

ANNEE 2010

# MEMOIRE

Pour le

DES en MEDECINE GENERALE  
(Diplôme d'Etat)

Par

Melle TRUCHOT Christelle

Née le 11 Décembre 1981

Présenté et soutenu publiquement le 13 octobre 2010

## LA PRESCRIPTION DES IPP PAR LES MEDECINS GENERALISTES

Tuteur de Mémoire : Dr BEZANSON Christophe

Jury de Mémoire : Dr NEMORIN Mickaël  
Pr KRIVITSKY Alain

# SOMMAIRE

1.	INTRODUCTION	4
2.	LES ANTISECRETOIRES	5
2.A	Rappel de Physiologie	5
2.B	Les antisécrétoires	6
	2.B.1 Les antiH2	6
	2.B.2 Les antiacides	6
	2.B.3 Les topiques antiulcéreux	7
	2.B.4 Les analogues de la prostaglandine	7
	2.B.5 Les inhibiteurs de la pompe à protons	7
3.	RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE DE PRESCRIPTION DES IPP	12
3.A	RGO avec ou sans œsophagite	13
3.B	Ulcère gastro-duodéal	14
3.C	Hémorragie digestive haute	16
3.D	Prévention des ulcères de stress en réanimation	16
3.E	Syndrome de Zollinger Ellison	16
4.	CHIFFRES SUR LES PRESCRIPTIONS D'IPP	18
4.A	Chiffres concernant les molécules	18
4.B	Qui sont les prescripteurs ?	19
4.C	Evolution des prescriptions	20
4.D	Coût d'un traitement par IPP	22
4.E	Modalités de remboursements	23

5.	DISCUSSION	24
6.	CONCLUSION	28
7.	BIBLIOGRAPHIE	29
8.	ANNEXES	31

## 1. INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) constituent une classe thérapeutique efficace, largement utilisée en ville et à l'hôpital.

Les propriétés pharmacologiques des IPP ainsi que leur bonne tolérance clinique ont permis un développement considérable de ces molécules qui ont sur une dizaine d'années remplacé les autres antisécrétoires en traitement, tant préventif que curatif des affections œsophagiennes et gastroduodénales.

En effet, chez l'adulte, les IPP sont indiqués dans le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO, dans la prévention et le traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque, ainsi que dans le traitement des ulcères gastroduodénaux et dans le traitement du syndrome de Zollinger Ellison.

Arrivées sur le marché en 1987, il existe actuellement 5 molécules disponibles en France. Trois sont disponibles en génériques : oméprazole, lansoprazole, pantoprazole et deux sont encore protégées par un brevet : esoméprazole et rabréprazole.

Les chiffres de prescriptions ne cessent d'augmenter et représentent une dépense colossale pour le système de soins français et deviennent un enjeu économique et un sujet de réforme majeur. En effet les IPP sont la 3<sup>ème</sup> classe de médicaments la plus coûteuse pour l'assurance maladie après les médicaments de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque. Les prescriptions d'IPP représentaient 16 millions de prescriptions annuelles sur 2008, soit 58 millions de boîtes vendues selon les chiffres de l'assurance maladie.

Les médecins généralistes libéraux sont au centre de ces discussions car ce sont les premiers prescripteurs d'IPP, environ 90% des prescriptions.

Dans ce travail nous faisons un point sur les recommandations actuelles de prescription des IPP, et le coût de ces prescriptions. Puis nous discuterons et essaierons de comprendre pourquoi y a-t-il une telle incohérence entre les recommandations de l'Afssaps qui s'appuient sur l'HAS et les pratiques de prescriptions des médecins généralistes libéraux. Nous nous demanderons si le médecin généraliste est réellement libre de ses prescriptions d'IPP et en a-t-il les moyens.

## 2. LES ANTISECRETOIRES

### 2.A Rappel de physiologie

L'estomac secrète jusqu'à 3 litres de suc gastrique par jour. Les principaux constituants du suc gastrique sont : de l'acide chlorhydrique, du pepsinogène, de la mucine, du facteur intrinsèque et de la gastroferrine.

La sécrétion du suc gastrique s'effectue dans les glandes tubulaires ou dans les plis de la muqueuse gastrique. Au cours d'un repas sa sécrétion peut être multipliée par 12. Pendant le repas le pH est de 4 à 6 car les aliments ont un rôle de tampon. A jeun le pH est compris entre 1 et 2.

La sécrétion d'acide chlorhydrique se fait sous l'action de l'Anhydrase carbonique et d'une pompe entraînée par l'ATP ; la pompe H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase.

Les ions H<sup>+</sup> sont échangés contre des ions K<sup>+</sup>. La concentration en ions H<sup>+</sup> augmente alors fortement dans la lumière gastrique. Le K<sup>+</sup> retourne par la suite par un mécanisme passif dans la lumière.

Les ions chlore entrent également par un phénomène passif dans la lumière. Le chlore entre dans la lumière par un phénomène passif en échange d'un ion HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

Pour chaque ion H<sup>+</sup> secrété un ion HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> est échangé.

L'ensemble de ces phénomènes aboutit à la synthèse d'acide chlorhydrique.

Des ions HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> sont activement secrétés par la muqueuse afin d'assurer une autoprotection en tamponnant les ions H<sup>+</sup> du suc gastrique [1]

Des médicaments favorisent la sécrétion des ions H<sup>+</sup> en inhibant la synthèse des ions HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> comme les anti inflammatoires. D'autres au contraire inhibent leur sécrétion comme les prostaglandines E2.

La muqueuse gastrique peut être fragilisée en cas de sécrétion accrue d'acide chlorhydrique.

Une lésion de la muqueuse peut être accentuée par une infection à helicobacter pylori.

Plusieurs thérapeutiques existent afin de traité les pathologies gastriques secondaires à un déséquilibre dans la sécrétion de suc gastrique.

Les mécanismes sont multiples :

- diminution de la sécrétion d'acide chlorhydrique.
- diminution de l'action de l'acide gastrique sur la muqueuse.

## 2.B Les antisécrétoires

### 2.B.1 Les antiH2

Grossman en 1977 a été le premier à affirmer un concept fondamental dans le traitement de la maladie ulcéreuse : «pas d'acide, pas d'ulcère» et à introduire les antiH2. Par leur action antisécrétoire, les antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine ont été les premières molécules réellement efficaces dans le traitement des pathologies ulcéreuses et/ou érosives gastriques, mais aussi pour protéger l'estomac lors de la prise de certains médicaments agressifs pour la muqueuse de l'estomac.

