (3/131)

Tableau 15 : Pathologies principales à l'admission dans le service

IPP à l'entrée dans le service :

54 patients (41,2 %) présentaient une prescription d'IPP à leur entrée dans le service de soins palliatifs.

Dans 28/54 cas (51,9 %), une indication a été retrouvée à la lecture du dossier médical (Tableau 16).

Lorsque l'indication a été retrouvée, elle était en majorité hors AMM (16/28, 57,1 %)

Indication	Effectif
Hors AMM	57,1 % (16/28)
Traitement de l'œsophagite par reflux	10,7 % (3/28)
Traitement symptomatique du RGO	10,7 % (3/28)
Traitement de l'ulcère gastrique (sans <i>H. pylori</i>)	10,7 % (3/28)
Traitement d'entretien après cicatrisation d'une œsophagite par RGO	7,1 % (2/28)
Prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS chez les patients > 65 ans ou présentant des FDR	3,6 % (1/28)

Tableau 16 : Indications retrouvées à la lecture du dossier à l'entrée dans le service

Les indications hors AMM les plus fréquemment retrouvées étaient le syndrome occlusif, les brûlures épigastriques et les hémorragies digestives sans fibroscopie (Tableau 17).

Indication	Effectif
Syndrome occlusif	23,5 % (4/16)
Brûlures épigastriques	11,7 % (2/16)
Hémorragie digestive sans fibroscopie	11,7 % (2/16)
Brûlures œsophagiennes	5,8 % (1/16)
Epigastralgie	5,8 % (1/16)
Endobrachyoesophage	5,8 % (1/16)
Prévention de déglobulisation sur hémorragie digestive	5,8 % (1/16)
Déglobulisation avec méléna	5,8 % (1/16)
Antécédents de gastrite	5,8 % (1/16)
Pyrosis	5,8 % (1/16)
Si persistance du hoquet malgré la prise d'olanzapine	5,8 % (1/16)
Prothèse œsophagienne	5,8 % (1/16)

Tableau 17 : Indications hors AMM à l'entrée dans le service

50 % des patients traités par IPP étaient également traités par des médicaments connus pour avoir des interactions avec les IPP.

Seulement une molécule était associée à un IPP dans 66,7 % des cas (18/27) où un IPP était prescrit avec une ou des molécules présentant un risque d'interaction (Tableau 18).

Nombre de molécules présentant une interaction	Effectif
1	66,7 % (18/27)
2	25,9 % (7/27)
3	7,4 % (2/27)

Tableau 18 : Nombre de molécules présentant une interaction avec un IPP

Parmi les molécules à risque d'interaction, l'alprazolam était le plus fréquemment observé (Tableau 19).

Molécule associée	Effectif
Alprazolam	59,3 % (16/27)
Atorvastatine	18,5 % (5/27)
Zopiclone	18,5 % (5/27)
Thyroxine	11,1 % (3/27)
Escitalopram	7,4 % (2/27)
Irbésartan	7,4 % (2/27)
Zolpidem	7,4 % (2/27)
Citalopram	3,7 % (1/27)
Clopidogrel	3,7 % (1/27)
Diazépam	3,7 % (1/27)
Amiodarone	3,7 % (1/27)
Tacrolimus	3,7 % (1/27)

Tableau 19 : Molécules associées à un IPP

Ci-dessous se trouve le diagramme récapitulatif (Figure 6) des résultats de l'analyse de pertinence des prescriptions d'IPP des patients à leur entrée dans le service.

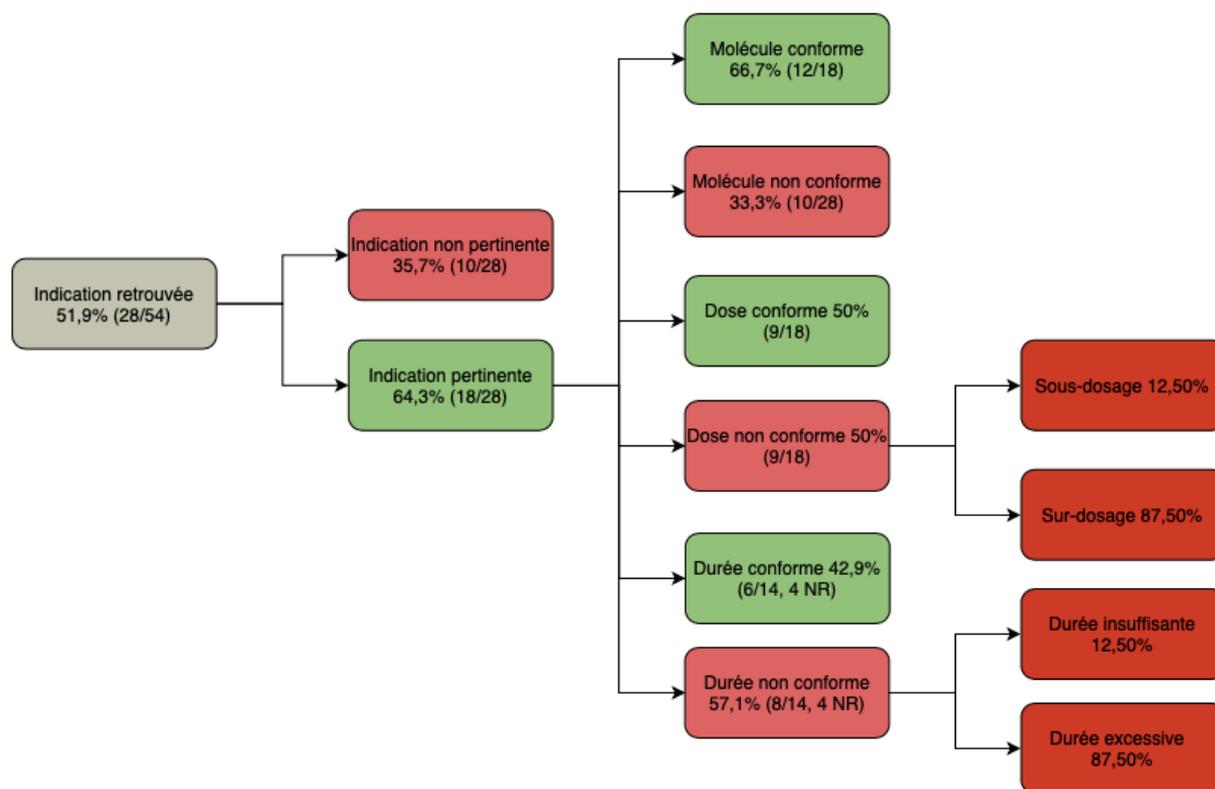


Figure 5 : Diagramme de pertinence des prescriptions d'IPP à l'entrée dans le service

Prescription d'IPP au cours du séjour en USP :

Nous nous sommes tout d'abord assuré que 100% des patients qui n'avaient pas d'IPP l'absence de prescription était valable afin d'éviter toute situation de sous-prescription.

