



HAL
open science

Inhibiteurs de la pompe à proton chez les sujets âgés, évaluation des pratiques professionnelles en médecine générale

Sarah Lafaye de Micheaux

► **To cite this version:**

Sarah Lafaye de Micheaux. Inhibiteurs de la pompe à proton chez les sujets âgés, évaluation des pratiques professionnelles en médecine générale. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01020591

HAL Id: dumas-01020591

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01020591>

Submitted on 8 Jul 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Inhibiteurs de la Pompe à Protons chez les sujets âgés, Evaluation des Pratiques Professionnelles en médecine générale

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

Sarah LAFAYE de MICHEAUX

Née le 23 Décembre 1985, à Montpellier (34)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*
Le 24 Juin 2014

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Professeur Pascal COUTURIER

Membres

M. le Professeur Robert JUVIN

M. le Professeur Benoit ALLENET

Mme. le Dr Claire MILLET, directrice de thèse

Mme. le Dr Odile CEZARD

* La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

RESUME

Introduction : Les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) constituent un traitement efficace et très utilisé. A long terme, ils sembleraient provoquer des effets indésirables graves et mal connus, surtout pour la personne âgée. C'est une classe thérapeutique très couteuse pour l'Assurance maladie et fréquemment employée de manière inappropriée. La HAS a donc établi des recommandations de bonne pratique en 2009. Le but de ce travail était de réaliser une évaluation gériatrique des changements de pratiques professionnelles sur la base d'indications fournies par la HAS.

Méthode : Il s'agissait d'une étude prospective en médecine générale, chez les sujets de 75 ans et plus. Des questionnaires ont été attribués, avec un rappel des recommandations à 5 médecins et des questionnaires sans recommandation à 5 autres, par tirage au sort. Le questionnaire permettait d'évaluer les conditions de prescription des IPP, les traitements associés à risque gastrique, et les événements indésirables rencontrés. Le critère de jugement principal était la mise en évidence d'une différence de prescription, par groupe de médecins, avant (1^{er} juin 2012 au 1^{er} janvier 2013) et après mise en place des livrets (1^{er} juin 2013 au 1^{er} janvier 2014), chiffres recueillis auprès de la CPAM de l'Isère.

Résultats : Les 10 médecins ont rempli 236 questionnaires-patients : 97 questionnaires associés aux recommandations et 139 questionnaires seuls. Il n'a pas été mis en évidence de diminution du nombre de prescriptions d'IPP avant et après notre intervention ($p=0,8$). L'analyse des questionnaires confirmait qu'il y avait un fort taux de prescription inappropriée. La durée du traitement était le plus souvent supérieure à 2 ans et la posologie était trop élevée. Il semblerait que le rappel des recommandations permette un meilleur respect des indications.

Conclusion : Cette étude suggère une sensibilisation plus adaptée des prescripteurs et une réévaluation fréquente des prescriptions. Un recours plus large à l'endoscopie permettrait de vérifier la nécessité de traitement au long cours. Il est aussi nécessaire de s'interroger sur le meilleur rapport coût-efficacité.

Mots clés : Inhibiteur de la pompe à proton, personne âgée, médecine générale, mésusage, sur-prescription.

Note : je déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique

ABSTRACT

The Proton Pump Inhibitors (PPI) makes up an effective therapy very frequently. On long-term use basis, heavy and not well-known adverse side effects seem to occur, mainly in the elderly. This pharmacotherapeutic group is very expensive for the health insurance and frequently used in an inappropriate way. The HAS (French High Authority of Health) made a broadcast guidelines about good clinical practices in 2009. The main goal of our study was to analyze the professional practices and their modifications with the HAS guidelines.

This prospective study was conducted in general practice with 75 years old patients and older. The questionnaires were allocated with reminders to 5 Doctors and without any recommendations to 5 other doctors, selected randomly. The questionnaire evaluated the conditions of PPI prescriptions, treatment associated to gastric risks and adverse side effects detected. The main assessment criterion was revealing a difference of prescription, between both groups of doctors, before (June 1st, 2012 to January 1st, 2013) and after implementation of the report (June 1st, 2013 to January 1st, 2014). Number of prescription was collected from the CPAM (Caisse Primaire d'Assurance Maladie).

Ten general practitioners (GP) fulfilled 236 questionnaires-patients: 97 questionnaires associated to the recommendations and 139 questionnaires without recommendations. There is no evidence for any decrease in PPI prescription numbers before and after our intervention ($p=0,8$). The analysis of these questionnaires confirmed a significant ratio of unsuitable prescriptions (68%). The treatment duration was too long (more than 2 years for the majority) and the dose was too high. It seems that a regular reminder of the recommendations would allow a better respect of the indications.

This study suggests the need of guidelines more adapted for the GP and also the need of regular evaluation of the prescriptions. A wider use of the endoscopy would allow to check the necessity of this treatment and avoid the long term use. It is also necessary to wonder about the best cost-effectiveness ratio.

Keywords: proton pump inhibitors, acid-suppressive drugs, elderly, general practice, misuse, overprescribing.

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2013-2014

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
PU-PH	BACONNIER Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	BAGUET Jean-Philippe	Cardiologie
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAUDAIN Philippe	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BEANI Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BETTEGA Georges	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
MCU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA CHRISTIAN	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence

Mise à jour le 11 février 2014

PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIROSEL Jean-Paul	Anatomie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
MCU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GODFRAIND Catherine	Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique

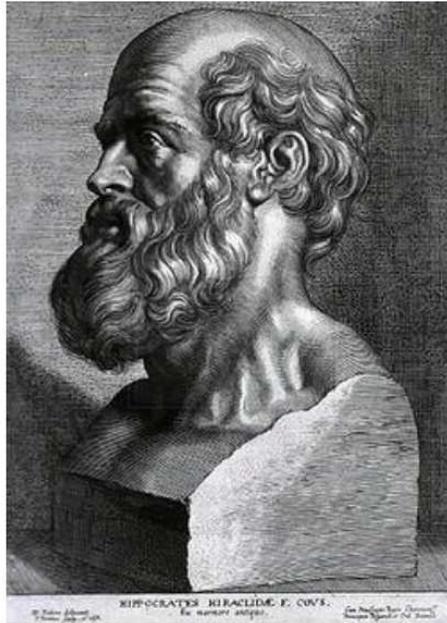
Mise à jour le 11 février 2014

PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Département de veille sanitaire
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU-PH	LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie

Mise à jour le 11 février 2014

PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophthalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SERGENT Fabrice	Gynécologie obstétrique
PU-PH	SESSA Carmine	Chirurgie vasculaire
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU	VILLA Alessandro	Neurosciences
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUTI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

Mise à jour le 11 février 2014



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

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

REMERCIEMENTS

Je remercie Monsieur le Professeur Couturier de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse.

Je remercie Monsieur le Professeur Juvin et le Professeur Allenet d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'apporter leurs connaissances pour juger la qualité de ce travail.

Je remercie le Dr Claire Millet. Tu es une chef exceptionnelle, tant par ton savoir que par ton humanisme débordant. Tu vis la médecine, tu es la médecine comme je l'ai toujours imaginé et rêvé. Merci de m'avoir soutenue tout au long de mon internat et de la réalisation de ma thèse, d'avoir su m'encourager au travail et de m'avoir montré le chemin.

Je remercie le Dr Odile CEZARD d'avoir accepté de juger mon travail. Que cette thèse soit l'occasion de te témoigner ma gratitude.

Je remercie le Dr Matthieu Roustit pour son soutien, sa disponibilité et sa rigueur.

Je remercie le « comité d'expert » : Dr E. BOCHET (Médecin Généraliste), Dr A. BRULEBOIS (Pharmacienne), Dr O. CEZARD (Gastro-entérologue), Dr R. DIMITRIOU (Cardiologue), Dr C. HERRERA (Gériatre). Merci pour vos suggestions et remarques si précieuses.

Je remercie les 10 médecins généralistes du pays Voironnais d'avoir participé à cette étude. Sans vous, mon travail n'aurait pas pu être ce qu'il est.

Je remercie Mme OUDERT, directrice adjointe de la CPAM de l'Isère et Mme FEUILLET, statisticienne à la CPAM.

Et tout particulièrement Merci :

A Fabien. Pour tout ce que tu m'apportes au quotidien depuis toutes ces années, ton soutien sans limite et sans faille, ton amour tout simplement. Notre couple a grandi en même temps que mon projet, le premier servant de socle solide à l'épanouissement du second.

A mes parents. Merci pour votre amour. Merci d'avoir fait de moi ce que je suis. Merci de m'avoir appris à donner et à persévérer. Vous avez toujours cru en moi. Sans vous, je n'aurais jamais pu faire ce métier si passionnant! Je vous aime.

A mon frère que j'aime tant.

A mes grands-parents, à Nanou. Merci pour votre amour et votre bienveillance.

A tous mes amis, si rassurants et si tolérants.

A tous les personnes qui ont été présentes à mes côtés.

A Dadou, à Pépé...

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AVK : Anti-Vitamine K

CH : Centre Hospitalier

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPAM : Caisse Primaire D'Assurance Maladie

CPP : Comité de Protection des Personnes

DCI : Dénomination Internationale Commune

HAS : Haute Autorité de Santé

HP : Helicobacter Pylori

SCA : Syndrome Coronarien Aigue

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

ONDAM : Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie

PPS : Plan personnalisé de Soins

RGO : Reflux Gastro-Oesophagien

SMR : Service Médical Rendu

UGD : Ulcère Gastro-Duodéal

SOMMAIRE

RESUME.....	2
ABSTRACT.....	4
SERMENT D'HIPPOCRATE	10
REMERCIEMENTS	11
SOMMAIRE.....	14
INTRODUCTION.....	16
PARTIE I : MATERIEL ET METHODE.....	19
1.3 Critères de jugement	21
1.4 Analyse statistique	22
1.5 Éthique	22
PARTIE II : RESULTATS.....	23
2.1 Caractéristiques et comparabilité des groupes	24
2.2 Evaluation des changements de pratiques professionnelles après intervention	25
2.3 Critère de jugement secondaire.....	25
2.3.1 Conditions de prescriptions	25
2.3.2 Inadéquation par rapport aux recommandations de bonne pratique de l'HAS	29
2.3.3 Complications	30
PARTIE III : DISCUSSION.....	31
3.1 Evaluation des changements de pratiques professionnelles et implication	32
3.2 Prescription inappropriée et implication.....	33
3.3 Forces et faiblesses de notre étude	38
3.4 Perspectives	41
CONCLUSION.....	45

ANNEXES	48
ANNEXE 1. Fiche de bon usage des IPP. HAS 2009.....	49
ANNEXE 2. Questionnaire IPP et Rappel des Recommandations HAS.....	53
ANNEXE 3. Demande auprès des médecins d'autorisation d'accès à leurs données de prescription	55
ANNEXE 4. Lettre explicative accompagnant les livrets de questionnaires.....	56
ANNEXE 5. Tableaux des résultats du critère de jugement principal.....	57
ANNEXE 6. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge du RGO	58
ANNEXE 7. Coût du traitement journalier d'un traitement par IPP en fonction des molécules en 2014.....	59
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	60

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) constituent une classe thérapeutique efficace, très largement prescrite dans le traitement préventif ou curatif des troubles œsophagiens et gastroduodénaux (1,2). Leur prescription au long cours ne cesse d'augmenter et de progresser (3,4). Inversement, les indications de ce traitement (Autorisation de Mise sur le Marché) et les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) conseillent une utilisation plus restreinte (5,6) (*cf annexe 1 p 49*). En France, les IPP ont obtenu l'AMM dans les domaines suivants : traitements des ulcères duodénaux et gastriques, et éradication de *Helicobacter pylori*, hémorragies digestives hautes, reflux gastro-oesophagien compliqué ou non d'oesophagite, prévention de lésions induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les sujets ayant des facteurs de risque, prophylaxie chez les patients ayant plusieurs facteurs de risque d'ulcérations gastro-intestinales en milieu de réanimation, ou encore syndrome de Zollinger-Ellison (1).

Cette prise d'IPP contribue à une polymédication responsable d'iatrogénie (6). De plus, les effets secondaires des IPP au long cours sont multiples, graves et mal connus (7,8). Leur prescription trop fréquente et trop longue engendre aussi un surcoût pour la Sécurité Sociale (9).

En 2008, les IPP représentaient 16 millions de prescriptions annuelles, soit 58 millions de boîtes vendues, selon les chiffres issus du panel de l'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 sont classés dans les 30 premiers de la liste des 100 médicaments les plus prescrits en 2008 d'après la Caisse Primaire Assurance Maladie (9). Ils sont la 3ème classe de médicaments la plus coûteuse pour l'assurance maladie après les médicaments de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque.