L'ingestion d'aliments conduit à une augmentation de la sécrétion de suc gastrique par stimulation des récepteurs de l'histamine. Les récepteurs de l'histamine des cellules pariétales gastriques sont de type H2. La stimulation des récepteurs H2 est liée à la libération d'acétylcholine par stimulation du nerf vague.

Il existe actuellement quatre antiH2 disponibles :

- Ranitidine (Azantac®, Raniplex® ...)
- Famotidine (Pepdine®, Pepcidac®)
- Nizatidine (Nizaxid®)
- Cimétidine (Tagamet®...)

Il a été démontré qu'il existait une tolérance pharmacologique et une diminution de l'efficacité au bout de quelques jours de traitement [2]. Par ailleurs un effet rebond de l'acidité gastrique à l'arrêt du traitement à été observé [2].

### 2.B.2 Les antiacides

Ces produits vont neutraliser l'acidité gastrique en se liant aux ions H<sup>+</sup>. On parle aussi de « contre-ions ». Ce sont des antiacides de contact, diminuant le degré d'acidité de la sécrétion gastrique par leur pouvoir tampon et par neutralisation de l'acide chlorhydrique. Ils sont dépourvus d'effet alcalinisant systémique.

L'effet des antiacides de ces produits est bref (30 à 60 minutes).

A l'arrêt du traitement il peut exister une augmentation de la sécrétion d'acide gastrique par effet rebond lié à une augmentation de la production de gastrine.

Plusieurs antiacides existent :

- Bicarbonate de sodium
- Hydroxyde d'aluminium et de magnésium (Gelox®, Maalox®...)
- Phosphate d'aluminium (Phosphalugel®)

### *2.B.3 Les topiques antiulcéreux*

Le sucralfate ou le saccharose sulfate basique d'aluminium anhydre (Kéal®, Ulcar®) contient de nombreux groupements d'hydroxyde d'aluminium. Après leur administration orale, les molécules de sucralfate s'imbibent de suc gastrique acide formant une substance visqueuse et adhésive comme un emplâtre. Celui-ci adhère sélectivement par une liaison électromagnétique sur les protéines constituant l'exsudat du cratère et les berges du revêtement de la muqueuse intestinale altérée, ce qui favorise sa cicatrisation.

Le sucralfate est dépourvu d'activité antisécrétoire ou antiacide.

### *2.B.4 Les analogues de la prostaglandine*

Le misotoprolol (Cytotec®) est un analogue semi-synthétique des prostaglandines. Ils vont stimuler la production de mucus par les cellules épithéliales mais aussi inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales.

### *2.B.5 Les inhibiteurs de la pompe à protons*

Les IPP vont agir en inhibant la sécrétion d'acide chlorhydrique. Les IPP sont des bases faibles qui forment en fait des précurseurs de médicament. Après administration orale sous forme gastrorésistante, leur

absorption se fait au niveau de l'intestin grêle et est totale entre 3 à 6 heures. Ils parviennent, via la circulation sanguine jusqu'aux cellules pariétales gastriques et se transforment alors au contact du milieu acide en forme active qui entraîne une inhibition de la pompe H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase par une liaison covalente irréversible et spécifique.

La reprise de la sécrétion d'acide nécessite le recrutement d'enzymes inactifs puis la synthèse de nouvelles pompes. La demi-vie plasmatique est courte de 1 à 2 heures. Les IPP doivent être administrés avant le premier repas de la journée pour avoir un effet maximal. L'absorption concomitante d'aliment ne modifie pas leur efficacité.

Leur biodisponibilité augmente après l'administration répétitive de doses quotidiennes uniques. L'effet antisécrétoire augmente lors des premiers jours de prise et atteint son plateau entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour. Il n'existe pas de phénomène de tolérance lors d'un traitement prolongé.

Cependant, il a été observé de réelles dépendances pharmacologiques au traitement prolongé par IPP, en raison de l'hypergastrinémie secondaire à l'hypochlorhydrie chronique sous traitement. Les tentatives d'arrêt des IPP pourraient donc générer un rebond d'hyperacidité expliquant en partie la recrudescence de la symptomatologie [3].

Les IPP sont des médicaments sûrs et bien tolérés qui n'ont que de rares effets indésirables tels que des nausées, des douleurs abdominales, des diarrhées ou des maux de tête. A côté de ces effets indésirables mineurs, d'autres problèmes peuvent toutefois survenir lors de la prise d'IPP, du fait de l'augmentation de l'acidité gastrique. En effet, l'acidité gastrique est un moyen de défense contre les bactéries, or celui-ci est réduit lors de la prise d'IPP. Lorsque le pH gastrique augmente, la croissance microbologique au niveau de l'estomac est alors favorisée et la colonisation trachéo-bronchiale est plus importante, ce qui pourrait augmenter le risque de pneumonies nosocomiales. Cependant il faut rester prudent car des données sont contradictoires. Outre le risque de pneumonies, la prise d'IPP peut augmenter l'incidence de diarrhées associées à *Clostridium difficile*, ainsi qu'un risque accru de fractures du col fémoral [4, 5, 6, 7, 8].

Les IPP sont métabolisés par les cytochromes P450 (CYP) hépatiques. Des interactions médicamenteuses peuvent avoir lieu entre les IPP et d'autres médicaments éliminés par cette même voie. Les IPP provoquent aussi des interactions médicamenteuses du fait qu'ils inhibent différents CYP, particulièrement le 2C19.

L'oméprazole est l'IPP ayant le potentiel d'interactions le plus élevé. Des interactions ont été notées entre ce principe actif et la phénytoïne, la warfarine, la quinidine, la cyclosporine, le diazépam, l'amoxicilline ou encore la clarithromycine. Tout comme l'oméprazole, l'esoméprazole inhibe le CYP 2C19 mais aucune interaction médicamenteuse significative n'a été démontrée entre cet IPP et la warfarine, la phénytoïne, la quinidine, la clarithromycine ou l'amoxicilline. Une interaction est par contre notée entre l'esoméprazole et le diazépam qui voit son métabolisme diminuer de 45% lorsque la prise est concomitante. Le pantoprazole est un IPP qui a une affinité plus faible pour les CYP, ce qui signifie que son potentiel d'interactions médicamenteuses est plus faible.