Des IPP ont été introduits chez 9/77 patients (11,7 %) lors de leur entrée ou de leur séjour dans le service. On retrouve les molécules introduites dans le tableau 20.

Molécule	Effectif
Pantoprazole	55,6 % (5/9)
Lansoprazole	33,3 % (3/9)
Ésoméprazole	11,1 % (1/9)

Tableau 20 : Molécules introduites dans le service

Des indications ont été retrouvées dans 8 des 9 introductions (89 %) dans le service (Tableaux 21 et 22).

Indications	Effectif
Traitement symptomatique du RGO	25 % (2/8)
Traitement de l'ulcère gastrique (sans <i>H. pylori</i>)	12,5 % (1/8)
Autres	75 % (6/8)

Tableau 21 : Indications retrouvées lors de l'introduction d'IPP dans le service

Autres indications	Effectif
Syndrome occlusif	33,2 % (2/6)
Brûlures épigastriques	16,7 % (1/6)
Pyrosis, hoquet, hémorragie digestive sans ulcère	16,7 % (1/6)
Co-administration avec un antiagrégant plaquettaire	16,7 % (1/6)
Limitation du risque d'ulcère sur l'introduction d'une corticothérapie	16,7 % (1/6)

Tableau 22 : Autres indications retrouvées pour les introductions d'IPP dans le service

Chez ces 9 patients chez qui ont été introduits un IPP, 6 (66,7 %) présentaient un nombre de lignes de traitement supérieur à 10.

6 des 9 patients (66,7 %) chez qui ont été introduits des IPP avaient une ou des molécules prescrites présentant une interaction avec un IPP (tableaux 23 et 24).

Nombre de molécules présentant une interaction	Effectif
1	66,7 % (4/6)
2	33,3 % (2/6)

Tableau 23 : Nombre de molécules présentant une interaction

Molécule associée	Effectif
Alprazolam	50 % (3/6)
Clopidogrel	16,7 % (1/6)
Diazépam	16,7 % (1/6)
Irbésartan	16,7 % (1/6)
Simvastatine	16,7 % (1/6)
Thyroxine	16,7 % (1/6)

Tableau 24 : Molécules associées aux IPP présentant une interaction

Ci-dessous se trouve le diagramme récapitulatif (Figure 7) des résultats de l'analyse de pertinence des prescriptions d'IPP introduites à l'entrée des patients ou au cours de leurs séjours en soins palliatifs.

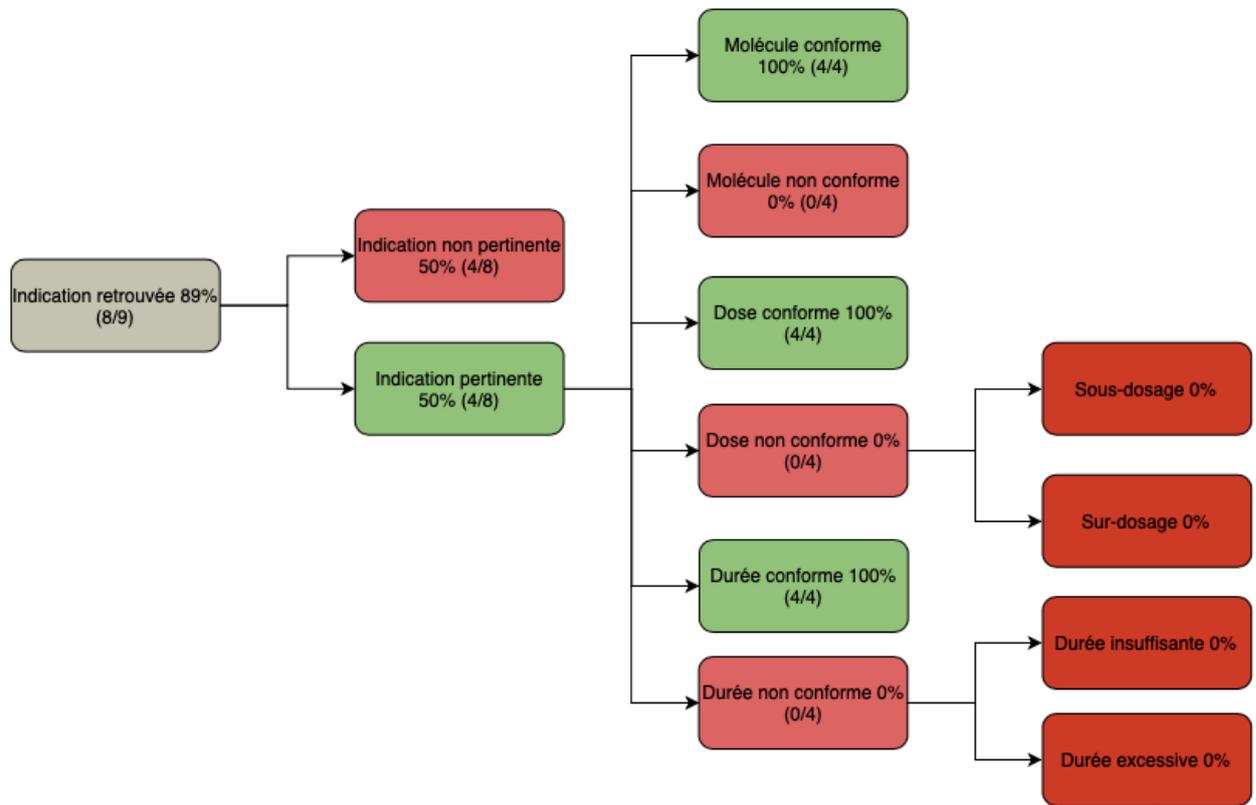


Figure 6 : Diagramme de pertinence de la prescription d'IPP introduite à l'entrée ou au cours du séjour

Arrêt des prescriptions d'IPP

Dans les 63 cas où le patient avait déjà des IPP de prescrits à son arrivée, ou s'en voyait prescrire par le service à son entrée, 30 patients (47,6 %) ont vu leur prescription suspendue lors de leur séjour (Tableaux 25 et 26), 13 (20,6 %) ont été modifiées, et 20 (31,7 %) sont restées en l'état.