Etant donné l'enjeu économique majeur de cette classe médicamenteuse, la HAS a publié en 2009 des recommandations de bonnes pratiques pour la prescription des IPP. Pourtant, les IPP font partie des classes médicamenteuses ayant une fréquence élevée de prescription inappropriée (10,11). Celle-ci est définie par la prescription d'un médicament, en l'absence d'indication démontrée, ayant un risque élevé d'effets indésirables, et ayant un rapport coût-efficacité et/ou bénéfice-risque défavorable (12). Leur fréquence est estimée de 25 à 70 % selon les études (3). Ceci pourrait s'expliquer par une très forte adhésion du patient en raison de leur efficacité, leur bonne tolérance, au moins, à court terme (13) et leur commodité d'utilisation (habituellement en une prise par jour). La mise à disposition de

plusieurs spécialités commercialisées, d'efficacité voisine, les très nombreux génériques bon marché, et la récente mise en vente libre en pharmacie de deux de ces molécules, pourraient aussi participer à leur mésusage. De plus, les IPP induisent une pharmacodépendance : l'arrêt d'un traitement anti-sécrétoire par IPP peut induire des rechutes par effet rebond sur l'acidité gastrique (14). La prescription d'IPP au long cours, c'est à dire au-delà des délais recommandés, pourrait aussi traduire une mauvaise connaissance des recommandations HAS par les médecins prescripteurs et/ou un renouvellement automatique sans réévaluation du traitement. (15)

Ainsi, la population étant fortement exposée, des effets rares mais graves pourraient devenir significatifs en termes de santé publique, comme : l'hyponatrémie (16–18), la pneumopathie bactérienne (19–21), la fracture de hanche ostéoporotique (22–24), les infections digestives à *Clostridium difficile* (25,26), la carence en vitamine B12 par malabsorption (27,28), la confusion (29). Ils seraient aussi suspectés d'être un facteur favorisant d'un type de cancer digestif par hypergastrinémie réflexe (30,31).

Les médecins généralistes libéraux sont les premiers prescripteurs d'IPP, soit environ 90% des prescriptions (32) . Les patients gériatriques, c'est-à-dire âgés de plus de 75 ans et les patients de plus de 65 ans polypathologiques, représentent 17.5% de la population française (chiffre INSEE au 1er janvier 2013) et une grande part des consultations en cabinet de médecine générale. Cette population est la plus soumise à la polymédication et à l'iatrogénie. Pourtant, peu d'études concernant l'utilisation des IPP en gériatrie sont recensées (33).

L'objectif principal de cette étude était de démontrer que la sensibilisation des médecins généralistes permettrait de diminuer la sur-prescription des IPP dans la population gériatrique. Nous avons réalisé cette sensibilisation à l'aide d'une plaquette composée d'un questionnaire standardisé et d'un rappel des recommandations de la HAS.

Les objectifs secondaires consistaient à analyser ces questionnaires afin d'évaluer les conditions de prescription, les prescriptions inappropriées et dénombrer les événements indésirables rencontrés au cours du traitement par IPP.

PARTIE I : MATERIEL ET METHODE

1.1 Population

Cette étude était prospective. Elle a inclus des médecins généralistes. Les critères d'inclusion étaient d'être un médecin généraliste libéral exerçant dans un cabinet de médecine générale du bassin Voironnais (Isère), et d'accepter de participer à ce travail. Ils ont été recrutés suite à un appel téléphonique. Chaque médecin devait répertorier, dans sa patientèle, les patients, âgés de 75 ans et plus déjà sous IPP et remplir un questionnaire pour chacun. L'inclusion des patients par ces médecins s'est déroulée de manière consécutive entre le 1er juin 2013 et le 1^{er} janvier 2014.

1.2 Recueil des données

Afin d'étudier l'impact des recommandations sur la prescription des IPP (*cf annexe 1 p 49*), deux procédures ont été mises en place : une consistait à remplir le questionnaire auquel était accolé le rappel de ces recommandations (*cf annexe 2 p 53*) et une autre consistait à remplir le questionnaire seul (groupe témoin). Deux livrets distincts, composés de plusieurs copies de ces procédures, ont été créés. Chacun de ces livrets a été attribué à 5 médecins généralistes par tirage au sort.

Le questionnaire a été élaboré après une lecture approfondie de la littérature et diffusé sous forme écrite avec un support papier (*cf annexe 2 p 53*).

Il comprenait :

- les caractéristiques des patients : âge, sexe, antécédents de troubles digestifs hauts,
- les conditions de prescription des IPP : indications, nom de l'IPP, dose, durée, prescripteur initial,
- les traitements associés à risque gastrique : antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, corticoïdes, AINS,
- les événements rencontrés au cours du traitement par IPP : hyponatrémie, pneumopathie, fracture de hanche, infection digestive à *Clostridium difficile*, carence en vitamine B12, confusion.

La plupart des questions étaient fermées, les réponses étaient précises et à choix multiples.

Ce questionnaire a été testé puis validé par un comité d'expert, composé d'un docteur en pharmacie et de docteurs en médecine spécialisés en cardiologie, médecine générale, gastro-entérologie, en gériatrie. Un courrier d'accompagnement explicatif a été joint aux livrets (*cf annexe 3 p 55*).

1.3 Critères de jugement

Principal

Le critère de jugement principal était la mise en évidence d'une différence du taux brut d'IPP prescrit chez les personnes âgées de 75 ans et plus, pour chaque groupe de médecins avant (1^{er} juin 2012 au 1^{er} janvier 2013) et après mise en place des livrets (1^{er} juin 2013 au 1^{er} janvier 2014). Ce taux a été recueilli auprès de la CPAM de l'Isère, après accord écrit et signé du médecin (*cf annexe 4 p 56*).

Secondaire

Le critère de jugement secondaire était l'analyse des questionnaires recueillis.

Les conditions de prescription des IPP ont été collectées (indications, molécule, dose, durée, prescripteur initial, traitements associés risque gastrique) puis le nombre de prescriptions inappropriées a été recensé. La prescription inappropriée était définie comme une prescription en dehors de l'AMM et/ou des recommandations de bonne pratique sur les IPP (32) sur les critères d'indications, de dose et de durée de traitement. Les taux de prescriptions inappropriées ont été comparés entre les groupes « sans » et « avec » recommandations.

Nous avons aussi recherché l'apparition d'évènements rencontrés sous le traitement, tels que l'hyponatrémie, la pneumopathie, la fracture de hanche, l'infection digestive à *Clostridium difficile*, la carence en vitamine B12 et la confusion.

Les données des questionnaires ont toutes été recueillies par une seule personne.

1.4 Analyse statistique

Le calcul du nombre de patients nécessaires était établi à 189 patients par groupe. Il a ensuite été estimé, en fonction de la patientèle habituelle des médecins, que pour obtenir 189 patients par groupe, et une diminution d'1/3 des prescriptions d'IPP (34), il était nécessaire d'inclure 5 médecins par groupe. Cette estimation, réalisée grâce à un test du χ^2 , permettrait de mettre en évidence une différence significative ($p < 0,005$ avec un risque alpha de 5% et une puissance de 80%) entre les deux groupes, et serait semblable aux données de la littérature.

La comparaison de l'évolution du taux d'IPP entre les groupes avant et après inclusion, a été estimée par le test non paramétrique de Man-Whitney. La significativité statistique était définie par $p < 0,005$.

La comparaison des prescriptions inappropriées entre les groupes a été déterminée par des tests du χ^2 . Une analyse multi-variée ajustée sur les médecins, par le biais d'une régression logistique binaire, a été réalisée. La significativité statistique était définie par $p < 0,005$.

1.5 Éthique

Il n'a pas été nécessaire d'informer le Comité de la Protection des Personnes pour ce travail de recherche étant donné que l'étude intéressait uniquement les médecins.

La transmission des données de prescription pour chaque médecin a été autorisée par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés et par Mme P.Oudert, la directrice adjointe, de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de l'Isère.

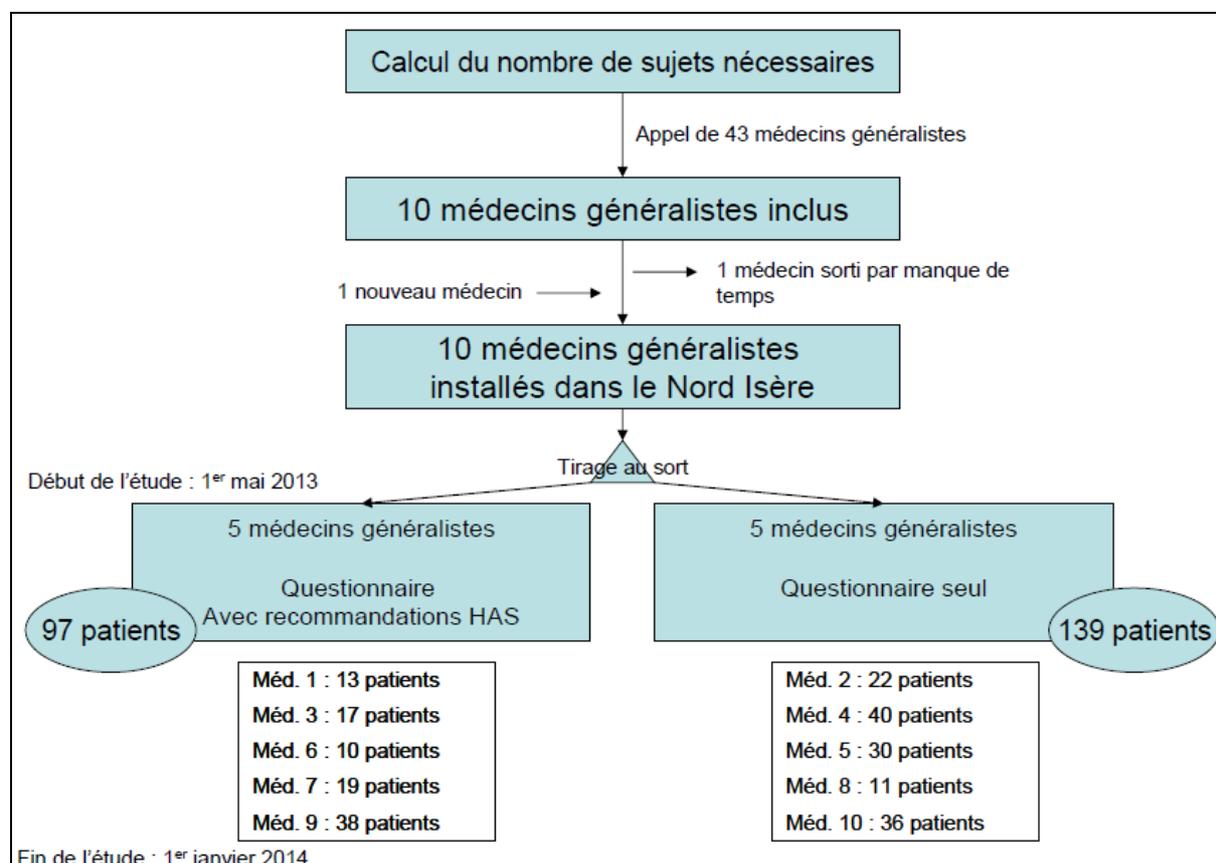
PARTIE II : RESULTATS

2.1 Caractéristiques et comparabilité des groupes

Dix médecins ont été inclus puis répartis par tirage au sort dans deux groupes. Le groupe expérimental, recevant le questionnaire associé à un rappel des recommandations de l'HAS, était composé de 3 femmes et 2 hommes dont 4 avaient moins de 50 ans. Le groupe témoin, recevant le questionnaire seul, était composé de 5 hommes, dont 4 avaient plus de 50 ans et l'un d'eux avait un diplôme universitaire de gériatrie. Le nombre de patients inclus était variable selon les médecins.

Deux cent trente six patients âgés de 75 ans et plus, qui recevaient un traitement par IPP, ont été inclus dans l'étude. 97 questionnaires associés aux recommandations et 139 questionnaires seuls, ont été recueillis respectivement, dans le groupe contrôle et dans le groupe témoin, sur la période du 1^{er} Juin 2013 au 1^{er} janvier 2014. Leur âge médian était de 82 ans dans les 2 groupes. Le sex ratio du groupe contrôle n'était pas significativement différent de celui du groupe témoin ($p= 0,7$). Les antécédents digestifs n'étaient pas significativement différents dans le groupe expérimental et le groupe témoin. (cf *annexe 5 Tableau 1 p 57*)

Figure 1. Diagramme de flux



2.2 Evaluation des changements de pratiques professionnelles après intervention

Quand on comparait les prescriptions d'IPP, grâce aux données de la CPAM, on constatait des taux de prescriptions d'IPP variant de 14 à 40% selon les médecins. (*cf annexe 5 Tableau 2 p57*)

Pour la totalité des 10 médecins inclus, la médiane des sujets âgés sous IPP sur la période avant intervention était de 22% [14-37] versus 24% [12-41] sur la période après la distribution des questionnaires. Il n'y avait donc pas d'effet global suite à la diffusion des questionnaires ($p=0,96$).