Il existe actuellement une controverse sur la co-prescription du Clopidogrel et IPP. Le clopidogrel (Plavix®) est un antiplaquettaire utilisé comme alternative à l'aspirine ou en association avec celle-ci pour la prévention d'évènements thrombotiques. Un IPP est souvent prescrit lorsque le Plavix® est administré. Le problème de cette association est que la prise d'IPP pourrait diminuer l'activité du clopidogrel et ainsi provoquer des effets secondaires cardio-vasculaires importants. Cette interaction s'explique par le fait que le clopidogrel est une prodrogue qui est bio-activée par plusieurs CYP dont le CYP 2C19, lui-même inhibé par les IPP. De nombreuses preuves ont été établies pour dire qu'une inhibition compétitive existe mais le réel impact néfaste de l'association IPP-clopidogrel est encore controversé. En attendant l'Afssaps recommande d'éviter la co-prescription IPP- Clopidogrel [9].

Selon les recommandations de l'Afssaps les données actuelles suggèrent qu'il n'existe pas de risque fœtal lié à l'exposition aux IPP.

Les IPP sont arrivés sur le marché des antisécrétoires en 1987 et ont rapidement détrôné les prescriptions d'anti-H2.

Il existe actuellement 5 molécules disponibles sur le marché. Il n'a pas été démontré de différence d'efficacité clinique entre les différents IPP disponibles sur le marché.

- Esoméprazole
- Lansoprazole
- Oméprazole
- Pantoprazole
- Rabréprazole

Il y a 3 molécules disponibles sous forme générique ( lansoprazole, pantoprazole et oméprazole ).

	Nom commercial et laboratoire	Date AMM
Esoméprazole	Inexium® (Astra Zeneca)	2000
Lansoprazole	Lanzor® (Aventis) Ogast® (Takeda) Ogastoro® Génériques	1997 1996
Oméprazole	Mopral® (Astra Zeneca) Zoltum® (Aventis) Génériques	1993 1991
Pantoprazole	Inipomp® (Sanofi) Eupanthol® (Altana) Pantozol Control (Nycomed) Génériques	1995 1995 2009
Rabréprazole	Pariet® (JANSSEN-CILAG)	1998

En fonction des indications, les IPP pourront être prescrits à pleine dose ou à demi-dose.

	Pleine dose	Demi dose
Esoméprazole	40mg/jour	20mg/jour
Lansoprazole	30mg/jour	15mg/jour
Oméprazole	20mg/jour	10mg/jour
Pantoprazole	40mg/jour	20mg/jour
Rabréprazole	20mg/jour	10mg/jour

Il existe 3 IPP disponibles en administration intraveineuse lorsque la voie per os est impossible :

- Oméprazole (40mg)
- Esoméprazole (40mg)
- Pantoprazole (40mg).

### 3. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE DE PRESCRIPTION DES IPP

Chez l'adulte, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont indiqués dans le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO, dans la prévention et le traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque ainsi que dans l'éradication d'*Helicobacter pylori*, le traitement des ulcères gastroduodénaux et dans le traitement du syndrome de Zollinger Ellison.

Selon les recommandations de la Haute Autorité de santé et de l'Afssaps, il existe 2 situations où la mise sous IPP est justifiée et ce sans examen complémentaire préalable :

- le RGO typique au moins hebdomadaire chez le patient de moins de 60 ans.
- la prévention des lésions gastriques induites par le prise d'AINS chez les patient de plus de 65 ans ou ayant des facteurs de risques.

Pour toutes les autres indications le recours aux examens complémentaires avant l'instauration d'un traitement par IPP doit être systématique.

Nous reprendrons dans cette partie les recommandations de l'HAS et de l'Afssaps [10, 11] et donnerons les grades scientifiques des recommandations :

- Grade A : niveau de preuves scientifiques établi
- Grade B : présomptions scientifiques
- Grade C : faible niveau de preuves scientifiques
- Accord professionnel

### 3.A RGO avec ou sans œsophagite

Le reflux gastro-œsophagien est défini par le passage dans l'œsophage d'une partie du contenu gastrique acide. Il s'agit d'un phénomène normalement intermittent et silencieux qui se produit chez tous les sujets, en particulier après les repas.

Dans certains cas cependant, un reflux excessivement fréquent et/ou prolongé peut être responsable de la survenue de symptômes gênants (pyrosis, régurgitations acides) et parfois de complications pouvant aboutir à une métaplasie, on parle d'endobrachyœsophage (ou "œsophage de Barrett") pouvant évoluer vers une dysplasie et à une cancérisation. Le reflux gastro-œsophagien pathologique est un motif fréquent de consultations en médecine.

Le RGO est une des affections les plus fréquentes en médecine générale et en gastroentérologie. La prévalence du RGO, de 10 à 30% dans la population d'Europe de l'ouest, serait en augmentation selon des enquêtes effectuées auprès des médecins généralistes [12, 13, 14].

La prévalence du RGO justifiant la prescription d'IPP dans la population générale est de 8% soit 3 800 000 personnes en 2008 selon l'INSEE.

Si les symptômes de RGO sont typiques et espacés, il est recommandé s'utiliser ponctuellement un traitement d'action rapide comme un antiacide, un alginate ou un anti-H<sub>2</sub> (Grade A).

Si les symptômes de RGO sont typiques et fréquents au moins hebdomadaire chez le patient de moins de 60 ans, la prescription d'IPP peut se faire sans examen complémentaire préalable (Grade A).

Le traitement initial du RGO ou de l'œsophagite peu sévère par RGO consiste en un IPP à demi-dose pendant 4 semaines (Grade A). En cas d'œsophagite sévère le traitement est un IPP à pleine dose pendant 8 semaines (Grade A).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative d'efficacité entre les IPP disponibles sur les symptômes dans le RGO.

Le RGO est souvent une affection chronique puisque 2/3 des patients se plaignent encore après 5 à 10 ans.

Le traitement d'entretien peut se faire de 3 façons mais doit se faire à la dose minimale efficace (Grade A) :

- Le traitement continu
- Le traitement intermittent
- Le traitement à demande en prise quotidienne pendant les périodes symptomatiques (Grade B).

Le RGO peut être responsable de symptomatologie extradiigestive comme la toux et l'asthme, des douleurs thoraciques. Il n'existe pas de preuve d'efficacité dans les manifestations extra-digestives prédominantes ou isolées (Asthme, pathologies ORL...).

### 3.B Ulcère Gastroduodéal

L'ulcère gastro-duodéal (UGD) est une maladie qui a longtemps été considérée comme chronique. Il existe un manque de spécificité et de sensibilité des symptômes. L'endoscopie permet d'établir le diagnostic d'ulcère duodéal ou gastrique. Elle est définie anatomiquement par une perte de substance de la paroi de l'estomac ou du duodénum mais ne dépassant pas la sous-muqueuse. Cet examen doit être fait avant l'instauration d'un traitement par IPP.