Motif d'arrêt	Effectif
Limitation des soins	58,1 % (18/30)
Non retrouvé à la lecture du dossier	16,1 % (6/30)
Prescription terminée (en raison de l'indication)	3,2 % (1/30)
Arrêt impromptu de la prescription en lien avec le logiciel	3,2 % (1/30)
Autres	16,1 % (4/30)

Tableau 25 : Motifs d'arrêt de la prescription d'IPP

Motif autre	Effectif
Traitement non pris par le patient	50 % (2/4)
Sécheresse buccale, impossibilité d'avaler le comprimé	25 % (1/4)
Pas d'indication	25 % (1/4)

Tableau 26 : Motifs autres d'arrêt de la prescription d'IPP

Concernant les modifications des prescriptions, 6/13 (46,2 %) ont eu une justification (Tableaux 27 et 28).

Motif	Effectif
Voie d'administration impossible	33,3 % (2/6)
Traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse	16,7 % (1/6)
Voie d'administration inadaptée	16,7 % (1/6)
Autres	33,3 % (2/6)

Tableau 27 : Motifs de modification de prescription d'IPP

Autres	Effectif
Brûlures gastriques	50% (1/2)
Nausées	50% (1/2)

Tableau 28 : Motifs autres de modification de prescription d'IPP

Ci-dessous se trouve le diagramme récapitulatif (figure 8) des chiffres à propos de l'analyse de la pertinence des prescriptions d'IPP modifiées ou arrêtées durant le séjour en soins palliatifs.

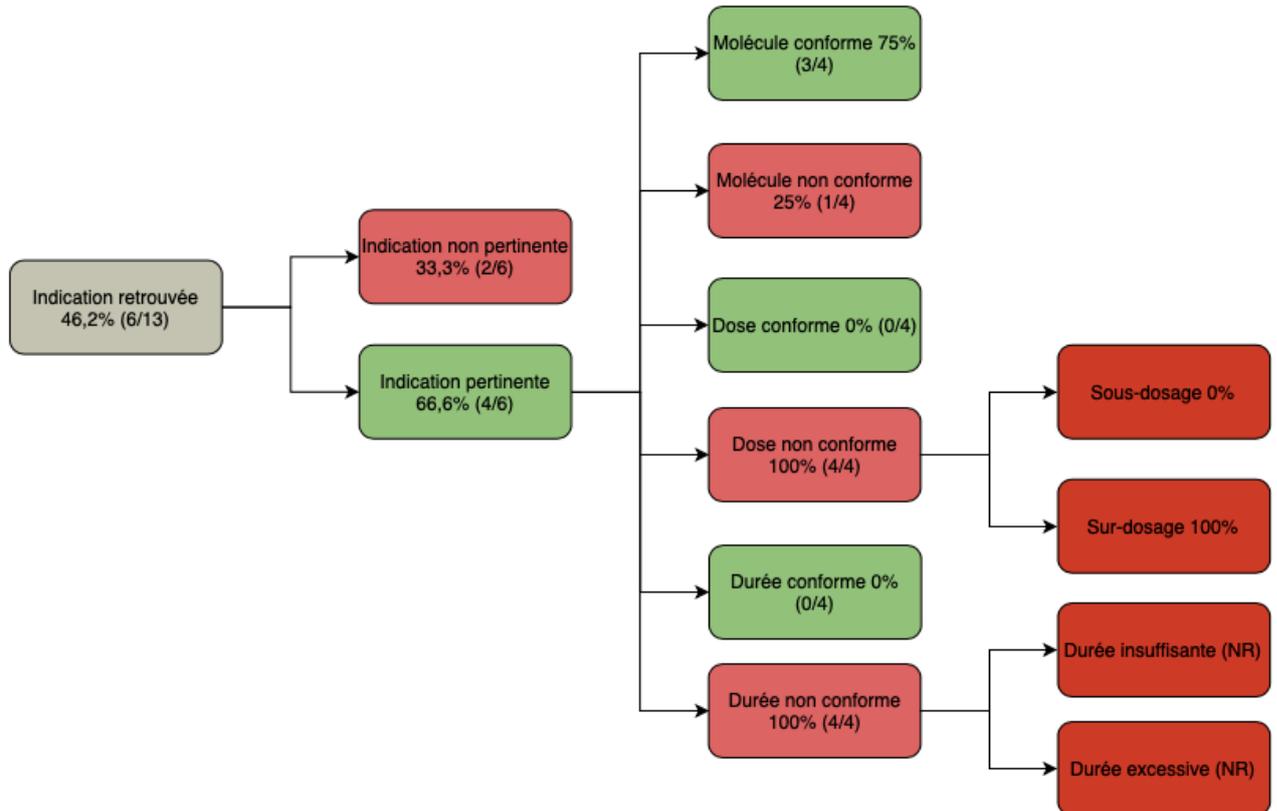


Figure 7 : Diagramme de pertinence de la prescription d'IPP modifiée ou arrêtée au cours du séjour

d. Discussion

Des études précédentes ont déjà abordé le sujet de la prescription des IPP mais notre étude est la première à faire état de ces prescriptions dans le service de soins palliatifs d'un hôpital français. Dans cette étude, 35,7 % des indications données aux prescriptions d'IPP des patients entrant dans le service (hospitalisation en amont ou médecine de ville) n'avaient pas d'indication pertinente. Lorsque la prescription était instaurée dans le service, 50 % des indications n'étaient pas pertinentes, et 33,3 % des modifications de la prescription lors du séjour en soins palliatifs n'étaient pas non plus pertinentes.

Ces résultats font écho à des études déjà réalisées et concluant à un taux élevé de prescription non pertinente d'IPP.

Une étude française de 2013 s'est intéressée à la consommation chronique d'IPP en EHPAD. 40 % des résidents ont consommé des IPP en 2013, donc 92 % de façon chronique. Dans la seconde partie de l'étude, les auteurs se sont intéressés aux prescriptions pour 134 consommateurs chroniques d'IPP. Dans cette population, une indication n'était relevée que dans 44 % des cas, et dans 50 % des cas, ces indications n'étaient pas appropriées. (48).

Une étude singapourienne s'est, elle, intéressée aux prescriptions d'IPP chez les personnes de plus de 65 ans dans un service de médecine interne d'un hôpital de Singapour. Ils ont choisi de faire la distinction entre les indications de prescription d'IPP chez 150 patients : « valid », « likely invalid » et « probable ». Des IPP ont été prescrits chez 53 % des patients. Parmi ces prescriptions, 81,2 % ont été classés comme « likely invalid », 12,5 % comme « valid » et 6,2 % comme « probable ». Ces prescriptions non pertinentes d'IPP, sans indication valable donnée montrent une tendance semblable aux résultats de nos études occidentales (49).

