



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°323/21

LES INHIBITEURS DE POMPES À PROTONS CHEZ LES PATIENTS HOSPITALISÉS À L'HMMI : PRESCRIPTION ET CONFORMITE ?!

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 28/12/2021

PAR

M. ABELGHOUCHE ANASSE

Né le 16 Juillet 1997 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

**Inhibiteurs des pompes à protons – Prescription – Recommandations
Contre-indications – Effets indésirables – Conformité**

JURY

Mme. RABHI SAMIRA..... Professeur de Médecine interne	PRESIDENT
M. KECHNA HICHAM Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	RAPPORTEUR
M. EL IBRAHIMI ABDELHALIM Professeur de Traumatologie-orthopédie	} JUGES
M. ZINEBI ALI..... Professeur agrégé de Médecine interne	
M. EDDOU HICHAM Professeur agrégé d'Hématologie Clinique	

PLAN

INTRODUCTION	8
MATERIEL ET METHODE	11
I. Objectif et type de l'étude	12
A. Objectif de l'étude	12
B. Type de l'étude	12
II. Cadre, lieu et durée de l'étude	12
A. Lieu de l'étude :.....	12
B. Durée de l'étude :.....	13
III. Echantillonnage :	13
A. Critères d'inclusion :.....	13
B. Critères d'exclusion :.....	13
IV. Collecte et traitement des données :	13
A. Collecte des données :.....	13
B. Saisie et analyse des données :	14
V. Considérations éthiques :.....	14
VI. Analyse et jugement :.....	14
RESULTATS	16
I. Pourcentage des patients sous IPP :	17
II. Analyse des données des fiches d'exploitation :.....	18
A. Répartition selon le sexe :.....	18
B. Répartition selon l'âge :	19
C. Répartition selon les services :	20
D. Classe d'IPP prescrite :.....	21
E. La voie d'administration :.....	22
F. La posologie :.....	23
G. La durée de la prescription :.....	24

H. Rythme d'administration :	25
I. L'indication pour laquelle les IPP ont été prescrits :	26
J. Présence de contre-indications :	27
K. Recherche des effets indésirables :	27
III. Jugement et analyse globale de la prescription :	27
A. L'indication de prescription :	27
B. Conformité des indications justifiées en durée et en posologie :	28
a. Durée de prescription :	29
b. Posologie :	29
IV. Sémiologie de l'image :	30
DISCUSSION	33
I. INTRODUCTION :	34
II. LES INHIBITEURS DES POMPES A PROTONS :	35
A. HISTORIQUE :	35
B. LES DIFFERENTES MOLECULES SUR LE MARCHE MAROCAIN :	36
C. LA POSOLOGIE :	38
D. LA VOIE D'ADMINISTRATION :	39
E. POMPE A PROTONS :	40
F. LE MECANISME D'ACTION :	47
G. PHARMACOCINETIQUE :	49
H. PHARMACODYNAMIE :	52
I. EFFETS INDESIRABLES :	55
J. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :	63
K. LES CONTRE-INDICATIONS :	66

III. LA PRESCRIPTION DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS :	67
A. CHEZ L'ENFANT ET LE NOURRISSON :	67
B. CHEZ L'ADULTE :	69
IV. COMPARAISON D'EFFICACITE ENTRE LES DIFFERENTS IPP...	81
V. LIMITES DE L'ETUDE :	82
VI. RECOMMANDATIONS :	83
CONCLUSION :	84
RESUMES :	87
ANNEXES :	93
BIBLIOGRAPHIE :	99

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Taux de prescription des inhibiteurs des pompes à protons.
- Figure 2 : Répartition des patients sous IPP selon le sexe.
- Figure 3 : Pourcentage des patients hospitalisés sous IPP en fonction de l'âge.
- Figure 4 : Répartition des patients hospitalisés sous IPP en fonction des services.
- Figure 5 : nombre des classes thérapeutiques prescrites.
- Figure 6 : pourcentage de la voie d'administration des IPP.
- Figure 7 : fréquence de prescription de la pleine dose et de la double dose.
- Figure 8 : Durée de prescriptions des IPP chez les patients hospitalisés.
- Figure 9 : rythme d'administration chez les patients sous IPP
- Figure 10 : Conformité de prescription justifiée des IPP.
- Figure 11 : image endoscopique objectivant une œsophagite de reflux (stade C).
- Figure 12 : image endoscopique objectivant un ulcère de localisation bulbaire.
- Figure 13 : image endoscopique d'un saignement en jet d'un ulcère gastrique.
- Figure 14 : image montrant le secteur réservé aux malades COVID19 au niveau de l'HMMI.
- Figure 15 : Schéma d'une glande fundique.
- Figure 16 : Schéma du fonctionnement physiologique de la pompe à protons.
- Figure 17 : Schéma de la régulation positive de la pompe à protons
- Figure 18 : Les effets des IPP sur la sécrétion gastrique.
- Figure 19 : Mécanismes impliqués dans le risque osseux des IPP.
- Figure 20 : Schéma rapportant quelque effet secondaire suite au traitement au long cours par IPP.
- Figure 21 : Arbre décisionnel relatif à la prise en charge de l'ulcère gastrique.
- Figure 22 : Arbre décisionnel relatif à la prise en charge de l'ulcère duodéal.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les différents services médicaux et chirurgicaux de l'HMMI.

Tableau 2 : Nombre et pourcentage des patients hospitalisés sous inhibiteurs de la pompe à protons.

Tableau 3 : Indications de la prescription des IPP.

Tableau 4 : Jugement des indications de prescription des IPP

Tableau 5 : Conformité de la posologie des prescriptions justifiées.

Tableau 6: Quelques IPP disponibles sur le marché Marocain.

Tableau 7 : La posologie de chaque IPP.

Tableau 8 : caractéristiques pharmacocinétiques des IPP.

Tableau 9 : action sur l'acidité selon les molécules.

Tableau 10 : Tableau synthétique des effets indésirables des IPP.

Tableau 11 : Indication et contre-indication des IPP vis avis de la grossesse et l'allaitement.

Tableau 12 : Récapitulatif des AMM pour les IPP chez l'enfant.

Tableau 13 : Tableau récapitulatif des doses et de la durée de prescription des IPP selon l'indication.

LISTE DES ABREVIATIONS

- AAP** : Anti-agrégant-plaquettaire
- AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- AMM** : Autorisation de la mise en marché.
- CP** : Comprimés.
- DCI** : Dénomination commune internationale.
- EBO** : Endobrachyoesophage.
- EHPAD** : Etablissement d'hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
- FOGD** : Fibroscopie œsogastroduodénale.
- HAS** : Haute Autorité de la santé.
- HP** : Hélicobacter-Pylori.
- IPP** : Inhibiteurs de la pompe à protons.
- NI** : Néphrite interstitielle.
- ORL** : Oto-Rhino-Laryngologie.
- RGO** : Reflux gastro-œsophagien.
- UGD** : Ulcère gastroduodéal.

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) sont un traitement anti-sécrétoire gastrique qui depuis leur apparition sur le marché des médicaments en 1989 ont révolutionné le monde de la Gastro-entérologie et de la médecine en général.

En 2007, les données pharmacologiques et cliniques montrent une supériorité anti sécrétoire des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) par rapport aux inhibiteurs des récepteurs H2 à l'histamine (antiH2). Ils sont indiqués en première intention dans le traitement des pathologies liées à l'acide chlorhydrique. [1]

Ils ont pour but de diminuer la quantité d'acide chlorhydrique produite par l'estomac en inhibant la pompe H⁺/K⁺ ATPase des cellules pariétales de la muqueuse gastrique. [1]

Cette classe thérapeutique a selon le référentiel de l'HAS publié en 2009 trois principales indications : [2]

- Traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO.
- Prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque.
- Eradication d'*Helicobacter pylori* et traitement des ulcères gastroduodénaux.

La prescription de ces médicaments semble être largement banalisée et est devenue abusive par certains praticiens qui ne les identifient pas comme des médicaments qui doivent être prescrits avec précaution, ce qui a contribué à leurs ventes en secteur informel avec un taux très élevé encourageant ainsi une automédication grandissante.

Ainsi, leur consommation a cru de manière exponentielle : en 2010, les antiulcéreux (IPP et anti-H2 réunis) constituaient la 5ème classe médicamenteuse la plus vendue dans le monde avec des ventes avoisinant les 28 milliards de dollars [3].

En 2009, l'esomeprazole était le 3ème médicament le plus vendu (8 milliards de dollars) [4]. En France, l'HAS rapportait en 2009 une augmentation des volumes

vendus malgré une tendance à la baisse des dépenses, avec un taux de consommation d'IPP de 23,5 comprimés par personne par an, contre 12 cp/personne/an en Allemagne, 18,9 cp/personne/an en Italie, et 20,5 cp/personne/an au Royaume-Uni [5].

Certes les IPP ont bien montré leur efficacité, et sont caractérisés par leur maniement aisé (pas de contre-indications absolues, utilisation non limitée par les fonctions rénale ou hépatique, pas de surveillance biologique particulière), mais ils sont pourtant la cible de publications internationales qui se sont intéressées à leur effets indésirables.

Ainsi, une prise au long cours des IPP peut être à l'origine de survenue des complications. Ils peuvent majorer le risque de survenue d'infections digestives, avec notamment des diarrhées à *Clostridium Difficile* [6], mais également de pneumopathies communautaires, des anomalies métaboliques et osseuses [7][8]. Sans oublier, le risque d'interactions médicamenteuses.

A travers une étude observationnelle descriptive transversale, on s'est intéressé à la prescription des IPP au niveau des différents services de l'HMMI. Les résultats de cette étude vont nous permettre de définir le taux de prescription des IPP mais aussi le degré de conformité de cette dernière par rapport aux différentes recommandations des sociétés savantes.

MATERIELS ET METHODES

I. Objectif et Type de l'étude :

A. Objectif de l'étude :

L'objectif principal de ce travail est d'estimer le taux de prescriptions des IPP chez les patients hospitalisés dans les différents services de l'hôpital Militaire Moulay Ismail ainsi que l'évaluation secondairement du degré de conformité de ces prescriptions selon les différentes recommandations des sociétés savantes.

B. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive transversale, d'évaluation de pratique, sur un mode déclaratif et anonyme, conduite auprès des patients hospitalisés au sein des différents services de l'hôpital.

II. Cadre, Lieu et durée de l'étude :

A. Lieu de l'étude :

Notre étude s'est déroulée au sein des différents services médicaux et chirurgicaux de l'hôpital Militaire Moulay Ismail :

Tableau 1:les différents services médicaux et chirurgicaux de l'HMMI

<u>Services Médicaux</u>		<u>Services Chirurgicaux</u>	
▪ Gastrologie	▪ Néphrologie	▪ Gynécologie	▪ Neurochirurgie
▪ Médecine Interne	▪ Hématologie	▪ Chirurgie viscérale	▪ Traumatologie
▪ Endocrinologie	▪ Rhumatologie	▪ Chirurgie maxillo-faciale	▪ Ophtalmologie
▪ Dermatologie	▪ Cardiologie	▪ Urologie	▪ ORL
▪ Neurologie	▪ Réanimation	▪ Chirurgie vasculaire	▪ Chirurgie thoracique
▪ Pneumologie	▪ Psychiatrie		

B. Durée d'étude :

La durée de l'étude est de 8 journées d'hospitalisation reparti sur 4 semaines, soit 2 jours pour chaque semaine, avec 2 passages pour chaque service.

Nombre de services visités par jour : 5 à 6 services.

III. Echantillonnage :

A. Critères d'inclusion :

Etaient inclus dans l'étude tous les patients hospitalisés dans chaque service de l'hôpital et qui étaient sous IPP.

B. Critères d'exclusion :

Sont exclus tout patient hospitalisé et qui n'était pas sous IPP, les patients suivis au sein de l'hôpital, ainsi que les patients hospitalisés au sein du service Covid19.

IV. Collecte et traitement des données :

A. Collecte des données :

Le recueil des données a été effectué à l'aide d'une fiche d'exploitation exhaustive destinée pour chaque patient comprenant :

- ✓ Les données personnelles du patient : âge, sexe numéro de téléphone.
- ✓ Service et motif d'hospitalisation.
- ✓ Antécédents médicaux et chirurgicaux des patients.
- ✓ Modalités de prescription des IPP : Classe d'IPP prescrite, l'indication de la prescription d'pp, la posologie, la voie d'administration, la durée de prescription, l'association à d'autres médicaments (anti-inflammatoires...), présence de contre-indications.

✓ Survenue des effets indésirables et Complications.

Le remplissage des fiches est réalisé par un interrogatoire des patients hospitalisés, parfois des médecins du service.

B. Saisie et analyse des données :

L'élaboration de la fiche d'exploitation a été réalisée avec le programme Microsoft Word 2016, ensuite les données recueillies ont été saisies et analysées à l'aide du programme Microsoft Office Excel 2016 pour représenter les résultats sous formes de graphiques.

V. Considérations éthiques :

La collecte des données sur la fiche d'exploitation a été fait après l'obtention de l'accord de tous les chefs de service, et après que tous les patients hospitalisés aient exprimé leur consentement après leur avoir expliqué l'objectif de notre étude.

VI. Analyse et jugement :

Chaque cas a été étudié séparément, avec au besoin la demande anonyme des avis des différents professeurs des services concernés.

Le jugement était basé sur les critères suivants :

- La prescription : justifiée ou non
- L'indication : conforme ou non conforme selon la durée et la posologie.

FICHE D'EXPLOITATION IPP :

N° de la fiche :I- Identité :

Nom et Prénom :

Age :

Sexe : Féminin Masculin

Numéro de téléphone :

Motif d'hospitalisation :

Service d'hospitalisation :

II- ATCDs :**Médicaux :** Diabète HTA Atcds d'ulcère gastroduodénale Atcds de RGO Autres :

.....

.....

.....

.....

Chirurgicaux :

.....

.....

.....

III- Médicaments et prescription :**IPP est-il prescrit ?** Oui Non**L'indication pour laquelle l'IPP est administré :** RGO et œsophagite par reflux Ulcère de stress Ulcère gastrique et duodénal Lésions dues aux AINS : Préventif Curatif Prévention d'ulcère GD**L'indication exacte :****Classe d'IPP prescrite :** Oméprazole Lansoprazole Pantoprazole Rabéprazole Esoméprazole**Nom Commercial :****Posologie :**

Fréquence d'administration (nombre de prise par jour) :

La voie d'administration :

 Per os IV**Association avec d'autres médicaments :** Oui Non**Si oui lequel ou lesquels :**

.....

.....

.....

.....

.....

La durée du traitement :**Présence de contre-indications ?** Oui Non**Si oui laquelle :**IV- Effets indésirables et Complications :**Survenue des effets secondaires :** Oui Non**Effets secondaires :**

.....

.....

Complications : Hypomagnésémies déficits en vitamine B12 l'insuffisance rénale chronique (IRC) Les néphrites interstitielles infections digestives et respiratoires Fracture cancer gastriqueV- Jugement final du Staff :**Prescription est-elle justifiée ? :** Oui Non**Prescription :** Conforme Abusive Omission de

prescription

RESULTATS

I. Le pourcentage des patients sous IPP :

Après 2 passages au niveau de chaque service, nous avons pu avoir un échantillon total de 147 patients.

Parmi ces 147 patients hospitalisés, 40 patients étaient sous IPP, soit un pourcentage de 27,2%. (Tableau 2, Figure 1)

Le taux de prescription des IPP est donc de 27,2%.

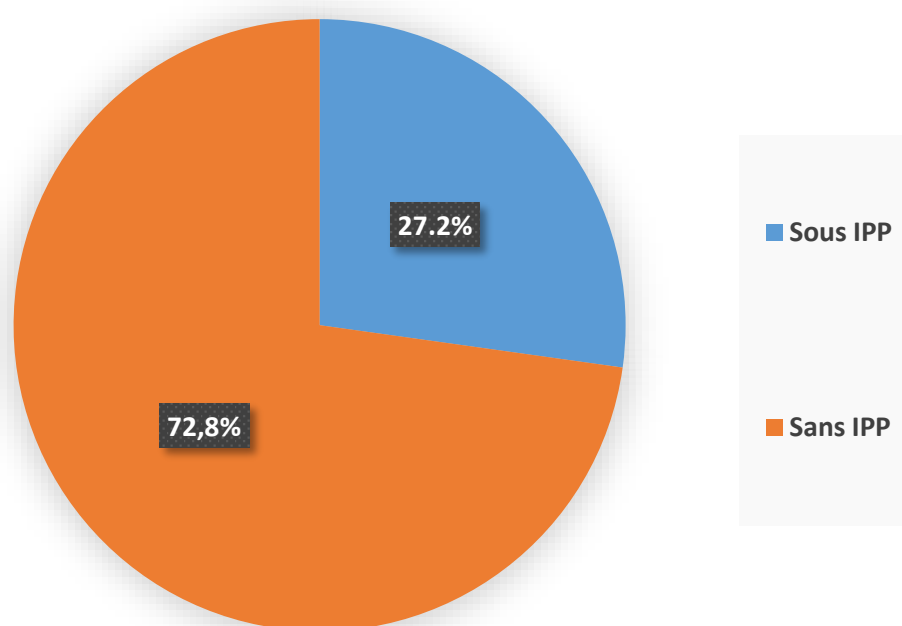


Figure 1 : Taux de prescription des inhibiteurs des pompes à protons

Tableau 2 : nombre et pourcentage des patients hospitalisés sous inhibiteurs de la pompe à protons.

Patients	Nombre	Pourcentage
Sous IPP	40	27,2%
Sans IPP	107	72,8%
total	147	100,0%

II. Analyse des données des fiches d'exploitation :

A) Répartition selon le sexe :

Sur les 40 patients sous IPP, 30 patients étaient de sexe masculin soit un pourcentage de 75%. 10 patients étaient de sexe féminin, soit un pourcentage de 25%. (Figure 2).

Le sexe ratio H/F était : 3.

—————→ Cela s'expliquait par la vocation militaire de notre établissement.

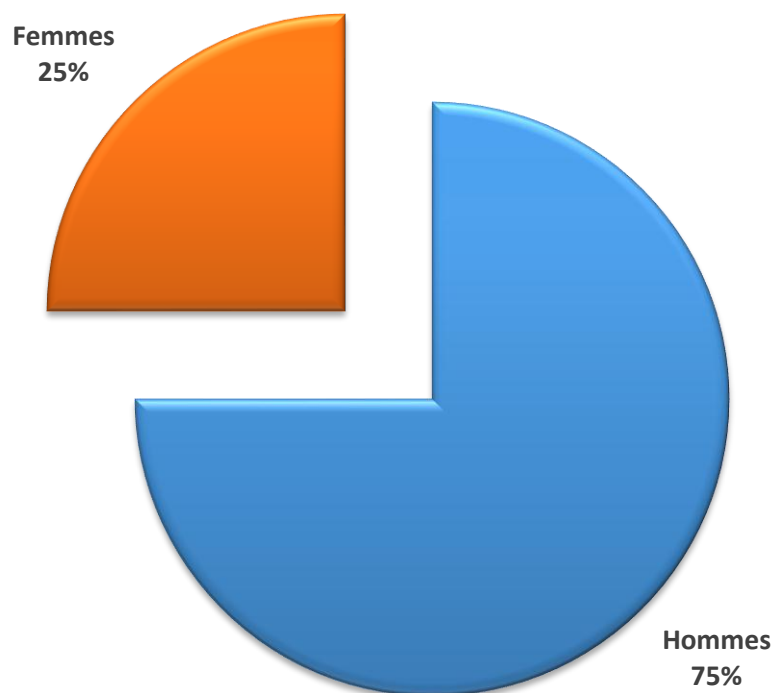


Figure 2 : Répartition des patients sous IPP selon le sexe.

B) Répartition selon l'âge :

La moyenne d'âge des patients hospitalisés sous IPP était de 54,3 ans avec des extrêmes allant de 5 ans à 74 ans.

Nous avons divisé les âges des patients selon 3 tranches d'âge :

- Moins de 18 ans, entre 18 et 65 ans, et plus de 65 ans.

La tranche d'âge la plus représentée était entre 18 et 65 ans avec un pourcentage de 80%. (Figure 3)

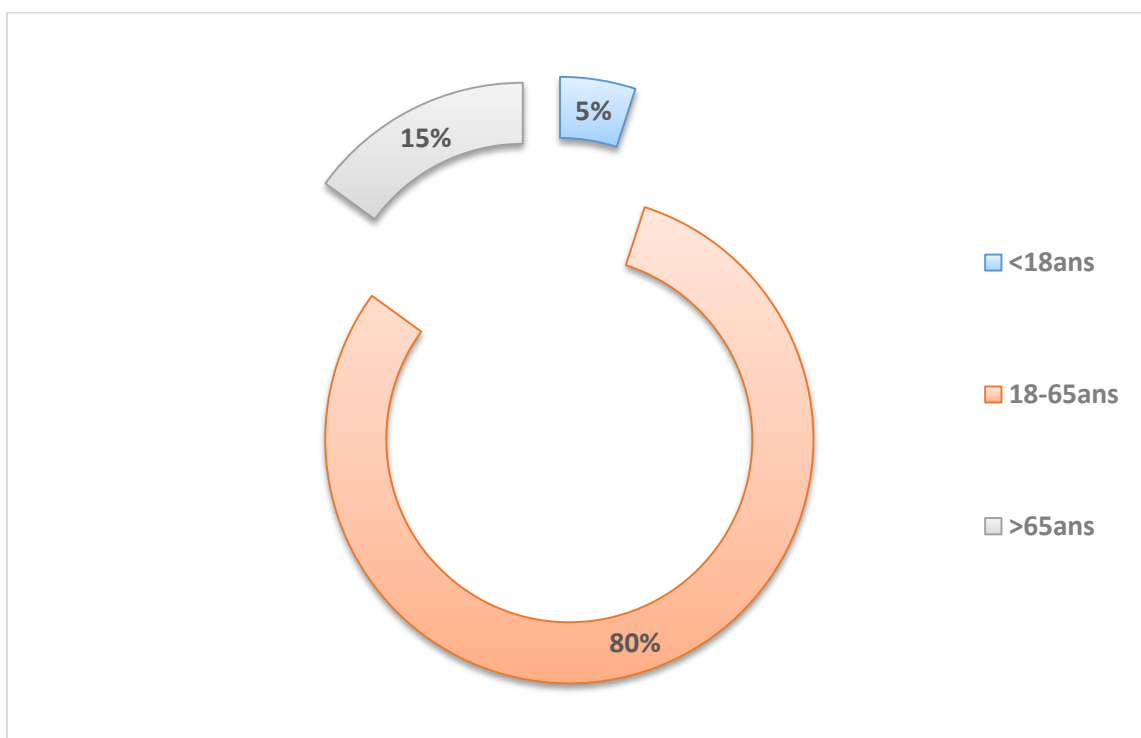


Figure 3 : Pourcentage des patients hospitalisés sous IPP en fonction de l'âge.