L'ulcère gastro-duodéal résulte d'un déséquilibre entre des facteurs protecteurs de la muqueuse gastroduodénale. Ceci étant favorisé par des facteurs d'agression comme l'alcool, le tabac, le stress, des traitements gastro-toxiques, l'infection à *Helicobacter pylori*.

L'incidence annuelle des ulcères digestifs en France serait selon des estimations entre 70000 et 100000 nouveaux cas par an [15].

En cas d'ulcère duodéal, un traitement par IPP pleine dose pendant 4 semaines doit être prescrit puis à dose minimale efficace chez les patients ayant présenté des complications, des récives ou des comorbidités sévères (Grade A).

En cas d'ulcère gastrique, un traitement par IPP pleine dose pendant 4 à 8 semaines est recommandé mais pas de traitement au long cours (Grade A)

Dans tous les cas la cause et les facteurs favorisants de la pathologie ulcéreuse doivent être recherchés et pris en charge. Les 2 principaux facteurs favorisants sont l'infection à *Helicobacter pylori* et la prise d'AINS.

La recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* doit être systématique. Il existe plusieurs méthodes. La réalisation de biopsies gastriques est un des moyens de recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* ainsi que le test respiratoire de détection de l'*Helicobacter pylori* ou la sérologie.

En cas d'ulcère duodéal associé à une infection à *Helicobacter pylori*, une trithérapie pendant 7 jours est recommandée associant un IPP pleine dose, de l'Amoxicilline et de la Clarythromycine (Grade A). Ce traitement permet une éradication dans environ 70% des cas.

En cas d'un traitement par AINS, anticoagulant ou antiagrégant qui ne peut être stoppé, le traitement sera prolongé (Grade A).

Après la trithérapie de 7 jours, il est recommandé de poursuivre un traitement par IPP pleine dose pendant 3 à 7 semaines (Accord professionnel).

En cas d'échec de l'éradication, il est recommandé de prescrire un traitement continu par IPP demi ou pleine dose selon l'efficacité clinique. (Grade A) [16].

Les AINS sont responsables de symptômes digestifs hauts dans 20 à 35% des cas. Ce risque augmente en cas d'association de plusieurs traitements gastro-toxiques médicaments. Ces lésions peuvent aller du simple RGO à l'ulcère [17].

Dans le cadre de la prévention de lésions lors de la prescription d'un AINS, la prescription d'un IPP en association aux AINS est recommandé chez les patients de plus de 65 ans, et/ou aux antécédents d'ulcère gastro-duodéal, et/ou lors de la co-prescription avec un antiagrégant, un anticoagulant, ou des corticoïdes. La dose recommandée est demi-dose sauf pour l'Oméprazole qui se prescrit à pleine dose. (Grade A).

Une étude sur le profil des patients traités par AINS en 2007 indique de 12,3 millions de patients ont été traités par AINS (hors usage ORL) dont 10,3 millions de moins de 65 ans. Parmi ces 12,3 millions de patients traités par AINS, on estime que 2 200 000 patients dont 600 000 de moins de 65 ans ont bénéficiés d'un traitement préventif par IPP [18].

Il n'y a pas de recommandations actuelles pour la prescription systématique d'un IPP lors de la prescription à faible dose d'aspirine (<300mg/jour) (Grade A).

Suite à une communication de l'Afssaps du 29 octobre 2009, la prise concomitante de clopidogrel et d'IPP doit être évitée, sauf en cas de nécessité absolue [Annexe]. Le clopidogrel peut être moins efficace chez les patients prenant cette association. Il n'y aurait pas d'interaction médicamenteuse pour les autres antisécrétoires.

### 3.C Hémorragie digestives hautes

Dans les hémorragies digestives hautes, l'utilisation d'IPP à dose forte en intraveineux est recommandé en phase aiguë pendant 48 à 72 heures puis par voie orale à pleine dose (Grade B). Les IPP dans ce contexte diminueraient la mortalité (Grade B) et la récurrence précoce (grade A).

### 3.D Prévention des Ulcères de stress en réanimation

L'incidence annuelle en réanimation des hémorragies digestives hautes liées au stress est de 1 à 5 %, ce chiffre a diminué. Les deux principaux facteurs de risque sont une ventilation mécanique de plus de 48 heures et une coagulopathie (Grade C) [19].

Les IPP semblent efficaces pour réduire l'incidence des hémorragies graves (Grade C).

Les antiH2 ont un meilleur rapport efficacité pour la prévention des hémorragies digestives hautes en réanimation (Grade A).

L'HAS ne recommande actuellement pas l'utilisation préférentielle des antiH2 ou des IPP dans cette indication (Grade A).

### 3.E Syndrome de Zollinger Ellison

Le syndrome de Zollinger Ellison est une pathologie rare et grave. Le nombre de patients traités par an par IPP dans cette indication serait de 2000 à 3000 patients. Le diagnostic du syndrome de Zollinger Ellison est défini par des épisodes d'œsophagites et d'ulcère gastroduodénaux récidivants. C'est une pathologie grave du fait du risque immédiat lié aux complications de la maladie ulcéreuse et à plus long terme de la transformation en maladie carcinomateuse.

Les IPP sont indiqués dans le traitement du syndrome de Zollinger Ellison.

Les IPP sont plus efficaces et mieux tolérés que les antiH2. La posologie initiale des IPP recommandée est double dose. La dose doit être adaptée à l'efficacité clinique.

Un traitement au long cours est indiqué chez les patients ayant eu des complications gastroduodénales ou ayant récidivé des lésions, ou chez les patients ayant un terrain à risque de complications.

#### 4. CHIFFRES SUR LES PRESCRIPTIONS D'IPP

Les prescriptions d'IPP représentaient 16 millions de prescriptions annuelles sur 2008, soit 58 millions de boîtes vendues selon les données de l'EPPM (Etude Permanente de la Prescription Médicale) de la société IMS-Health et des données de 2008 de l'observatoire Thalès (panel représentatif de médecins généralistes).

Les IPP font partie des 30 médicaments les plus vendus en France. Les IPP représentent la 3<sup>ème</sup> classe de médicament la plus remboursée par la caisse primaire d'assurance maladie après les médicaments de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque.