Dans le groupe expérimental, c'est-à-dire celui qui avait bénéficié du rappel de recommandations HAS associé au questionnaire, 20% [14-37] des patients de 75 ans et plus prenaient un traitement par IPP pour la période du 1^{er} juin 2012 au 1^{er} janvier 2013 versus 27% [12-41] pour la période du 1^{er} Juin 2013 au 1^{er} Janvier 2014. Il n'y a pas eu d'évolution significative au cours de l'étude ($p=0,8$).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative dans l'évolution du taux de prescription de chaque groupe de médecins, avant et après la mise à disposition des questionnaires ($p=0,8$). (*cf annexe 5 Tableau 2 p57*)

2.3 Critères de jugement secondaires

2.3.1 Conditions de prescriptions

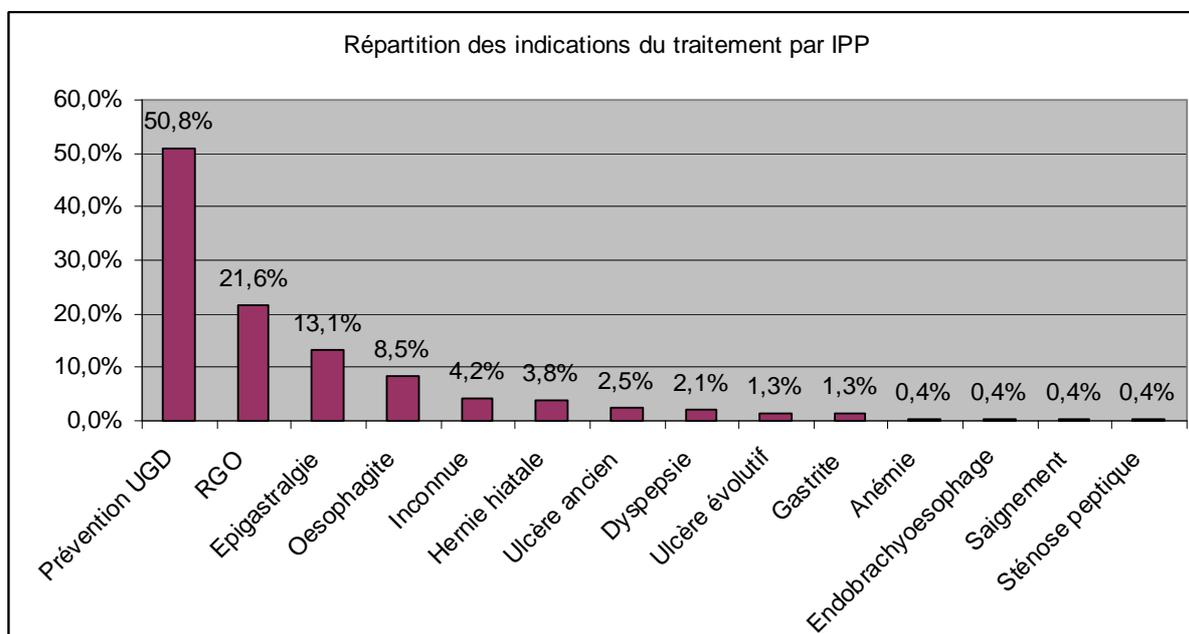
a) Indications

L'indication principale d'introduction d'un traitement par IPP chez le sujet âgé était la prévention de l'ulcère gastroduodéal et des saignements digestifs (50,8% des prescriptions d'IPP). Le RGO était la deuxième raison (21,6%), suivie des prescriptions contre les épigastalgies (13,1%), l'œsophagite (8,5%) et la hernie hiatale (3,8%).

La dyspepsie, l'anémie, les saignements digestifs non explorés représentaient respectivement 2,1%, 0,4% et 0,4% des prescriptions.

Dans 4,2% des cas, le médecin ne connaissait pas l'indication du traitement par IPP.

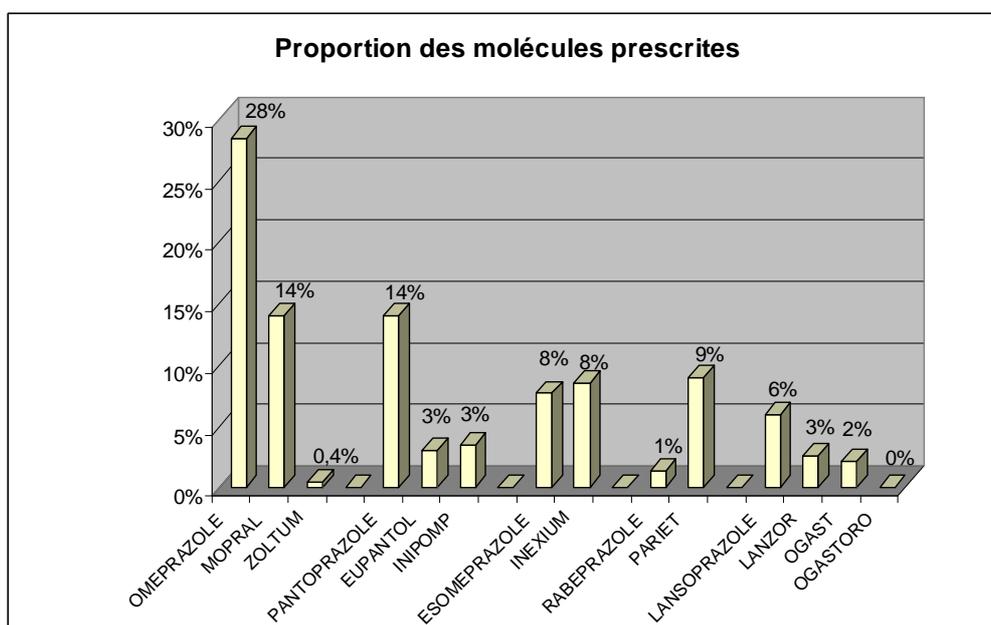
Figure 2. Répartition des différentes indications du traitement par IPP parmi les 236 questionnaires recueillis



b) Molécule

La molécule d'IPP la plus prescrite était l'Oméprazole et son princeps le Mopral® avec respectivement 28% et 14% des prescriptions d'IPP. Le Pantoprazole et le Pariet® comptaient 9% des prescriptions chacun, l'Esoméprazole 8%.

Figure 3. Répartition des différents IPP prescrits par les médecins de l'étude



c) Dose

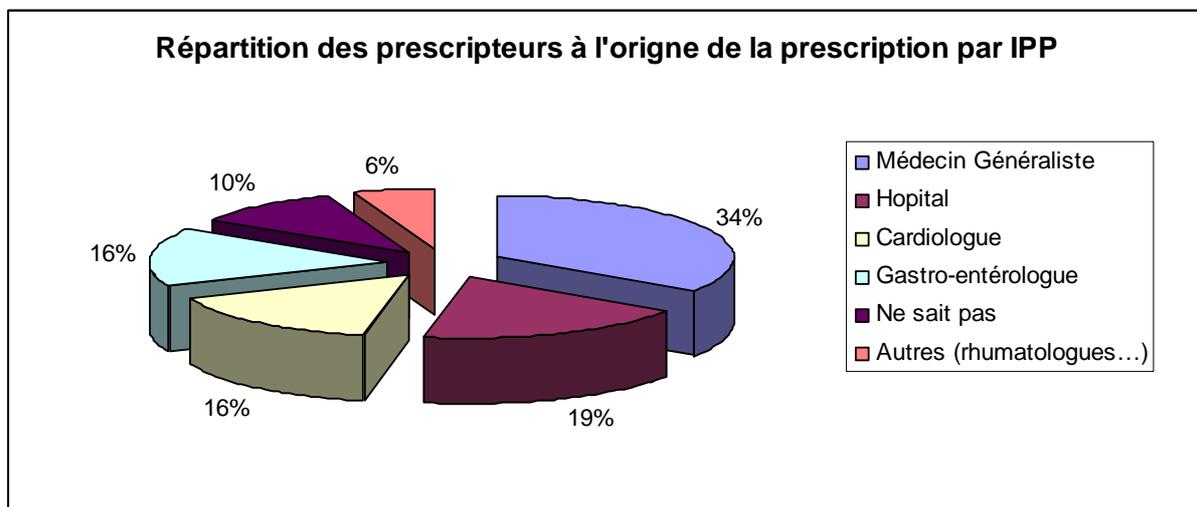
La posologie, la plus fréquemment prescrite, était la pleine dose avec 53% des prescriptions d'IPP (124 versus 112 en demi-dose). Il n'y avait pas eu de double dose d'IPP prescrite par les médecins généralistes au cours de l'étude.

d) Prescripteur

Le prescripteur initial était majoritairement le médecin traitant (34% des prescriptions). Les autres prescripteurs, à l'origine du traitement par IPP, étaient l'hôpital (19%), le cardiologue (16%) et du gastro-entérologue (16%). 6% des prescriptions d'IPP ont été initiées par d'autres médecins (5 par un rhumatologue, 2 par un autre médecin généraliste, 1 par l'angiologue).

Dans 10% des prescriptions, on ne connaissait pas le prescripteur initial.

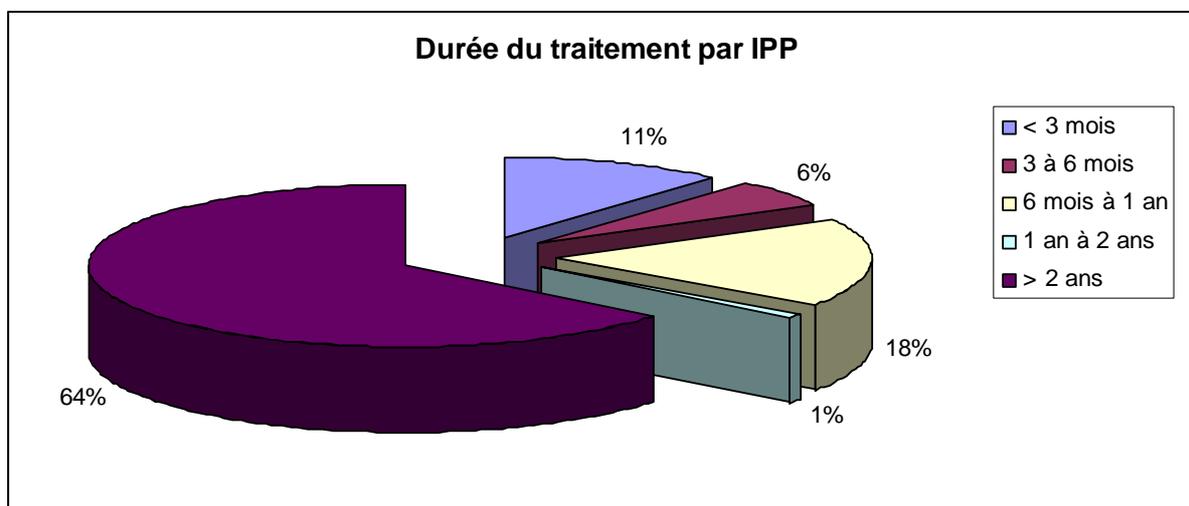
Figure 4. Répartition des prescripteurs initiant le traitement par IPP



e) Durée

La durée de prescriptions des IPP était supérieure à 2 ans dans 64% des cas, inférieure à 1 an dans 35% des cas.

Figure 5. Répartition des durées de traitement par IPP



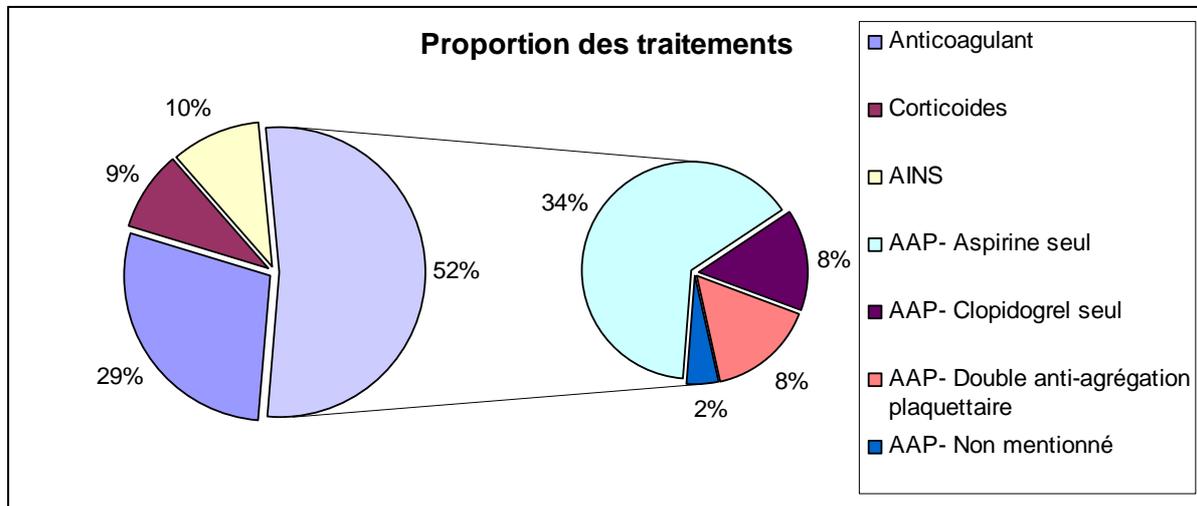
f) Co-prescriptions

60% des patients sous IPP prenaient un seul traitement associé à un risque gastrique : un anticoagulant, un antiagrégant plaquettaire, un AINS ou des corticoïdes. 12% avaient deux de ces traitements associés et 1% en avaient 3.

Ce traitement associé était un antiagrégant ou une association d'antiagrégant dans 52% des cas.

27% des patients de l'étude ne recevaient aucun de ces traitements.

Figure 6. Répartition des différents traitements à risque gastrique prescrits en association aux IPP



2.3.2 Inadéquation par rapport aux recommandations de bonne pratique de l'HAS

Cent vingt et une prescriptions d'IPP chez la personne âgée de 75 ans et plus étaient inappropriées, soit 68% des prescriptions. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe « sans recommandations » et le groupe « avec recommandations » (63% versus 37%, $p=0,08$).