Nos résultats ainsi que ceux de ces études font transparaître une méconnaissance des conditions de bonnes prescriptions des IPP, que les prescripteurs semblent considérer comme un médicament sans risque particulier, et à long terme.

Que le traitement ait été initié en ville ou à l'hôpital, les indications suivant l'AMM et les recommandations ne sont pas toujours connues ou prise en compte, il en va de même pour les risques d'interactions médicamenteuses ou d'effets indésirables à court et long termes.

Une étude publiée en 2019 (50) a fait état des connaissances et de l'attitude des médecins généralistes à l'égard des potentiels effets indésirables des IPP. Sur 232 médecins généralistes

participants à l'étude, 38,4 % ont dû faire face à des effets indésirables découlant des IPP mais seulement 2,3% sont allés jusqu'à la déclaration de pharmacovigilance. Un grand nombre de ces médecins généralistes (74,7 %) souhaiteraient avoir accès à des informations sur les effets indésirables de ces IPP et 80,4 % accepteraient de s'orienter vers une éventuelle déprescription si nécessaire.

Dans notre étude, le nombre moyen de traitements par patient à leur entrée était de 8,85 [0 - 21] et de 12,56 à l'introduction des IPP dans le service [7 - 20], ce qui nous permet de conclure facilement à propos de la polymédication des patients au moment de leur entrée mais aussi dans le service lui-même. Cette polymédication, en plus d'entraîner une augmentation des coûts et un risque de non-observance, favorise les effets indésirables et les interactions possibles entre les différents traitements.

Il a été révélé dans notre étude qu'à l'entrée dans le service 27/54 (50 %) des patients ayant des IPP présentaient une prescription d'une ou plusieurs molécules connues pour avoir une interaction avec un IPP. Chez les 9 patients qui se sont vu prescrire des IPP pendant leur séjour en soins palliatifs, 6 (66,7%) étaient déjà traités par une ou des molécules responsables d'interaction(s) associées à un IPP.

Ces interactions sont à relativiser car pour certaines théoriques sans retentissement clinique avéré.

Une molécule pouvant entraîner une interaction était très présente : l'alprazolam (Tableaux 19 et 24). L'administration concomitante d'alprazolam et d'oméprazole peut provoquer une diminution du métabolisme de l'alprazolam, donc une augmentation de sa concentration plasmatique, augmentant ainsi le risque d'effets indésirables, type somnolence ou difficultés respiratoires (51). La prescription d'anxiolytiques tels que l'alprazolam étant courante et nécessaire en soins palliatifs et la prescription d'oméprazole rare, il semble utile de prendre du recul sur cette association et sur la balance bénéfique/risque clinique qu'elle entraîne. Des études sont nécessaires pour connaître la pertinence clinique de certaines interactions les plus fréquentes.

Il est nécessaire de revoir avec les médecins de soins palliatifs la notion de déprescription en ayant une meilleure connaissance des indications, des interactions et de la balance bénéfiques/risques des IPP. D'ailleurs, la notion de déprescription commence peu à peu à se faire une place dans les services de soins palliatifs comme le confirme l'existence quelques études à ce propos (52–54) publiées en 2018 et 2019.

Au vu de ces éléments, il apparaît important de se questionner sur la nécessité d'une politique de déprescription. La déprescription consiste à réévaluer un traitement dans le but de réduire une posologie ou arrêter un médicament qui ne présente plus de bénéfice ou qui peut être délétère dans certains cas.

Il est établi que la France est en retard sur les notions de déprescription par rapport à d'autres pays comme le Canada qui déjà en 2009 a procédé grâce au Comité de revue d'utilisation des médicaments (CRUM) à la création d'un plan d'action relatif à l'usage optimal des IPP (55).

Une étude canadienne de 2017 (56) menée par Barbara Farell (fondatrice du site deprescribing.org (57) créé en 2016 et proposant des outils pour les professionnels de santé et pour les patients, ainsi que de la recherche sur le thème de la déprescription) a cherché des lignes directrices comme outil de déprescription afin de venir en aide aux praticiens cherchant à arrêter un traitement. Il est possible d'avoir accès à des algorithmes de déprescription concernant plusieurs molécules, des dépliants, des récits de patients, de cliniciens et des publications autour de la polymédication et de la déprescription (58).

Notre étude comporte quelques points faibles.

Tout d'abord, il s'agit d'une étude monocentrique, ce qui peut se traduire par un faible échantillon ($n = 131$) et de possibles biais de sélection et notamment de recueil car 2 externes ont été recrutés pour recueillir les données (sur une période de 3 mois par externe).

Par ailleurs, le livret du CHU ne contenant pas toutes les molécules, il existe donc des biais dans les possibilités de prescription. Par exemple, par voie intraveineuse, seuls le pantoprazole et l'ésoméprazole sont disponibles, cela peut donc expliquer des prescriptions avec une indication pertinente mais une molécule qui ne l'était pas car non disponible au livret. De plus, l'ésoméprazole a fait son apparition au livret de l'hôpital au cours de l'étude, ce qui justifie un si faible effectif (1/9 patients soit 11,1 %).

Une des limites de l'interprétation de nos données concernait notamment les prescriptions hors AMM (Tableaux 18, 22 et 28) et le fait que certaines indications ont une AMM qui n'est pas tout à fait adaptée à la fragilité des situations cliniques des patients en soins palliatifs. Par exemple, l'hémorragie digestive se doit théoriquement d'être documentée par une fibroscopie œsogastroduodénale pour être considérée dans l'AMM, malheureusement cet examen invasif est difficilement faisable en soins palliatifs et réalisé dans de rares cas.

D'autre part, il existe des recommandations de bonnes pratiques qui n'ont pas d'AMM, comme le syndrome occlusif (59), la prise en charge du hoquet (60) ou dans les cas d'endobrachyoesophage non dysplasique (61).

Certaines indications de bonnes pratiques (hors AMM) n'étaient pas toujours précises, notamment sur les doses ou durées. Pour exemple, bien que les IPP soient recommandés par les sociétés savantes de gastro-entérologie dans le traitement du syndrome occlusif, les doses et les durées de traitement ne sont pas précisées. Il a donc été difficile d'analyser ces prescriptions hors AMM émanant de recommandations de ces sociétés savantes.