C) Répartition selon les services :

Les 40 patients sont répartis sur 22 services, le plus grand nombre de prescriptions est observé au niveau du service de neurochirurgie avec 6 patients sous IPP soit 15% des prescriptions, suivi du service de pneumologie avec 5 patients sous IPP soit 12,5% des prescriptions. (Figure 4)

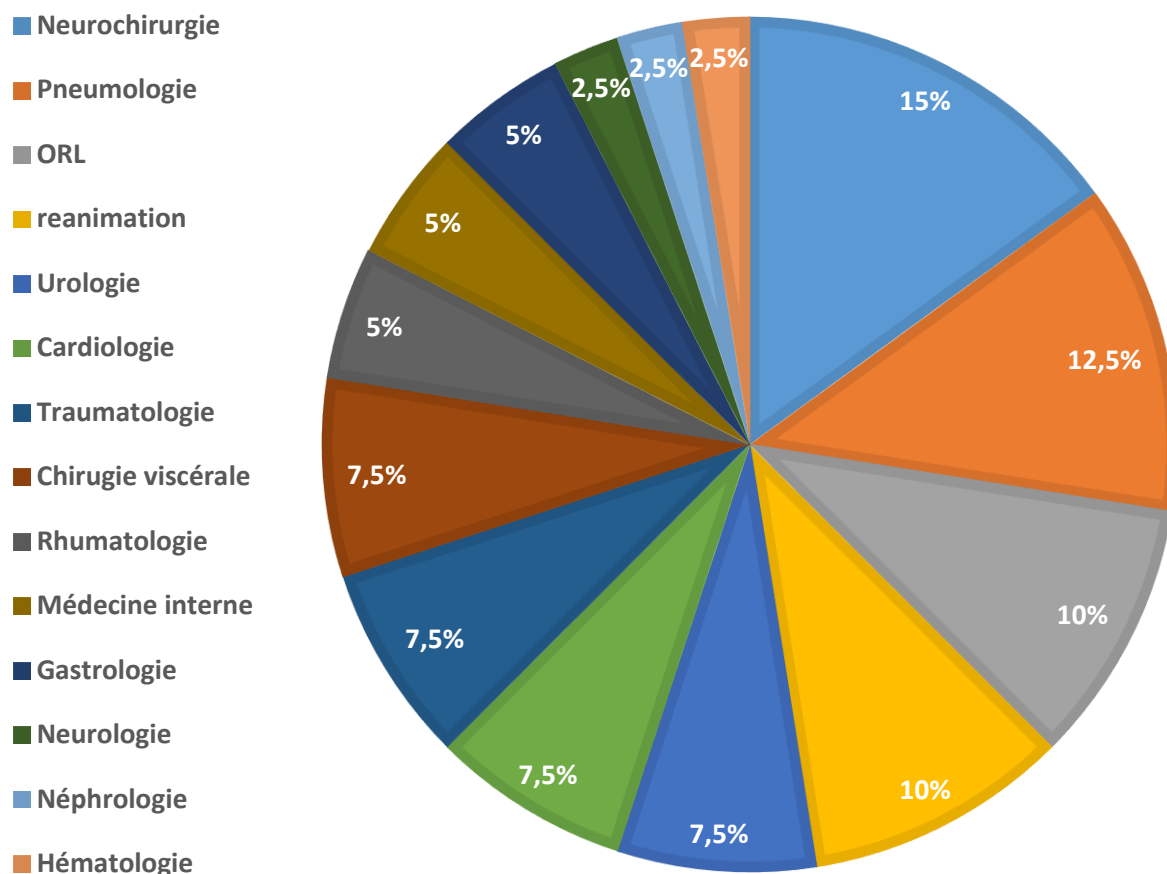


Figure 4 : Répartition des patients hospitalisés sous IPP en fonction des services.

D) Classe des IPP Prescrits :

On s'est intéressé aux 5 molécules qui sont actuellement sur le marché marocain des médicaments.

Les résultats étaient : (Figure 5)

- 36 prescriptions de l'Oméprazole soit 90%.
- 4 prescriptions de l'Esoméprazole soit 10%.
- Aucune prescription des 3 autres classes d'IPP.

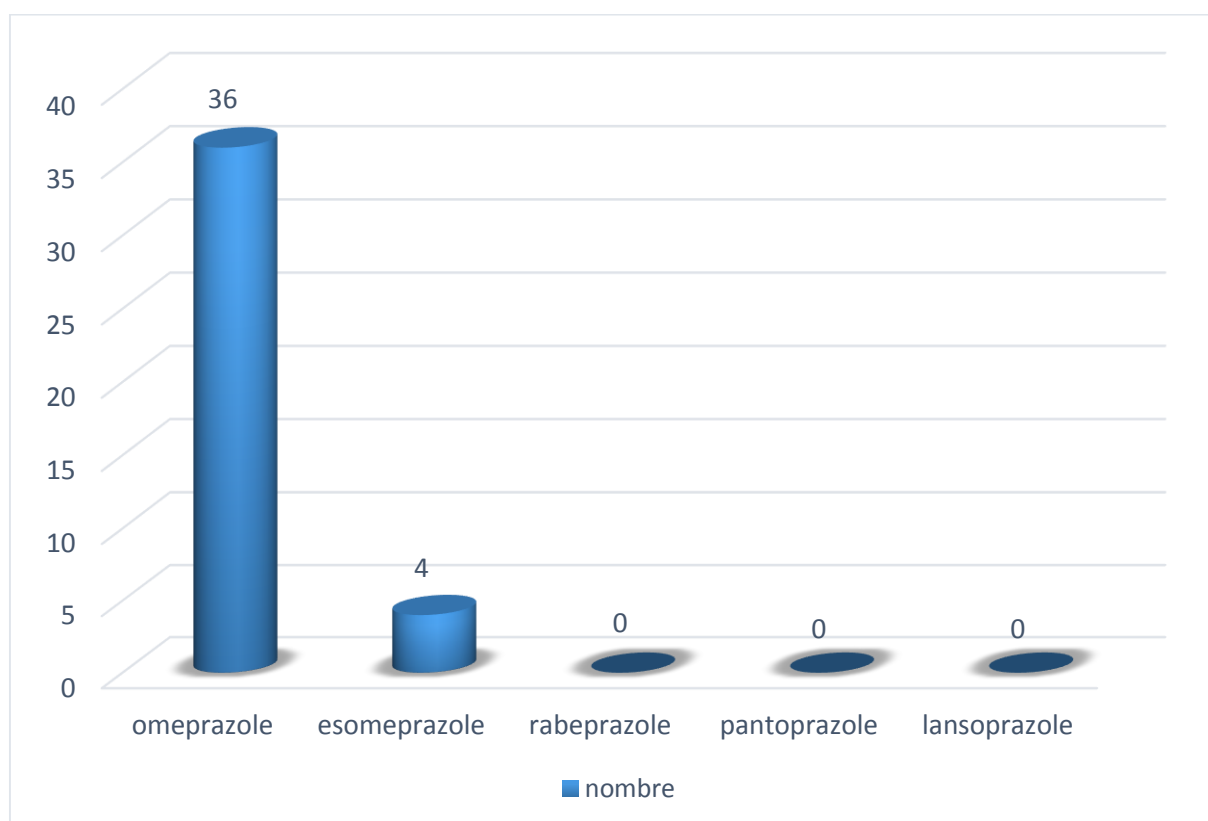


Figure 5 : nombre des classes thérapeutiques prescrites

E) La voie d'administration :

Il est à signaler, qu'appart les patients hospitalisés en réanimation, tous les autres n'avaient aucune contre-indication à la voie orale. Ainsi, la disponibilité de la voie injectable la rend plus prescrite. (Figure 6).

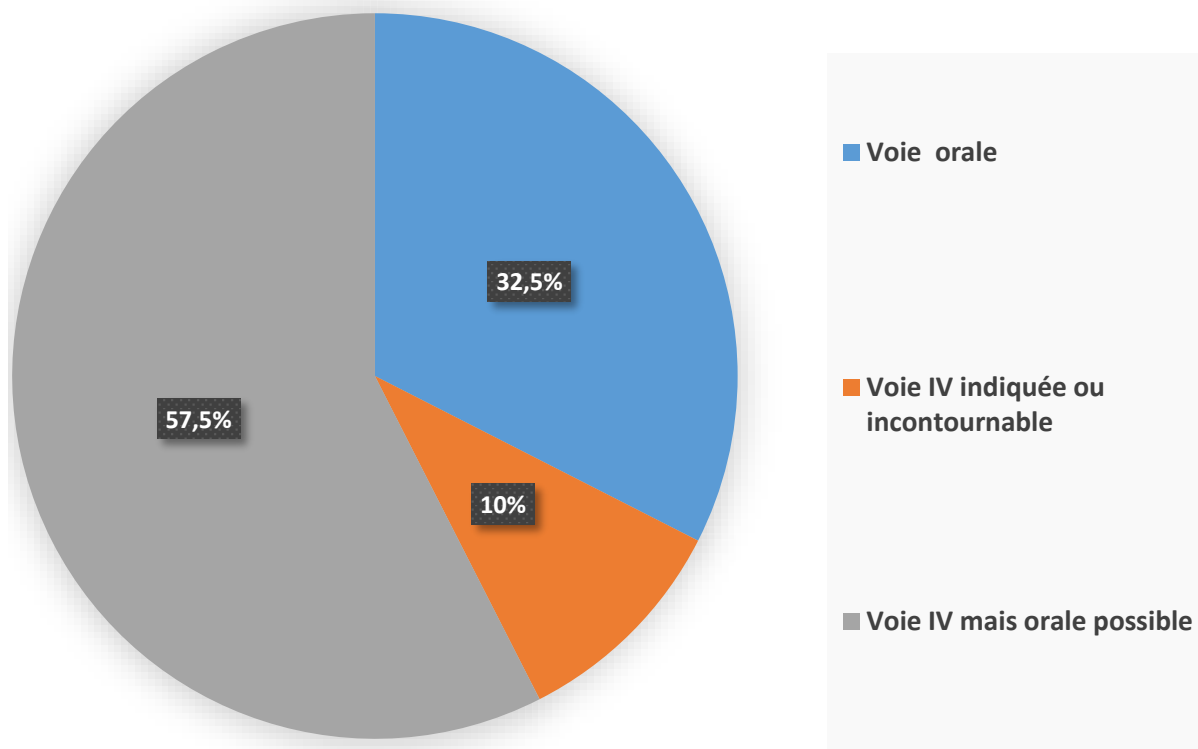


Figure 6 : pourcentage de la voie d'administration des IPP

F) La Posologie :

La fréquence de la prescription de la pleine dose et de la double dose était comme suit : (figure 7).

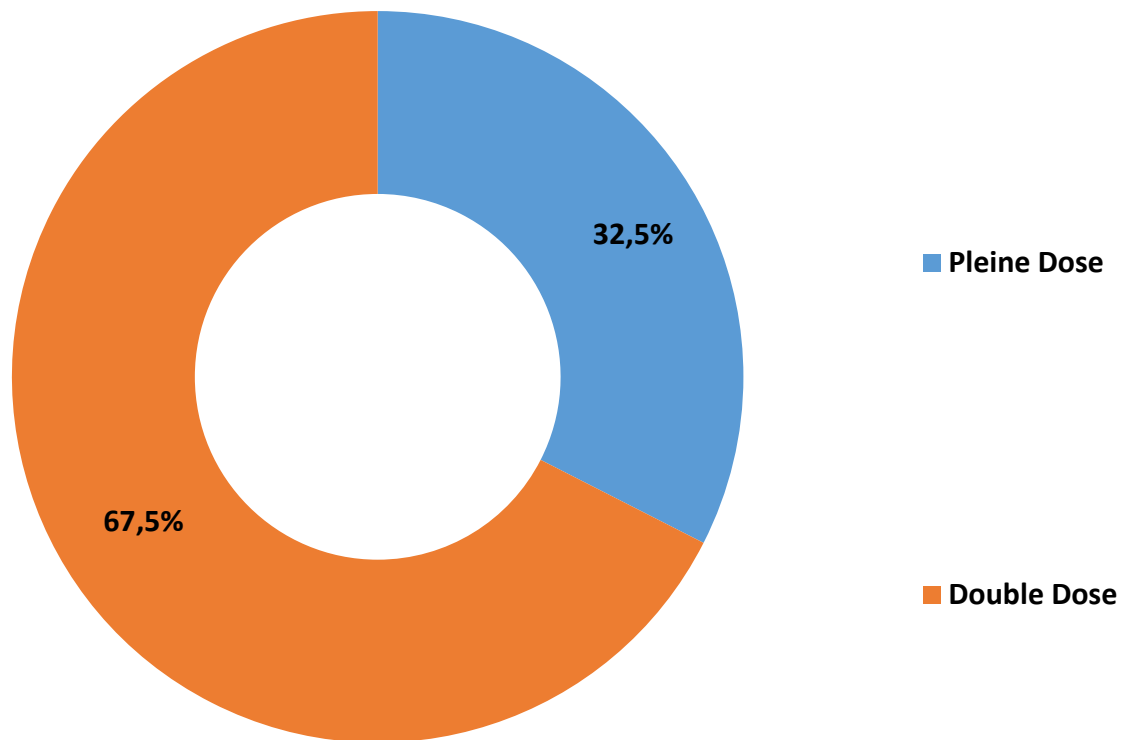


Figure 7 : fréquence de prescription de la pleine dose et de la double dose

G) La durée de prescription :

Sur les 40 patients qui étaient sous IPP, 32 patients les prenaient occasionnellement suite à leur hospitalisation, 8 patients étaient sous IPP à long terme. (Figure 8).

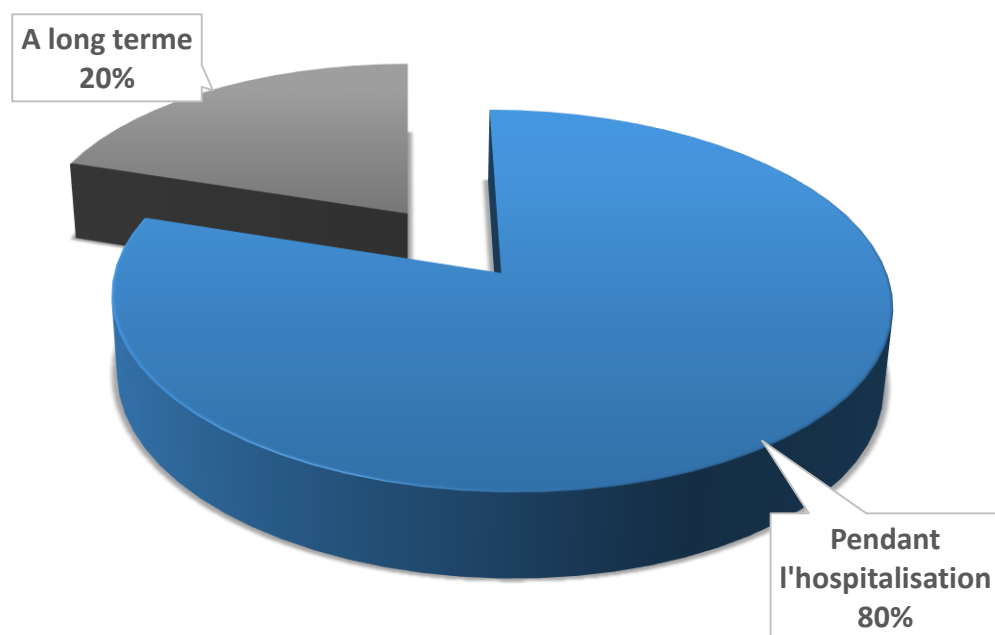


Figure 8 : Durée de prescriptions des IPP chez les patients hospitalisés

H) Rythme d'administration :

Le rythme d'administration était dans 95% des cas une seule prise par jour, et 5% des cas deux prises par jour. (Figure 9)

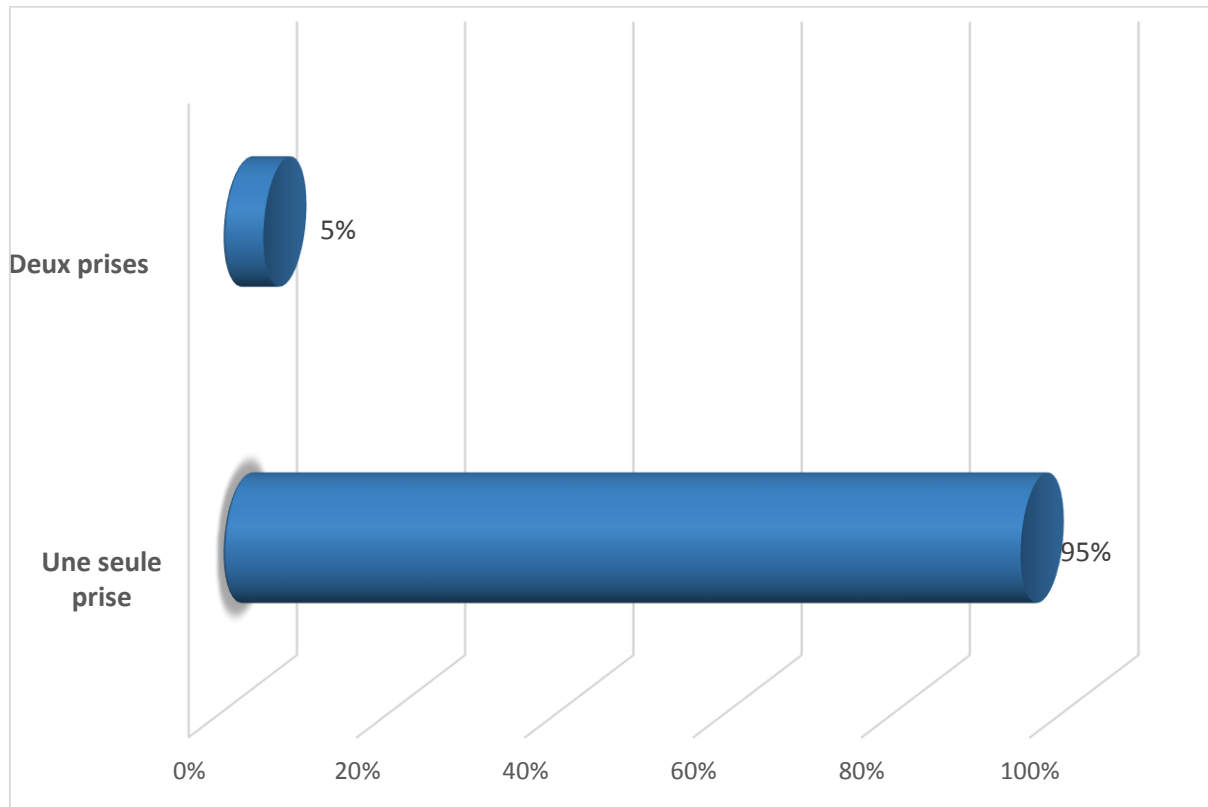


Figure 9 : rythme d'administration chez les patients sous IPP

I) L'indication pour laquelle les IPP ont été prescrits :

Les IPP sont prescrits au sein des différents services essentiellement pour la prévention de la maladie ulcéreuse gastroduodénale. (Tableau 3).

- Ainsi on note que sur 40 patients, 39 patients prenaient les IPP à visée préventive, essentiellement pour la **prévention des ulcères d'origine médicamenteuse**, mais également pour la **prévention de l'ulcère de stress** pour les patients en réanimation.
- Un seul patient était hospitalisé pour la prise en charge **d'une hémorragie digestive haute d'origine ulcéreuse**, et donc prenait les IPP pour une visée curative.

Tableau 3 : Indications de la prescription des IPP.

Indication	Nombre	Pourcentage
Préventive	39	97,5%
Curative	1	2,5%
Total	40	100%

J) Présence de contre-indications :

On note l'absence de contre-indications de la prise des IPP chez les 40 patients qui étaient sous cette classe thérapeutique.

K) Recherche des effets indésirables :

Au cours de notre passage dans les différents services, nous avons constaté l'absence des effets indésirables chez les patients hospitalisés sous IPP. Par ailleurs, les médecins des différents services ne cherchent généralement pas ces effets indésirables.

III. Jugement et analyse globale de la prescription :**A. L'indication de prescription :**

La prescription des IPP était non justifiée dans 65% des cas, alors qu'elle n'était justifiée que dans 35% des cas. (Tableau 4)

On note également que 3 patients ne prenaient pas les IPP alors qu'il y avait une indication de les prescrire.