Dans 39% des prescriptions, les indications n'étaient pas appropriées. Les indications inappropriées étaient significativement plus élevées dans le groupe « sans recommandations » (71% versus 29%, $p < 0,05$). En analyse multivariée avec ajustement sur les médecins, on ne mettait pas en évidence de différence significative intra-groupe ($p=0,2$).

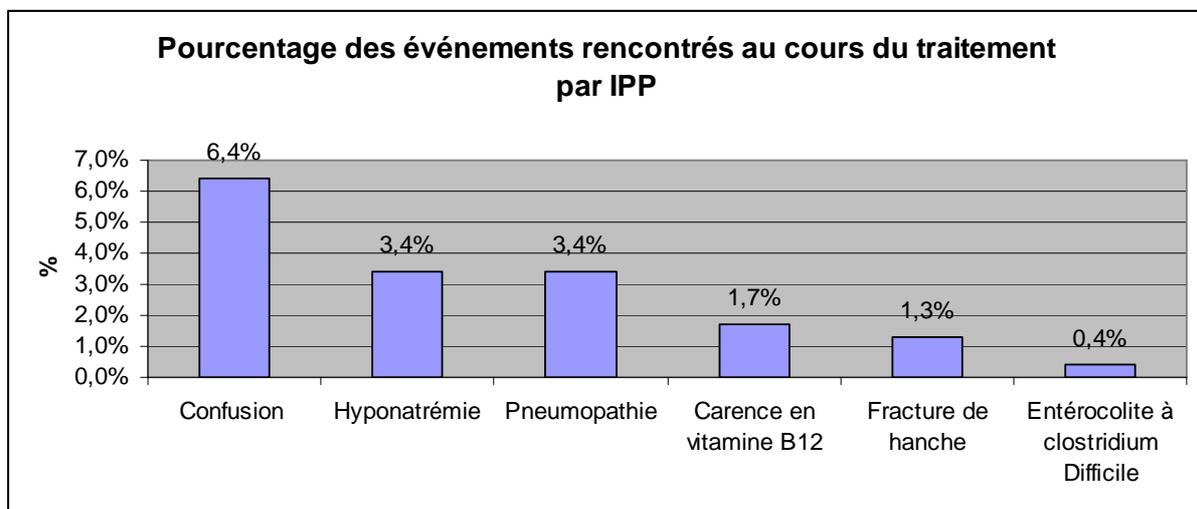
Dans 31% des cas, c'était la durée de prescription des IPP qui n'était pas adaptée à la durée proposée par la HAS (55% dans le groupe « sans recommandations » versus 45% « avec recommandations », $p=0,9$).

Dans 24% des cas, c'était la posologie d'IPP qui n'était pas celle attendue (60% « sans recommandations » versus 40% « avec recommandations », $p=0,4$).

2.3.3 Complications

Dans la population globale de l'étude, 39 événements ont été répertoriés au cours du traitement par IPP soit 14,8% des prescriptions. Deux patients ont eu 2 événements indésirables et 3 pour un autre. Parmi ces événements, on retrouve des épisodes confusionnels, des hyponatrémies, des pneumopathies, des carences en vitamine B12, des fractures de hanche et une entérocolite à *Clostridium Difficile*.

Figure 7. Répartition des événements rencontrés sous IPP pendant toute la durée de l'étude



PARTIE III : DISCUSSION

3.1 Evaluation des changements de pratiques professionnelles et implication

Dans notre étude, il n'a pas été mis en évidence de différence significative dans le changement des pratiques professionnelles de prescriptions d'IPP, une fois une information spécifique sur leurs indications réalisée ($p=0,8$). Que les médecins aient eu ou non les recommandations de la HAS accompagnant les questionnaires, ces prescriptions ne sont pas significativement modifiées.

Sachant que ces molécules sont sur-prescrites, nous voulions vérifier si une information sur les recommandations de bonne pratique de la HAS permettrait de diminuer le nombre de prescription d'IPP chez le sujet âgé. Cette mesure n'a pas été suffisante. Elle doit donc s'inscrire dans un effort plus global.

En effet, les IPP sont des molécules d'apparition récente qui ont prouvé scientifiquement leur efficacité. Elles bénéficient d'une bonne réputation car elles ont confirmé leur supériorité par rapport aux autres anti-sécrétoires (1) et ont considérablement amélioré le confort des malades. Le Service Médical Rendu des IPP est important. Devant une grande efficacité et une bonne tolérance immédiate, les ordonnances des médecins ont évolué et les habitudes de prescription se sont modifiées. Les IPP sont fréquemment prescrits par toutes les spécialités car considérés comme sûrs. Ils sont souvent utilisés au long cours et à ce jour, nous manquons de recul sur leurs effets secondaires à long terme. De plus, ils sont souvent employés au delà de leur AMM comme test thérapeutique ou dans divers troubles gastriques.

Néanmoins, il serait préjudiciable de discréditer les IPP. Ceci pourrait entraîner sa déprescription par les médecins. Le risque serait alors une recrudescence des douleurs et des saignements digestifs, et pourrait engendrer une perte de chance pour le patient.

Notre étude ne fait pas le procès de la sur-prescription mais tente de chercher des solutions pour aider les médecins à mieux prescrire. Le « bien prescrire » se situe généralement entre le *overuse*, avec la possibilité d'accidents iatrogéniques potentiels et le *underuse* avec le risque de perte de chance encourue (35). L'évaluation de la balance bénéfice-risque doit aussi être une précaution constante pour éviter le *misuse*, qui se définit comme l'utilisation d'un traitement dont les bénéfices escomptés sont insuffisants par rapport aux risques encourus (36).

Il ne s'agissait donc pas de réduire uniquement les prescriptions en termes quantitatifs mais d'agir sur leur pertinence.

3.2 Prescription inappropriée et implication

Les IPP font partie des classes médicamenteuses qui ont une fréquence de prescription inappropriée, élevée et estimée entre 25 à 70% (3). Notre étude le confirme avec plus de deux tiers de prescriptions inadaptées (68%).

3.2.1 Indications inappropriées

Ici, dans plus d'un tiers des prescriptions, les indications n'étaient pas appropriées (39%). Mais si le rappel des recommandations n'a pas permis de mettre en évidence une diminution du nombre de prescriptions d'IPP, il semblerait qu'il puisse améliorer la qualité de leur prescription. En effet, le taux d'indication inappropriée était significativement plus élevé dans le groupe « sans recommandations ». Et, les indications étaient plus adaptées dans le groupe « avec recommandations », il pouvait être justifier de les poursuivre.

a) Prévention des risques gastriques

L'indication principale d'introduction d'un tel traitement chez le sujet âgé dans notre étude était la prévention des saignements digestifs et représentait la moitié des prescriptions d'IPP (50,8%). Mais cette indication n'était pas toujours justifiée. D'autres auteurs ont également montré la « sur-co-prescription » non conforme à l'AMM et aux recommandations (37).

Si l'indication des IPP dans la prévention de l'UGD lors de la prescription d'AINS est claire dans la plupart des AMM, le *Pariet*[®] et son générique le *Rabéprazole* n'ont pas l'AMM dans cette indication. Or, dans notre étude, ils ont parfois été prescrits dans cette indication.

Au-delà de la prescription des AINS, les IPP sont souvent associés aux prescriptions des antiagrégants. Comme les personnes âgées ont une fragilité vasculaire qui s'associe à un

risque thrombotique et hémorragique augmenté, elles sont plus touchées par les accidents vasculaires comme les Syndromes Coronariens Aigus (SCA).

Un des traitements essentiels de l'IDM est l'angioplastie coronaire avec la mise en place de *stent*, qui nécessite la prise d'une double anti-agrégation plaquettaire (*aspirine et clopidogrel/ticagrelor/prasugrel*) dans les semaines, voire l'année, suivantes. Or, l'association de deux anti-agrégants majore le risque hémorragique digestif haut. C'est pourquoi, l'association antiplaquettaire-IPP est fréquente en pratique clinique et recommandée par différentes *guidelines de l'european society of cardiology* (38) chez les patients traités par bithérapie antiplaquettaire en prévention des hémorragies digestives, mais pas par l'AMM. Il est donc prudent, avant une telle prescription, de faire une évaluation du risque gastro-intestinal. Il conviendra aussi d'utiliser préférentiellement ceux qui ont moins d'interférence avec le *clopidogrel*, ou de séparer éventuellement l'administration des IPP et celle du *clopidogrel* pour minimiser le risque d'interactions (par exemple des IPP peuvent être donnés avant le petit déjeuner et le *clopidogrel* au coucher), bien que cela soit très discuté (39,40).

Parallèlement, 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). Si les associations de l'*aspirine* avec du *clopidogrel* ou des anticoagulants oraux augmentent le risque de saignement digestif, il n'y a pas de preuve de l'efficacité des IPP dans ces situations. En revanche chez des patients ayant eu une hémorragie digestive lors d'un traitement par *aspirine* et devant le poursuivre, il est recommandé d'associer systématiquement un IPP, après avoir recherché, et traité si nécessaire, une infection par *Helicobacter pylori* (Grade A) (5). Pour les patients symptomatiques, la recherche de cette bactérie s'effectue par la réalisation de biopsies gastriques sous endoscopie (41). Pour les patients asymptomatiques, elle peut se réaliser par des tests non invasifs tels que le test respiratoire à l'urée marquée au 13C (*Heli-kit*®), la sérologie avec la mise en évidence d'immunoglobulines *anti-Helicobacter* ou la détection d'antigènes dans les selles (41). Les patients asymptomatiques, pouvant en bénéficier, sont des personnes qui ont un antécédent de cancer gastrique au 1^{er} degré ou une indication de traitement par AINS au long cours. On peut se demander si cette méthode n'aurait pas un intérêt à être étendue aux prescriptions d'antiagrégants (42), anticoagulants et corticoïdes.

Si la conduite à tenir en prévention avec les AINS est bien étudiée (42), il sera intéressant de lire la prochaine revue Cochrane sur IPP et anti-agrégation à paraître. Afin d'éviter la co-sur-prescription, des études à plus grande échelle, étudiant le risque gastrique des corticoïdes, seraient une aide précieuse pour adapter nos prescriptions.

b) Le RGO

Dans notre étude comme dans la littérature, le RGO est la 2ème motivation pour introduire un traitement par IPP (ici 21,6% des prescriptions d'IPP) (11).

Pour rappel, il est indiqué, tout d'abord, de réaliser une endoscopie oesogastro-duodénale lors de symptômes de RGO chez un sujet âgé de plus de 60 ans, en cas de résistance au traitement médical ou de récurrence rapide des symptômes, en présence de signes d'alarme. Chez un sujet ayant un reflux chronique, une endoscopie peut apporter des renseignements utiles, surtout si elle est pratiquée à distance d'un traitement anti-sécrétoire. Elle renseigne sur : la présence d'une œsophagite et sa sévérité, l'existence d'une hernie hiatale et/ou d'une lésion anatomique favorisant le reflux (*cf annexe 6 p58*).

c) La dyspepsie

Comme nous pouvons le constater dans notre étude, la dyspepsie sans RGO est souvent la cible de prescription d'IPP hors AMM. En effet, ils ne sont pas recommandés en 1ère intention. Il est tout d'abord nécessaire d'identifier les facteurs environnementaux favorisant pour élaborer des stratégies hygiéno-diététiques, et prescrire des anti-acides et des alginate. Si la dyspepsie persistait malgré toutes ces mesures, il conviendrait de réaliser une fibroscopie gastrique avant de prescrire des IPP (43).

3.2.2 Dose inappropriée

Dans notre étude, nous avons remarqué que la pleine dose était fréquemment prescrite (53% des prescriptions) en prévention des lésions gastro-duodénales ou pour le RGO sans oesophagite. Cependant, il n'est pas justifié de prescrire un IPP à pleine dose dans la prévention des lésions gastriques sous AINS. Il est recommandé de l'utiliser à demi-dose pendant toute la durée du traitement par AINS sauf pour l'*Oméprazole* qui reste à pleine dose (32).

Un IPP à pleine dose n'est pas approprié, dans 1^{er} temps, en cas de symptômes de RGO typiques. Dans ce cas, le traitement à pleine dose ne doit s'envisager qu'après 4 semaines de traitement non efficace à demi-dose, et après réalisation d'une endoscopie digestive confirmant le RGO. Pour l'*Oméprazole* et le *Lansoprazole*, il est possible de prescrire une pleine dose en cas de réponse insuffisante avant 4 semaines (32).

3.2.3 Durée inappropriée

Dans notre travail, la durée des prescriptions des IPP était supérieure à 2 ans dans près de 2/3 des cas. La moitié de ces prescriptions au long cours n'étaient pas appropriées (32). Il y a très peu d'indications de traitement par IPP à long terme. La plupart des prescriptions au long cours sont un traitement à la demande à dose minimale efficace pendant les périodes symptomatiques (27).