Ainsi, si on tient compte de ces éléments nous n'avons plus que 9 prescriptions qui ne correspondent pas à des bonnes pratiques (Tableau 17) lorsque les IPP étaient prescrits avant l'entrée dans le service et plus que 3 prescriptions ne correspondant pas à des bonnes pratiques lorsque les IPP étaient prescrits dans le service (Tableau 22). Il apparaît important de souligner que parmi les changements ou arrêt de traitements réalisés en USP, certains sont en lien avec la dégradation de l'état clinique du patient (changement de voie d'administration, limitation des soins), ce qui peut faire relativiser les données. En effet, c'est l'état clinique du patient et ses fragilités qui ont amené à la déprescription. Par exemple, 18 (51,8 %) des 30 cas d'arrêt de la prescription d'IPP dans le service sont liés à une volonté de limitation des soins. Les chiffres d'arrêt de prescriptions ne seraient pas les mêmes dans une population moins fragile et il est possible que cela influe sur le taux de prescription inadéquates du service.

V. Conclusion

Les IPP sont des médicaments dont l'utilité ne reste plus à prouver. Mais les résultats présentés lors de cette étude démontrent qu'il y a encore des efforts à faire en ce qui concerne la prescription inadaptée et hors AMM.

Il semble nécessaire d'exposer les résultats de cette étude aux différents prescripteurs concernés afin d'optimiser les prises en charge à venir. En premier lieu, un retour aux équipes de soins palliatifs sera fait à la suite de ce travail de recherche. Dans un second temps, un tryptique de rappel sur les bonnes pratiques liées aux IPP pourra être présenté dans le service. Il serait aussi intéressant de former les externes en pharmacie qui seront présents durant leurs stages, voire étendre à la formation des internes en formation spécifique transversale de soins palliatifs au niveau national, en y incluant un module sur la déprescription afin de les sensibiliser à cette notion dès le début de leur exercice.

Enfin, le développement de la conciliation médicamenteuse dans tous les services du CHU est primordial pour accéder à une vue exhaustive des traitements, et de l'assortir d'une expertise pharmaceutique clinique visant à évaluer le bon usage des produits de santé et effectuer des interventions pharmaceutiques adaptées.

De par son expertise sur les médicaments, l'implication d'un pharmacien clinicien dans les soins palliatifs pourrait être une solution pour aider les équipes médicales à améliorer la sécurité et le bon usage des produits de santé avec un travail approfondi et coordonné de déprescription des médicaments inappropriés.

VI. Bibliographie

1. OMS. OMS | Soins palliatifs [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/cancer/palliative/fr/>
2. CNSPFV. Les missions du Centre national de la Fin de vie Soins palliatifs [Internet]. Parlons Fin de Vie. [Cité 26 mai 2021]. Disponible sur : <https://www.parlons-fin-de-vie.fr/qui-sommes-nous/le-centre-et-ses-missions/>
3. Goh CR. Minimising polypharmacy--a challenge in palliative care. Singapore Med J. juin 2002 ; 43(6) :273-5.
4. Haute Autorité de Santé. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [Cité 24 avr 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/r_1439925/fr/les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-chez-l-adulte
5. Marie I, Moutot A, Tharrasse A, Hellot M-F, Robaday S, Hervé F, et al. Adéquation aux recommandations des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons dans un service de médecine interne. Rev Médecine Interne. 1 févr 2007;28(2):86-93.
6. Naunton M, Peterson GM, Deeks LS, Young H, Kosari S. We have had a gutful: The need for deprescribing proton pump inhibitors. J Clin Pharm Ther. févr 2018;43(1):65-72.
7. Willy Gomm. Association of Proton Pump Inhibitors with Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis | Dementia and Cognitive Impairment | JAMA Neurology | JAMA Network [Internet]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2487379>
8. Kelly OB, Dillane C, Patchett SE, Harewood GC, Murray FE. The Inappropriate Prescription of Oral Proton Pump Inhibitors in the Hospital Setting: A Prospective Cross-Sectional Study. Dig Dis Sci. 1 août 2015 ;60(8) :2280-6.
9. LORY P. Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons oraux, dosage adulte [Internet]. [Cité 28 avr 2020]. Disponible sur : https://drive.google.com/file/d/1KK-JkiLZooVEPiJO6zzApA8-A1iiN1jZ/view?usp=sharing_eip&ts=5ea5c20e&usp=embed_facebook
10. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ANSM [Internet]. [Cité 26 mai 2021]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/content/download/153671/2017877/version/1/file/Rapport_etude_utilisation_IPP_2018.pdf
11. Isabelle Cochois. IPP en France : une utilisation très importante, pas toujours en adéquation avec les recommandations (étude de l'ANSM) [Internet]. VIDAL. [Cité 13 oct 2020]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/23058/ipp_en_france_une_utilisation_tres_importante_pas_toujours_e_n_adequation_avec_les_recommandations_etude_de_l_anism/
12. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [Cité 19 oct 2020]. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
13. Charles PC, Jean-François PB, Isabelle MD, Frédéric DD, Michel DG, Laurence DG, et al. Recommandations de BP (anti-sécrétoires). 2007 ;59.
14. Lewin M. Les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique : mode d'action et intérêt thérapeutique. Médecine/sciences. 1995 ;11(1) :62.
15. Traitement médicamenteux de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien [Internet]. CADTH.ca. 2015 [cité 20 oct 2020]. Disponible sur : <https://www.cadth.ca/fr/traitement-medicamenteux-de-loesophagite-par-reflux-gastro-oesophagien>
16. HAS. Infection par Helicobacter pylori chez l'adulte : la HAS précise les actes de diagnostic et les modalités de traitement [Internet]. Haute Autorité de Santé. [Cité 20 oct 2020]. Disponible sur :