Tableau 4 : Jugement des indications de prescription des IPP

Prescription	Nombre	Pourcentage
Justifiée	14	35%
Non justifiée	26	65%
Total	40	100,0%

B. Conformité des indications justifiées en durée et en posologie :

Sur les 14 prescriptions justifiées, 5 prescriptions étaient conformes en durée et en posologie soit un pourcentage de 36%, tandis que 9 prescriptions étaient non conformes. (Figure 10)

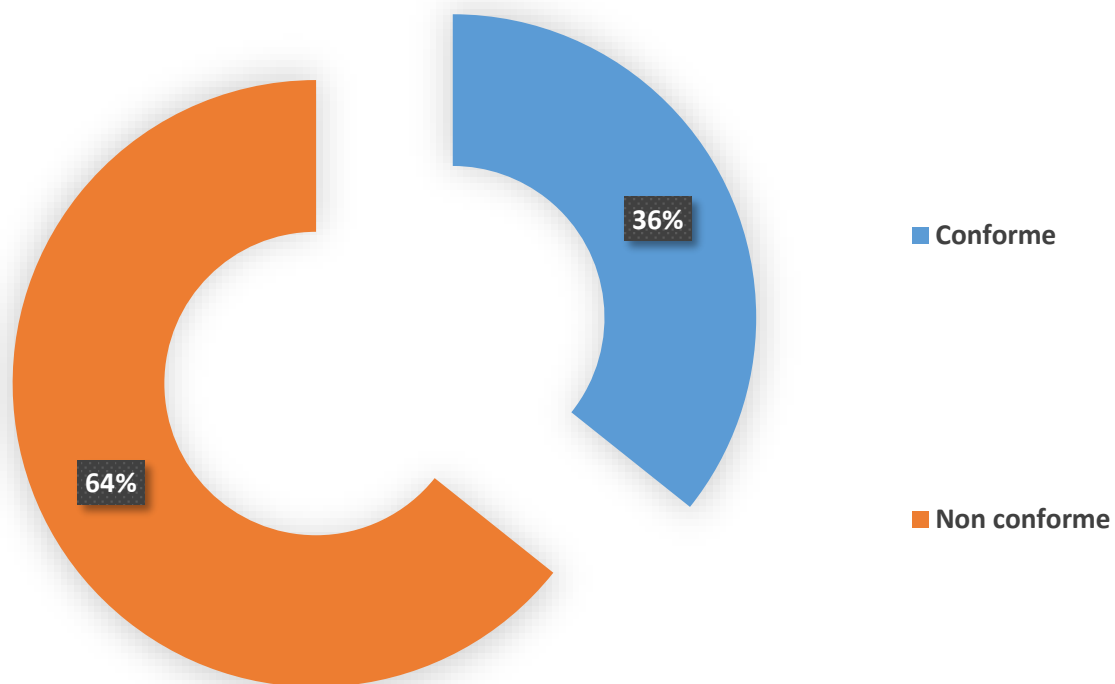


Figure 10 : Conformité de prescription justifiée des IPP.

a. Durée de prescription :

On note que la durée était juste pour les 14 prescriptions justifiées, du fait que 97,5% des prescriptions étaient pour la prévention de la maladie ulcéreuse, la durée de la prise des IPP était donc uniquement pendant la prise médicamenteuse.

b. Posologie :

La posologie était excessive dans 57,1%, alors qu'elle n'était juste que dans 42,9%. (Tableau 5)

Tableau 5 : Conformité de la posologie des prescriptions justifiées.

Posologie	nombre	pourcentage
Juste	6	42,9%
Excessive	8	57,1%
Total	14	100,0%

IV. Sémiologie de l'image :

Les IPP ont prouvé leur grande efficacité dans la prévention et le traitement de plusieurs pathologies qui intéressent le tube digestif. Ci-dessous sont des images de certaines pathologies, prises par l'équipe du service de gastro-entérologie, et dont les IPP ont joué un grand rôle dans leur prise en charge.



Figure 11 : image endoscopique objectivant une œsophagite de reflux (stade C)

(Annexe 1)



Figure 12 : image endoscopique objectivant un ulcère de localisation bulbaire.

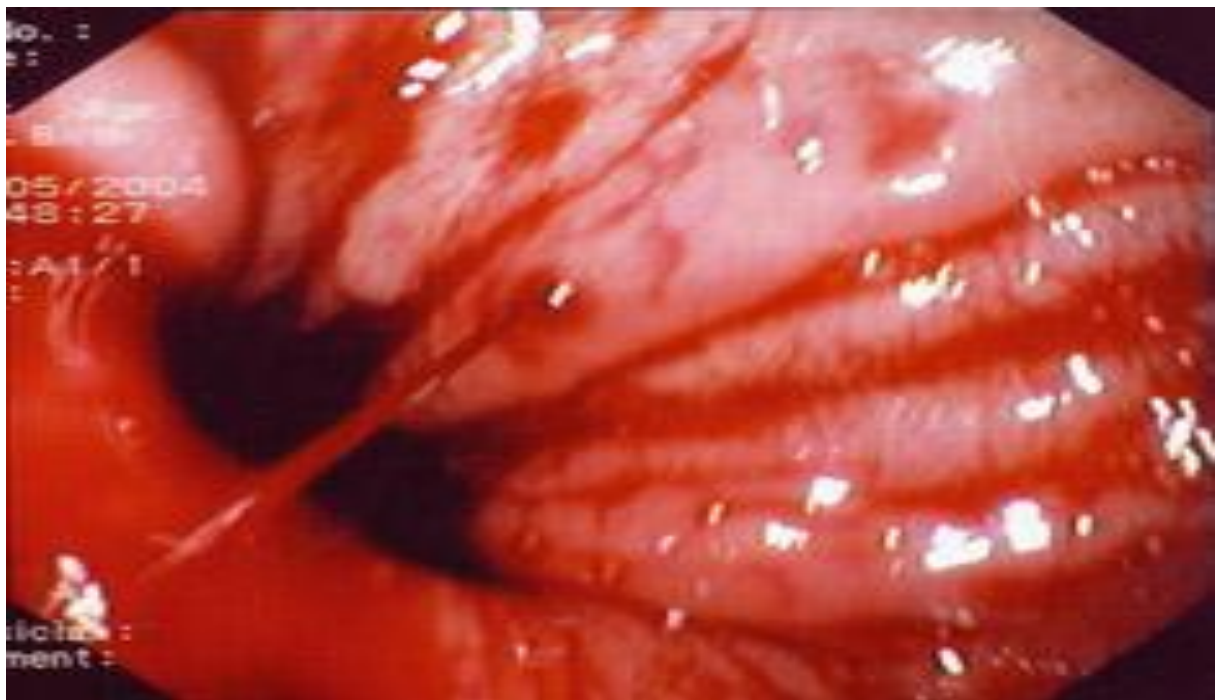


Figure 13 : image endoscopique d'un saignement en jet d'un ulcère gastrique.

(Annexe 2)



Figure 14 : image montrant le secteur réservé aux malades COVID19 au niveau de l'HMMI.

Notre enquête atterrie en plein 3^{ème} vague de la pandémie COVID19. On a du relevé plusieurs contraintes d'ordre organisationnel pour mener à bien notre travail.

DISCUSSION

I. INTRODUCTION :

Depuis leur apparition il y a plus de trois décennies, les inhibiteurs de la pompe à protons ont connu un grand essor notamment en gastrologie mais aussi dans toutes les spécialités médicales et chirurgicales.

La popularité de cette classe thérapeutique est devenue comme telle au fait que leur prescription s'est banalisée au fur du temps, car elle est considérée comme dénuée de tous effets secondaires.

Notre travail s'est dressé dans cette atmosphère jugée mal saine, car à notre sens ces médicaments demeurent des drogues dont il faut toujours peser la balance bénéfice risque avant toute prescription. Dès lors leur administration doit répondre aux recommandations des sociétés savantes.

Ainsi notre recherche à la lumière des résultats déjà rapportés dans cet ouvrage, et après avoir mis en exergue, quoique momentanément, l'état des lieux, tenterait d'apporter un rationnel par rapport à cette arme thérapeutique.

Notre discussion apporterait une revue de la littérature concernant ces médicaments et on commentera les données au fur et à mesure. A la fin, on couronnera notre travail par des recommandations informatives au profit des différents praticiens et on les présentera sous forme d'une brochure instructive.

II. LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS :

A. HISTORIQUE :

La découverte de la pompe à proton dans les années 1970, et son statut de « dernier régulateur de l'acidité gastrique », a permis d'ouvrir la voie à de nouvelles thérapies pour traiter les patients souffrant de dyspepsie.

En 1975, le timoprazole montre une activité anti-sécrétoire in-vitro, indépendamment de la stimulation des voies classiques (récepteurs à l'histamine, à l'acétylcholine ou à l'AMP cyclique intra cellulaire). Un dérivé, le picoprazole, montre également cette activité in vivo en 1977. [9] [10]

Malheureusement, le timoprazole interférait avec l'assimilation d'iode par l'organisme et notamment avec les mécanismes de régulation de la glande thyroïde [11]. De plus, ces composés n'étaient pas assez stables chimiquement pour pouvoir être utilisés en thérapie humaine. Après plusieurs années de recherches, et de nombreux candidats, l'oméprazole devient la première molécule choisie pour une mise sur le marché en 1987. Le lansoprazole, le pantoprazole, le rabéprazole et l'ésoméprazole arriveront respectivement sur le marché.

Ces molécules deviennent une excellente alternative pour les patients non répondeurs aux anciens traitements anti-sécrétoires (anti histaminiques H2, anticholinestérasiques et cytoprotecteurs), pour leurs effets indésirables moindres et leur efficacité d'inhibition de la sécrétion acide gastrique supérieure. Mieux encore, elles permettent également d'éviter dans certains cas des actes chirurgicaux lourds, tombés aujourd'hui en désuétude pour ces indications thérapeutiques.

B. LES DIFFERENTES MOLECULES SUR LE MARCHE MAROCAIN :

Il existe cinq inhibiteurs de la pompe à proton sur le marché Marocain (tableau 6), ces IPP exposent à des variations pharmacocinétiques interindividuelles non négligeables ainsi qu'à des interactions avec d'autres médicaments. Ils ne permettent pas une inhibition rapide et prolongée de la sécrétion acide. C'est pourquoi les recherches sont poursuivies.

Dans les années 2000 le rabéprazole puis l'ésoméprazole (isomère S de l'oméprazole) arrivent sur le marché. Le rabéprazole est moins métabolisé ce qui réduit la variabilité d'action et les interactions médicamenteuses. La clairance métabolique de l'ésoméprazole est diminuée par rapport aux autres IPP ce qui permet une augmentation de ses concentrations plasmatiques et donc une augmentation de son effet anti sécrétoire. [12]

Dans notre étude, nous avons remarqué que 2 molécules seulement d'IPP étaient prescrites. Le chef du fil est l'oméprazole qui représentait 90% des prescriptions, suivi de l'ésoméprazole qui représentait 10% des prescriptions. Cette fréquence de prescription de l'oméprazole est expliquée par sa disponibilité au sein de l'hôpital.

En revanche, l'étude L.Sauvaget et al.[13] réalisée dans un service de médecine interne sur les ordonnances de ville avait rapporté une prescription d'ésoméprazole dans 79,3%.

Tableau 6 : Quelques IPP disponibles sur le marché Marocain.

DCI	Noms commerciaux	Dosage	Forme
Oméprazole	MOPRAL®	- 20 mg	Gélule gastrorésistante
	OEDES®		
	OMIZ®		
	OMIZ®	- 10mg	
	MOPRAL®	- 40mg	Lyophilisat pour usage parenteral
	OEDES®		
Lansoprazole	LANPROL®	- 30mg	Gélule gastrorésistante
	LANZEN®	- 15 mg - 30 mg	
	ZOLAM®	- 30mg	
Pantoprazole	PANTOPRAZOLE GT®	- 20 mg - 40 mg	Comprimé gastrorésistant
	RANZON®	- 40 mg	
Rabéprazole	RANCIPHEX®	- 10 mg - 20 mg	Comprimé gastrorésistant
Esomeprazole	ESAC®	- 20mg - 40mg	Microgranules gastrorésistants
	EZIUM®	- 20mg	Gélule gastrorésistante
	EUZOL®	- 40mg	
	INEXIUM®	- 10mg	Suspension buvable en saché
		- 20mg - 40mg	Comprimé gastrorésistant
		- 40mg	Poudre pour usage parenteral

C. LA POSOLOGIE :

Pour les protocoles médicaux, on utilise les termes de pleine dose et de demi-dose, en fonction de chaque molécule IPP utilisée.

Tableau 7 : La posologie de chaque IPP [1]

DCI	Pleine Dose	Demi Dose	Double Dose
Oméprazole	20mg/j	10mg/j	40mg/j
Esoméprazole	40mg/j	20mg/j	80mg/j
Rabéprazole	20mg/j	10mg/j	40mg/j
Lansoprazole	30mg/j	15mg/j	60mg/j
Pantoprazole	40mg/j	20mg/j	40mg/j

Au cours de notre étude, la prescription des IPP à double dose représentait 67,5% alors que la pleine dose représentait seulement 32,5%.

En revanche, seulement 42,9% des prescriptions justifiées, qui étaient au nombre de 14, avaient une posologie juste par rapport à l'indication, alors que 57,1% étaient excessive.

Cependant, une étude de Romain et Al [14], qui étudie la consommation chronique des IPP en EHPAD, a objectivé un pourcentage de 49,5% pour la prescription de la pleine dose, et un pourcentage de 47,8% de la double dose. Il existe également une autre étude : Mélanie et Al [15], qui montre presque les mêmes résultats que la dernière, avec 52,4% de la pleine dose et 45,3% de la double dose.

Cette différence de résultats entre ces 2 études et la nôtre, est due essentiellement à l'utilisation quasi-exclusive de la voie injectable de l'oméprazole comme on l'avait mentionné précédemment.

D. LA VOIE D'ADMINISTRATION :

Les IPP font partie des médicaments des troubles de l'acidité, dans la classe des médicaments de l'ulcère peptique et du reflux gastro-œsophagien (RGO).

Dans la classe des médicaments prenant en charge les troubles de l'acidité on trouve également les antiacides, les antagonistes des récepteurs H2 ainsi que les prostaglandines [16].

Les IPP peuvent être administrés par voie orale (parfois l'administration peut se faire à l'aide d'une sonde entérale) ou par voie parentérale. Cette dernière n'est indiquée qu'en cas de troubles de déglutition ou en cas de présence d'une contre-indication de la voie orale. [17]

Pourtant, la voie injectable était la plus prescrite avec un pourcentage de 67,5%, malgré qu'il n'existe aucune contre-indication de l'administration des IPP par voie orale chez tous les patients hospitalisés dans les différents services, en dehors du service de réanimation.

A ce sujet, il est à souligner que seul l'oméprazole, la molécule mère, qui est disponible sous forme injectable dans l'hôpital.

L'entrée sur le marché des formes injectables des autres classes thérapeutiques s'impose pour faire bénéficier nos patients des vertus de ces classes et notamment pour les patients présentant une contre-indication à la voie orale.

E. POMPE A PROTONS :

La pompe à proton, également appelée pompe H^+/K^+ ATPase, est un transporteur transmembranaire actif. Elle déplace les protons contre leur gradient de concentration en utilisant l'énergie produite par l'hydrolyse de molécules d'ATP. Le rôle majeur de cette pompe est la synthèse de l'acide chlorhydrique au niveau gastrique, afin d'acidifier le contenu de l'estomac, et d'augmenter l'activité protéolytique de la pepsine.

1) Localisation :

On retrouve des pompes à protons au niveau de l'intestin et des reins, mais on va surtout s'intéresser à celles présentes au niveau de l'estomac. Ce sont les cellules pariétales, situées au niveau du fundus et du corps de l'estomac, qui sont responsables de la sécrétion de l'acide chlorhydrique. La muqueuse stomacale forme en ces régions des microvillosités appelées « glandes fundiques » ou « cryptes gastriques », où seront déversés les protons et le chlore sécrétés par les cellules pariétales.

Les pompes à protons sont situées au pôle apical des cellules pariétales, ce qui permet une sécrétion de protons directement dans la lumière de l'estomac. (Figure 15)

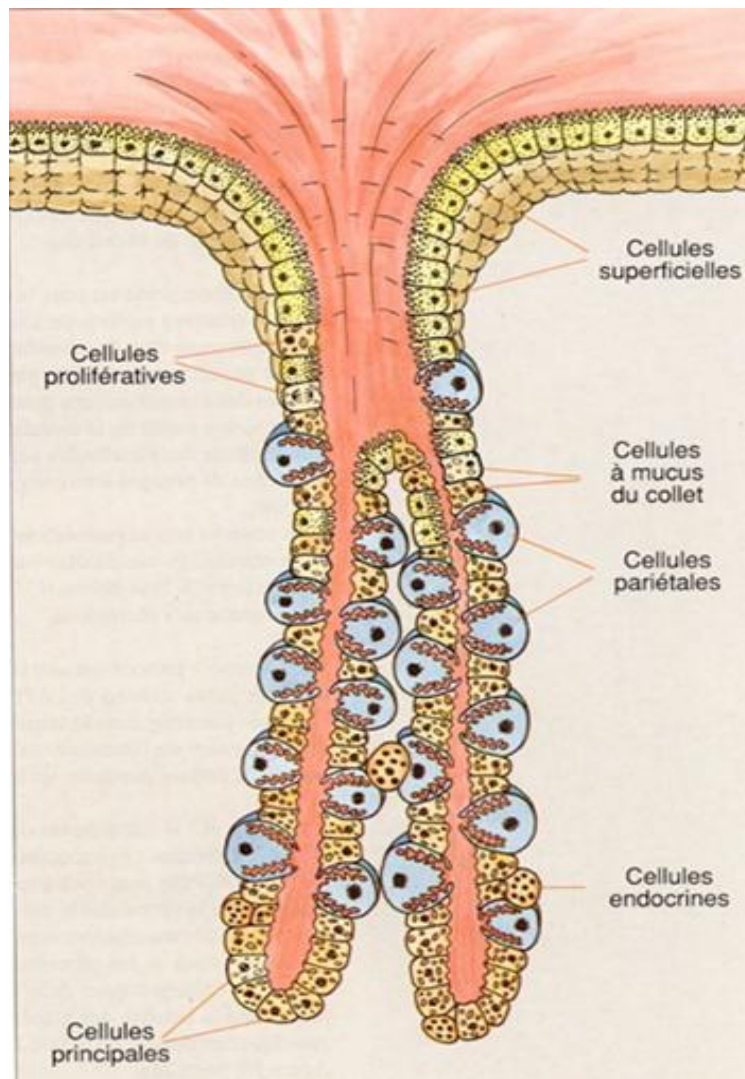


Figure 15 : Schéma d'une glande fundique. [18]

2) Fonctionnement :

La pompe H^+K^+ ATPase est une enzyme magnésium dépendante qui permet l'échange d'un proton contre un ion potassium à travers les membranes en consommant de l'ATP, source d'énergie. Cette pompe sera toujours associée à un canal Cl^- , permettant la sortie de chlore vers la lumière de l'estomac. Plusieurs mécanismes enzymatiques sont mis en jeu afin de maintenir les gradients de concentration et l'électro-neutralité de part et d'autre de la cellule :(Figure 16)

- La plupart des réactions de transformation enzymatique ou de transport auront besoin d'énergie sous forme d'ATP, fournie grâce aux réactions d'oxygénation cellulaire ayant lieu dans les mitochondries.
- L'anhydrase carbonique permet la formation d' H^+ et HCO_3^- à partir de l'eau et du dioxyde de carbone extracellulaire. Ce sont ces protons qui repartiront dans la lumière gastrique. Il est également important de noter que les ions bicarbonates vont également rejoindre la lumière de l'estomac afin d'y former du bicarbonate de sodium ($NaHCO_3$), qui jouera un rôle protecteur de la muqueuse gastrique.
- La pompe Na^+/K^+ ATPase est présente à la surface de chaque cellule et est responsable du bon maintien de la différence de potentiel entre le cytoplasme et le milieu extracellulaire. Elle permet la sortie de 3 ions Na^+ et l'entrée de 2 ions K^+ .
- Les canaux chlores ioniques permettent une entrée / sortie d'ions Cl^- grâce aux gradients de concentration. C'est un transport passif.
- Les différentes molécules activatrices (histamine, acétylcholine, gastrine) vont activer une cascade enzymatique, qui aboutira à l'activation des protéines kinases, déclenchant ainsi l'activation des pompes à protons.

- A l'état non actif, l'ensemble protéique qui forme la pompe à protons est contenu dans une vésicule à l'intérieur du cytoplasme des cellules pariétales. Cette vésicule va migrer vers la membrane cellulaire afin de positionner le complexe protéique en position transmembranaire et le rendre actif.
- Les ions H^+ et Cl^- sont excrétés vers la lumière de l'estomac pour acidifier le suc gastrique.