3.2.4 Interactions médicamenteuses et effets indésirables

Les IPP pris sur le long terme ont pu être tenus pour responsables de façon significative de la survenue d'événements indésirables graves (7). A ces effets secondaires graves, s'ajoutent les interactions médicamenteuses (par compétition sur le cytochrome CYP450) pouvant faire pencher la balance bénéfice/risque négativement, chez la personne âgée fragile (7). Plus particulièrement, la question de l'interaction médicamenteuse entre le *clopidogrel* et les IPP a récemment fait débat. En effet, des études rétrospectives (du registre FAST-MI) montrent une augmentation des événements cardiovasculaires (récidives d'infarctus) ou de la mortalité lorsque les IPP sont prescrits avec le *clopidogrel* en

comparaison avec le *clopidogrel* seul, et ce particulièrement chez les patients à haut risque cardiovasculaire (44). Mais inversement, deux études prospectives randomisées publiées ne retrouvent pas cette interaction, et confirment l'effet bénéfique des IPP sur les saignements digestifs (45,46). Ces études ont respectivement étudié l'effet de l'*Oméprazole* et de l'*Esoméprazole* sur la survenue d'événements cardiovasculaires et gastro-intestinaux pendant six mois chez des patients athéromateux. Les résultats montrent le bénéfice des IPP avec une moindre survenue d'événements gastro-intestinaux sans augmentation des événements cardiovasculaires. L'interaction IPP/*clopidogrel* reste un sujet d'actualité. Les résultats cliniques actuels ne permettent pas de conclure. Les autorités de santé ont retiré en 2012 l'alerte émise en 2009 concernant cette interaction. Actuellement, la co-prescription d'un IPP et du *Clopidogrel* est donc possible. L'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament) émet toutefois une réserve dans ses dernières recommandations en préconisant d'éviter l'association *Clopidogrel–Oméprazole* et *Clopidogrel–Esoméprazole*.

Quant aux complications, nos résultats correspondent à ceux de l'équipe de *Roulet et al* (7) : il y avait une proportion importante d'épisodes confusionnels (6,4%), d'hyponatrémie (3,4%), de pneumopathie bactérienne (3,4%), de carence en vitamine B12 (1,7%), de fracture de hanche ostéoporotique (1,3%), et d'infections digestives à *Clostridium difficile* (0,4%) au cours du traitement par IPP. D'après le travail de Yang et al., il semblerait qu'il ait un effet-dose d'IPP sur la survenue de fracture du col du fémur (22).

Dans un travail futur, il pourrait donc être intéressant de s'interroger sur l'impact de la posologie sur la fréquence de survenue de complications.

3.2.5 Considération de coût

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative d'efficacité ni de tolérance entre les différents IPP. Dans une indication donnée, il n'y a donc pas lieu de prescrire un IPP plutôt qu'un autre (5). Il faudrait tenir compte du rapport entre coût-qualité des soins, et choisir le traitement le plus économique, c'est-à-dire des médicaments génériques : les traitements génériques ont tous le même prix. Par exemple, le *Lansoprazole*, le *Pantoprazole* et l'*Esomeprazole* à demi-dose en prévention primaire sont les molécules les moins chères. Le choix d'une molécule coûteuse (princeps) versus un médicament générique aurait pu

faire partie des critères pour l'analyse des prescriptions inappropriées de notre étude. Il nous paraîtrait intéressant de poursuivre ce travail afin d'étudier la réduction des dépenses en prescrivant les IPP les moins chers et faire entrer le coût dans la notion de prescription inappropriée. (cf annexe 7 p59)

Nous avons constaté que le *Mopral*[®] et l'*Oméprazole* étaient majoritairement prescrits par rapport aux autres molécules, ce que confirment les résultats des autres études. L'explication de cette prédominance résiderait dans le fait que le *Mopral*[®] est le plus connu des IPP car il a été le premier à recevoir l'AMM (1987) et a bénéficié d'une grande diffusion. De plus, il est souvent le plus utilisé à l'hôpital (47).

3.3 Forces et faiblesses de notre étude

3.3.1 Forces

En France, on ne dispose pas d'étude interventionnelle traitant de l'utilisation des IPP au long cours chez le sujet âgé en médecine générale ambulatoire. Il nous a semblé judicieux d'évaluer cette population, pourtant fragile et grande consommatrice de médicaments, afin d'ajuster nos pratiques.

La lisibilité du questionnaire était claire avec des réponses simples. La durée pour le remplir était brève : quelques minutes étaient suffisantes si les données étaient facilement accessibles. Ceci a permis d'obtenir un taux de réponse cohérent avec celui fourni par la CPAM, excepté pour un médecin ayant évoqué un manque de temps. Le questionnaire et le rappel des recommandations de bonne pratique pour la prescription des IPP ont été envoyés sous forme papier, ce qui pourrait avoir eu un impact moins important que par voie électronique.

Dans notre étude, le rappel des recommandations à chaque prescription d'IPP a permis de mettre en évidence une amélioration dans la qualité des prescriptions : les indications inappropriées étaient significativement plus élevées dans le groupe « sans recommandations » (71% versus 29%, $p < 0,05$), ce que confirmait l'analyse multivariée avec ajustement sur les médecins. Une information fréquente et répétée sur ces recommandations pourrait donc être un des moyens de changer les habitudes de prescription de ces molécules.

D'autre part, un autre biais potentiel était l'information parallèle par la CPAM sur la prescription d'IPP. Mais, après vérification auprès de la CPAM de l'Isère, les praticiens de l'étude n'avaient pas reçu d'information spécifique concernant la prescription des IPP depuis les recommandations de l'HAS parues en 2009. Suite aux consignes de prescription des génériques éditées en 2012, un délégué de l'Assurance Maladie a informé ces médecins sur les objectifs du ROSP (Rémunération sur Objectif de Santé Publique) concernant notamment les boîtes de génériques d'IPP prescrites (48).

Nous pouvons penser que ce travail de recherche ait eu un meilleur impact sur la prescription de ces médecins que la seule diffusion de recommandations par la HAS.

Nous pourrions nous interroger sur les conditions d'application des recommandations fournies par la HAS en médecine générale ambulatoire. En effet, elles peuvent par parfois sembler :

- complexes : durées et posologies différentes pour une même indication selon les molécules (*cf annexe 1 p49*)
- incomplètes : seuls les AINS sont abordés dans les traitements à risque gastrique.

Alors qu'en médecine de ville, l'indication majeure chez le sujet âgé est la prévention des saignements digestifs, on peut se demander quelle doit être la conduite à tenir avec les corticoïdes, les antiagrégants et les anticoagulants. (*cf Figure 2 p26*).

3.3.2 Limites

Avant d'obtenir la participation de ces 10 médecins, nous en avons contacté plusieurs autres qui avaient refusés de se joindre à ce travail, pour un motif souvent évoqué de manque de temps. Nous pourrions penser que ceux qui ont accepté étaient déjà sensibilisés sur la sur-prescription d'IPP et souhaitaient améliorer leur pratique. Ceci constitue donc un biais de sélection.

L'absence de significativité pour le critère de jugement principal est multifactorielle. Elle pourrait s'expliquer, en partie, par de fortes habitudes de prescriptions.

Dans le groupe témoin, les médecins n'avaient pas reçu de rappel de recommandations. Nous pourrions nous demander si le questionnaire seul n'aurait pas pu influencer sur les pratiques, ce qui pourrait constituer ici un biais d'information.

De plus, pour des raisons de manque de temps, les questionnaires n'ont pas pu être tous remplis. En outre, il y avait 2 jeunes médecins fraîchement installés. Ils comptaient peu de personnes âgées dans leur patientèle. Le nombre de questionnaire recueilli a donc été moindre. Ceci peut expliquer que le nombre de sujets nécessaires n'ait pas été atteint.

Cent trente neuf questionnaires « sans recommandation » ont été recueillis versus 97 questionnaires « avec recommandations ». Nous pourrions estimer que l'ajout de recommandations à lire pendant la consultation augmentait le temps pour remplir le questionnaire, ce qui aura pu décourager les médecins pour les autres inclusions, et ainsi diminuer le taux de réponse dans ce groupe.

Un des médecins de l'étude avait reçu une formation spécifique à la gériatrie, il était donc plus sensibilisé que les autres médecins à l'iatrogénie. Il avait reçu un livret ne comprenant que des questionnaires seuls. Ses prescriptions étaient plus adaptées aux recommandations et n'ont pas justifié d'arrêt. Ceci a pu constituer un biais d'information au sein de notre travail.

La durée entre la distribution des recommandations et l'analyse des prescriptions par la CPAM était de 6 mois. Il n'y a pas eu de relance sur ces recommandations. Ceci pourrait, en effet, paraître insuffisant pour mettre en évidence des modifications dans les habitudes de prescriptions (49). Un effet sur les pratiques est à espérer à long terme.

3.4 Perspectives

Les IPP font partie d'une famille de médicaments considérée comme efficace et sûre. Les effets indésirables graves sont rares mais comme la population est fortement exposée, ils peuvent devenir significatifs en termes de santé publique. Il est alors nécessaire de les prescrire à bon escient.

Les causes de mésusage des IPP sont multifactorielles :

- une méconnaissance par les médecins des recommandations de bonnes pratiques sur les indications, la dose et la durée de traitement, (50)
- le renouvellement automatique des prescriptions, (15)
- la pression du patient sur le médecin pour obtenir le traitement, (51)
- le refus d'interrompre le traitement suite à l'acquisition d'une pharmacodépendance pourvoyeuse d'un effet rebond, (52)
- la multiplicité des prescripteurs, (*Figure 4 p27*)
- le traitement d'épreuve dans la dyspepsie, l'asthme ou toux chronique, (53,54)
- l'accessibilité en vente libre en pharmacie, pour le *Pantoprazole (PANTOZOL® 20mg)* depuis 2009 et l'*Oméprazole (MOPRALPRO® 20 mg)* depuis 2010.

Il est donc important de s'attacher à trouver et développer des solutions, à tous les niveaux, pour palier à ce mésusage.

3.4.1 Mesures pour l'assurance maladie

Les recommandations de bonne pratique sur les IPP devraient être adaptées à la médecine générale. De même, des informations simples sur les risques de leur utilisation au long cours pourraient s'intégrer aux formations continues obligatoires des médecins (Développement professionnel Continue avec Evaluation des Pratiques Professionnelles) ou

diffusées lors de visites de délégués de l'assurance maladie au cabinet. Une solution serait de les intégrer dans un logiciel d'aide à la prescription médicale.

Le remboursement des médicaments représente une part croissante du budget de la CPAM et les IPP en constituent une dépense importante. En effet, les données recueillies confirment que ces molécules ont eu une place majeure dans le marché pharmaceutique, ce qui a expliqué l'intérêt de cette industrie pour ces molécules. Mais depuis 2012, un des Objectifs National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) est de réaliser des économies sur les dépenses de médicaments en ville (objectifs 2012-2017). En ce qui concerne les IPP, au-delà de la maîtrise médicalisée du volume, l'Assurance Maladie a organisé une maîtrise de la marge grossistes-répartisseurs. Le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) a aussi imposé une diminution des prix aux industries de médicaments sous brevet afin de faire baisser le prix des princeps. Toujours dans ce même but, l'Assurance Maladie pousse à la prescription de génériques bien moins onéreux (55).

En raison de la réglementation des marchés publics, à efficacité comparable, le médicament le moins onéreux pour l'hôpital est retenu. Les laboratoires pharmaceutiques ont pour stratégie de proposer aux centres hospitaliers leurs produits à des prix bien inférieurs, par rapport aux pharmacies de ville, en espérant que les traitements soient poursuivis en ambulatoire. Il serait donc souhaitable de choisir les médicaments référencés à l'hôpital en prenant en compte leur impact budgétaire (sécurité sociale) en ville ou proposer une alternative (générique) à la sortie. Comme, les prescripteurs dans les centres hospitaliers sont en majorité des internes en médecine générale, ils seraient ainsi sensibilisés à prendre en considération le coût du traitement par IPP dans leurs habitudes de prescription (56).

Pour éviter les multiples prescriptions par des praticiens différents, l'HAS a mis en place, en juillet 2013, un « Plan Personnalisé de Soins » plaçant un médecin référent (le plus souvent le médecin traitant) au sein d'un parcours coordonné centré sur le patient (57). L'introduction d'un traitement par IPP pourra être conseillée par un médecin spécialiste et prescrit par le médecin traitant référent. Cette initiative permettrait de centraliser les ordonnances et représente donc un espoir d'amélioration des prescriptions dans une démarche de prise en charge du patient dans sa globalité.

3.4.2. Mesures pour le médecin traitant

Il serait souhaitable de réévaluer les prescriptions d'IPP et de ne pas les renouveler automatiquement (58). Selon la HAS, il n'est pas justifié de renouveler un IPP systématiquement en cas de traitement d'entretien d'un RGO typique (59). A chaque renouvellement, ou au moins 2 fois par an, il est nécessaire de se poser 3 questions :

- peut-on diminuer les doses ?
- peut-on passer à un traitement à la demande ?
- est-ce le bon moment pour essayer d'arrêter le traitement ?

Afin de limiter le risque d'iatrogénie, les critères STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescription) et START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) ont été développés comme outils de dépistage des prescriptions médicales inappropriées en gériatrie (60,61). En se référant régulièrement à ces critères, nous pourrions améliorer nos pratiques.

Concernant les critères STOPP pour les IPP, les prescriptions suivantes sont potentiellement inappropriées :

- Association aspirine et AVK sans IPP (risque élevé de saignement gastro-intestinal)
- Aspirine en présence d'une maladie ulcéreuse gastroduodénale sans IPP (risque de saignement gastro-intestinal)
- Traitement d'une pathologie ulcéreuse à la dose maximale d'IPP pour une durée > 8 semaines (arrêt précoce ou réduction progressive de la dose en traitement préventif ou de fond d'une maladie ulcéreuse ou d'un RGO indiqué)
- AINS en présence d'une maladie ulcéreuse ou d'un saignement gastro-intestinal sans IPP (risque de récurrence d'un ulcère).