Ce problème n'est pas spécifique à la France, dans les autres pays européens la consommation des IPP est en augmentation. Mais la consommation est plus élevée en France (23,5 Cp/ personne/an) par comparaison à l'Allemagne (12 Cp/personne/an), à l'Italie (18,9 Cp/personne/an), et au Royaume-Uni (20,5 Cp/personne/an).

##### 4.A Chiffres concernant les molécules

Les prescriptions d'IPP en 2008 représentaient 16 millions de prescriptions annuelles.

Le total des prescriptions de 2008 entre les différentes molécules d'IPP est réparti de manière inhomogène (Réévaluation des IPP chez l'adulte. HAS, 7 janvier 2009.) :

- Pantoprazole :

Eupanthol® 7,2% des prescriptions. Prescrit à 87,2% des cas par les médecins généralistes.

Inipomp® 15,5% des prescriptions. Prescrit à 86,8% des cas par les médecins généralistes.

- Esoméprazole : 20,49% des prescriptions d'IPP.

Inexium® prescrit dans 90,8% des cas par les médecins généralistes.

- Oméprazole:

Oméprazole générique dans 20,18% des prescriptions. Prescrits dans 95,2% des cas par des médecins généralistes.

Mopral® 5,8% des prescriptions d'IPP. Prescrit dans 87,1% des cas par des médecins généralistes.

- Lansoprazole :

Ogast® 5,8% des prescriptions d'IPP. Prescrit dans 91,1% des cas par des médecins généralistes.

Lanzor® 4,2% des prescriptions d'IPP.

- Rabréprazole : 12,3% des prescriptions d'IPP.

Pariet® Prescrit dans 95,9% des cas par les médecins généralistes.

Le reste des prescriptions se répartissait entre les autres IPP (le Pantoprazole Gé, Zoltum®, l'Ogastoro®, le Lansoprazole Générique)

#### 4.B Qui sont les prescripteurs ?

Les médecins généralistes libéraux sont les premiers prescripteurs des IPP, environ 90% des prescriptions d'IPP.

En effet compte tenu de leurs indications, les prescriptions d'IPP se concentrent sur les généralistes, puis sur les gastro-entérologues et les rhumatologues. Ceux-ci prescrivent ainsi plus de 800 boîtes par an d'IPP soit plus de 3,3 fois plus que les cardiologues (245 boîtes).

Selon l'observatoire Thalès, les médecins âgés de 50 ans et plus sont davantage prescripteurs d'IPP (705 boîtes par an). *A contrario*, les médecins femmes prescrivent moins d'IPP (585 boîtes par an). Ce dernier résultat peut néanmoins s'expliquer par le fait que les tranches d'âges jeunes sont surreprésentées parmi la population de femmes médecins.

Enfin, les pratiques en matière de prescription d'IPP sont très variables selon les régions : les médecins d'Île-de-France, d'Alsace-Lorraine, du nord et de l'ouest prescrivent en moyenne plus de 725 boîtes d'IPP par an. A l'inverse, les praticiens du sud-ouest en ordonnent un peu moins de 300 par an.

Selon l'EPPM, 55% des boîtes et 59% des remboursements d'IPP sont utilisés pour traiter les maladies de l'appareil digestif, vient ensuite le traitement des maladies ostéo-articulaires (16% des boîtes, 12% des remboursements), pour lesquelles l'usage d'AINS est indiqué notamment en raison de leur propriété antalgique. Enfin, la prescription d'IPP dans le contexte de la prise en charge des affections du système cardiovasculaire pourrait s'expliquer par le souci de prévenir d'éventuelles lésions gastriques, chez les patients à risque, liées à la prise d'aspirine à dose d'antiagrégant.

Selon ces même sources, 15% des IPP, tant en valeur qu'en volume, seraient prescrits en dehors des indications prévues : par exemple, des

IPP sont parfois prescrits pour traiter des dyspepsies (douleur épigastrique) ou des gastroentérites. Ces prescriptions *a priori* injustifiées, concernant tous les diagnostics, représenteraient 150 M€ de remboursements.

Dans une étude le taux de prescription d'IPP dans le cadre de l'AMM était de 35% [20].

Ce sont les médecins généralistes qui utiliseraient le plus souvent les IPP hors AMM (15% de leurs prescriptions). Pour les gastro-entérologues, environ 7% de leurs prescriptions s'écarteraient de l'AMM ; cette proportion n'atteindrait que 2% pour les rhumatologues mais ce faible résultat peut aussi provenir du choix de retenir une définition très large de l'AMM.

#### 4.C Evolution des prescriptions

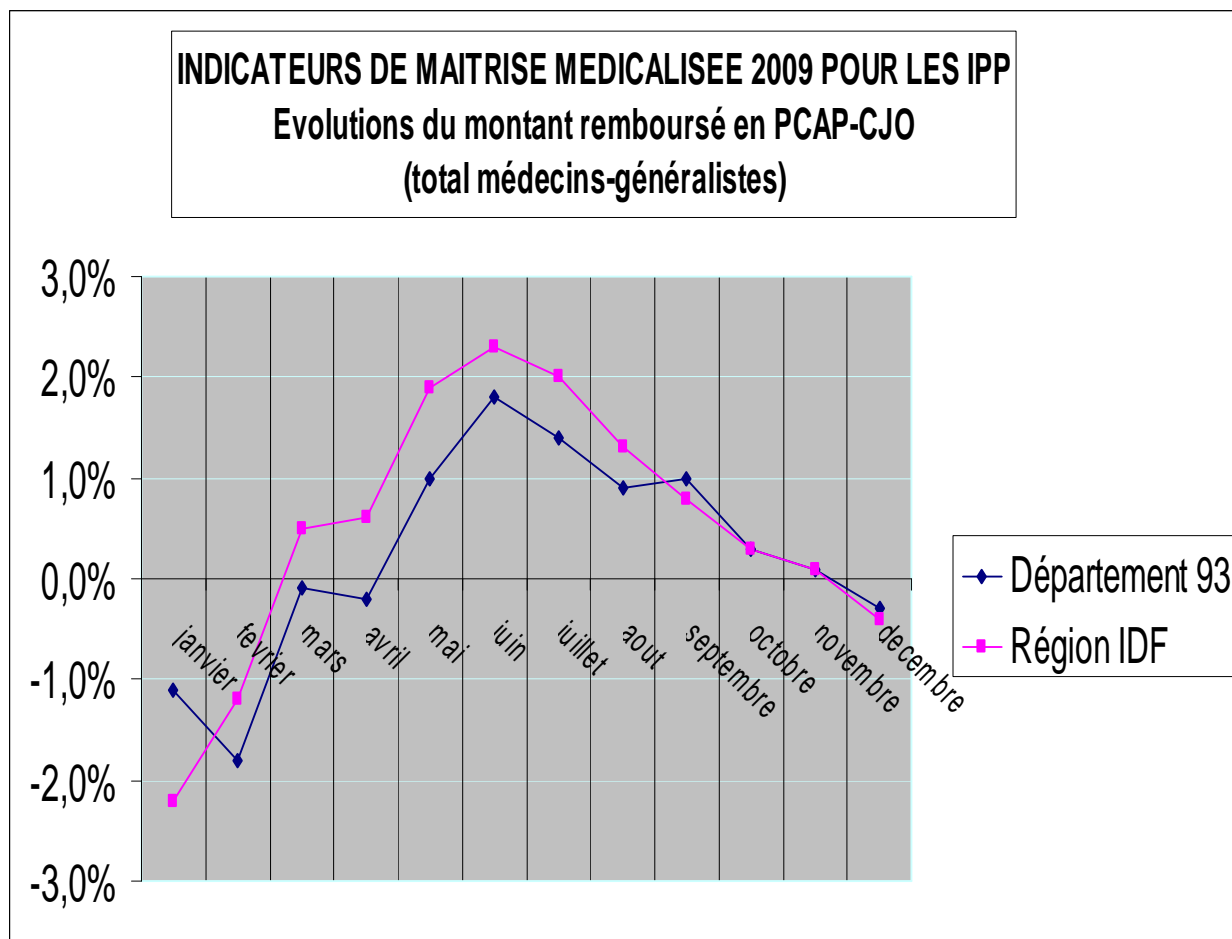
##### Evolution des prescriptions entre 2008 et 2009 par les médecins généralistes de seine Saint-Denis et d'île de France