- https://www.has-sante.fr/jcms/c_2775406/fr/infection-par-helicobacter-pylori-chez-l-adulte-la-has-precise-les-actes-de-diagnostic-et-les-modalites-de-traitement
17. Helicobacter pylori (HAS) [Internet]. [Cité 8 nov 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf
 18. Anti-inflammatoire non stéroïdien. In : Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 20 oct 2020]. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Anti-inflammatoire_non_st%C3%A9ro%C3%AFdien&oldid=173045066
 19. Orphanet. Syndrome de Zollinger Ellison [Internet]. [Cité 20 oct 2020]. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=913&lng=FR
 20. FMC. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des ulcères gastroduodénaux hémorragiques [Internet]. FMC-HGE. [Cité 20 oct 2020]. Disponible sur : https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique-des-ulceres-gastroduodenaux-hemorragiques/
 21. Prise en charge diagnostic (fmcgastro) [Internet]. [Cité 20 oct 2020]. Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/ppt-2016/2016-fmc-branche.pdf>
 22. Netgen. Hémorragie digestive haute : utilité des scores pronostiques [Internet]. Revue Médicale Suisse. [Cité 20 oct 2020]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-305/Hemorragie-digestive-haute-utilite-des-scores-pronostiques>
 23. Score de Forrest - Médecine d'urgence - Urgences médicales [Internet]. [Cité 20 oct 2020]. Disponible sur : <https://urgences-serveur.fr/score-de-forrest,1309.html>
 24. Netgen. Hypersensibilité aux inhibiteurs de la pompe à protons [Internet]. Revue Médicale Suisse. [Cité 7 févr 2021]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-337/Hypersensibilite-aux-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons>
 25. IPP : avancées médicales et chirurgicales [Internet]. [Cité 31 janv 2021]. Disponible sur : <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/b533f783-9c98-4241-9214-13a7adb67e33>
 26. HypoNa (OMEDIT) [Internet]. [Cité 9 févr 2021]. Disponible sur : http://www.omedit-nag.fr/sites/omedit.drupal7.aquisante.priv/files/54/fiche_reflexe_hyponatremie.pdf
 27. Paul LPS, Martin J, Buon M, Gaillard C, Fedrizzi S, Mosquet B, et al. Nouvel effet indésirable fréquent des inhibiteurs de la pompe à protons chez le sujet âgé : l'hyponatrémie modérée. *Therapies*. 1 mars 2014 ;69(2) :157-62.
 28. Garrigues P, Su C, Navarro M, Paillous P, Janin C, Mathieu A. Hypomagnésémie induite par les inhibiteurs de la pompe à protons : un trouble métabolique à ne pas méconnaître. *Rev Médecine Interne*. 1 juin 2017 ;38 : A150-1.
 29. Effets secondaires des IPP au long cours [Internet]. FMC-HGE. [Cité 28 mai 2020]. Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/effets-secondaires-des-ipp-au-long-cours/>
 30. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. août 2015;265(5):419-28.
 31. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter L-M, Multhaupt G, Lleó A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One*. 2013;8(3): e58837.
 32. Netgen. Vision floue après prises d'inhibiteurs de la pompe à protons. *Revue Médicale Suisse* [Internet]. [Cité 7 févr 2021] ; Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-336/Vision-floue-apres-prises-d-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons>
 33. Eom C-S, Jeon CY, Lim J-W, Cho E-G, Park SM, Lee K-S. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Med Can*. 22 févr 2011;183(3):310-9.
 34. JFHOD. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatologie

- gastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [Cité 25 avr 2020]. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/impact-des-inhibiteurs-de-la-pompe-protons-sur-la-pharmacocinetique-et-lefficacite-du>
35. Ito T, Jensen RT. Association of Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and effects on Absorption of Calcium, Vitamin B12, Iron, and Magnesium. *Curr Gastroenterol Rep.* déc 2010;12(6):448-57.
 36. VIG-NEWS (fagg-afmps) [Internet]. [Cité 7 févr 2021]. Disponible sur : https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/vignews_fevrier_FR_fin_2009_run.pdf
 37. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol.* Sept 2007 ;102(9) :2047-56; quiz 2057.
 38. Alexandre Pariente. Entéropathies médicamenteuses. FMC-HGE [Internet]. [Cité 21 févr 2021] ; Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2015/enteropathies-medicamenteuses/>
 39. Marcus GM, Smith LM, Scheinman MM, Badhwar N, Lee RJ, Tseng ZH, et al. PPI are associated with focal arrhythmias. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2010;5.
 40. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2019;249.
 41. University of California. All Interactions with Atazanavir/cobicistat [Internet]. [Cité 22 oct 2020]. Disponible sur : <http://hivinsite.ucsf.edu/insite?page=ar-00-02&post=4¶m=329>
 42. Manon Rouiller. Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) [Internet]. [Cité 28 mai 2020]. Disponible sur : https://www.phel.ch/jcms/phel_19544/interactions-medicamenteuses-avec-les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp?details=true
 43. Pascale Solère. Les IPP qui inhibent le cytochrome P450 réduisent l'activité antithrombotique du clopidogrel [Internet]. 2009 [cité 22 oct 2020]. Disponible sur : <https://francais.medscape.com/voirarticle/2942389>
 44. Netgen. Faut-il croire à l'interaction entre les inhibiteurs de la pompe à protons et le clopidogrel ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [Cité 22 oct 2020]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-N-267/Faut-il-croire-a-l-interaction-entre-les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-et-le-clopidogrel>
 45. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA.* 4 mars 2009 ;301(9):937-44.
 46. Evrard J, Farnier E, Carcel C, Lachenal F, Vial T, Pont E. Inhibiteurs de pompe à proton et méthotrexate haute dose : à propos de deux cas. *Therapies.* 1 nov 2015 ;70(6) :527-35.
 47. ANSM. Interaction entre clopidogrel et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [Cité 22 oct 2020]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Interaction-entre-clopidogrel-et-les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-IPP-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
 48. van Overloop R. Étude de la consommation chronique d'inhibiteurs de la pompe à protons en EHPAD : indications documentées et médications associées pour 134 résidents. 2015;70.
 49. Akram F, Huang Y, Lim V, Huggan PJ, Merchant RA. Proton pump inhibitors: Are we still prescribing them without valid indications? *Australas Med J.* 30 nov 2014 ;7(11) :465-70.
 50. Masson E. Connaissances et attitudes des médecins généralistes à l'égard des effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons [Internet]. *EM-Consulte.* [Cité 27 mai 2021]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/1315939/connaissances-et-attitudes-des-medecins-generalist>
 51. Alprazolam HCS 0,25mg RCP [Internet]. [Cité 18 avr 2021]. Disponible sur :

<https://app.360medics.com/drug/64189720#interactions>

52. Perri G-A. A palliative care perspective on deprescribing cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. [Cité 28 mai 2021] ; Disponible sur : <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2018.1490255>
53. Thompson J. Deprescribing in palliative care. Clin Med. juill 2019;19(4):311-4.
54. Marin H, Mayo P, Thai V, Dersch-Mills D, Ling S, Folkman F, et al. The impact of palliative care consults on deprescribing in palliative cancer patients. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. sept 2020;28(9):4107-13.
55. Québec (Province), Conseil du médicament, Québec (Province), Conseil du médicament. Principes d'usage optimal des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Québec, Qc: Conseil du médicament; 2010.
56. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Can Fam Physician. Mai 2017 ;63(5) : e253-65.
57. Barbara Farell. Deprescribing.org - Optimizing Medication Use [Internet]. [Cité 26 mai 2021]. Disponible sur : <https://deprescribing.org/>
58. Ressources pour les patients et les prestataires de soins de santé [Internet]. Deprescribing.org. [Cité 27 mai 2021]. Disponible sur : <https://deprescribing.org/fr/ressources-pour-les-patients-et-les-prestataires-de-soins-de-sante/>
59. Palliaguide.be - Traitement de l'occlusion intestinale en soins palliatifs [Internet]. Palliaguide.be - Guidelines en Soins Palliatifs. [Cité 12 avr 2021]. Disponible sur : <http://www.palliaguide.be/occlusion-intestinale-soins-palliatifs/>
60. Palliaguide.be - Traitement du hoquet en soins palliatifs [Internet]. Palliaguide.be - Guidelines en Soins Palliatifs. [Cité 12 avr 2021]. Disponible sur : <http://www.palliaguide.be/hoquet-soins-palliatifs/>
61. Nicolas Musquer. Endobrachyœsophage (EBO) : surveillance et indications thérapeutiques. FMC-HGE [Internet]. 27 mars 2013 [cité 27 mai 2021] ; Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/endobrachyoesophage-ebo-surveillance-et-indications-therapeutiques/>