Concernant les critères START pour les IPP, ils recommandent d'introduire un traitement par IPP en présence d'un RGO sévère ou d'une sténose peptique nécessitant une dilatation.

Actuellement, le système de formation des internes en médecine générale est majoritairement basé sur des stages réalisés en ambulatoire. Le compagnonnage est une des bases de l'apprentissage de la médecine aux internes par les médecins enseignants. Le risque est de transmettre des prescriptions inappropriées. Elles devraient donc être complétées par des formations complémentaires à la faculté sous forme de cours théoriques.

3.4.3. Mesures pour les patients

L'efficacité et la bonne tolérance immédiate des IPP aboutissent à une forte adhésion des patients à leur traitement. Leur simplicité d'administration en 1 seule prise par jour, y contribue également. De ce fait, ne désirant pas stopper leur traitement, ils pressent leur médecin de renouveler leur prescription, ou sollicitent une première prescription, sur les conseils de connaissance ou de conjoint (54).

Il n'est pourtant pas justifié de prescrire un IPP dans le RGO sans endoscopie dans les situations suivantes :

- patient âgé de plus de 60 ans,
- symptômes d'alarme (tels qu'amaigrissement, dysphagie, hémorragie digestive et/ou anémie),
- résistance au traitement médical,
- récurrence rapide des symptômes,
- endobrachyoesophage connu (5)

Les patients refusent la fibroscopie oeso-gastro-duodénale, qui, actuellement se réalise aisément sans anesthésie générale en cabinet de gastroentérologie ou sous anesthésie générale en séquence rapide avec peu de risques. Des informations claires et précises sur le déroulement de cette procédure pourraient améliorer la prise de décision des patients (62).

Il persiste, de plus, un manque de connaissance des effets indésirables potentiels de ces médicaments à long terme. Pour sensibiliser les patients sur leur consommation excessive, l'assurance maladie pourrait réaliser des campagnes d'informations (annonce médiatique, brochure ...) comme celle réalisée pour les antibiotiques. Il faut modifier les habitudes de prescription des médecins et responsabiliser les patients en même temps.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Sarah LAFAYE de MICHEAUX

TITRE : Inhibiteurs de la Pompe à Proton chez les sujets âgés, Evaluation des Pratiques Professionnelles en médecine générale

CONCLUSION

Les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP) sont des molécules d'apparition récente qui ont prouvé scientifiquement leur efficacité et qui sont très largement utilisés. S'ils bénéficient d'une bonne tolérance à court terme, il semblerait qu'à long terme, ils aient des effets indésirables rares mais graves (encore mal connus), surtout chez la personne âgée. Alors que, c'est l'une des classes thérapeutiques actuellement les plus prescrites et les plus coûteuses pour l'Assurance maladie, les IPP sont souvent employés de manière inappropriée, notamment dans la population gériatrique. Devant un tel enjeu humain et économique, la HAS a établi des recommandations de bonne pratique en 2009 et a diffusé des outils d'aide à la prescription de ces molécules.

Dans notre étude, nous souhaitions étudier l'impact de ces recommandations en médecine générale ambulatoire, chez les sujets de 75 ans et plus. Nous avons donc réalisé une évaluation des changements de pratiques professionnelles sur la base d'indications fournies par la Haute Autorité de Santé (HAS). Pour cela, nous avons élaboré et attribué par tirage au sort des questionnaires avec un rappel des recommandations à 5 médecins généralistes et des questionnaires sans recommandation à 5 autres. Le questionnaire permettait d'évaluer, par patient, les conditions de prescription des IPP, les traitements associés de type antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, corticoïdes et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ainsi que les événements indésirables rencontrés au cours du traitement par IPP (hyponatrémie, pneumopathie, fracture de hanche, infection digestive à *clostridium difficile*, carence en vitamine B12, confusion). Le critère de jugement principal était la mise en évidence d'une différence de prescription, pour chaque groupe de médecins, avant (1^{er} juin 2012 au 1^{er} janvier 2013) et après mise en place des livrets (1^{er} juin 2013 au 1^{er} janvier 2014), chiffres recueillis auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de l'Isère (CPAM).

Ces 10 médecins ont rempli 236 questionnaires-patients : 97 questionnaires associés aux recommandations et 139 questionnaires seuls. Les 2 groupes de patients étaient comparables. L'analyse des données fournies par la CPAM ne nous a pas permis de mettre en évidence une diminution du nombre de prescriptions d'IPP avant et après notre

intervention. L'analyse des questionnaires confirmait qu'il y avait un fort taux de prescription inappropriée (68 %) en regard des recommandations de l'HAS. La durée du traitement était le plus souvent supérieure à 2 ans et la posologie était trop élevée. Il semblerait que le rappel des recommandations permette un meilleur respect des indications. Nous avons constaté un nombre non négligeable d'événements graves par rapport au nombre de patients concernés.

Les recommandations en cours et les effets indésirables à long terme étant donc encore mal connus des médecins généralistes, nous suggérons une sensibilisation plus adaptée des prescripteurs. De plus, les recommandations elles-mêmes nécessiteraient d'être réévaluées car elles sont complexes (durées et posologies différentes pour une même indication selon les molécules) et incomplètes (hormis les AINS, la conduite à tenir avec les autres traitements à risque gastrique ne sont pas évoqués). Pourtant, la « sur co-prescription » est une des causes majeure de prescriptions inappropriées. Pour éviter le mésusage des IPP, une réévaluation fréquente des prescriptions est indispensable, au même titre que les autres traitements. Un recours plus large à l'endoscopie permettrait de vérifier la nécessité de traitement au long cours. Dans le cas, où il serait indiqué, la dose minimale efficace devra être recherchée. Sinon, un arrêt progressif sera proposé, associé à une information répétée et motivée du patient. Il est aussi désormais nécessaire de choisir la molécule d'IPP à meilleur rapport coût-efficacité dans le but de s'inscrire dans une action de santé publique. Enfin, si les IPP bénéficient d'une bonne réputation auprès des patients, il existe un manque de connaissance de leurs effets indésirables potentiels à long terme. Des campagnes d'informations par l'assurance maladie pourraient les sensibiliser et les responsabiliser sur leur consommation excessive. Ainsi les médecins pourraient être accompagnés dans l'évolution de leur prescription.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

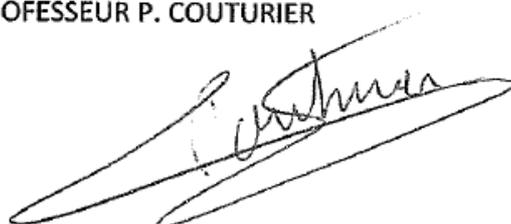
23 / 05 / 2014

LE DOYEN

J.P. ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR P. COUTURIER



ANNEXES



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte

La HAS a réévalué l'utilisation chez l'adulte des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) à partir d'une analyse critique de la littérature et des études cliniques les plus récentes.

- **Cinq molécules** sont actuellement disponibles, dont trois sont **généralisées**.
 - Ésoméprazole (Inexium®). *Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.*
 - Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Ogastoro® et génériques). *Demi-dose : 15 mg. Pleine dose : 30 mg.*
 - Oméprazole (Mopral®, Zoltum®, génériques). *Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.*
 - Pantoprazole (Eupantol®, Inipomp® et génériques). *Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.*
 - Rabéprazole (Pariet®). *Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.*
- **Les IPP ont trois indications principales**¹ :
 - 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 ;
 - éradication d'*Helicobacter pylori* et traitement des ulcères gastroduodénaux.

Le libellé exact des indications et la posologie diffèrent selon les produits.

L'ESSENTIEL

Pas de différence d'efficacité et de tolérance entre les IPP

- **La réévaluation de la HAS n'a pas démontré de différence d'efficacité cliniquement pertinente entre les IPP. Elle n'a pas mis en évidence de différence entre les IPP pour la survenue d'effets indésirables.**
- Rien ne permettant de recommander un IPP plutôt qu'un autre dans une indication donnée et les coûts de traitement étant différents, la prescription doit toujours observer la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

⚠ De nombreuses prescriptions injustifiées

- Un nombre important de prescriptions d'IPP sont faites dans des situations cliniques hors AMM. En l'état actuel des connaissances, ces prescriptions sont **injustifiées**, notamment dans :
 - **la dyspepsie fonctionnelle** (sauf si un RGO est associé) ;
 - **la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque** (moins de 65 ans, sans antécédent ulcéreux et n'étant traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïde).

1. Tous les IPP sont aussi indiqués dans le syndrome de Zollinger-Ellison, maladie grave et rare qui n'est pas évoquée dans ce document.

1. Reflux gastro-œsophagien et œsophagite par reflux

- **Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO) sans œsophagite**, à court terme (2 à 6 semaines) ou à long terme (entretien en cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement) : il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les IPP.

IPP	RGO sans œsophagite (dose quotidienne)
Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Ésoméprazole Rabéprazole	Demi-dose pendant 4 semaines (ou pleine dose en cas de réponse insuffisante pour le lansoprazole et l'oméprazole), puis, éventuellement, traitement à la demande (à long terme)

- **Traitement de l'œsophagite par RGO (cicatrisation)** : il n'y a pas en général de différence d'efficacité entre les IPP.

Dans une étude, 40 mg/j d'ésoméprazole ont été plus efficaces que 20 mg/j d'oméprazole sur la cicatrisation au bout de 4 semaines. Mais la différence est minime et sa pertinence clinique discutable. D'autant qu'après 4 semaines de traitement, il est recommandé de passer à 40 mg/j d'oméprazole en cas d'inefficacité. Aucune étude comparant directement cette posologie d'oméprazole à l'ésoméprazole n'est disponible.

IPP	Cicatrisation de l'œsophagite par RGO (dose quotidienne)
Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Ésoméprazole Rabéprazole	Pleine dose pendant 4 à 8 semaines <ul style="list-style-type: none"> ▶ pour l'oméprazole, en cas d'œsophagite sévère résistante au bout de 4 semaines, passer à double dose pendant 4 semaines ▶ pour le pantoprazole, demi-dose en cas d'œsophagite légère

- **Traitement d'entretien et prévention des récurrences de l'œsophagite par RGO** : après 6 mois de traitement, il n'y a pas en général de différence d'efficacité entre les IPP.

Des résultats discordants ont été rapportés :

- une plus grande efficacité de l'ésoméprazole (20 mg/j) que du lansoprazole (15 mg/j) ou du pantoprazole (20 mg/j) ;
- une non-infériorité du pantoprazole (20 mg/j) comparé à l'ésoméprazole (20 mg/j).

IPP	Prévention des récurrences d'œsophagite par RGO (dose quotidienne)
Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Ésoméprazole Rabéprazole	Demi-dose ou pleine dose au long cours (la dose minimale efficace doit être recherchée) <ul style="list-style-type: none"> ▶ pour le pantoprazole, toujours pleine dose en cas de récurrence ▶ pour l'ésoméprazole, toujours demi-dose

- **Les IPP n'ont pas d'AMM dans le soulagement de manifestations extradiigestives isolées pouvant être liées à un RGO**, telles que symptômes ORL, toux chronique, asthme ou douleurs thoraciques d'origine non cardiaque. Il n'y a pas d'intérêt à les prescrire dans ces situations, sauf en cas de RGO documenté (par pHmétrie par exemple), mais non en traitement d'épreuve ou test thérapeutique.

2. Lésions gastroduodénales dues aux AINS

- Dans la **prévention** et le **traitement des lésions digestives hautes induites par les AINS**, il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les IPP.
 - **Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risque** (patients sous AINS de plus de 65 ans, ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal, ou traités par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde). Cette prévention doit être arrêtée en même temps que le traitement par AINS.

IPP	Prévention des lésions dues aux AINS (dose quotidienne)
Oméprazole	Pleine dose jusqu'à la fin du traitement par AINS
Lansoprazole Pantoprazole Ésoméprazole	Demi-dose jusqu'à la fin du traitement par AINS
	▶ Le rabéprazole n'a pas cette indication

- **Traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS** (chez les patients pour lesquels un traitement par AINS doit être poursuivi).

IPP	Traitement des lésions dues aux AINS (dose quotidienne)
Lansoprazole Oméprazole	Pleine dose pendant 4 à 8 semaines
Ésoméprazole	Demi-dose pendant 4 à 8 semaines
	▶ Le pantoprazole et le rabéprazole n'ont pas cette indication

3. Ulcère gastrique et duodéal

- **Éradication d'*Helicobacter pylori*** en association à une antibiothérapie appropriée, en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénales avec infection par *H. pylori*. Dans la **trithérapie de l'ulcère gastroduodéal associé à *Helicobacter pylori***, il n'a pas en général été montré de différence d'efficacité entre les IPP en termes d'éradication d'*H. pylori*.

Dans une étude sur l'éradication d'*H. pylori*, l'ésoméprazole (40 mg/j) a été plus efficace que le pantoprazole (40 mg/j), mais non différent de l'oméprazole (20 mg/j) ou du rabéprazole (40 mg/j).