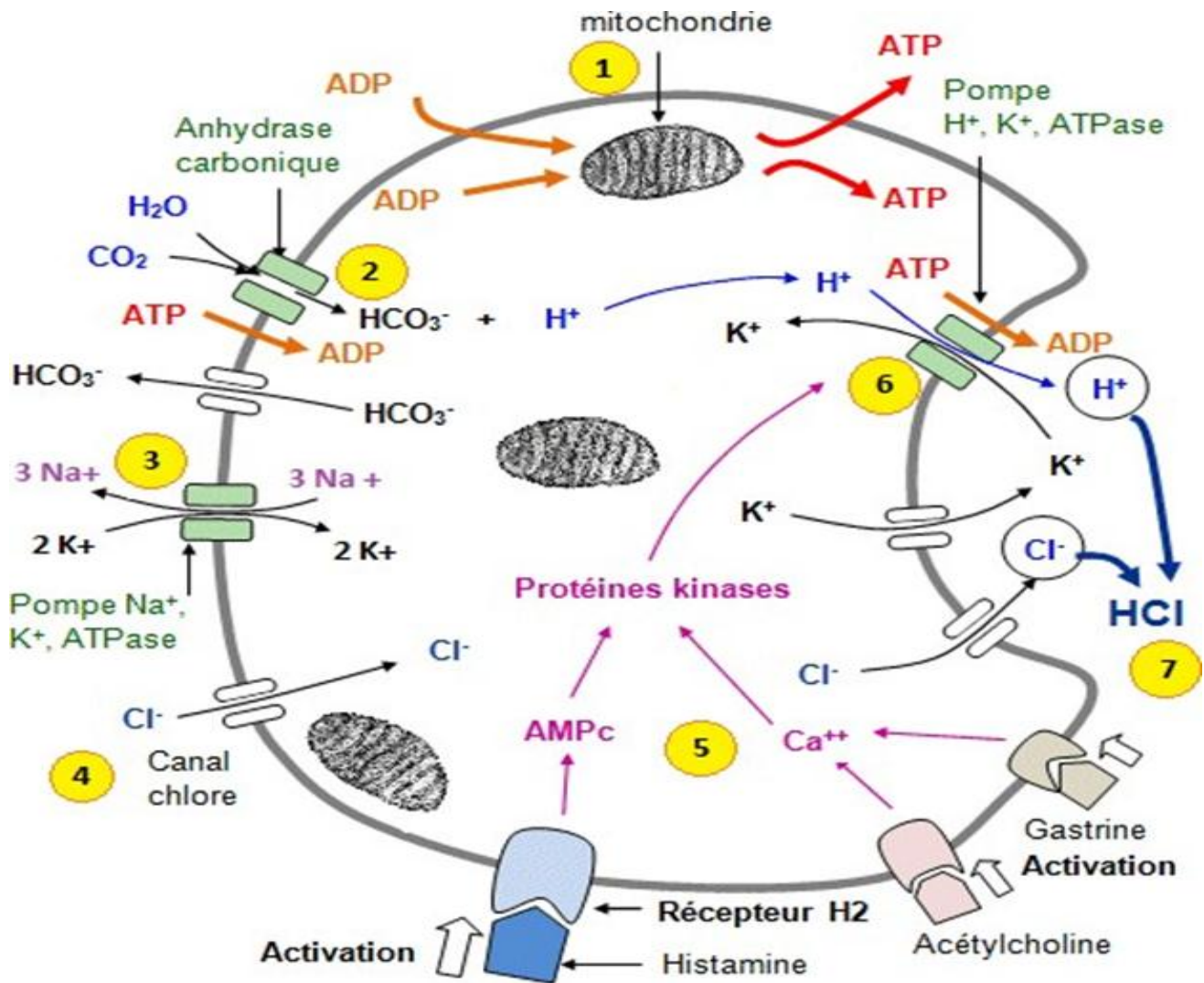


Figure 16 : Schéma du fonctionnement physiologique de la pompe à protons [19]

3) Régulation : [20]

Cette pompe peut être activée par trois substances différentes, on parle de régulation positive :(Figure 17)

L'histamine qui agit sur les récepteurs H2 présents au niveau des cellules pariétales de la muqueuse gastrique. La fixation à ses récepteurs entraîne l'activation de la pompe à protons. La libération d'histamine est également stimulée par l'acétylcholine et par la gastrine. La production de ce médiateur chimique au niveau gastrique est réalisée par les cellules entérochromaffines-like.

L'acétylcholine qui agit directement sur les récepteurs M3 de la pompe et indirectement en stimulant la libération d'histamine en se fixant sur les récepteurs M2. Ce neuromédiateur est sécrété par les fibres post-ganglionnaires du système nerveux autonome parasympathique lors de la digestion et lors du repos.

La gastrine qui est l'hormone de la digestion et qui par sa fixation aux récepteurs CCK2 active directement la pompe à protons. Elle possède également une action indirecte en stimulant la libération d'histamine. Cette hormone est sécrétée par les cellules G de la région antrale de l'estomac ainsi que par les cellules du pancréas et du duodénum. Plusieurs stimuli sont responsables de sa sécrétion : la distension de l'antré de l'estomac, le contact avec les protides du bol alimentaire ou l'activation du nerf vague.

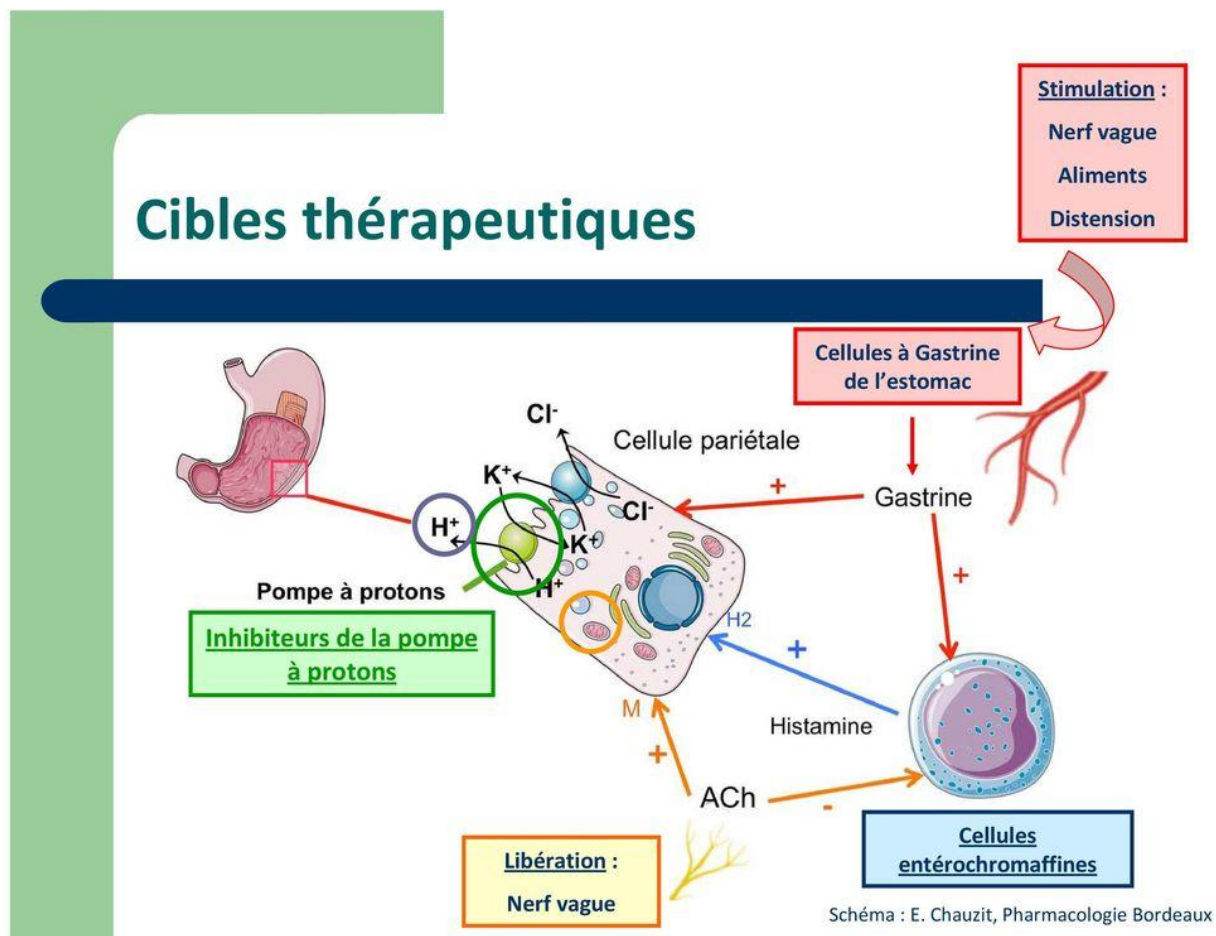


Figure 17 : Schéma de la régulation positive de la pompe à protons [21]

Par ailleurs, la pompe à protons peut être également inhibée par trois substances, on parle de régulation négative :

La somatostatine qui en se fixant à ses récepteurs entraîne, par un effet local paracrine, l'inhibition de la sécrétion de différentes hormones comme la gastrine ou la sécrétine. Cette hormone est sécrétée au niveau de l'hypothalamus mais aussi par les cellules D pancréatiques, intestinales et stomacales.

Les prostaglandines PGE2 et PGI2 également se fixent respectivement sur les récepteurs EP3 et IP présents sur la cellule épithéliale superficielle, ce qui est responsable de la sécrétion de mucus et de bicarbonates. Ces derniers ont un effet protecteur au niveau de la muqueuse gastrique.

La sécrétine qui inhibe la vidange gastrique et stimule la sécrétion de bicarbonates. Cette hormone est produite par les cellules S de la muqueuse duodénale en réponse à l'augmentation de l'acidité au niveau gastroduodéal. C'est une hormone antagoniste de la gastrine.

F. MECANISME D'ACTION :

Les IPP sont des inhibiteurs spécifiques, irréversibles et dose-dépendants de la pompe à protons H^+/K^+ ATPase, entraînant un arrêt de la sécrétion d'acide chlorhydrique dans la lumière stomacale, donc une augmentation du pH gastrique.

Les médicaments sont des bases faibles qui pénètrent à l'intérieur des cellules pariétales, ils sont concentrés et alors convertis sous forme active dans l'environnement hautement acide des canalicules intracellulaires des cellules pariétales où le pH est proche de 2 [22]. En effet, l'activation de ces médicaments n'est possible que dans le canalicule de la cellule pariétale car il représente le seul compartiment biologique dont le pH soit suffisamment bas.

Après l'activation de ces inhibiteurs, ils établissent des liaisons covalentes avec le groupe SH de la cystéine de la sous-unité alpha de la pompe. Cette dernière est ainsi inhibée de manière irréversible et la reprise d'activité de pompage nécessite la synthèse de nouvelles pompes. [23]

Comme la demi-vie de renouvellement des pompes est de l'ordre de 18 à 24 heures, une prise unique de ces médicaments permet une inhibition de près de 24 heures. [23]

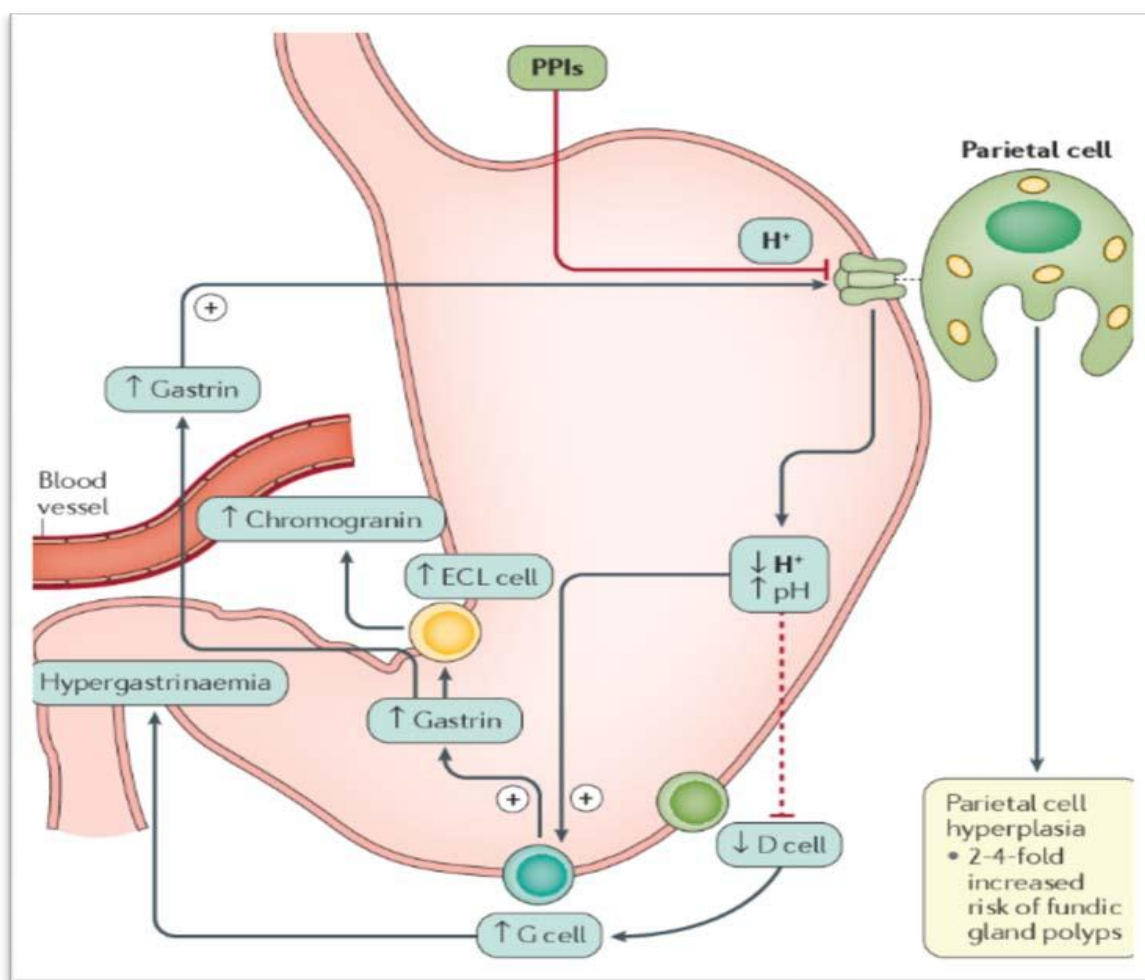


Figure 18 : Les effets des IPP sur la sécrétion gastrique [24]

G. PHARMACOCINETIQUE : [25] [26]

Les inhibiteurs de la pompe à protons ont des propriétés pharmacocinétiques semblables dans l'ensemble, mais ils présentent cependant quelques particularités propres à chaque molécule.

1) Absorption et distribution :

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont tous instables en milieu acide, ainsi leur administration par voie orale impose des formes de granulés gastro-résistants en gélules ou en comprimés afin d'éviter leur protonation dans la cavité gastrique. L'absorption de ces derniers au niveau de l'intestin grêle est rapide, et on note un pic plasmatique moyen environ 1 à 2 heures après ingestion.

Il faut rappeler la difficulté d'administration des IPP chez les patients sous alimentation orale via une sonde gastrique, car il faudra casser les molécules ou ouvrir les gélules pour pouvoir les passer à travers la sonde.

Cette pratique diminuera inéluctablement l'activité de ces médicaments d'où l'intérêt des nouvelles formes sous forme de sachet.

On considère que l'absorption est totale en 3 à 6 heures. En revanche, le rabéprazole présente une absorption plus lente et donne un pic plasmatique au bout de 3 à 4 heures. La biodisponibilité des inhibiteurs de la pompe à protons est le caractère variable en fonction de la molécule.

Cette dernière peut varier pour une même molécule en fonction du nombre de prises. La prise concomitante d'aliments peut également influencer la biodisponibilité absolue de certaines d'entre-elles.

Le volume de distribution des inhibiteurs de la pompe à protons est important grâce à une forte liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 97% pour toutes les molécules. La concentration plasmatique maximale est dose-dépendante.

2) Métabolisme :

Le métabolisme des inhibiteurs de la pompe à protons est exclusivement hépatique, par le biais des enzymes du cytochrome P450. La majeure partie de leur métabolisme est dépendante de l'isoforme CYP2C19 qui forme le principal métabolite plasmatique.

L'iso forme CYP3A4 est également impliqué dans le métabolisme des IPP mais à un degré moindre. Ainsi, de par leur forte affinité pour l'isoforme CYP2C19, les inhibiteurs de la pompe à protons présentent un risque potentiel d'interactions par inhibition compétitive avec les substrats de cette iso forme. Les IPP n'ont par ailleurs aucun pouvoir inducteur ou inhibiteur sur les principales enzymes du cytochrome P450.

3) Elimination :

Les inhibiteurs de la pompe à protons ont une demi-vie d'élimination plasmatique d'environ une heure après administrations répétées à raison d'une prise unique par jour. La demi-vie d'élimination des IPP ne reflète pas leur durée d'action prolongée suite à une liaison irréversible à la pompe à protons au niveau de la cellule pariétale.

L'excrétion se fait sous forme de métabolites, elle se répartit et on compte à peu près 80% par voie urinaire et 20% par voie fécale, provenant principalement de la sécrétion biliaire. En revanche, le lansoprazole présente essentiellement une élimination par voie fécale de l'ordre de 80%.

Tableau 8 : caractéristiques pharmacocinétiques des IPP [27]

	Absorption	Biodisponibilité	Liaison aux protéines plasmatiques	Métabolisation	Demi-vie	Elimination
Oméprazole	Intestin grêle 3-6h	35% (non réduite par l'alimentation)	97%	Hépatique (CYP2C19et CYP3A4)	1h	Urinaire (80%)
Lansoprazole	Intestin grêle 1-2h	80-90% (réduite à 50% par l'alimentation)	97%	Hépatique (CYP2C19et CYP3A4)	1-2h	Urinaire (33%) et fécale (66%)
Pantoprazole	Intestin grêle 1-6h	70-80% (non réduite par l'alimentation)	98%	Hépatique (CYP2C19et CYP3A4)	1h	Urinaire (80%)
Esomeprazole	Intestin grêle	50-65% (non réduite par l'alimentation)	97%	Hépatique (CYP2C19et CYP3A4)	1-3h	Urinaire (80%)
Rabéprazole	Intestin grêle 3-4h	52% (non réduite par l'alimentation)	97%	Hépatique (CYP2C19et CYP3A4)	1h	Urinaire (90%)

H. PHARMACODYNAMIE : [28] [29]

L'efficacité d'un inhibiteur de la pompe à protons est essentiellement basée sur sa capacité à maintenir un pH intra gastrique supérieur à 3 ou 4 sur une durée de 24 heures. La pharmacodynamie de ces derniers est donc appréciée par des études pH-métriques sur 24 heures. Malgré quelques variabilités intermoléculaires, il n'existe pas de différence significative et le pourcentage moyen de temps passé à pH supérieur à 4 est compris entre 59 et 70% sur une journée.

D'autres facteurs rentrent en compte dans l'étude pharmacodynamique des inhibiteurs de la pompe à protons, avec notamment le degré d'inhibition de la sécrétion acide basale ou stimulée par la pentagastrine, ainsi que le délai moyen pour atteindre une efficacité thérapeutique optimale.

Tableau 9 : action sur l'acidité selon les molécules [29]

Paramètres	Oméprazole 20mg	Lansoprazole 30mg	Rabéprazole 20mg	Pantoprazole 40mg	Esoméprazole 20mg
Degré d'inhibition acidité sur 24 heures	80%	90%	62%	85%	80%
Délai pour efficacité optimale	4 jours	7 jours	3 jours	7 jours	5 jours
Degré d'inhibition acidité stimulée	70%	85%	82%	-	90%

L'effet anti sécrétoire des inhibiteurs de la pompe à protons est dose-dépendant, mais le doublement de celle-ci n'entraîne pas obligatoirement une double efficacité. Cela s'explique d'une part, par une activité inhibitrice stable dans le temps suite à la liaison irréversible formée avec la cible, et d'autre part, par la demi-vie plasmatique de ces molécules qui, ne dépassant pas les deux heures, ne couvre pas le délai nécessaire au renouvellement des nouvelles pompes à protons.

Certaines études montrent que l'administration en une prise matin et soir permet une meilleure inhibition de l'acidité gastrique qu'avec la même dose administrée en une seule fois. En effet, la séparation d'une dose dans le temps favorise le blocage des nouvelles pompes. En prenant en considération le temps de demi-vie très court et l'incapacité des molécules à fournir un blocage total de la sécrétion acide en une prise unique, l'inhibiteur de la pompe à protons doit être stocké au niveau du canalicule de la cellule pariétale au moment où l'activité des pompes à protons en est à son maximum.

Ainsi, afin d'obtenir une efficacité optimale, la prise des inhibiteurs de la pompe à protons doit se faire **avant le repas** car le pic de sécrétion acide se situe en période postprandiale.

L'administration des IPP dans tous les cas de notre étude se faisait généralement avant la prise alimentaire.

Mais, il arrive parfois que la prise du traitement avant le repas ne soit pas respectée, surtout en cas d'administration des IPP par voie intraveineuse ou en cas de leur administration en 2 prises par jour, vu qu'elle est tributaire de la tournée effectuée par les infirmiers, dont l'horaire est variable en fonction des journées. D'où l'intérêt d'une formation continue et d'une sensibilisation du personnel médical et paramédical, pour les rappeler de l'importance de ce donnée pharmacocinétique, certainement pour les IPP, mais également pour d'autres médicaments pour une optimisation de leur utilisation.

I. EFFETS INDESIRABLES :

L'utilisation répandue des inhibiteurs de la pompe à protons est la conséquence de leur efficacité remarquable ainsi qu'une bonne tolérance. D'un point de vue général, les cinq molécules ne présentent pas d'effets indésirables majeurs ou récurrents, mais sont tout de même à l'origine de quelques manifestations généralement transitoires notamment à l'initiation du traitement et sont réversibles à l'arrêt de celui-ci. [23]

1) Effets indésirables à court terme :

Des effets digestifs de types nausées, vomissements, flatulences, et plus rarement des épigastralgies, diarrhées et/ou douleurs abdominales, de même que des céphalées ou vertiges, peuvent apparaître assez fréquemment chez 1 à 10 % des patients, généralement de façon transitoire.