VII. Annexes

Annexe 1 : Grille de recueil SPHINX

A - GENERALITES

- 1) N° d'identification du patient (Initiales + numéro d'inclusion)
- 2) Sexe
- 3) Âge (en année) à l'entrée
- 4) Motif principal d'admission
- 5) Pathologie principale

B- TRAITEMENT A L'ENTREE EN SOINS PALLIATIFS (= traitement habituel ou du service d'amont retrouvé sur l'observation médicale d'entrée)

6) IPP à l'entrée dans le service

Si oui à la Q6,

6.1 DCI IPP

6.2 Posologie

6.3 Voie d'administration

6.4 Moment de la prise

6.5 Ce traitement correspond

7) Indication retrouvée à la lecture du dossier (observation médicale, courrier d'admission, CRH, lettre de liaison)

7.1 Si non, indication retrouvée en contactant le prescripteur

7.2 Si oui à l'une des 2 questions précédentes (8 ou 8.1) quelle(s) indication(s) dans la

8) Traitement en cours (traitement habituel du patient ou du service d'amont)

8.1 Nombre de lignes de traitement à l'entrée

8.2 Traité par un anticoagulant

8.2.1 Si oui à la question 8.2, lesquels

8.3 Traité par antiagrégant(s) plaquettaire(s)

8.3.1 Si oui à la question 8.3, lesquels

8.4 Traité par AINS

8.5 Traité par Corticoïdes

8.6 Traité par Midazolam

8.7 Traité par un/des médicaments connus pour avoir des interactions avec les IPP

8.7.1 Si oui à la Q8.7, cocher la/les molécules dans listing

- 8.7.2 Si oui, nombre de molécules responsables d'interactions
- 8.8 Pertinence de la prescription d'IPP à l'entrée EN SOINS PALLIATIFS (= traitement habituel ou du service d'amont retrouvé sur l'observation médicale d'entrée)
 - 8.8.1 indication pertinente
- 8.9 Conformité de la prescription d'IPP à l'entrée
 - 8.9.1 molécule conforme
 - 8.9.2 dose conforme
 - 8.9.2.1 Si non, dose non conforme
 - 8.9.3 durée conforme
 - 8.9.3.1 Si non, durée non conforme

C – IPP INTRODUIITS A L'ENTREE OU AU COURS DU SEJOUR
--

9) Si non à Q6 : Introduction d'IPP pendant le séjour

- 9.1 DCI IPP
- 9.2 Dose
- 9.3 Voie(s) d'administration
- 9.4 Moment de la prise

10) Indication explicitement mentionnée par le prescripteur (notes de suivi, lettre de liaison...)

10.1 Si non à la Q10, indication retrouvée en lisant le dossier (mais non explicitement justifiée par le prescripteur)

10.2 Si oui à l'une des 2 questions précédentes (10 ou 10.1) quelle(s) indication(s) dans la liste

Si oui à la Q9 :

11) Traitement en cours au moment de l'introduction des IPP

- 11.1 Nombre de lignes de traitement(s) au moment de l'introduction des IPP
- 11.2 Traité par un anticoagulant
 - 11.2.1 Si oui à la Q11.2, liste à cocher
- 11.3 Traité par antiagrégant(s) plaquettaire(s)
 - 11.3.1 Si oui à la Q11.3, liste à cocher
- 11.4 Traité par AINS
- 11.5 Traité par Corticoïdes
- 11.6 Traité par Midazolam
- 11.7 Traité par un/des autres médicaments connus pour avoir des interactions avec les IPP

Si oui à la Q11.7, cocher la molécule dans la liste

11.7.1 Si oui, nombre de molécules responsables d'interactions (calcul automatique)

12) Pertinence de la prescription d'IPP introduite à l'entrée en USP ou au cours du séjour

12.1 indication pertinente

12.2 Conformité de la prescription d'IPP introduite à l'entrée en USP ou au cours du séjour

12.2.1 molécule conforme

12.2.2 dose conforme

16.2.2.1 Si non, dose non conforme

12.2.3 durée conforme

8.9.3.1 Si non, durée non conforme

D - MODIFICATIONS THERAPEUTIQUES CONCERNANT LES IPP
--

Si «oui» à Q6 (IPP à l'arrivée) ou Q9 (IPP introduits pendant le séjour) :

13) Modification ou arrêt des IPP pendant le séjour

13.1 Arrêt

13.1.1 Si oui à la Q13.1, pourquoi ?

13.1.2 Si non,

Modification

Si oui à la Q13.1.2 (= modification de la prescription d'ipp)

13.1.2.1 Nouvelle DCI IPP

13.1.2.2 Nouvelle dose

13.1.2.3 Nouvelle(s) voie(s) d'administration

13.1.2.4 Nouveau moment de la prise

14) Justification des modifications explicitement mentionnées par le prescripteur (dans le dossier médical ou pendant les transmissions)

14.1 Si non à la Q14, justification retrouvée à la lecture du dossier médical (CRH, lettres de liaison, notes de suivi)

14.2 Si oui à l'une des 2 questions précédentes (Q14 et Q14.1), quelle(s) indication(s) parmi la liste suivante

15) Traitement en cours au moment de la modification thérapeutique concernant les IPP

- 15.1 Nombre de lignes de traitement(s) au moment de la modification ?
- 15.2 Traité par un anticoagulant
 - 15.2.1 Si oui, liste à cocher
- 15.3 Traité par antiagrégant(s) plaquettaire(s)
 - 15.3.1 Si oui, liste à cocher
- 15.4 Traité par AINS
- 15.5 Traité par Corticoïdes
- 15.6 Traité par Midazolam
- 15.7 Traité par un/des médicaments connus pour avoir des interactions avec les IPP
 - 15.7.1 Si oui à la Q15.7, cocher la/les molécules dans la liste
 - 15.7.2 Si oui, nombre de molécules responsables d'interactions