Suivi des dépenses IPP pour la Seine-Saint-Denis et la région - années 2008 et 2009

	Département 93	IDF
Janvier	-1,1%	-2,2%
Février	-1,8%	-1,2%
Mars	-0,1%	0,5%
Avril	-0,2%	0,6%
Mai	1,0%	1,9%
Juin	1,8%	2,3%
Juillet	1,4%	2,0%
Aout	0,9%	1,3%
Septembre	1,0%	0,8%
Octobre	0,3%	0,3%
Novembre	0,1%	0,1%
Décembre	-0,3%	-0,4%

(Informations données par la cnamts d'idf)

**Courbe de suivi des dépenses IPP pour la Seine-Saint-Denis et la région Ile de France - années 2008 et 2009**



(Informations données par la cnamts d'idf)

Nous observons sur ces courbes qui sont relativement superposables que la prescription d'IPP reste stable entre 2008 et 2009.

De plus, il existe un pic de prescription d'IPP sur la période d'été.

Y a-t-il une majoration des symptômes pendant cette période ?

Y a-t-il une hausse des demandes des patients en prévision des congés ?

Y a-t-il une hausse des prescriptions par les médecins remplaçants ?

#### 4.D. Coût d'un traitement par IPP

<b>Coût mensuel d'un IPP demi-dose</b>			
--	--	--	--

Molécule	Nom commercial	Posologie	Coût mensuel Minimal (€)
Esoméprazole	Inexium®	20mg	21,82
Lansoprazole	Générique Ogast®	15mg	10,81 17,07
Oméprazole	Générique Mopral®	10mg	12,98 20,35
Pantoprazole	Générique Inipomp®	20mg	11,58 18,36
Rabéprazole	Pariet®	10mg	20,44

<b>Coût mensuel d'un IPP pleine dose</b>			
--	--	--	--

Molécule	Nom commercial	Posologie	Coût mensuel minimal (€)
Esoméprazole	Inexium®	40mg	30,57
Lansoprazole	Générique Ogast®	30mg	13,66 30,25
Oméprazole	Générique Mopral®	20mg	16,82 38,12
Pantoprazole	Générique Inipomp®	40mg	15,40 34,95
Rabéprazole	Pariet®	20mg	37,68

(Informations Assurance maladie, Janvier 2010)

Nous observons dans ce tableau que le prix pour une même molécule est bien moins important pour la forme générique. En effet il existe parfois une différence du simple au double. Par exemple entre le prix d'un traitement pour un mois à pleine dose d'Oméprazole coûte 16,82€ sous la forme générique et 38,12€ pour le Mopral®.

Par ailleurs nous pouvons voir la différence importante du prix d'un traitement par IPP s'il est prescrit à pleine dose ou demi-dose. Cette différence est encore plus nette pour les formes non génériques.

Selon certaines études pharmaco-économiques, la prescription des IPP sous forme générique associée à la prescription de molécules à demi-dose si l'indication l'autorise, permettrait une économie de plusieurs millions d'euros par an [18].

#### 4.E Modalités de remboursements

Les IPP sont actuellement remboursés à hauteur de 65% par la sécurité sociale.

PANTOZOL Control 20mg® (Pantoprazole 20 mg) est le premier inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à avoir reçu une autorisation européenne de mise sur le marché pour être délivré sans ordonnance en décembre 2009.

Cette autorisation de mise sur le marché en vente libre est possible depuis le décret publié dans le journal officiel du 1<sup>er</sup> juillet 2008 du ministère de la santé et des sports.

Il y a déjà 8 pays européens où les IPP sont accessibles en libre accès « devant le comptoir » dont l'Allemagne, l'Espagne...

En France, l'automédication représente 7% du marché total du médicament, contre plus de 15% en Allemagne et pareil en Espagne, d'après les données de l'association française de l'industrie pharmaceutique pour une automédication responsable (Afipa).

## 5. DISCUSSION

Les recommandations de bonnes pratiques de prescriptions des IPP sont complexes (13 pages sur le site de l'HAS); en fonction des indications et des molécules, la posologie et la durée des prescriptions varient [10,11]. Ces différentes modalités possibles de prescription face à une même situation majorent les variations d'attitudes thérapeutiques. De plus les niveaux de preuves scientifiques ou grades sont différents d'une indication à l'autre.

Les recommandations sont la source de modifications fréquentes qui peuvent être difficiles à suivre pour les médecins généralistes. La réactualisation permanente des connaissances est fondamentale pour les médecins libéraux. Cette réactualisation ne doit pas passer uniquement par les laboratoires pharmaceutiques. Les formations médicales continues peuvent être une aide et permettent aux médecins de confronter leurs difficultés dans leur pratique quotidienne.