De rares réactions cutanées allergiques telles qu'urticaire, rashes cutanés, éruption bulleuse, éruption lichénoïde ou érythème polymorphe sont possibles, nécessitant l'arrêt immédiat du traitement. [30]

2) Effets indésirables à moyen terme :

A moyen terme, on retrouve essentiellement : **l'effet rebond** de l'acidité. C'est un effet qui peut apparaître suite à une prise au long cours des IPP. Il est caractérisé par une hausse de la sécrétion acide lors de l'arrêt des IPP entraînant souvent un phénomène de dépendance. De plus l'hyperacidité à l'arrêt du traitement est souvent supérieure à celle antérieure au traitement. [31]

Bien que les hypothèses physiopathologiques soient incertaines, le rebond acide résulterait de plusieurs facteurs dont : [32]

- ✓ L'hypergastrinémie secondaire à l'hypochlorhydrie chronique induite par l'IPP.
- ✓ Une augmentation de la densité des cellules pariétales et des cellules entérochromaffines-like.
- ✓ Une up-régulation de l'activité des pompes à protons.

Plusieurs études ont montré ce phénomène après l'arrêt du traitement par les IPP. Un effet rebond a été décrit par Gillen dès 1999 [33] [34], puis par d'autres [35] [36]. Gillen rapportait une augmentation de 50% de la sécrétion acide chez neuf patients, quatorze jours après l'arrêt d'un traitement de trois mois par oméprazole (40 mg/jour). [37]

3) Effets indésirables à long terme :

Plusieurs études récentes ont mis en évidence des effets indésirables non négligeables. Parmi ces effets, on trouve :

a) Prédisposition aux infections digestives :

La survenue d'infection du tractus digestif est secondaire à l'achlorhydrie induite par les IPP, responsable ainsi d'une modification de la flore intestinale. En particulier, les IPP sont impliqués dans les diarrhées à *Clostridium difficile* [38]. Cette association est vraie pour la survenue de la colite, mais également pour la récurrence, en interaction avec les antibiothérapies [39] [40].

Cet effet n'est cependant pas propre aux IPP, la diminution de la sécrétion acide par les anti-H2 étant aussi associée à une augmentation des infections à *Clostridium difficile* [41], car l'acidité reste un moyen de défense de l'organisme contre plusieurs bactéries pathogènes à porte d'entrée digestive.

Une revue systématique de 12 études rétrospectives retrouve cette relation entre infections à *Clostridium* et exposition aux IPP. Par ailleurs, elle met en évidence une association significative avec des infections gastro-intestinales à *Campylobacter* ou *Salmonelle*. [42]

b) Prédiposition aux pneumopathies :

La réduction des sécrétions gastriques permet aux pathogènes de coloniser le tractus digestif supérieur ce qui prédispose aux pneumopathies. Un traitement par les IPP est associé à une augmentation du risque de 1,5 de développer une pneumopathie communautaire. [43]

Une étude de cohorte rétrospective portant sur plus de 360 000 patients a montré que l'incidence de la pneumonie communautaire était de 2,5/100 patients-années dans la cohorte exposée à un IPP comparée à 0,6/100 années-patients chez les patients non exposés. [44]

c) Prédiposition aux fractures :

Le risque de fracture ostéoporotique est dû à une malabsorption du calcium en raison de l'hypochlorhydrie induite par les IPP. [7]

L'hypochlorhydrie entraîne également une hypergastrinémie responsable d'une hyperplasie des parathyroïdes et donc une augmentation de la parathormone. (Figure19)

Le risque de fracture de hanche a été initialement mis en évidence dès 2006 dans le JAMA dans une cohorte de 13 000 patients ayant eu une fracture de hanche [45]. Le sur-risque de fracture de hanche était de 1,44 lorsque les patients recevaient plus d'un an de traitement par IPP et ce risque était encore plus marqué chez les patients recevant une double dose d'IPP. La dernière méta-analyse sur le thème confirme l'augmentation modérée, mais significative de la survenue de fracture de hanche (et aussi de fracture vertébrale), sans retrouver de lien avec la durée du traitement [46]. De façon intéressante, en cas de transplantation rénale, situation clinique où sont fréquemment prescrits des IPP, une association statistique indépendante entre la survenue d'une fracture de hanche et la prescription d'IPP a récemment été démontrée. [47]

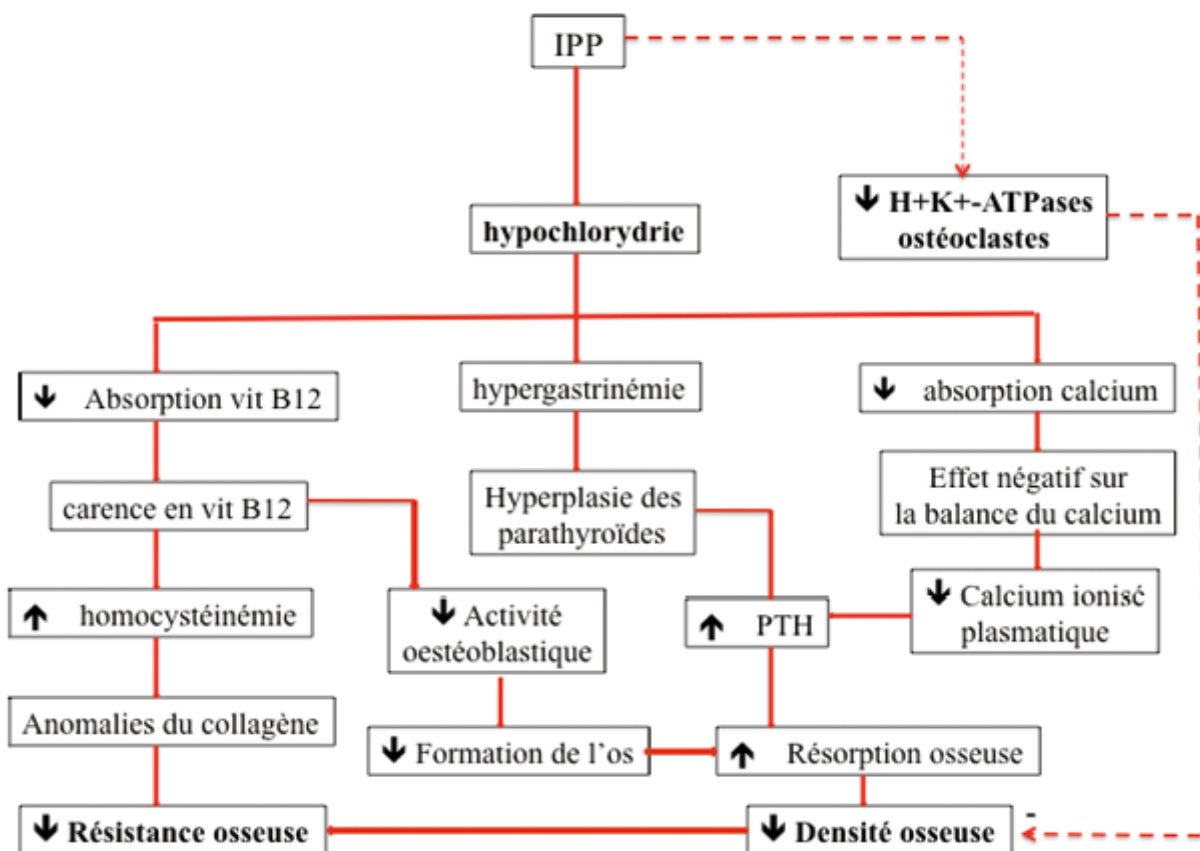


Figure 19 : Mécanismes impliqués dans le risque osseux des IPP. [48]

d) Troubles métaboliques :

Des problèmes de malabsorption peuvent survenir avec un traitement par IPP. Il existerait une malabsorption en vitamine B12 en raison de l'hypo- ou de l'achlorhydrie. [7]

De même, des cas d'hypomagnésémie sévères sont survenus chez des patients traités pendant au moins trois mois. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves (tétanie, bouffées délirantes, convulsions, fatigues, sensation vertigineuse) mais peut également passer inaperçue. [7]

Une malabsorption en fer pouvant être responsable d'anémie est possible en cas d'exposition aux IPP. [49]

Le risque d'hyponatrémie est à prendre en compte lors d'un traitement de longue durée par IPP. Il convient de rester vigilant à l'association avec d'autres médicaments connus pour exposer à ce trouble. [50]

e) Effets indésirables rénaux :

Tous les IPP ont été associés à des cas de néphrite interstitielle (NI) mais il semble que le plus fréquemment impliqué soit l'oméprazole et le moins le rabéprazole. Cependant, les NI induites par des IPP sont rares et la littérature sur le sujet, compilée par Sierra (2009) (51) est essentiellement constituée de cas rapportés et de petites séries qui n'apportent pas de preuves suffisantes du fait des multiples paramètres impliqués. [52]

f) Effets cardiovasculaires :

Les IPP sont également incriminés dans la survenue d'événements cardiovasculaires. Plusieurs études ont démontré que la prescription de clopidogrel avec des IPP était associée à une augmentation des événements cardiovasculaires par rapport aux patients recevant le clopidogrel seul [53]. D'autres analyses ont suggéré que les IPP sont associés à la survenue d'infarctus du myocarde indépendamment de l'utilisation de clopidogrel [54].

g) Autres :

Les IPP pourraient être impliqués dans d'autres effets indésirables ou du moins favoriser la survenue d'autres pathologies comme les cancers gastriques, les cancers coliques, les encéphalopathies hépatiques chez les malades cirrhotiques [52] [32], syndromes démentiels.... [55]

Malgré la bonne tolérance des IPP chez une grande majorité des individus, leur utilisation au long cours peut générer des effets indésirables qui peuvent être parfois graves. Ce qui nécessite une surveillance rapprochée par les prescripteurs des patients sous cette classe thérapeutique, surtout en cas d'association avec d'autres médicaments qui peuvent les rendre toxiques en augmentant leur biodisponibilité ou inefficaces en diminuant leurs effets.

Ainsi dans le cadre de notre étude, nous avons noté l'absence des effets indésirables chez les patients sous IPP (surtout à court terme). Cela s'explique essentiellement par la nature de notre enquête, mais on note également que les médecins ne recherchent généralement pas ces effets indésirables, malgré l'association avec d'autres médicaments qui peuvent augmenter le risque de leur survenue.

Par ailleurs, la présence uniquement de la voie injectable (40mg) expose encore plus les patients à ces effets, alors qu'on peut les éviter en prescrivant la voie orale sur une ordonnance médicale.

Tableau 10 : Tableau synthétique des effets indésirables des IPP. [56]

	Fréquent >1/100	Peu Fréquent >1/1000	Rare >1/10000	Très rare <1/10000
Hématologie et système lymphatique			Leucopénie Thrombocytopénie	Agranulocytose Pancytopénie
Système immunitaire			Hypersensibilité Choc anaphylactique Angio-œdème Fièvre	
Métabolisme et nutrition	Œdème périphérique		Hyponatrémie	Hypomagnésémie
Psychiatrie		Insomnie	Agitation Confusion Dépression	Agressivité Hallucinations
Système nerveux	Céphalées	Etourdissements Paresthésies Somnolence	Troubles du goût	
Yeux			Vision trouble	
Oreilles	Vertiges			
Respiratoire			Bronchospasme	
Gastro-intestinal	Douleurs abdominales Constipation Diarrhée Flatulences Nausées/ vomissements	Sécheresse buccale	Stomatite Candidose oro-pharyngée Dysgueusie	
Hépatobiliaire		Augmentation des enzymes hépatiques	Hépatite	Insuffisance hépatique Encéphalopathie
Peau	Dermatite Prurit Rash Urticaire		Alopécie Photosensibilisation	Erythème polymorphe Syndromes de Steven-Johnson ou de Lyell
Musculo-squelettique		Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres	Myalgie Arthralgie	Faiblesses musculaires
Rein et voies urinaires			Néphrite interstitielle	
Reproduction				Gynécomastie
Troubles généraux	Asthénie	Malaise	Sudation excessive	

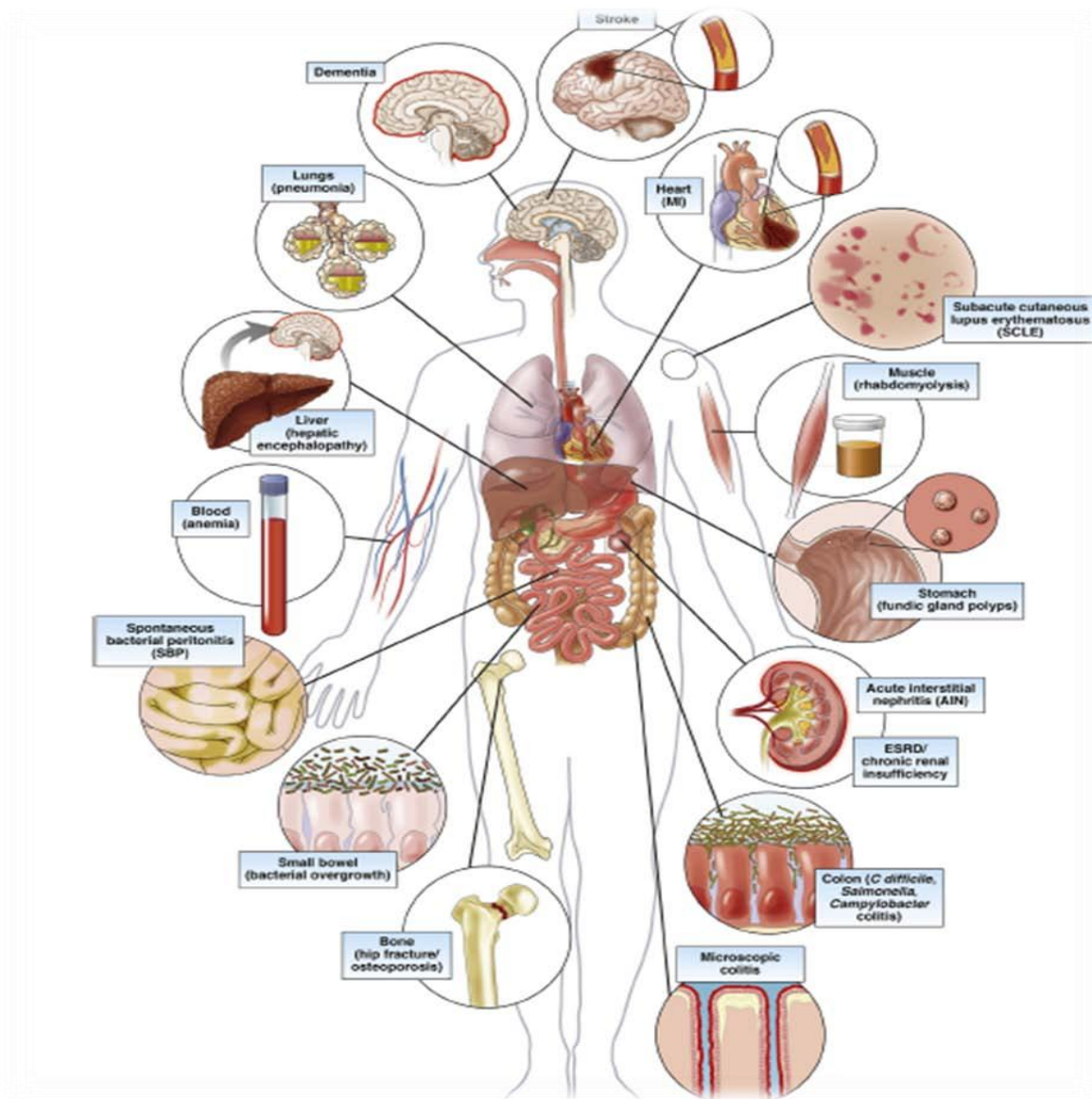


Figure 20 : Schéma rapportant quelque effet secondaire suite au traitement au long cours par IPP. [57]

J. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Lors des 3 étapes pharmacocinétiques, des interactions médicamenteuses avec les IPP peuvent survenir.

1) Lors de la phase d'absorption :

L'augmentation du PH au niveau gastro-intestinal, secondaire à l'effet des IPP sur les pompes à protons, peut diminuer l'absorption et la solubilité de nombreuses familles médicamenteuses tel que :

- Les anti-HIV : Rilpivirine, Nelfinavir, Atazanavir
- Les inhibiteurs de tyrosine kinase : Dasatinib, Erlotinib, Pazopanib, Gefitinib, Nilotinib, Bosutinib
- Les anti-HCV : Velpalasvir (EPCLUSA) et Ledipasvir (HARVONI)
- Certains antifongiques azolés : Itraconazole et Posaconazole
- Mycophénolate mofétil (immunosuppresseur)

Le risque est l'absence d'absorption de ces médicaments et donc leur inefficacité pour traiter le patient. Il est donc recommandé d'éviter au maximum la prise concomitante de ces molécules avec les IPP. L'association des IPP avec ces molécules est même formellement contre-indiquée : Rilpivirine, Dasatinib, Erlotinib, Pazopanib, Velpalasvir. [58]

2) Lors de la phase de métabolisation :

Les IPP sont métabolisés au niveau du cytochrome P450 surtout par le CYP2C19 et le CYP3A4. Il existe des interactions avec les médicaments qui sont des inducteurs ou inhibiteurs du CYP2C19 et/ou le CYP3A4 :

- ✓ La clarithromycine est considérée comme un inhibiteur du CYP3A4, et le voriconazole, un inhibiteur des CYP2C19 et CYP3A4, sont responsables d'une augmentation des concentrations des IPP.

- ✓ La rifampicine est connue pour son effet inducteur du CYP2C19 et/ou le CYP3A4 augmente le métabolisme des IPP et peut conduire à une diminution des taux sériques de ces derniers.

Les IPP peuvent également agir comme des inhibiteurs ou des inducteurs enzymatiques.

a) Inhibiteur enzymatique :

Ils sont considérés comme des inhibiteurs faibles de certains cytochromes P450, surtout le CYP2C19. La diminution de l'activité de ce dernier est responsable d'une diminution du métabolisme et de la clairance des médicaments métabolisés par ces cytochromes et donc une augmentation de leur concentration plasmatique. Parmi ces médicaments on peut citer :

- ✓ Tacrolimus (immunosuppresseur)
- ✓ Clopidogrel (antiagrégant plaquettaire)
- ✓ Diazepam (benzodiazépine)
- ✓ Carbamazépine (antiépileptique)
- ✓ Escitalopram (antidépresseur) ... [59]

L'interaction IPP–clopidogrel est notamment une des interactions les plus débattue et sujet de plusieurs études :

- Les IPP réduisent la formation du métabolite actif du clopidogrel et par conséquent une absence de l'activité anti agrégation plaquettaire.
- La prise du clopidogrel augmente le risque hémorragique, ainsi les IPP ont pour rôle de réduire ce risque au niveau gastro–intestinal. Mais du fait de l'interaction entre ces molécules, l'activité antiagrégante du clopidogrel serait diminuée.
- Les résultats d'une méta–analyse publiée en 2016 a mis en évidence une augmentation des effets indésirables cardiovasculaires en cas d'une prise concomitante d'un IPP avec du clopidogrel. [60]

- Ainsi, la prise concomitante de clopidogrel et d'IPP est déconseillée. D'autres études semblent confirmer ce constat. [61] [62]

Pourtant, dans notre étude, 3 patients prenaient une association IPP–Clopidogrel, sans surveillance ultérieure des effets indésirables cardiovasculaires.

b) Inducteur enzymatique :

La Clozapine est un antipsychotique atypique métabolisé essentiellement par le cytochrome CYP1A2. L'oméprazole est un inducteur enzymatique pour ce dernier. Ceci a comme conséquence une diminution de la concentration plasmatique de clozapine avec une augmentation de sa clairance et donc une diminution de son efficacité. [59]

Cependant cette interaction ne semble pas vraiment avoir d'effets majeurs sur la prise en charge des patients traités par clozapine. Le pôle évaluation centralisée de la DPAI de l'ANSM, a émis un avis défavorable en 2018 à la question : « Faut-il retenir une interaction entre ces deux médicaments ? ». [63]

3) Lors de la phase d'élimination :

Lors de leur élimination au niveau rénal, les IPP peuvent avoir d'autres interactions avec d'autres médicaments. Parmi ces médicaments on trouve la méthotrexate. Les IPP diminuent la clairance du méthotrexate ce qui augmente le risque de survenue de manifestations toxiques. Une association méthotrexate–IPP reste à éviter pour des doses de méthotrexate supérieures ou égales à 20 mg/semaine et prendre en considération cette interaction même pour des doses inférieures. [64]

Plusieurs études ont notamment démontré que la co-administration méthotrexate–IPP entraînait une augmentation de la concentration plasmatique en méthotrexate. [65] [66]

K. LES CONTRE-INDICATIONS :

- Hypersensibilité aux dérivés benzimidazoles :

Le champ des contre-indications à l'utilisation des inhibiteurs de la pompe est minime ce qui explique d'autant plus leur utilisation très répandue. Ces derniers sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité aux dérivés benzimidazoles ou à l'un des excipients. [29]

- Inhibiteurs de la protéase :

L'association des inhibiteurs de la protéase tel que l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est formellement contre-indiquée. [29]

- Grossesse et allaitement : [23]

Bien que certains signes de fœtotoxicité aient été observés au cours des études de reproduction chez l'animal, les études épidémiologiques sur un nombre élevé de grossesses n'ont montré aucun effet malformatif ni fœtotoxique.

La prescription d'IPP doit toutefois se faire avec précautions. L'oméprazole, pour lequel on dispose de plus de recul, devrait être privilégié en cas de nécessité absolue.

L'utilisation durant l'allaitement doit être évitée en raison de l'excrétion de la plupart des IPP dans le lait maternel.

Aucune contre-indication n'a été retrouvée chez tous les patients qui prenaient les IPP au cours de notre étude.