IPP	Éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> (dose quotidienne)	
Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Rabéprazole	Pleine dose x 2/jour pendant 7 jours	Pour un ulcère duodéal compliqué (hémorragie, perforation) ou associé à un traitement par AINS, corticoïde ou antiagrégant, ou pour un ulcère gastrique (compliqué ou non), poursuivre le traitement à pleine dose (1/jour) pendant 3 à 7 semaines selon les symptômes (douleurs, saignements) et la taille de l'ulcère à l'endoscopie.
Ésoméprazole		

Antibiothérapie associée en première intention (7 jours de traitement)*	
Cas général	Clarithromycine 1 g/j et amoxicilline 2 g/j
Contre-ind. à la clarithromycine	Amoxicilline 2 g/j et métronidazole ou tinidazole 1 g/j
Contre-ind. aux bêtalactamines	Clarithromycine 1g/j et métronidazole ou tinidazole 1 g/j
* En cas d'échec du traitement initial, on recommande en seconde intention d'associer IPP, amoxicilline et imidazole pendant 14 jours.	

- Dans le **traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif sans infection à *Helicobacter pylori***, il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les IPP.

IPP	Ulceré gastrique (dose quotidienne)
Lansoprazole	Pleine dose pendant 4 à 8 semaines
Oméprazole	▶ 4 à 6 semaines pour l'oméprazole
Pantoprazole	▶ 6 à 12 semaines pour le rabéprazole
Rabéprazole	
	▶ L'ésoméprazole n'a pas cette indication

IPP	Ulceré duodéal (dose quotidienne)
Lansoprazole	Pleine dose pendant 4 semaines
Oméprazole	▶ 2 semaines pour le lansoprazole si la cicatrisation est complète
Pantoprazole	▶ 4 à 8 semaines pour le rabéprazole
Rabéprazole	
	▶ L'ésoméprazole n'a pas cette indication

- **Traitement d'entretien (au long cours) de l'ulcère duodéal** chez les patients non infectés par *H. pylori*, ou chez qui l'éradication n'a pas été possible.
 - Oméprazole (seul à avoir l'AMM dans cette indication) : demi-dose ou pleine dose après échec d'un traitement par anti-H2.

4. Doses et coûts de traitement

IPP	Demi-dose	Coût de traitement journalier
Lansoprazole	15 mg	 0,36 €
Pantoprazole	20 mg	 0,41 €
Oméprazole	10 mg	 0,46 €
Ésoméprazole	20 mg	 0,78 €
Rabéprazole	10 mg	 0,73 €

IPP	Pleine dose	Coût de traitement journalier
Lansoprazole	30 mg	 0,49 €
Pantoprazole	40 mg	 0,55 €
Oméprazole	20 mg	 0,60 €
Ésoméprazole	40 mg	 1,09 €
Rabéprazole	20 mg	 1,35 €

- Les coûts de traitement indiqués ici correspondent aux plus faibles prix publics unitaires (et aux génériques, s'il y a lieu) au 1^{er} janvier 2010. Le taux de remboursement est de 65 %.
- Pour chaque indication, le coût de traitement par un **générique d'IPP** est inférieur au coût du traitement par un non-générique.

HAS

Comme l'ensemble des publications de la HAS,
ce document est disponible sur www.has-sante.fr

Juin 2009 - Mise à jour décembre 2009

ANNEXE 2. Questionnaire IPP et Rappel des Recommandations HAS

QUESTIONNAIRE IPP

L'objectif de ce travail est d'évaluer la prescription des IPP au long cours chez le sujet âgé (> 75 ans).

1) PATIENT :

Age du patient ans
Sexe	<input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme
Antécédents de trouble digestif haut	<input type="checkbox"/> Ulcère gastroduodénal <input type="checkbox"/> Œsophagite <input type="checkbox"/> RGO

2) CONDITIONS DE PRESCRIPTION DES IPP :

Indications
Nom de l'IPP (Principes ou DCI)
Dose mg/ jour
Depuis combien de temps	<input type="checkbox"/> < 3mois <input type="checkbox"/> < 6mois <input type="checkbox"/> < 1 an <input type="checkbox"/> > 2 ans
Prescripteur initial	<input type="checkbox"/> Vous-même <input type="checkbox"/> Cardiologue <input type="checkbox"/> Gastro-entérologue <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> Autres : <input type="checkbox"/> Ne sait pas

3) TRAITEMENTS ASSOCIES :

Antiagrégants plaquettaires	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui Si oui, lequel :
Anticoagulants	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Corticoïdes	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
AINS	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui

4) EVENEMENTS RENCONTRES AU COURS DU TRAITEMENT PAR IPP:

Hyponatrémie	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Pneumopathie	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Fracture de hanche	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Infection digestive à clostridium difficile	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Carence en vitamine B12	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Confusion	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui

5) COMMENTAIRES :

.....
.....

RAPPEL DES RECOMMANDATIONS HAS

- Cinq molécules sont actuellement disponibles, dont trois sont génériques.
 - Ésoméprazole (Nexium®), Demi-dose : 20 mg, Pleine dose : 40 mg.
 - Lansoprazole (Lanzol®), Ogasol® et génériques), Demi-dose : 15 mg, Pleine dose : 30 mg.
 - Oméprazole (Mopral®, Zeptom®, génériques), Demi-dose : 10 mg, Pleine dose : 20 mg.
 - Pantoprazole (Eupantol®, Itipomp® et génériques), Demi-dose : 20 mg, Pleine dose : 40 mg.
 - Rabéprazole (Pariet®), Demi-dose : 10 mg, Pleine dose : 20 mg.

Il n'y a pas de différence d'efficacité et de tolérance entre les IPP.

▲ De nombreuses prescriptions injustifiées

- Un nombre important de prescriptions d'IPP sont faites dans des situations cliniques hors AMM. En l'état actuel des connaissances, ces prescriptions sont injustifiées, notamment dans :
 - la dyspepsie fonctionnelle (sauf si un RGO est associé) ;
 - la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque (moins de 65 ans, sans antécédent ulcéreux et n'étant traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïde).

2) Lésions gastroduodénales dues aux AINS :
 Chez le sujet à risque : patients sous AINS > 65ans, antécédents ulcère gastroduodénal, traitement par anticoagulant ou antiagrégant ou corticoïdes.

IPP	Prévention des lésions dues aux AINS (dose quotidienne)
Oméprazole	Pleine dose jusqu'à la fin du traitement par AINS
Lansoprazole	
Pantoprazole	Demi-dose jusqu'à la fin du traitement par AINS
Ésoméprazole	<ul style="list-style-type: none"> ● Le rabéprazole n'a pas cette indication
IPP	Traitement des lésions dues aux AINS (dose quotidienne)
Lansoprazole	Pleine dose pendant 4 à 8 semaines
Oméprazole	
Ésoméprazole	Demi-dose pendant 4 à 8 semaines
	<ul style="list-style-type: none"> ● Le pantoprazole et le rabéprazole n'ont pas cette indication

3) Ulcère gastrique et duodénal :

IPP	Éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> (dose quotidienne)
Lansoprazole	Pour un ulcère duodénal compliqué (hémorragie, perforation) ou associé à un traitement par AINS, corticoïde ou antiagrégant, ou pour un ulcère gastrique (compliqué ou non), poursuivre le traitement à pleine dose (1/jour) pendant 3 à 7 semaines selon les symptômes (douleurs, saignements) et la taille de l'ulcère à l'endoscopie.
Oméprazole	
Pantoprazole	
Rabéprazole	
Ésoméprazole	Demi-dose x 2/jour pendant 7 jours
IPP	Ulcère gastrique (dose quotidienne)
Lansoprazole	Pleine dose pendant 4 à 8 semaines
Oméprazole	<ul style="list-style-type: none"> ● 4 à 6 semaines pour l'oméprazole ● 6 à 12 semaines pour le rabéprazole
Pantoprazole	
Rabéprazole	<ul style="list-style-type: none"> ● L'ésoméprazole n'a pas cette indication
IPP	Ulcère duodénal (dose quotidienne)
Lansoprazole	Pleine dose pendant 4 semaines
Oméprazole	<ul style="list-style-type: none"> ● 2 semaines pour le lansoprazole si la cicatrisation est complète ● 4 à 8 semaines pour le rabéprazole
Pantoprazole	
Rabéprazole	<ul style="list-style-type: none"> ● L'ésoméprazole n'a pas cette indication

Traitement d'entretien par Oméprazole demi ou pleine dose au long cours si pas d'éradication d'*Helicobacter Pylori*.

1) RGO et œsophagite par reflux :

IPP	RGO sans œsophagite (dose quotidienne)
Lansoprazole	
Oméprazole	Demi-dose pendant 4 semaines (ou pleine dose en cas de réponse insuffisante pour le lansoprazole et l'oméprazole), puis, éventuellement, traitement à la demande (à long terme)
Pantoprazole	
Ésoméprazole	
Rabéprazole	
IPP	Cicatrisation de l'œsophagite par RGO (dose quotidienne)
Lansoprazole	
Oméprazole	Pleine dose pendant 4 à 8 semaines
Pantoprazole	<ul style="list-style-type: none"> ● pour l'oméprazole, en cas d'œsophagite sévère résistante au bout de 4 semaines, passer à double dose pendant 4 semaines ● pour le pantoprazole, demi-dose en cas d'œsophagite légère
Ésoméprazole	
Rabéprazole	
IPP	Prévention des récurrences d'œsophagite par RGO (dose quotidienne)
Lansoprazole	
Oméprazole	Demi-dose ou pleine dose au long cours (la dose minimale efficace doit être recherchée)
Pantoprazole	<ul style="list-style-type: none"> ● pour le pantoprazole, toujours pleine dose en cas de récurrence ● pour l'ésoméprazole, toujours demi-dose
Ésoméprazole	
Rabéprazole	

Les IPP n'ont pas l'AMM dans le soulagement des manifestations extra-digestives du RGO.

Sarah LAFAYE de MICHEAUX
15 rue Ernest Bonnardel
26100 ROMANS
s.lafaye@orange.fr
06.88.19.21.67

A Mme Oudert,
Directrice adjointe de la CPAM de l'Isère

Je soussigné(e), Dr, à
N° RPPS.....,
Autorise la CPAM de Grenoble à communiquer mes données de
Prescription sur les IPP chez les sujets âgés de 75 ans et plus, à Sarah
LAFAYE de MICHEAUX, Interne en Médecine Générale, pour ses
travaux de thèse.

Le
A
Signature :

ANNEXE 4. Lettre explicative accompagnant les livrets de questionnaires

Bonjour,

Je suis actuellement interne en dernier semestre de médecine générale, et vous avez accepté de participer à mon travail de thèse sous la direction du Dr C.MILLET.

En effet, suite à un semestre en gériatrie au CH de Voiron, j'ai identifié le besoin de faire une recherche sur la prescription des IPP en médecine générale.

Ma thèse porte donc sur étude prospective qui s'intéresse à la prescription des IPP au long cours chez les sujets \geq à 75 ans.

Le critère de jugement principal est l'évaluation du taux brut d'IPP chez les \geq 75 ans, avant et après questionnaire validé, par analyse des prescriptions d'IPP auprès de la CPAM de l'Isère.

Méthode : 10 médecins sont inclus dans l'étude puis tirés au sort pour l'assignation du livret avec questionnaire seul ou questionnaire + plaquette.

Problématique : la plaquette permet-elle de faire diminuer la prescription d'IPP chez le sujet ?

Votre participation :

- me renvoyer dès que possible l'autorisation d'accès à vos données de prescription signée dès le début de l'étude (par courrier ou email).
- remplir le questionnaire pour chaque sujet âgé \geq 75 ans et prenant des IPP. Une fois le livret terminé, me contacter pour que je vienne le récupérer.

Je vous tiendrais, bien sur, informé de mes résultats.

Je reste à votre disposition pour la moindre question.