Des fiches simplifiées de bon usage des IPP dans les différentes indications sont à la disposition des médecins sur le site de l'HAS et de la sécurité sociale, ou données par les visiteurs médicaux et peuvent être une aide précieuse [Annexe]. Cependant elles ne prennent pas en compte la variabilité interindividuelle de chaque patient (variation des doses efficaces, meilleure tolérance à tel ou tel molécule...) qui est une réalité à laquelle est confronté quotidiennement le médecin généraliste. Cette variabilité interindividuelle peut en partie expliquer que celui-ci s'écarte parfois des recommandations, d'autant plus que celles-ci ne sont pas toutes de niveau de preuve scientifique élevé.

La prescription d'IPP au cours d'hospitalisation est fréquente. Selon certaines études environ un tiers des patients sortent d'hospitalisation avec une ordonnance contenant un IPP [20].

En effet l'hospitalisation est une situation stressante pour les patients. Les médecins hospitaliers et internes en médecine prescrivent très fréquemment des IPP, nombre de ces prescriptions sont hors AMM. Le médecin généraliste, qui n'est pas toujours informé de l'indication de l'IPP (Compte rendu hospitalier non reçu, pas de transmission verbale...), peut être en difficulté au moment de la reconduction de l'ordonnance hospitalière. Arrêter un traitement instauré par un confrère spécialiste hospitalier est délicat et peut ne pas être compris par le patient.

L'efficacité et la bonne tolérance clinique des IPP aboutissent souvent à une très forte adhésion des patients à leur traitement ce qui peut aussi expliquer leur mésusage. On peut alors comprendre que l'évocation par le médecin généraliste de l'arrêt de ce traitement apprécié par le patient est parfois difficile à obtenir. Le médecin doit user de réassurance et d'explications pour que cela aboutisse à une réussite. Cela s'inscrit dans une relation de confiance entre le médecin traitant et son patient.

Par ailleurs il a été observé de réelles dépendances pharmacologiques au traitement prolongé par IPP, en raison de l'hypergastrinémie secondaire à l'hypochlorhydrie chronique sous traitement. Les tentatives d'arrêt des IPP pourraient donc générer un rebond d'hyperacidité expliquant en partie la recrudescence de la symptomatologie. Cela favoriserait l'échec de l'arrêt des IPP. Cette notion de pharmacodépendance n'est pas prise en compte dans l'établissement des recommandations actuelles [5].

Au-delà de la relation de confiance quels sont les moyens et alternatives thérapeutiques à la disposition du médecin généraliste ? Le recours aux autres classes d'antisécrétoires a beaucoup diminué ces dernières années. Ils restent cependant une alternative thérapeutique qui peut être efficace dans certaines indications. A noter que beaucoup d'antisécrétoires sont en vente libre et ne sont plus remboursés. Ceci peut être un frein à leur utilisation, médicament moins efficace et plus cher pour le patient. Les mesures hygiéno-diététiques sont parfois suffisantes, mais sont souvent vécues par le patient comme une source de contraintes difficiles à suivre, cela peut aboutir à un échec et à une demande de prescription injustifiée d'IPP. Il faut souligner que l'éducation des patients est difficile et très consommatrice de temps pour les médecins généralistes.

Cependant le renouvellement de la prescription des IPP ne doit pas être systématique en cas de persistance des symptômes à l'arrêt des IPP, ou lors de l'apparition de nouveaux symptômes. En effet le médecin généraliste doit être vigilant face à une chronicisation des symptômes et suspecter une persistance des lésions ou une aggravation des lésions comme l'apparition d'une lésion carcinomateuse. La réalisation d'examens complémentaires comme une fibroscopie gastrique et les consultations spécialisées ne doivent pas être sous-utilisées.

A l'inverse des recommandations actuelles et des objectifs fixés aux médecins généralistes par la sécurité sociale de diminuer leurs prescriptions d'IPP, et donc de diminuer leur consommation en France, le libre accès des IPP « devant le comptoir » est autorisé suite au décret du ministère de la santé et des sports publié en juillet 2008, réforme élaborée par Roselyne Bachelot. Le premier IPP en vente libre depuis 2009 est le pantoprazole.

Dans ce décret le patient doit devenir « acteur de sa santé », les arguments avancés sont que « se soigner sans consulter un médecin est possible dans des situations bénignes, notamment par des médicaments disponibles sans ordonnance. Tous les médicaments autorisés, soumis ou non à prescription, remboursables ou non, sont efficaces mais présentent des risques. La qualité de l'information et le conseil personnalisé sont donc fondamentaux pour éviter les pertes de chances et utiliser les médicaments à bon escient. »

Les objectifs cités dans cette réforme sont :

- améliorer l'accès des patients à une information adaptée et de qualité sur les médicaments qu'ils utilisent sans consultation médicale
- leur offrir un choix éclairé et accompagné de conseils individualisés, pouvant prendre en compte l'ensemble de leur parcours de soins (suivi du dossier pharmaceutique)
- maintenir toutes les garanties d'accessibilité, de disponibilité et de sécurité sanitaire qu'apportent les officines de pharmacie en France : proximité, service de permanence, équipe professionnelle dédiée et responsable, soumise au contrôle de l'inspection de la pharmacie et de l'Ordre de pharmaciens, absence de contrefaçons, obligation de refus de vente et d'orientation vers le médecin en cas de doute
- d'offrir des prix publics concurrentiels et améliorer le pouvoir d'achat des citoyens.

Leur mise à disposition dans les pharmacies sans consultation médicale risque d'aboutir à un mésusage du médicament. Au lieu de consulter leur médecin qui évaluera l'intérêt d'un tel traitement, les patients vont se contenter de traiter des symptômes, ce qui peut retarder la prise en charge et la prise d'un traitement plus adapté. Il faut comprendre que l'important c'est de traiter la cause et non les conséquences.

Quel est l'objectif réel, comment le médecin généraliste peut-il réagir, face à une telle contradiction. L'objectif n'est pas une diminution de la consommation mais une diminution des remboursements. Le médecin généraliste est un acteur de santé avant d'être un acteur économique.

En effet le serment d'Hippocrate nous dit « Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé », « Je préserverai

l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission »... Le médecin doit préserver les intérêts de son patient, en prescrivant un traitement indiqué en prenant en compte les conditions de remboursements.