16) Pertinence de la prescription modifiée d'IPP

- 16.1 indication pertinente
- 16.2 Conformité de la prescription modifiée d'IPP
 - 16.2.1 molécule conforme
 - 16.2.2 dose conforme
 - 16.2.2.1 Si non, dose non conforme
 - 16.2.3 durée conforme
 - 8.9.3.1 Si non, durée non conforme

E - MODIFICATIONS THERAPEUTIQUES DURANT LE SEJOUR CONCERNANT LES IPP
--

17) Nouvelle modification ou arrêt des IPP pendant le séjour

- 17.1 Arrêt
 - 17.1.1 Si oui à la Q17.1, pourquoi ?
 - 17.1.2 Si non,
Modification

Si oui à la Q17.1.2 (= modification de la prescription d'ipp)

- 17.1.2.1 Nouvelle DCI IPP
- 17.1.2.2 Nouvelle dose
- 17.1.2.3 Nouvelle(s) voie(s) d'administration
- 17.1.2.4 Nouveau moment de la prise

18) Justification des modifications explicitement mentionnées par le prescripteur (dans le dossier médical ou pendant les transmissions)

18.1 Si non à la Q14, justification retrouvée à la lecture du dossier médical (CRH, lettres de liaison, notes de suivi)

18.2 Si oui à l'une des 2 questions précédentes (Q14 et Q14.1), quelle(s) indication(s) parmi la liste suivante

19) Traitement en cours au moment de la modification thérapeutique concernant les IPP

19.1 Nombre de lignes de traitement(s) au moment de la modification ?

19.2 Traité par un anticoagulant

19.2.1 Si oui, liste à cocher

19.3 Traité par antiagrégant(s) plaquettaire(s)

19.3.1 Si oui, liste à cocher

19.4 Traité par AINS

19.5 Traité par Corticoïdes

19.6 Traité par Midazolam

19.7 Traité par un/des médicaments connus pour avoir des interactions avec les IPP

19.7.1 Si oui à la Q15.7, cocher la/les molécules dans listing

19.7.2 Si oui, nombre de molécules responsables d'interactions

20) Pertinence de la prescription modifiée d'IPP

20.1 Indication pertinente

20.2 Conformité de la prescription modifiée d'IPP

20.2.1 molécule conforme

20.2.2 dose conforme

20.2.2.1 Si non, dose non conforme

20.2.3 durée conforme

20.2.3.1 Si non, durée non conforme

F - SORTIE

21) Durée du séjour (en jours)

22) Mode de sortie de l'unité

22.1 Si transféré (choix à cocher parmi les suivants)

Table des figures

Figure 1 :Frise chronologique d'apparition des IPP (9)	8
Figure 2 : Structure générale des IPP.....	10
Figure 3 : Structure de la pompe à protons (H ⁺ /K ⁺ ATPase) (14)	12
Figure 4 : Algorithme de décision du traitement d'une infection à H. pylori (15).....	18
Figure 5 : Diagramme de pertinence des prescriptions d'IPP à l'entrée dans le service.....	37
Figure 6 : Diagramme de pertinence de la prescription d'IPP introduite à l'entrée ou au cours du séjour.....	39
Figure 7 : Diagramme de pertinence de la prescription d'IPP modifiée ou arrêtée au cours du séjour41	

Table des tableaux

Tableau 1 : Demi-doses et pleines doses des IPP	10
Tableau 2 : Pharmacocinétique des IPP	11
Tableau 3 : Stades de la classification de Savary-Miller	13
Tableau 4 : Posologies et RGO.....	14
Tableau 5 : Posologies et ulcères	15
Tableau 6 : Posologies et infection par H. pylori	17
Tableau 7 : Posologies et association aux AINS	19
Tableau 8 : Posologies et SZE	20
Tableau 9 : Posologies et hémorragies hautes digestives ulcéreuses	21
Tableau 10 : Score de Glasgow-Blatchford.....	22
Tableau 11 : Score de Forrest	22
Tableau 12 : Modification de la pharmacocinétique des médicaments associés	28
Tableau 13 : Interactions entraînant une action sur le métabolisme	29
Tableau 14 : Molécules entraînant une action sur l'élimination.....	30
Tableau 15 : Pathologies principales à l'admission dans le service.....	34
Tableau 16 : Indications retrouvées à la lecture du dossier à l'entrée dans le service	35
Tableau 17 : Indications hors AMM à l'entrée dans le service	35
Tableau 18 : Nombre de molécules présentant une interaction avec un IPP.....	36
Tableau 19 : Molécules associées à un IPP	36
Tableau 20 : Molécules introduites dans le service	37
Tableau 21 : Indications retrouvées lors de l'introduction d'IPP dans le service	38
Tableau 22 : Autres indications retrouvées pour les introductions d'IPP dans le service	38
Tableau 23 : Nombre de molécules présentant une interaction	38
Tableau 24 : Molécules associées aux IPP présentant une interaction	38
Tableau 25 : Motifs d'arrêt de la prescription d'IPP.....	40
Tableau 26 : Motifs autres d'arrêt de la prescription d'IPP	40
Tableau 27 : Motifs de modification de prescription d'IPP	40
Tableau 28 : Motifs autres de modification de prescription d'IPP	41

Nom - Prénoms : DENIS Claire, Léone, Ginette, Madeleine

Titre de la thèse : Étude des pratiques professionnelles concernant la pertinence des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons en soins palliatifs

Résumé de la thèse :

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont bien connus pour réduire la production d'acide gastrique. Les IPP figurent en tête de liste des médicaments les plus prescrits et leur surconsommation peut entraîner des effets indésirables. L'objectif de cette étude était d'évaluer la conformité et la pertinence de la prescription des IPP avant et pendant l'hospitalisation en unité de soins palliatifs.

Proton-pump inhibitors are well-known for reducing the stomach acid production. PPIs are at the top of the list of most widely prescribed medications and their overuse can lead to adverse effects. The aim of this study was to evaluate the compliance and the relevance of PPIs prescription with guidelines before and during hospitalization in a palliative care unit.

MOTS CLÉS

Inhibiteurs de la pompe à protons, surconsommation, conformité, pertinence, prescription, unité de soins palliatifs

Proton-pump inhibitors, overuse, compliance, relevance, prescription, palliative care unit

JURY

PRESIDENTE : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON, Maître de conférences en pharmacologie, HDR, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

ASSESEURS : M. Jean-François HUON, Praticien hospitalier, Maître de conférences associé

M. Adrien EVIN, Chef de clinique en Soins palliatifs, Nantes

Adresse de l'auteur : 2, place Delorme, 44000 Nantes