Tableau 11 : indication et contre-indication vis avis de la grossesse et l'allaitement.

[29]

Utilisation	Oméprazole	Lansoprazole	Rabéprazole	Pantoprazole	Esoméprazole
Grossesse	Possible	Déconseillé	Contre-indication	Déconseillé	Déconseillé
Allaitement	Possible	Contre-indication	Contre-indication	Déconseillé	Contre-indication

III. PRESCRIPTION DES INHIBITEURS DES POMPES A PROTONS:

A. CHEZ L'ENFANT ET LE NOURISSON: [59]

Aucun IPP n'a d'AMM chez l'enfant de moins de 1 an, cependant on observe parfois pour cette catégorie de patients des prescriptions hors AMM d'oméprazole ou d'ésoméprazole.

Les IPP sont utilisés en pédiatrie pour traiter les œsophagites érosives ainsi que le RGO symptomatique.

- L'oméprazole et l'ésoméprazole sont utilisés chez l'enfant à partir de l'âge d'un an.
- Le pantoprazole peut être utilisé à partir de 12 ans.
- Le rabéprazole peut être utilisé à partir de 15 ans.
- Le lansoprazole ne peut être utilisé qu'à partir de 18 ans.

Tableau 12 : Récapitulatif des AMM pour les IPP chez l'enfant [56]

DCI	Indications et Posologies
Omeprazole	<p>A partir d'un an :</p> <p>Gélule à microgranules gastro-résistants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Œsophagite par reflux : 1 mg/kg pdt 4 à 8 semaines ➤ >10 kg et <20 kg :10mg/j si nécessaire cette dose peut être augmentée jusqu'à 20mg/j ➤ >20kg :20mg/j
Esomeprazole	<p>De 1 à 11 ans</p> <p>Forme pédiatrique en sachet :</p> <ul style="list-style-type: none"> - RGO symptomatique : 10mg/j pdt maximum 8 semaines - Œsophagite par reflux : >10 kg et <20 kg :10mg/j pdt 8 semaines >20kg :20mg/j <p>A partir de 12 ans</p> <p>Comprimé dispersible à microgranules gastro-résistants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - RGO symptomatique : 20mg/j pdt 4 semaines. - Œsophagite par reflux : 40 mg/j pdt 4 à 8 semaines. - Traitement d'entretien et prévention des récives après cicatrisation d'une Œsophagite par RGO 20mg/J
Pantoprazole	<p>A partir de 12 ans</p> <p>Comprimés gastro-résistants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - RGO symptomatique : 20mg/j pdt 2 à 4 semaines. - Œsophagite par reflux : 20mg/j pdt 4 à 8 semaines. - Traitement d'entretien et prévention des récives après cicatrisation d'une Œsophagite par RGO 20mg/j, voire 40 mg/j en cas de récive.

Au cours de notre étude, nous avons pu identifier un cas d'une petite fille âgée de 5 ans, hospitalisée en réanimation pour un traumatisme crânien grave, et qui était sous 20mg d'oméprazole injectable, pour la prévention d'ulcère de stress.

Le rationnel de cette prescription est à discuter. Pour la plupart des réanimateurs pédiatres, cette entité est exceptionnelle chez le jeune enfant !

B. CHEZ L'ADULTE :

1) Indications :

Les IPP ont plusieurs indications selon les recommandations de l'HAS : [2]

- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien et traitement d'entretien.
- Traitement de l'œsophagite par reflux et traitement d'entretien.
- Prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque.
- Traitement de l'ulcère gastrique et duodéal évolutif.
- Prévention des récurrences d'ulcère gastroduodéal.
- Prévention des récurrences d'hémorragies digestives ulcéreuses.
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison : cette maladie est due à un gastrinome responsable d'une hypergastrinémie entraînant une hypersécrétion gastrique. [67]

Les indications de prescription des IPP dans notre étude, étaient essentiellement pour la prévention d'ulcère gastroduodéal avec un pourcentage de 97,5%, contre seulement 2,5% pour le traitement d'une hémorragie digestive haute d'origine ulcéreuse.

Les patients à risque pour le développement de lésions gastroduodéales sous AINS sont :

- Les patients de plus de 65 ans.
- Les patients ayant des antécédents d'ulcère.
- Les patients sous antiagrégants plaquettaires, anticoagulants ou corticoïdes.

La prescription des IPP dans notre étude a été globalement justifiée. Il s'agissait de 5 patients dont 3 avaient comme antécédents une pathologie ulcéreuse gastroduodénale (une perforée), et 2 patients avaient plus de 65 ans.

Par ailleurs, on a noté 3 associations AINS + Corticoïdes : 2 patients prenaient les AINS à visée anti-agrégante qui demeure une prescription justifiée. Par contre, un patient les prenait à visée antalgique et anti-inflammatoire.

2) Recommandations de la prescription des IPP :

a) Le reflux gastro-œsophagien : [68] [69]

Le reflux gastro-œsophagien correspond au reflux du contenu gastrique dans l'œsophage. Classiquement, on le diagnostique selon une **triade typique** associant pyrosis et/ou régurgitations avec un syndrome postural (majoration des symptômes en décubitus et en antéflexion). Des symptômes extra-digestifs ou atypiques peuvent également exister : toux, dyspnée, asthmatiforme, enrouement, pharyngites chroniques, otalgies, laryngite postérieure...

Le diagnostic est clinique si symptomatologie typique. L'endoscopie digestive haute n'est pas systématique, elle n'est indiquée qu'en cas de :

- ✓ Symptômes atypiques de RGO
- ✓ Symptômes d'alarme (amaigrissement, dysphagie, hémorragies digestives, anémie).
- ✓ Âge supérieur à 60 ans.

Pour les symptômes typiques, une prescription d'IPP à demi-dose pendant 4 semaines est nécessaire. Après un traitement efficace, une prescription « à la demande » peut être proposée en cas de symptôme épisodique. En cas de rechutes fréquentes et précoces après arrêt du médicament, un traitement d'entretien par IPP à dose minimale efficace est possible. [69]

En cas de manifestations extra-digestives du RGO (symptômes ORL, asthme, toux chronique, douleurs thoraciques d'origine non cardiaque), un IPP n'est pas recommandé. [69]

b) Œsophagite : [69]

Une classification commune des œsophagites par reflux différencie les formes simples des formes compliquées (sténose, endobrachyoesophage, ou ulcère chronique) selon les grades de Savary-Miller :

- Pour les œsophagites non sévères, les recommandations sont identiques à celles du RGO typique, IPP demi-dose durant 4 semaines.
- Les œsophagites sévères : IPP pleine dose pendant 8 semaines et réalisation d'une FOGD de contrôle en fin de traitement. Un traitement d'entretien au long cours à dose minimale efficace est systématiquement proposé.
- En cas de sténose œsophagienne : IPP pleine dose en continu avec si besoin un geste de dilatation.
- En cas d'endobrachyoesophage (EBO) : surveillance rapprochée par FOGD.

Aucun patient n'a été hospitalisé pour la prise en charge d'une œsophagite peptique dans notre enquête.

c) Ulcère gastroduodénale :

Maladie chronique, fréquente, caractérisée par une évolution par poussées récidivantes souvent périodiques. L'ulcère est localisé au niveau du bulbe duodéal dans l'immense majorité des cas. [70]

c.1. Diagnostic positif : [70]

La découverte d'un ulcère gastroduodéal peut être selon 4 circonstances :

- ✓ Syndrome ulcéreux typique : douleur épigastrique, sans irradiation, à type de crampe ou faim douloureuse, calmée par la prise d'aliments ou d'antiacides, rythmée par les repas avec un intervalle libre de 1 à 3 heures.
- ✓ Syndrome douloureux atypique : plus fréquent que la forme dite typique, siège sous costal droit ou gauche, ou strictement postérieur, hyperalgique pseudo-chirurgical ou au contraire fruste réduit à une simple gêne non rythmée par l'alimentation.

- ✓ Asymptomatique : UGD révélé par une endoscopie effectuée pour une autre raison.
- ✓ Complication ulcéreuse inaugurale : hémorragie ou perforation d'emblée, sans signe préalable d'alarme ou sténose révélée par des vomissements postprandiaux.

c.2. Endoscopie digestive haute : [71]

- ✓ Permet de visualiser le tractus digestif haut jusqu'au deuxième duodénum et de réaliser des biopsies.
- ✓ Intérêt diagnostique et thérapeutique.

c.3. Etiologies et prise en charge :

▪ UGD à H.pylori :

L'éradication d'HP réduit la fréquence des récives, le risque de complications et dispense d'un traitement au long cours :

- Dans l'ulcère duodéal non compliqué, l'éradication d'HP est associée à un IPP pendant 10 jours. (Figure 22)
- Pour l'ulcère duodéal compliqué ou l'ulcère gastrique (compliqué ou non), les IPP sont poursuivis à pleine dose pendant 3 à 7 semaines après l'éradication d'HP (annexe 3). Quand l'éradication n'a pas été obtenue, un traitement par IPP à demi-dose est poursuivi. [71] (Figure21,22)

▪ UGD dues aux AINS : [72]

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens agissent en inhibant les cyclo-oxygénases pour lesquelles il existe 2 isoformes : COX-1 et COX-2. Ces enzymes interviennent dans la synthèse des prostaglandines qui vont jouer un rôle protecteur au niveau de la muqueuse gastrique.

Ces deux iso-enzymes n'exercent pas la même fonction exactement : COX-1 joue un rôle majeur dans la synthèse des prostaglandines gastro-protectrices au niveau gastroduodéal alors que COX-2 est importante dans l'inflammation et la douleur. Ainsi, l'inhibition de COX-1 est responsable des effets indésirables des AINS.

La plupart des AINS sont non sélectifs et inhibent à la fois COX-1 et COX-2. Il existe actuellement une classe d'AINS sélectifs sur COX-2 : les COXIBS. Plusieurs études ont montré qu'ils étaient aussi efficaces que les AINS non sélectifs sur la douleur et qu'ils diminuaient le risque d'ulcère gastroduodénal.

- En préventif, un IPP à demi-dose est recommandé chez les patients à risque sous AINS.
- En curatif, les IPP sont prescrits à pleine dose pendant 4 à 8 semaines [71] (Figure 21,22)

L'association d'un IPP avec un AINS ne se fait pas de façon systématique. Les IPP sont administrés uniquement si le sujet à plus de 65 ans ou chez un sujet à risque, pourtant durant notre étude, nous avons constaté que 2 patients prenaient cette association sans aucun facteur de risque.

L'administration des IPP pourrait être évitée dans ces cas. Toutefois, quand on discute avec les médecins du service, la balance bénéfice risque fait basculer le choix incontestablement vers une prescription systématique. La raison avancée, à tort à notre humble avis, est l'absence d'effets secondaires de ces molécules.

- **UGD sans prise d'AINS et non associée à une infection à HP :**

Il est nécessaire de rechercher une cause (cancers, Zollinger-Ellison, Crohn...).

Ainsi il faut penser à Zollinger-Ellison devant : [73]

- ✓ Ulcère duodénal sans prise d'AINS ni infection à HP.
- ✓ Récidive ulcéreuse après éradication HP.
- ✓ Association ulcère bulbaire + œsophagite.
- ✓ Amélioration d'une diarrhée sous IPP.

✓ Ulcère duodéal associé à une hyperparathyroïdie

Il faudra instaurer donc un IPP durant 4 semaines. En cas de complication ou de récurrence, un traitement à dose minimale efficace peut être proposé. [72] (Figure 21)

▪ **Hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse :**

Dans les 24 premières heures l'endoscopie est recommandée. En absence de signes de gravité, un traitement par IPP pleine dose est suffisant par voie orale. En cas de signes de gravité, les IPP sont prescrits à forte dose (8mg/kg/h) en injection intraveineuse (IV) pendant 2 à 3 jours, puis un relais à pleine dose par voie orale est mis en place. [71]

Nous avons pu identifier un cas hospitalisé au service de chirurgie viscérale pour la prise en charge d'une hémorragie digestive haute d'origine ulcéreuse. La prescription des IPP dans ce cas était justifiée et conforme en posologie et en durée.

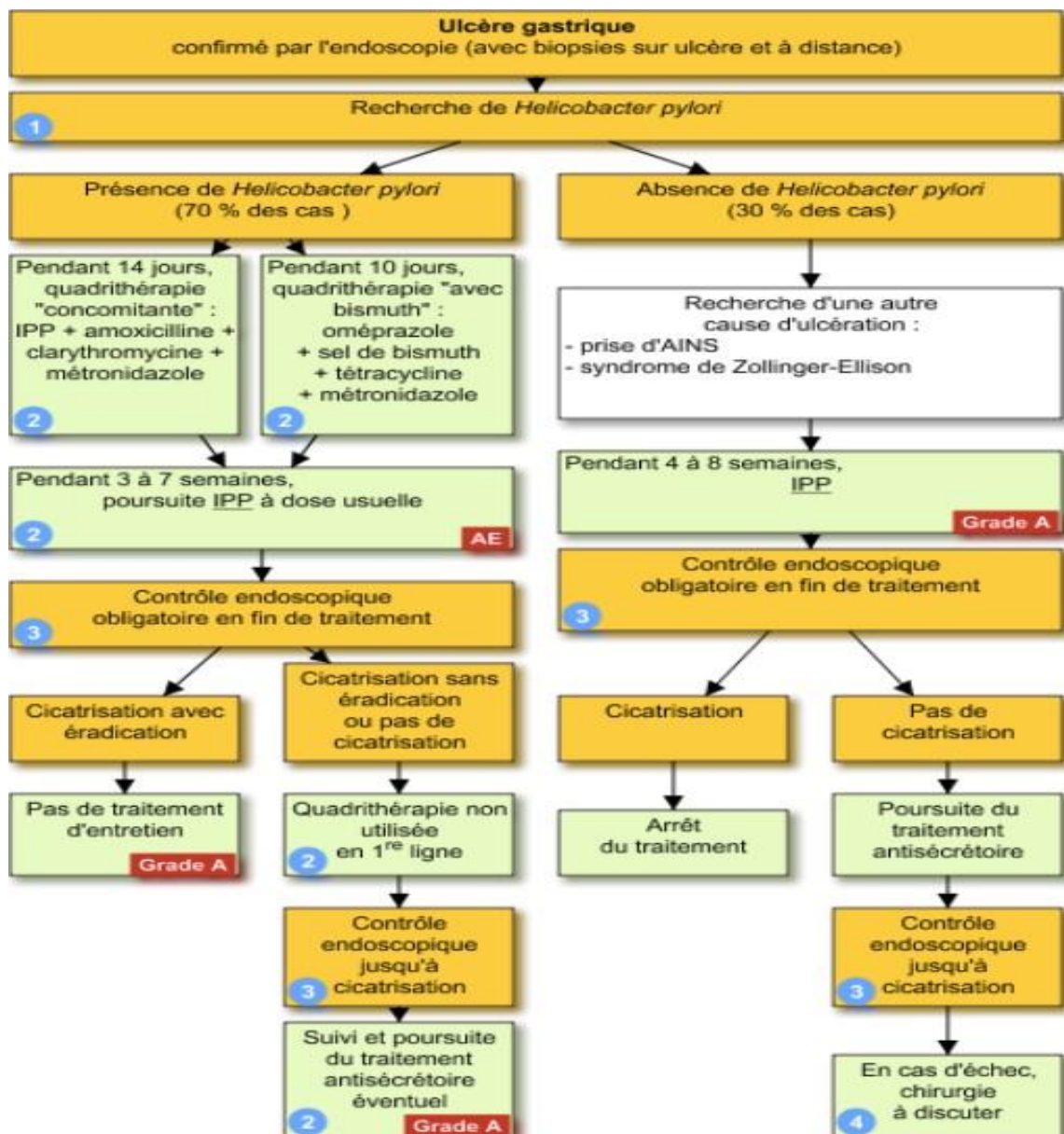


Figure 21 : Arbre décisionnel relatif à la prise en charge de l'ulcère gastrique. [74]

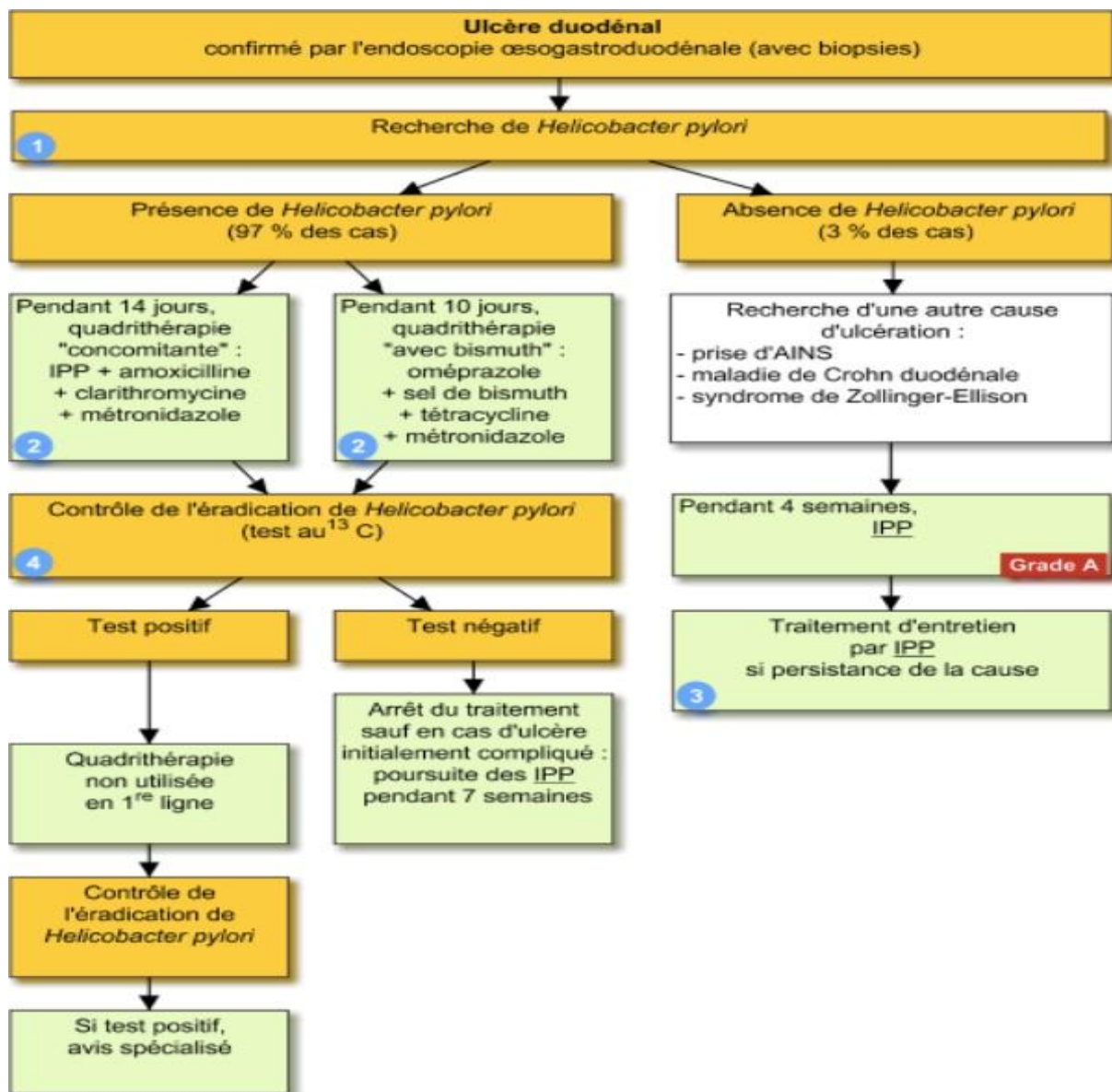


Figure 22 : Arbre décisionnel relatif à la prise en charge de l'ulcère duodénal. [75]

d) Prévention des lésions induites par l'aspirine à faible dose :

L'association aspirine-IPP n'est pas recommandée systématiquement. Elle l'est en cas d'antécédent d'hémorragie digestive sous aspirine, si l'AAP doit être poursuivi. Dans l'association de l'aspirine à un autre traitement (clopidogrel ou anticoagulant), aucune preuve de l'efficacité des IPP dans la prévention des lésions n'a été apportée.

[1]

Dans notre enquête, l'association IPP+Clopidogrel a concerné 3 de nos patients soit 7,5%. Loin de tout jugement et /ou critique injuste, nous estimons que chaque prescription de tout médicament ne doit pas être systématique, mais elle doit répondre au contraire à une évaluation globale et éclairée du bénéfice risque de chaque attitude thérapeutique.

e) Dyspepsie : [76]

Une FOGD est nécessaire chez les patients de plus de 50 ans, si la dyspepsie est associée à des vomissements, une dysphagie, une anémie, un amaigrissement, ou des facteurs de risques. Les IPP n'ont pas d'AMM pour les dyspepsies isolées.

Au cours de notre étude, certains patients recevaient des traitements ayant une toxicité gastro-intestinale, et pouvant entraîner des symptômes digestifs à type de douleurs abdominales ou de dyspepsie. Parmi eux on note certains antibiotiques tel que : la Lévofloxacine, l'Azithromycine [77] [78].

Cette attitude nous semble injustifiée à la lumière des recommandations en vigueur. Cette pratique concerne malheureusement 65% des prescriptions dans notre étude.