Les enjeux financiers liés aux prescriptions d'IPP sont considérables, les laboratoires pharmaceutiques rivalisent de tactiques marketing afin d'augmenter la prescription des IPP et d'imposer la suprématie de leur molécule. Par exemple certains laboratoires pharmaceutiques fournissent gratuitement leur molécule sous forme non générique aux pharmacies hospitalières, ce qui aboutit à la reconduction de cette même molécule par le médecin traitant. Malheureusement ces molécules sont bien souvent les formes non génériques ce qui va à l'encontre du budget de la sécurité sociale.

Les médecins généralistes sont la cible de choix des laboratoires pharmaceutiques et de leurs campagnes publicitaires. En effet ils représentent à eux seuls 90% des prescripteurs d'IPP selon la caisse d'assurance maladie. La présence des laboratoires pharmaceutiques est permanente au cabinet médical par l'intermédiaire des visiteurs médicaux, dans les conférences médicales, les formations continues, certaines revues médicales... Leur objectif étant de maintenir une forte prescription d'IPP.

## 6. CONCLUSION

La France est très consommatrice d'IPP et cela pose un réel problème économique à notre régime de santé déficitaire. Les chiffres de prescriptions ne cessent d'augmenter, en effet les IPP sont la 3<sup>ème</sup> classe de médicament la plus coûteuse pour l'assurance maladie. Les prescriptions d'IPP représentaient 16 millions de prescriptions annuelles sur 2008, soit 58 millions de boîtes vendues selon les chiffres de l'assurance maladie.

Au-delà de l'enjeu financier, une diminution de la consommation d'IPP est un enjeu de santé publique et l'implication des médecins généralistes est fondamentale. En effet les médecins généralistes libéraux sont au centre de ces discussions car se sont les premiers prescripteurs d'IPP, environ 90% des prescriptions.

Une meilleure connaissance des recommandations actuelles est indispensable et la réactualisation permanente des connaissances des médecins généralistes est indispensable.

Les IPP ont une bonne tolérance clinique, les effets secondaires semblent rares selon les études, mais c'est une classe thérapeutique récente, le premier IPP est arrivé sur le marché en 1987. Quels seront les effets secondaires d'une prise à long terme.

Il faut diminuer la reconduction systématique des IPP et leur mésusage. Les IPP sont efficace sur la diminution des signes cliniques mais Il ne faut pas non plus traiter un symptôme et ignorer la cause. La réalisation des examens complémentaires et des consultations spécialisées ne doit pas être négligée.

Les IPP sont une classe thérapeutique chère, certaines molécules étant récentes. Les laboratoires pharmaceutiques sont très présents et la pression marketing très forte, en hospitalier, en ville, ainsi qu'en pharmacie.

La mise en vente libre en pharmacie des IPP depuis 2009 est très intéressante pour les laboratoires pharmaceutiques et répond à la demande de la sécurité sociale de diminuer les remboursements mais ne règle en rien le problème de consommation excessive.

Il en est de notre responsabilité d'acteur de santé de nous responsabiliser et de respecter les indications de prescription d'IPP mais aussi d'informer et d'éduquer nos patients afin de diminuer leur consommation d'IPP.

## 7. BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Silbernagl A, Despopoulos A. Atlas de poche de physiologie. Edition Flammarion.
- [2]. Lanchman L, Howden CW. Twenty-four-hour intragastric pH: tolerance within 5 days of continuous ranitidine administration. *American journal Gastroenterologiae* 2000;95:57-61.
- [3]. Fossemack R, Johnsen G, Johanessen E. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:149-54.
- [4]. Laheij RJ et al. Risk of community acquired pneumoniae and use of gastric acid suppressive drugs. *JAMA* 2004;292:1955-60.
- [5]. Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, Doubek J, Rehorkova D, Bosakova H, Ochmann J. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology* 2004;51: 757-761.
- [6]. Mallow S, Rebeck JA, Osler T, Ahern J, Healey MA, Rogers FB. Do proton pump inhibitors increase the incidence of nosocomial pneumonia and related infectious complications when compared with histamine-2 receptor antagonists in critically ill trauma patients? *Curr Surg* 2004;61: 452-458.
- [7]. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* associated disease. *JAMA* 2005;294:2989-95.
- [8]. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53.
- [9]. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC et al. Influence of Omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. *Journal of the American college of cardiology* 2008;51(3):256-60.
- [10]. HAS. Commission de la transparence. Médicaments inhibiteurs de la pompe à proton chez l'adulte : réévaluation. 7 janvier 2009.
- [11]. Afssaps. Recommandations de bonne pratique. Les anti-sécrétoires gastriques chez l'adulte et argumentaire. Novembre 2007.
- [12]. Bretagne JF, Richard-Molard B, Honnorat C, Caekaert A, Barthélemy P. Le reflux gastro-oesophagien dans la population générale

française. Résultat d'une enquête sur 8000 sujets adultes. Presse Med 2006 ;35(1) :23-31.

[13]. Bruley de Varannes S, Marek L, Humeau B, Lecasble, Colin R. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care. Prevalence, epidemiology and quality of life of patients. Gastroenterol Clin Biol 2006;30:364-70.

[14]. Mouly S, Charlemagne A, Le Jeune P, Fagnani F. Etude pharmaco-économique sur la prise en charge du reflux gastro-oesophagien en France en 2005 en médecine générale. Presse Med 2008;37:1397-1406.

[15]. Popsai D, Sobhani I, Mignon M et al. Maladie ulcéreuse duodénale et gastrique non compliquée. Traité de gastro-entérologie. Ed Flammarion 2005:329-46.

[16]. Tankovic J, Delchier JC. Données actuelles sur la prise en charge de l'infection par Helicobacter pylori. Antibiotique 2010. En cours d'édition

[17]. Flipo R-M. Conséquences de l'association anti-inflammatoires non stéroïdiens et aspirine à visée cardiovasculaire chez le sujet âgé. Revue de Rhumatisme 2004;71:S173-S178.

[18]. Thalès, profil des patients traités par AINS en 2007. Etude commandée par HAS. Janvier 2009.

[19]. B Raynard et al. Prévention des hémorragies digestives hautes de stress en réanimation. Révision de la conférence de consensus de 1988. Réanim Urgences 2000;9:555-60.

[20]. Marie I, Moutot A et al. Adéquation aux recommandations des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons dans un service de médecine interne. Revue de médecine interne 2007;28 :86-93.

## 8. ANNEXES

- Fiche HAS de bon usage du médicament  
« Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. »
  
- Fiche de l'assurance maladie  
« Inhibiteurs de la pompe à protons ; coût d'un traitement mensuel »
  
- Lettre de Sanofi-Aventis du 29 octobre 2009 sur la co-prescription  
IPP et Plavix®.