**Tableau 13 : Tableau récapitulatif des doses et de la durée de prescription des IPP
selon l'indication. [71]**

Indications	Dosage	Durée du traitement
RGO	Demi-dose ou Pleine dose si insuffisante	4 semaines
Œsophagite par RGO	Pleine dose	4 à 8 semaines
Prévention des récidives d'œsophagite	Demi-dose ou Pleine dose si insuffisante	> 8 semaines
UGD évolutif	Pleine dose	Gastrique : 4 à 8 semaines Duodéal : 2 à 4 semaines
Traitement d'entretien de l'UGD	Demi-dose	> 8 semaines
Eradication d'HP	Double dose	2 semaines
Prévention des lésions induite par les AINS	Pleine dose	Pendant la durée du traitement par les AINS.
Traitement des lésions induites par les AINS	Pleine dose	4 à 8 semaines
Syndrome de Zollinger-Ellison	Pas de limites de dose (dose initiale en fonction de la molécule)	

Bien que le risque ulcérogène des corticoïdes a fait le sujet de diverses études, les recommandations ne justifient l'administration d'un IPP qu'en cas d'association des corticoïdes avec un AINS.

Dans notre étude on a recensé 11 prescriptions de corticoïde seul, en association à un IPP. La prescription des IPP dans ces cas auraient pu être évitée.

IV. COMPARAISON DE L'EFFICACITE ENTRE LES DIFFERENTS

IPP : [59]

Les études comparatives entre les différents IPP disponibles sur le marché prennent comme référence – dans la grande majorité – un traitement par oméprazole 20mg par jour, étant le traitement le plus ancien et de fait, le plus référencé et documenté dans la littérature.

Comme souvent, certaines études mettent en évidence une supériorité d'un IPP par rapport à un autre, puis ces études sont sujettes à controverses. D'autres études viennent les contredire, mettant en doute les choix de sélection des populations étudiées ou encore les procédés mis en œuvre pour mesurer les résultats obtenus.

En 2009 l'HAS a statué lors d'une réévaluation sur l'utilisation des différents IPP chez l'adulte, selon leurs indications. Il en ressort qu'il n'existe aucune différence notable d'efficacité des IPP entre eux a même type de dose (dose pleine ou demi-dose) pour :

- Les ulcères gastriques et duodénaux, avec ou sans infection à H.pylori
- La prévention ou le traitement des lésions digestives hautes induites par les AINS
- Le RGO sans œsophagite à court ou long terme

L'ésoméprazole a été considéré comme étant significativement plus efficace que les autres IPP pour :

- Le traitement du RGO avec œsophagite à 40 mg/j.
- La prévention des récurrences du RGO avec œsophagite à 20 mg/j.

V. LIMITES DE L'ETUDE :


Nous avons rencontré des difficultés et des limites dans la conduite pratique de notre enquête à savoir:

- Difficulté d'accès et l'absence dans certains cas des fiches thérapeutiques au chevet des patients.
- La capacité litière de l'hôpital a été réduite du tiers à cause de la pandémie Covid 19.
- Certains services ne comptaient aucun patient hospitalisé lors de notre passage.
- Le caractère ponctuel de l'enquête empêche un recueil exhaustif de toutes les données en rapport avec le sujet notamment les effets secondaires.


VI. RECOMMANDATIONS:

Suite aux résultats de notre enquête, qui objectivent une prescription non justifiée et/ou inadaptée (exagérée, excessive, omission...) des IPP, nous proposons à la fin de notre étude quelques recommandations sous forme d'une brochure pour limiter et optimiser l'utilisation de cette classe thérapeutique. (Voir en annexes).

d) Traitement de l'ulcère gastrique et duodénal évolutif (H.P) :



e) Prévention des récurrences d'hémorragies digestives ulcéreuses :



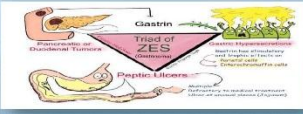
Un traitement par inhibiteurs de pompe à protons (IPP) à haute dose par voie intraveineuse :

Bolus 80MG suivi d'une perfusion continue de 8MG/kg/h pendant 72 h.

Chez :

- Les patients des UGD à haut risque de récurrence (Forrest I et IIa et IIb).
- Ulcère avec caillots adhérents n'ayant pas bénéficié de geste endoscopique.

f) Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison :



5/ NOTER LES PRISES MEDICAMENTEUSES ASSOCIEES :

- Les IPP peuvent interagir avec plusieurs médicaments.
- Certaines interactions peuvent avoir des conséquences graves (association IPP+CLOPIDOGREL+++).

UN BON INTERROGATOIRE A LA RECHERCHE D'UNE PRISE CONCOMITANTE D'AUTRES TRAITEMENTS, PEUT ETRE TRES BENEFIQUE.

6/ RECOMMANDER UN SUIVI POUR LES PATIENTS SOUS IPP :

- Les IPP sont caractérisés par leur bonne tolérance mais comme tout médicament, ils peuvent être responsable de beaucoup d'effets secondaires surtout lors d'une prise au long cours.
- Certains effets indésirables imposent leur arrêt immédiat.
- Un suivi régulier est fortement recommandé surtout en cas d'une prescription au long cours, pour le dépistage des effets secondaires et des complications.

LA REMARQUABLE EFFICACITE ET LA BONNE TOLERANCE DES IPP CHEZ LA GRANDE MAJORITE DES PATIENTS, RENDENT LA MAIN FACILE A LES PRESCRIRE, TOUT EN OUBLIANT QUE CELA EXPOSE LES PATIENTS A PLUSIEURS EFFETS INDESIRABLES AINSI QU'A DES COMPLICATIONS GRAVES.

GUIDE DE PRESCRIPTION DES INHIBITEURS DES POMPES A PROTONS

!IPP

= LES IPP SONT TRES UTILES ET EFFICACES MAIS DOIVENT ETRE MOINS ET MIEUX PRESCRITS =

CETTE BROCHURE EST LE RESULTAT D'UNE ETUDE SUR LA PRESCRIPTION DES IPP CHEZ LES PATIENTS HOSPITALISES AU NIVEAU DE L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL.

Auteur : ABELGHOUCHE Anasse

1/ DEFINITION :

Les IPP sont des molécules antisécrétoires gastriques. Ils réduisent d'une façon prononcée et de longue durée (de 18 à 24 heures) de la production d'acide gastrique, en agissant sur la pompe à protons. Ils se présentent sous forme orale et injectable. Au Maroc, la voie injectable n'est disponible que pour l'oméprazole et l'ésooméprazole.

2/ CONNAITRE LES MOLECULES DISPONIBLES ET LEUR POSOLOGIE :

IPP	Pleine Dose	Double Dose
Oméprazole	20mg	40mg
Esooméprazole	40mg	80mg
Rabéprazole	20mg	40mg
Lansoprazole	30mg	60mg
Pantoprazole	40mg	80mg

3/ PRECISER LA VOIE D'ADMINISTRATION ADEQUATE :

La voie orale est indiquée en première intention.

La voie injectable n'est indiquée qu'en cas de présence d'une contre-indication à la voie orale.

4/ PRECISER L'INDICATION DE PRESCRIPTION DES IPP :

a) Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien :



UNIQUEMENT en cas de symptômes typiques rapprochés (>1/semaine) : Demi-dose pendant 4 semaines.

Le traitement d'entretien par IPP n'est indiqué qu'en cas de récurrences fréquentes et précoces à dose minimale efficace.

PAS D'IPP en cas de symptômes espacés (<1/semaine).

PAS D'IPP en cas de signes extra-digestifs.

TOUT RGO N'EST PAS SYNONYME D'UN TRAITEMENT PAR IPP.

LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN N'EST PAS SYSTEMATIQUE.

b) Traitement de l'oesophagite :



UN TRAITEMENT D'ENTRETIEN AU LONG COURS A DOSE MINIMALE EFFICACE EST SYSTEMATIQUE

Sténose oesophagienne : IPP pleine dose en continu avec si besoin un geste de dilatation.

c) Prévention des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN N'EST PAS SYSTEMATIQUE SI GÉSOPHAGITE NON SEVERE

- Les oesophagites sévères (grades B, C, D) : IPP pleine dose pendant 8 semaines.

- NE SE FAIT PAS DE FAÇON SYSTEMATIQUE.

- UNIQUEMENT CHEZ LES SUJETS A RISQUE.

SUJET A RISQUE :

- LES PATIENTS DE PLUS DE 65 ANS.
- LES PATIENTS AVANT DES ANTECEDENTS D'ULCERE.
- LES PATIENTS SOUS ANTIAGREGANTS PLAQUETAIRES, ANTICOAGULANTS OU CORTICOIDES.

CONCLUSION

Au cours des 25 dernières années, beaucoup de progrès ont été obtenus dans la suppression de la sécrétion acide, un objectif thérapeutique majeur dans le reflux gastro-œsophagien (RGO), la maladie ulcéreuse gastroduodénale, les lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les ulcères de stress. Bien que la physiopathologie de ces affections ne soit pas identique, la sécrétion acide gastrique y joue un rôle fondamental et son inhibition fait partie intégrante de la stratégie thérapeutique. L'impact de cette classe thérapeutique en santé publique est important en raison de la prévalence élevée de ces pathologies digestives hautes. [79]

Ces médicaments sont devenus les médicaments anti sécrétoires de référence, et représentent un progrès majeur dans la prise en charge des patients pour soulager les symptômes et améliorer la qualité de vie.

Cette classe thérapeutique bénéficie généralement d'une bonne tolérance à court terme, mais il semblerait qu'à long terme, elle ait des effets indésirables rares mais parfois très graves, surtout chez la personne âgée [80]. Toutefois, c'est l'une des classes thérapeutiques les plus prescrites, parfois même employée d'une manière inappropriée. Devant un tel enjeu humain et économique, la prescription des IPP doit être réévaluée et limitée aux recommandations de leur prescription.

Dans notre étude, nous avons évalué les pratiques professionnelles des médecins des différents services de l'hôpital militaire concernant cette classe thérapeutique, en étudiant le taux de prescription des IPP et également le degré de conformité de cette dernière par rapport aux différentes recommandations. Pour cela nous avons élaboré une fiche d'exploitation destinée pour chaque patient, permettant de préciser, les conditions de prescription des IPP, les traitements associés (AINS, corticoïdes, ...), ainsi que la survenue des effets indésirables et complications au cours du traitement par IPP.

Enfin, il est vrai que les IPP ont une bonne réputation auprès des médecins et des patients, Mais, il existe un manque de connaissance de leurs effets indésirables surtout à long terme. Ainsi, afin d'éviter ce grand mésusage de ces médicaments, une réévaluation fréquente des prescriptions sera indispensable, associée à une information répétée du patient à travers des campagnes d'informations, pour limiter leur consommation excessive.

RESUMES

Résumé :

Titre : Les inhibiteurs de pompes à protons chez les patients hospitalisés à l'HMMI : PRESCRIPTION ET CONFORMITE ?!

Auteur : ABELGHOUCHE Anasse.

Rapporteur : Pr. KECHNA Hicham.

Mots clés : Inhibiteurs des pompes à protons – Prescription – Recommandations – Contre-indications – Effets indésirables – Conformité.

Introduction :

Depuis la mise sur le marché du premier Inhibiteur de Pompe à Protons en 1989, cette classe médicamenteuse n'a cessé d'être de plus en plus prescrite, parfois en dehors des indications figurant dans leur Autorisation de mise sur le marché. Pourtant, ces médicaments ne sont pas exempts de contre-indications et d'effets indésirables, parfois graves. Ils sont devenus une excellente alternative pour les patients non répondeurs aux anciens traitements anti-sécrétoires, de par leur efficacité sur le traitement des maladies liées à la sécrétion acide.

Méthodes :

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive transversale intéressant tous les services hospitaliers de l'HMMI Meknès. A travers une fiche d'exploitation on a recueilli toutes les données nécessaires en rapport avec la prescription des IPP.

Objectifs :

L'objectif principal de cette étude était de définir le taux de fréquence de cette prescription et de savoir le degré de conformité de cette dernière par rapport aux différentes recommandations des sociétés savantes, en tenant compte du profil de chaque patient (âge, antécédents, ...).

Résultats :

Au cours de notre étude, le taux de prescription des IPP était de 27,2% dont 35% des prescriptions étaient justifiées. Seulement, 36% des prescriptions justifiées étaient conformes en posologie et en durée, alors que, 64% des prescriptions étaient non conformes, à cause d'une posologie ou une durée qui n'étaient pas convenables avec l'indication pour laquelle les IPP ont été prescrits. La prévention de la maladie ulcéreuse d'origine médicamenteuse représentait la première cause de la surprescription des IPP.

Conclusion :

Il est vrai que les IPP ont une bonne réputation auprès des praticiens et des patients, mais il faut réagir quant à leurs surprescriptions. Ce travail souligne l'importance de la formation médicale continue pour une bonne maîtrise de la prescription de cette classe thérapeutique très importante, ainsi qu'une meilleure connaissance de ses effets indésirables.

Abstract :

Title: Proton pump inhibitors in hospitalized patients at HMMI: PRESCRIPTION AND COMPLIANCE ?!

Author: ABELGHOUCHE Anasse.

Reporter : Pr. KECHNA Hicham.

Keywords: Proton pump inhibitors – Prescription – Recommendations – Contraindications – Side effects – Compliance.

Introduction:

Since the first Proton Pump Inhibitor was marketed in 1989, this drug class has continued to be prescribed more and more, sometimes outside of the indications contained in their Marketing Authorization. However, these drugs are not free from contraindications and side effects, sometimes serious. They have become an excellent alternative for patients who did not respond to old anti-secretory treatments, due to their effectiveness in the treatment of diseases linked to acid secretion.

Méthod :

This is a cross-sectional descriptive observational study of interest to all hospital departments of HMMI Meknes. Through an operating sheet, all the necessary data related to the prescription of PPIs was collected.

Objectives :

The main objective of this study was to define the frequency rate of this prescription and to know the degree of compliance of the latter with the various recommendations of learned societies, taking into consideration the profile of each patient (age, history, ...).

Results :

During our study, the prescription rate of PPIs was 27.2% of which 35% of prescriptions were justified. Only 36% of justified prescriptions were compliant in dosage and duration, while 64% of prescriptions were non-compliant, because of a dosage or duration that was not appropriate with the indication for which PPIs were prescribed. Prevention of drug-induced ulcerative disease was the primary cause of the overprescription of PPIs.

Conclusion:

It is true that PPIs have a good reputation among practitioners and patients, but we must react to their over-prescriptions. This work highlights the importance of continuing medical education for a good mastery of the prescription of this very important therapeutic class, as well as a better knowledge of its adverse effects.

ملخص

العنوان: مثبطات مضخة البروتون بالنسبة للمرضى المقيمين في المستشفى العسكري لمدينة مكناس: الوصف والامتثال؟!!

المؤلف: أبلغوش أنس.

المقرر: البروفسور قشنة هشام.

الكلمات الرئيسية: مثبطات مضخة البروتون - وصفة طبية - توصيات الاستعمال - موانع الاستعمال - آثار جانبية - الامتثال.

مقدمة:

منذ ظهور أول مانع لمضخة البروتونات في السوق في عام 1989، أصبحت هذه الفئة من المنتجات الطبية موصوفة بشكل متزايد، وأحيانا خارج نطاق شروط ترخيص التسويق الخاص بها. غير أن هذه العقاقير لا تخلو من التهديدات والآثار الضارة، التي قد تكون خطيرة في بعض الأحيان. وقد أصبحت بديلا ممتازا للمرضى الذين لا يستجيبون للأدوية القديمة، بسبب فعاليتها في علاج الأمراض المتصلة بالإفراز الحمضي.

الطريقة:

من خلال دراسة وصفية مقطعية، مستعرضة تهم جميع أقسام المستشفى العسكري في مدينة مكناس. تم جمع جميع البيانات اللازمة، والمتعلقة بوصف مثبطات مضخة البروتون، وذلك بمساعدة أوراق بيانات مخصصة لكل مريض يأخذ هذا النوع من الأدوية

الهدف:

كان الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تحديد معدل تكرار هذه الوصفة ومعرفة درجة امتثال الأخير للتوصيات المختلفة للمؤسسات العلمية، مع الأخذ في الاعتبار ملف تعريف كل مريض (العمر، التاريخ، ...).

النتائج:

خلال دراستنا، كان معدل الوصفات الطبية لمثبطات مضخة البروتون 27.2٪، منها 35٪ من الوصفات الطبية مبررة. 36٪ فقط من الوصفات الطبية المبررة كانت متوافقة من حيث الجرعة والمدة، بينما كانت 64٪ من الوصفات غير متوافقة، بسبب جرعة أو مدة لم تكن مناسبة للإشارة التي تم وصف مثبطات مضخة البروتون من أجلها. كانت الوقاية من مرض قرحة المعدة، الناجم عن أخذ مختلف الأدوية، السبب الأول للإفراط في وصف مثبطات مضخة البروتون.

الخلاصة:

صحيح أن مثبطات مضخة البروتون تتمتع بسمعة طبية لدى الأطباء والمرضى، ولكن يجب أن نتفاعل مع وصفاتهم الطبية الزائدة. يؤكد هذا العمل على أهمية التكوين الطبي المستمر من أجل التمكن الجيد من الوصفات الطبية لهذه الفئة العلاجية المهمة جدًا، فضلاً عن معرفة أفضل بآثارها الجانبية.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification des œsophagites :

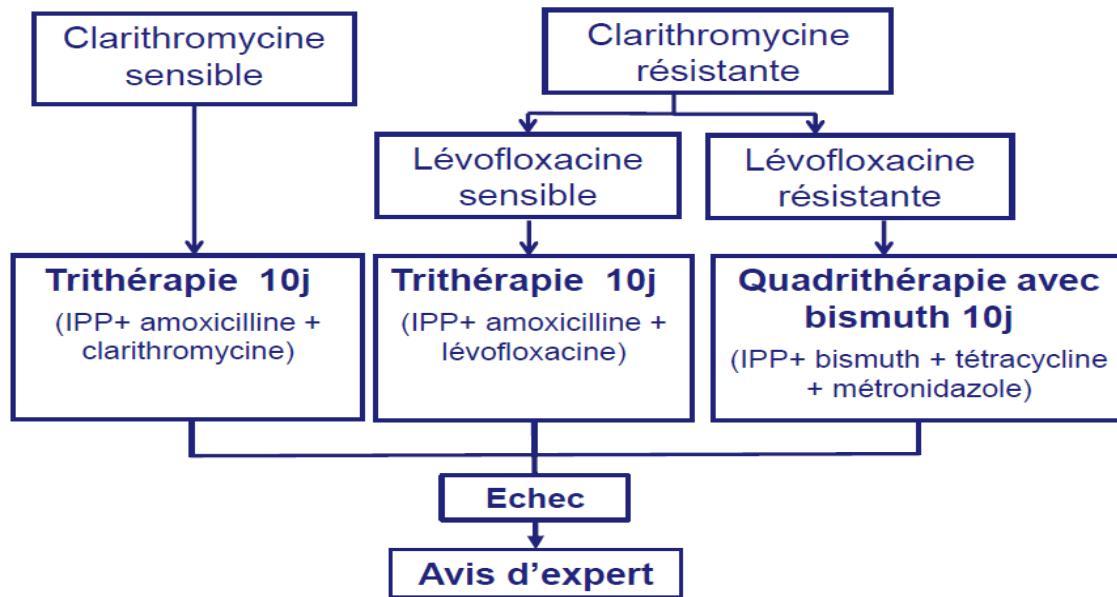
Grade A	Une ou plusieurs pertes de substance, étendue(s) sur moins de 5 mm et limitées à la crête des plis Muqueux
Grade B	Présence d'au moins une perte de substance étendue sur plus de 5 mm mais limitée(s) à la crête des plis muqueux, sans extension entre eux
Grade C	Présence d'au moins une perte de substance, s'étendant dans la surface muqueuse entre deux plis, mais non circonférentielle (<75% de la circonférence)
Grade D	Perte de substance circonférentielle (> 75% de la circonférence)

Annexe 2 : Classification de Forrest :

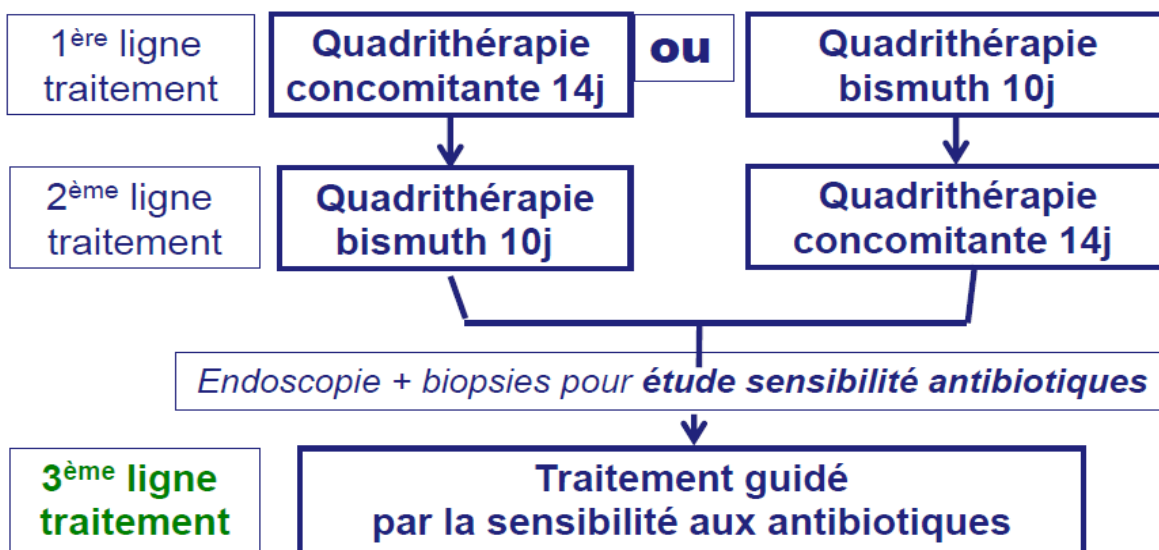
	Description
I a	Hémorragie en jet
I b	Suintement diffus
II a	Vaisseau visible non hémorragique
II b	Caillot adhérent
II c	Taches pigmentées
III	Cratère à fond propre

Annexe 3 : Eradication de l'helicobacter-pylori.

TRT guidé par étude de la sensibilité aux antibiotiques



TRT probabiliste



Quadrithérapie concomitante : IPP + amoxicilline + clarithromycine + métronidazole
 Quadrithérapie avec bismuth : Oméprazole + Pylera® (bismuth + tétracycline + métronidazole)

Annexes 4 : Brochure : Guide de prescription des inhibiteurs des pompes à protons.

GUIDE DE PRESCRIPTION DES INHIBITEURS DES POMPES A PROTONS

!IPP!

LES IPP SONT TRES UTILES ET EFFICACES.
MAIS DOIVENT ETRE MOINS ET MIEUX
PRESCRITS. 2

5/ NOTER LES PRISES MEDICAMENTEUSES ASSOCIEES :

- Les IPP peuvent interagir avec plusieurs médicaments.
- Certaines interactions peuvent avoir des conséquences graves (association IPP+CLOPIDOGREL+++).

UN BON INTERROGATOIRE A LA RECHERCHE D'UNE PRISE CONCOMITANTE D'AUTRES TRAITEMENTS, PEUT ETRE TRES BENEFIQUE.

6/ RECOMMANDER UN SUIVI POUR LES PATIENTS

SOUS IPP :

- Les IPP sont caractérisés par leur bonne tolérance mais comme tout médicament, ils peuvent être responsable de beaucoup d'effets secondaires surtout lors d'une prise au long cours.
- Certains effets indésirables imposent leur arrêt immédiat.
- Un suivi régulier est fortement recommandé surtout en cas d'une prescription au long cours, pour le dépistage des effets secondaires et des complications.

LA REMARQUABLE EFFICACITE ET LA BONNE TOLERANCE DES IPP CHEZ LA GRANDE MAJORITE DES PATIENTS, RENDENT LA MAIN FACILE A LES PRESCRIRE, TOUT EN OUBLIANT QUE CELA EXPOSE LES PATIENTS A PLUSIEURS EFFETS INDESIRABLES AINSI QU'A DES COMPLICATIONS GRAVES.

d) Traitement de l'ulcère gastrique et duodénal évolutif (H.P) :



Ulceres gastriques



Ulceres duodenaux

e) Prévention des récives d'hémorragies digestives ulcéreuses :



Ulceres gastriques

Un traitement par inhibiteurs de pompe à protons (IPP) à haute dose par voie intraveineuse :

Bolus 80MG suivi d'une perfusion continue de 8MG/kg/h pendant 72 h.

Chez :

- Les patients des UGD à haut risque de récidive (Forrest I et IIa et IIb).
- Ulcère avec caillots adhérents n'ayant pas bénéficié de geste endoscopique.

f) Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison:

1

Auteur : ABELGHOUCHE Anasse

6

5

1/ DEFINITION :

Les IPP sont des molécules antisécrétoires gastriques. Ils réduisent d'une façon prononcée et de longue durée (de 18 à 24 heures) de la production d'acide gastrique, en agissant sur la pompe à protons. Ils se présentent sous forme orale et injectable. Au Maroc, la voie injectable n'est disponible que pour l'oméprazole et l'ésooméprazole.

2/ CONNAITRE LES MOLECULES DISPONIBLES ET LEUR POSOLOGIE :

IPP	Pleine Dose	Double Dose
Oméprazole	20mg	40mg
Esoméprazole	40mg	80mg
Rabéprazole	20mg	40mg
Lansoprazole	30mg	60mg
Pantoprazole	40mg	80mg

3/ PRECISER LA VOIE D'ADMINISTRATION

ADEQUATE :

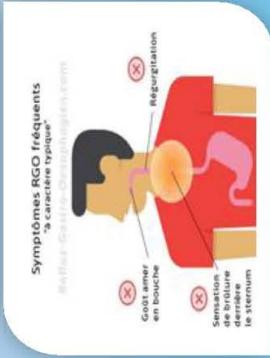
La voie orale est indiquée en première intention.

La voie injectable n'est indiquée qu'en cas de présence d'une contre-indication à la voie orale.

4/ PRECISER L'INDICATION DE PRESCRIPTION DES

IPP :

a) Traitement symptomatique du reflux gastro oesophagien :



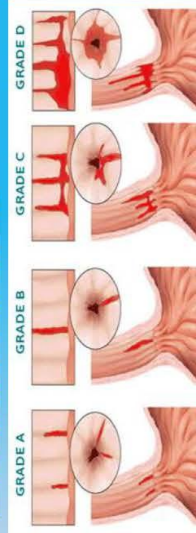
- **UNIQUEMENT** en cas de symptômes typiques rapprochés (>1/semaine) : **Demi-dose pendant 4 semaines.**
- Le **traitement d'entretien** par IPP n'est indiqué qu'en cas de **récidives fréquentes et précoces** à dose minimale efficace.

- **PAS D'IPP** en cas de symptômes espacés (<1/semaine).
- **PAS D'IPP** en cas de signes extra-digestifs.

- **TOUT RGO N'EST PAS SYNONYME D'UN TRAITEMENT PAR IPP.**

- **LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN N'EST PAS SYSTEMATIQUE.**

b) Traitement de l'oesophagite :



- Les oesophagites non sévères (grade A) : **IPP demi-dose pendant 4 semaines.**

2

3

4

LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN N'EST PAS SYSTEMATIQUE SI CESOPHAGITE NON SEVERE

- Les oesophagites sévères (grades B, C, D) : **IPP pleine dose pendant 8 semaines.**

UN TRAITEMENT D'ENTRETIEN AU LONG COURS A DOSE MINIMALE EFFICACE EST SYSTEMATIQUE

- Sténose oesophagienne : **IPP pleine dose en continu avec si besoin un geste de dilatation.**

c) Prévention des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

- NE SE FAIT PAS DE FAÇON SYSTEMATIQUE.

- UNIQUEMENT CHEZ LES SUJETS A RISQUE.

SUJET A RISQUE :

- **LES PATIENTS DE PLUS DE 65 ANS.**
- **LES PATIENTS AYANT DES ANTECEDENTS D'ULCERE.**
- **LES PATIENTS SOUS ANTIAGREGANTS PLAQUETAIRES, ANTICOAGULANTS OU CORTICOÏDES.**

BIBLIOGRAPHIE

1. **ANSM. Recommandations de Bonne pratique** – Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. HAS 2007.
2. **HAS.** Bon usage des médicaments, les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. Juin 2009.
3. **IMS** – Intercontinental Marketing Services. Top 20 Global Therapeutic Classes, 2010. Total Audited Markets. Disponible sur http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top_Line_Data/Top_20_Global_Therapy_Classes.pdf
4. **IMS** – Intercontinental Marketing Services. Top 15 Global Products, 2009. Total Audited Markets. Disponible sur : http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top_Line_Data/Top%2015%20Global%20Products_20
5. **LEPEN C, LEMASSON H, ROUILLIERE–LELIDEC C.** La consommation médicamenteuse dans 5 pays européens : une réévaluation. Etude pour le LEEM. 2007.
6. **GORDON, D., L. R. YOUNG, S. REDDY, C. BERGMAN, AND J. D. YOUNG.** Incidence of Clostridium Difficile Infection in Patients Receiving High–Risk Antibiotics with or without a Proton Pump Inhibitor.” The Journal of Hospital Infection, November 2, 2015. doi: 10.1016/j.jhin.2015.10.009.
7. **ITOT, JENSENRT.** 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 2010;12:448–457.
8. **ANDERSEN BN, JOHANSEN PB, ABRAHAMSEN B.** Proton pump inhibitors and osteoporosis., Curr Opin Rheumatol. 2016 Jul; 28(4):420–5.
9. **WALLMARK.B, SACHS.G, MARDH S, FELLENIUS E.** Inhibition of gastric (H⁺ + K⁺) – ATPase by the substituted benzimidazole, picoprazole. Biochim Biophys Acta. Feb

- 9, 1983, 728, pp. 31–38.
10. **WALLMARK B, BRIVING C, FRYKLUND J, MUNSON K, JACKSON R, MANDLEIN J, RABON E, SACHS G.** Inhibition of gastric H⁺, K⁺–ATPase and acid secretion by SCH 28080, a substituted Pyridyl(1,2alpha) imidazole. *The Journal of Biological Chemistry*. Feb 1987, Vol. 262, 5, pp. 2077–2084.
11. **ZHANG ML, SUGAWA H, MORI T.** Inhibition of thyrocyte iodide uptake by H⁺K⁺ ATPase inhibitor, timoprazole. *Endocr J*. Aug 1995, 42, pp. 489–496.
12. **DE KORWIN J–D, DUCROTTE P, VALLOT T.** Les nouveaux inhibiteurs de la pompe à protons, un progrès dans la prise en charge des maladies acido–peptiques ? *Presse Médicale*. 1 juin 2004 ; 33 (11) : 746-54.
13. **SAUVAGET L, ROLLAND L, DABADIE S, DESBLACHES J, BERNARD N, VANDENHENDE MA, ET AL.** Rapport sur l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons : les recommandations françaises sont-elles respectées ? *Rev Med Interne* 2015;36:6517.
14. **ROMAIN VAN OVERLOOP.** Etude de la consommation chronique des IPP en EHPAD : indication documentées et médication associés pour pour 134 resident. « Thèse 2015 »;
15. **MELANIE DIPANDA LAURELINE PIORO MAXIME BUTTARD, PHILIPPE D'ATHIS SANAA ASGASSOU SOPHIE PUTOT MARTHA DE"IDDA, CAROLINE LABORDE ALAIN PUTOT PATRICK MANCKOUNDIA.** Evaluation de la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons chez les personnes âgées de 75 ans et plus dans un service de gériatrie.
16. VIDAL – MEDICAMENTS CONTRE LES TROUBLES DE L'ACIDITE : CLASSIFICATION Anatomique, Thérapeutique et Chimique [www.vidal.fr. 2020].
17. **N. MARCOZ C. GRANDJEAN, C. CHALLET N. SCHAAD :** ADMINISTRATION D'INHIBITEURS DE LA POMPE à PROTONS PAR VOIE ORALE ET ENTERALE (SONDE).
18. **JC, SOULE.** Physiologie de la sécrétion acide gastrique. Hepatoweb.

19. **G, DOLISI**. BioTop. [Online] <http://www.bio-top.net>
20. **VINCENT UMBRICH**. La déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons à l'officine HAL Id: dumas-03043129.
21. **CHAUZIT E**. Cibles thérapeutiques.docplayer.fr. Disponible sur: http://docplayer.fr/docs-images/44/23201869/images/page_15.jpg
22. Collège nationale de pharmacologie médicale. Inhibiteurs de la pompe à proton.
23. **SEBASTIEN FAURE**. Inhibiteurs de pompes à protons : ACTUALITES pharmaceutiques n° 516 MAI 2012.
24. **P. MALFERTHEINER, A. KANDULSKI, M. VENERITO**. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. Nature Reviews Gastroenterology&Hepatology. 2017.
25. Vidal 2015. Le Dictionnaire. Issy-les-Moulineaux, France. 91ème édition 2015.
26. *Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament*. Banque de données sur tous les médicaments disponibles en France. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php.
27. **HEINZ LULLMANN, KLAUS MOHR, ALBRECHT ZIEGLER, HEINZ LULLMMAN KLAUS MOHR**. Atlas de poche de pharmacologie. 2002e éd. 2001;
28. **VALLOT T., MATHIEU N**. Action des inhibiteurs de la pompe à protons sur la sécrétion gastrique acide : mécanisme, effets des traitements au long cours. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-023-D-10,2007.
29. **M. AITLHADJ**. La prescription des inhibiteurs de la pompe à proton dans la région de Marrakech entre bases scientifiques et pratiques quotidiennes. « *Thèse,2020-marrakesh* »
30. *Vidal*, Le dictionnaire. Mopral, rubrique effets indésirables. 2011; p1436.
31. **FOSSMARK R, JOHNSEN G, JOHANESSEN E, WALDUM HL**. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. Alimentary pharmacology and therapeutics. 2005, 21, pp. 149-154.

32. **MACAIGNE G.** Effets secondaires des IPP au long cours. *POST'U.* 2018;177-88
33. **GILLENDE, WIRZAA, ARDILLJE, MCCOLLKE.** Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology* 1999;116:239-47.[Medline]
34. **GILLENDE, WIRZAA, MCCOLLKE.** *Helicobacter pylori* eradication releases prolonged increased acid secretion following omeprazole treatment. *Gastroenterology* 2004;126:980-8.[Medline]
35. **REIMERC, SØNDERGAARDB, HILSTEDL, BYTZERP.** Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009;137:80-7.[Medline]
36. **LØDRUPAB REIMERC, BYTZERP.** Systematic review : Symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:515-22. [Medline]
37. **REINBERG O.** Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : peut-être pas si inoffensifs que cela. *Rev Médicale Suisse.* 2015;11(485):1665-71.
38. **ROUGHEAD EE, CHAN EW, CHOI NK, GRIFFITHS J, JIN XM, LEE J, ET AL.** Proton pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection: a multi-country study using sequence symmetry analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:1589-95.
39. **KWOK CS, ARTHUR AK, ANIBUEZE CI, SINGH S, CAVALLAZZI R, LOKE YK.** Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1011-9.
40. **JANARTHANAN S, DITAH I, ADLER DG, EHRINPREIS MN.** *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1001-10.
41. **TLEYJEH IM, ABDULHAK AB, ABDULHAK AAB, RIAZ M, GARBATI MA, AL-TANNIR M, ET AL.** The association between histamine 2 receptor antagonist use and

- Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. PloSOne 2013;8: e56498
42. **LEONARD J, MARSHALL J AND MOAYYEDI P.** Systematic Review of the Risk of Enteric Infection in Patients Taking Acid Suppression. Am J Gastroenterol, 2007; 102(9), p.2047–2056.
43. **DESBUISSONS G, ET AL.** Inhibiteurs de la pompe à protons et rein. Néphrolther (2017), <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.06.005>
44. **LAHEIJ R.** Risk of Community-Acquired Pneumonia and Use of Gastric Acid-Suppressive Drugs. JAMA, 2004; 292(16), p.1955.
45. **YANG YX, LEWIS JD, EPSTEIN S, METZ DC.** Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006;296:2947–53.
46. **ZHOU B, HUANG Y, LI H, SUN W, LIU J.** Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. Osteoporos Int 2016;27:339–47.
47. **LENIHAN CR, NAIR SS, VANGALA C, RAMANATHAN V, MONTEZ-RATH ME, WINKELMAYER WC.** Proton pump inhibitor use and risk of hip fracture in kidney transplant recipients. Am J Kidney Dis 2017;69:595–601.
48. **YANG Y-X, METZ DC.** Safety of proton pump inhibitor exposure. Gastroenterology. Août 2010;139(4):1115–27.
49. **SHARMA V, BRANNON M, AND CARLOSS E.** Effect of Omeprazole on Oral Iron Replacement in Patients with Iron Deficiency Anemia. South Med J, 2004; 97(9), p.887–889
50. Le Guide Prescrire. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses, comprendre et décider. 2013; 33 (362), p192. (hyponatremie).
51. **SIERRAF, SUAREZM, REYM, VELAMF.** Systematic review : Proton pump inhibitor associated acute interstitial nephritis. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:545[Medline]

52. **REINBERG O.** Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : peut-être pas si inoffensifs que cela. *Rev Médicale Suisse.* 2015;11(485):1665–71
53. **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* 2009;301:937–44.
54. **SHAH NH, LE PENDU P, BAUER–MEHREN A, GHEBREMARIAM YT, IYER SV, MARCUS J, ET AL.** Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PloS One* 2015;10: e0124653.
55. **GOMM W, VON HOLT K, THOME F, BROICH K, MAIER W, FINK A, ET AL.** Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol* 2016;73:410–6.
56. **ANSM.** Répertoire des spécialités pharmaceutiques. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [Online] 2014. <http://www.ansm.sante.fr>.
57. **MICHAEL F. VAEZI, YU-XIAO YANG, AND COLIN W. HOWDEN.** Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. 2017;
58. **SPAGGIARI S.** Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Pharmacie des hôpitaux de l'Est Lémanique; 2017.
59. **CATTIAUX A.** Les inhibiteurs de pompe à protons : Avancées médicales et chirurgicales. « Thèse–Université de Lille »
60. **SERBIN MA, GUZAUSKAS GF, VEENSTRA DL.** Clopidogrel–Proton Pump Inhibitor Drug– Drug Interaction and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among PCI–Treated ACS Patients: A Meta–analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* août 2016;22(8):939–47.
61. **HU W, TONG J, KUANG X, CHEN W, LIU Z.** Influence of Proton Pump Inhibitors on Clinical Outcomes in Coronary Heart Disease Patients Receiving Aspirin and Clopidogrel: A Meta–Analysis. *Med Baltim.* janv 2018;97(3).
62. **BUNDHUN PK, TEELUCK AR, BHURTU A, HUANG W–Q.** Is the Concomitant Use of

- Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Still Associated With Increased Adverse Cardiovascular Outcomes Following Coronary Angioplasty?: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recently Published Studies (2012 – 2016). *BMC Cardiovasc Disord.* janv 2017;17(1).
63. *ANSM*. GT 04 – IAM – N° 2018-002 Séance du lundi 24 septembre 2018.
64. *EVARD J, FARNIER E, CARCEL C, LACHENAL F, VIAL T*. Inhibiteurs de pompe à proton et méthotrexate haute dose: à propos de deux cas. *Thérapie.* déc 2015;70(6):527-35
65. *NARUMI K, SATO Y, KOBAYASHI M, FURUGEN A, KASASHI K*. Effects of Proton Pump Inhibitors and Famotidine on Elimination of Plasma Methotrexate: Evaluation of Drug-Drug Interactions Mediated by Organic Anion Transporter 3. *Biopharm Drug Dispos.* déc 2017;38(9):501-8.
66. *SUZUKI K, DOKI K, HOMMA M, TAMAKI H, HORI S*. Co-administration of Proton Pump Inhibitors Delays Elimination of Plasma Methotrexate in High-Dose Methotrexate Therapy. *Br J Clin Pharmacol.* janv 2009;67(1):44-9.
67. *JENSEN R*. Syndrome de Zollinger-Ellison [Internet]. orpha.net. Disponible sur:https://www.orpha.net/consor/cgibin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=913
68. *QUIGNARD J-F*. UE Système digestif; Physiopathologie de l'appareil digestif. Université de Bordeaux; 2018.
69. *CUBILIE ATHINA*. Caractéristiques de la prescription des inhibiteurs de la pompe a protons chez les sujets > 65 ans : enquête a l'officine. « Thèse 2016-Université Toulouse III-Paul Sabatier ».
70. CDU-HGE : Abrégé d'hépto-gastro-entérologie – Editions *ELSEVIER-MASSON* : octobre2012.
71. *HAS : COMMISSION DE LA TRANSPARENCE* ; médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation 2009.
72. CDU-HGE. Histologie digestive. In: Les fondamentaux de la pathologie digestive.

ELSEVIER–MASSON. 2014

73. **THOMAS APARICIO** : Syndrome de Zollinger Ellison (SZE)
http://hepatoweb.com/DES/exposes/DES04_2006_VALLOT/SZE.pdf
74. Prise en charge de l'ulcère GASTRIQUE.evidal.vidal.fr. 2020. Disponible sur:https://evidal.vidal.fr/recos/details/1498/ulcere_gastroduodenal/prise_en_c_harge
75. Prise en charge de l'ulcère DUODENAL.evidal.vidal.fr. 2020. Disponible sur:https://evidal.vidal.fr/recos/details/1498/ulcere_gastroduodenal/prise_en_c_harge
76. **TALLEY NJ, VAKIL N.** Guidelines for the management of dyspepsia. Am J Gastroenterol 100:2324–2337. 2005;
77. Base de données publiques des médicaments. Levofloxacin; 2019, <http://basedonneespublique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69602023&typedoc=R>.
78. Base de données publiques des médicaments. Azithromycine; 2018, <http://baseDONNEESPUBLIQUE.MEDICAMENTS.GOUV.FR/AFFICHAGEDOC.PHP?SPECID=62514713&typedoc=R>.
79. **J.-D. DE KORWIN, P. DUCROTTE, T. VALLOT** Presse Med 2004 ; 33 : 746–54 © 2004, Masson, Paris : Les nouveaux inhibiteurs de la pompe à protons, un progrès dans la prise en charge des maladies acido-peptiques?
80. **SARAH LAFAYE DE MICHEAUX** : Inhibiteurs de la pompe à proton chez les sujets âgés, évaluation des pratiques professionnelles en médecine générale. « Thèse 2014–Université Grenoble Alpes ».



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+0524401+ | +015115+ 8 +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21 / 323

سنة 2021

مثبطات مضخة البروتون بالنسبة للمرضى المقيمين في المستشفى العسكري لمدينة مكناس
:الوصف والامثال!؟

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/12/28

من طرف

السيد أنس أبلغوش

المزاد في 1997/07/16 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

مثبطات مضخة البروتون - وصفة طبية - توصيات الاستعمال - موانع الاستعمال - آثار جانبية - الإمتثال

اللجنة

الرئيس السيدة سميرة رابحي

أستاذة في علم الطب الداخلي

المشرف السيد قشنى هشام

أستاذ مبرز في التخدير و الإنعاش

..... السيد عبد الحليم الابراهيمى

أستاذ في علم الجروح والتجبير

..... السيد علي زينبي

أستاذ مبرز في الطب الداخلي

..... السيد هشام الضو

أستاذ مبرز في علم الدم السريري

الأعضاء