Merci par avance pour votre soutien

Bien cordialement

Sarah LAFAYE de MICHEAUX *Interne en Médecine Générale*

ANNEXE 5. Tableaux des résultats du critère de jugement principal

TABLEAU 1

Caractéristiques cliniques des patients de 75 ans et plus traités par des IPP inclus dans l'étude

Caractéristiques	Questionnaire seul (n = 139)	Questionnaire + recommandations (n = 97)	Test Bilateral Khi-Deux de Pearson Valeur p
Sexe masculin	46,8 % (65)	43,3 % (42)	0,599 *
Antécédent ulcère gastro-duodénal	7,2 % (10)	14,4 % (14)	0,070 *
Antécédent oesophagite	14,4 % (20)	14,4 % (14)	0,992 *
Antécédent RGO	37,4 % (52)	29,9 % (29)	0,232 *

* non significatif : p > 0,05 ; ** significatif : p <= 0,05

TABLEAU 2

Taux d'IPP prescrit AVANT et APRES diffusion des questionnaires auprès des médecins AVEC et SANS rappel des recommandations HAS associé (données fournies par la CPAM)

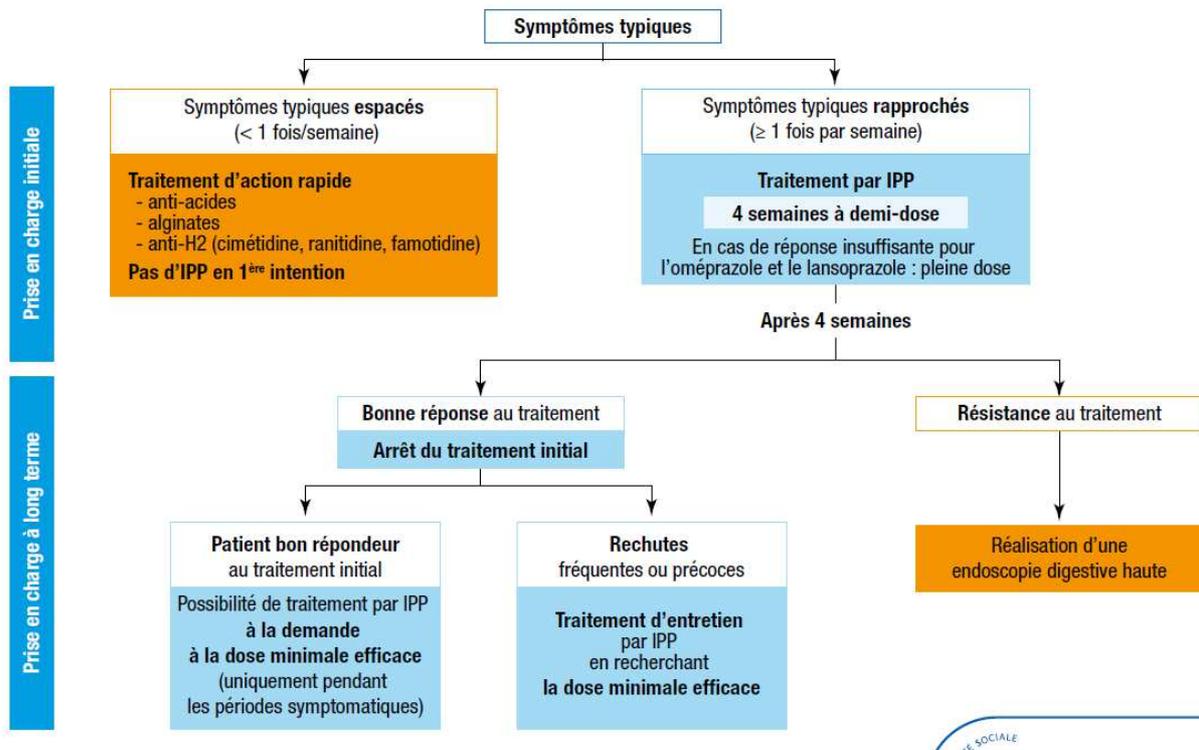
Avec ou sans recommandations	N° de médecin	AVANT : taux de patients âgés de 75 ans et plus étant sous traitement par IPP	APRES : taux de patients âgés de 75 ans et plus étant sous traitement par IPP	Evolution des taux : taux APRES – taux AVANT
Avec	1	14% (n = 49)	12% (n = 57)	-2,0%
	6	36% (n = 118)	35% (n = 131)	-1,3%
	7	20% (n = 80)	27% (n = 84)	7,4%
	3	16% (n = 43)	15% (n = 48)	-1,7%
	9	38% (n = 32)	41% (n = 37)	3,0%
Sans	10	25% (n = 97)	21% (n = 103)	-3,4%
	4	26% (n = 110)	28% (n = 122)	1,5%
	2	27% (n = 150)	18% (n = 160)	-8,5%
	8	19% (n = 37)	30% (n = 46)	11,5%
	5	14% (n = 156)	13% (n = 164)	-0,7%

Test de Mann-Whitney sur l'évolution des taux avec VERSUS sans recommandations : p = 0,8413

ANNEXE 6. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge du RGO

Figure 7. Organigramme de la prise en charge thérapeutique du RGO typique.

Recommandations HAS 2010



ANNEXE 7. Coût du traitement journalier d'un traitement par IPP en fonction des molécules en 2014

Tableau 3. Coût journalier des traitements par IPP. Mai 2014

Noms commerciaux	Cout de traitement journalier en €	
	demi-dose	pleine dose
INEXIUM	0,51	0,57
ESOMEPRAZOLE	0,31	0,35
LANZOR	0,51	0,57
OGAST	0,51	0,57
OGASTORO	0,39	0,57
LANSOPRAZOLE	0,31	0,35
MOPRAL	0,51	0,57
ZOLTUM	0,51	0,57
OMEPRAZOLE	0,31	0,35
INIPOMP	0,51	0,57
EUPANTOL	0,51	0,57
PANTOPRAZOLE	0,31	0,35
PARIET	0,51	0,57
RABEPRAZOLE	0,31	0,35

Remboursement à 65% par la sécurité sociale

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique. Les anti-ulcéreux: indications chez l'adulte. 1999.
2. Katz MH. Failing the acid test: benefits of proton pump inhibitors may not justify the risks for many users. *Arch Intern Med.* 10 mai 2010;170(9):747-748.
3. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ.* 5 janv 2008;336(7634):2-3.
4. Haastrup P, Paulsen MS, Zwisler JE, Begtrup LM, Hansen JM, Rasmussen S, et al. Rapidly increasing prescribing of proton pump inhibitors in primary care despite interventions: A nationwide observational study. *Eur J Gen Pract.* 29 avr 2014;
5. AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique prescription IPP. 2007.
6. Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SHD. Prescribing for older people. *BMJ.* 15 mars 2008;336(7644):606-609.
7. Roulet L, Vernaz N, Giostra E, Gasche Y, Desmeules J. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton : faut-il craindre de les prescrire au long cours ? *Rev Médecine Interne.* août 2012;33(8):439-445.
8. Vallot T, Mathieu N. Action des inhibiteurs de la pompe à protons sur la sécrétion gastrique acide : mécanismes, effets des traitements au long cours. *EMC - Gastro-Entérologie.* janv 2007;2(4):1-6.
9. HAS. Réévaluation des IPP chez l'adulte, commission de transparence. 2009.
10. Parodi López N, Villán Villán YF, Granados Menéndez MI, Royuela A. Potentially inappropriate prescribing in patients over 65 years-old in a primary care health centre. *Atencion Primaria Soc Espanola Med Fam Comunitaria.* 21 mars 2014;
11. Marie I, Moutot A, Tharrasse A, Hellot M-F, Robaday S, Hervé F, et al. Adéquation aux recommandations des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons dans un service de médecine interne. *Rev Médecine Interne.* févr 2007;28(2):86-93.
12. Masclee GMC, Sturkenboom MCJM, Kuipers EJ. A benefit-risk assessment of the use of proton pump inhibitors in the elderly. *Drugs Aging.* avr 2014;31(4):263-282.
13. Wedemeyer R-S, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp.* avr 2014;37(4):201-211.
14. Howden CW, Kahrilas PJ. Editorial: just how « difficult » is it to withdraw PPI treatment? *Am J Gastroenterol.* juill 2010;105(7):1538-1540.
15. Hungin AP, Rubin G, O'Flanagan H. Factors influencing compliance in long-term proton pump inhibitor therapy in general practice. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* juin 1999;49(443):463-464.
16. Buon M, Gaillard C, Martin J, Fedrizzi S, Mosquet B, Coquerel A, et al. Risk of proton pump inhibitor-induced mild hyponatremia in older adults. *J Am Geriatr Soc.* nov 2013;61(11):2052-2054.
17. Fenoglio I, Guy C, Beyens M-N, Mounier G, Marsille F, Mismetti P. Drug induced hyponatremia. About a series of 54 cases notified to the regional center of pharmacovigilance of Saint-Étienne. *Thérapie.* avr 2011;66(2):139-148.
18. Luk CP, Parsons R, Lee YP, Hughes JD. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: what do FDA data tell us? *Ann Pharmacother.* juin 2013;47(6):773-780.
19. Laheij RJF, Sturkenboom MCJM, Hassing R-J, Dieleman J, Stricker BHC, Jansen JBMJ. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA J Am Med Assoc.* 27 oct 2004;292(16):1955-1960.

20. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA J Am Med Assoc.* 27 mai 2009;301(20):2120-2128.
21. Eom C-S, Jeon CY, Lim J-W, Cho E-G, Park SM, Lee K-S. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 22 févr 2011;183(3):310-319.
22. Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA J Am Med Assoc.* 27 déc 2006;296(24):2947-2953.
23. Geller JL, Adams JS. Proton pump inhibitor therapy and hip fracture risk. *JAMA J Am Med Assoc.* 4 avr 2007;297(13):1429-1430.
24. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA Jr, Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ.* 2012;344:e372.
25. Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA J Am Med Assoc.* 21 déc 2005;294(23):2989-2995.
26. 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.* juill 2012;107(7):1011-1019.
27. Den Elzen WPJ, Groeneveld Y, de Ruijter W, Souverijn JHM, le Cessie S, Assendelft WJJ, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 mars 2008;27(6):491-497.
28. Emmanuel Andrès, Nouredine Henoun Loukili, Esther Noel, Georges Kaltenbach, Maher Ben Abdelgheni, Anne Elisabeth Perrin, Marie Noblet-Dick, Frédéric Maloisel, Jean-Louis Schlienger, and Jean-Frédéric Blicklé. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004 August 3 1713 251–259.
29. Delgado MG, Calleja S, Suarez L, Pascual J. Recurrent confusional episodes associated with hypomagnesaemia due to esomeprazol. *BMJ Case Rep.* 2013;2013.
30. Chen S, Song X, Gao X, Li M, Chen Z, He Y, et al. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* févr 2011;45(2):177.
31. Yang Y-X, Hennessy S, Propert K, Hwang W-T, Sedarat A, Lewis JD. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology.* sept 2007;133(3):748-754.
32. HAS. Réévaluation des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. Commission de transparence. 2009.
33. Desilets AR, Asal NJ, Dunican KC. Considerations for the use of proton-pump inhibitors in older adults. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm.* févr 2012;27(2):114-120.
34. Scagliarini R, Magnani E, Praticò A, Bocchini R, Sambo P, Pazzi P. Inadequate use of acid-suppressive therapy in hospitalized patients and its implications for general practice. *Dig Dis Sci.* déc 2005;50(12):2307-2311.
35. Andro M, Estivin S, Gentric A. Prescriptions médicamenteuses en gériatrie : overuse (sur-utilisation), misuse (mauvaise utilisation), underuse (sous-utilisation). Analyse qualitative à partir des ordonnances de 200 patients entrant dans un service de court séjour gériatrique. *Rev Médecine Interne.* mars 2012;33(3):122-127.
36. HAS. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance. 2005
37. Barletta JF, Sclar DA. Use of proton pump inhibitors for the provision of stress ulcer prophylaxis: clinical and economic consequences. *PharmacoEconomics.* janv 2014;32(1):5-13.

38. Mazer-Amirshahi M, Mullins PM, van den Anker J, Meltzer A, Pines JM. Rising rates of proton pump inhibitor prescribing in US ED. *Am J Emerg Med*. 21 mars 2014;
39. Ferreiro JL, Ueno M, Capodanno D, Desai B, Dharmashankar K, Darlington A, et al. Pharmacodynamic effects of concomitant versus staggered clopidogrel and omeprazole intake: results of a prospective randomized crossover study. *Circ Cardiovasc Interv*. oct 2010;3(5):436-441.
40. Brendel K, Weigel G, Griesmacher A, Pachinger O, Mair J. Low prevalence of clopidogrel and acetylsalicylic acid resistance in patients with acute myocardial infarction and pantoprazole treatment in everyday practice. *Int J Cardiol*. 20 sept 2013;168(1):589-590.
41. HAS. Recommandations en santé publique. Dépistage de l'infection à *Helicobacter Pylori*. 2010.
42. The Cochrane Collaboration. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1er septembre 1996
43. Spiegel BMR, Farid M, van Oijen MGH, Laine L, Howden CW, Esrailian E. Adherence to best practice guidelines in dyspepsia: a survey comparing dyspepsia experts, community gastroenterologists and primary-care providers. *Aliment Pharmacol Ther*. 15 avr 2009;29(8):871-881.
44. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP; COGENT Investigators. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010 Nov 11363201909-17 Epub 2010 Oct 6.
45. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA J Am Med Assoc*. 4 mars 2009;301(9):937-944.
46. Hsu P-I, Lai K-H, Liu C-P. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis. *Gastroenterology*. mars 2011;140(3):791-798.
47. Jones MI, Greenfield SM, Jowett S, Bradley CP, Seal R. Proton pump inhibitors: a study of GPs' prescribing. *Fam Pract*. juin 2001;18(3):333-338.
48. L'Assurance Maladie. La ROSP - Rémunération sur Objectif de Santé Publique. *ameli.fr*. 2013.
49. Fuzier R, Maguès J-P, Dupuis E, Pomiès S, Segui S, Sénard J-M. Inhibiteurs de la pompe à protons : impact d'une évaluation des pratiques professionnelles sur la pertinence des prescriptions. *Ann Fr Anesth Réanimation*. nov 2011;30(11):814-818.
50. Ramaswamy R, Maio V, Diamond JJ, Talati AR, Hartmann CW, Arenson C, Roehl B. Potentially inappropriate prescribing in elderly: assessing doctor knowledge, confidence and barriers. *J Eval Clin Pr* 2011 Dec1761153-9 Doi 10.1111/j1365-2753201001494x Epub 2010 Jul 13.
51. Bashford JN, Norwood J, Chapman SR. Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database. *BMJ*. 15 août 1998;317(7156):452-456.
52. McColl KEL, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology*. juill 2009;137(1):20-22.
53. Littner MR, Leung FW, Ballard ED 2nd, Huang B, Samra NK, Lansoprazole Asthma Study Group. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest*. sept 2005;128(3):1128-1135.
54. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Mastrorarde JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med*. 9 avr 2009;360(15):1487-1499.

55. Fiche d'éclairage extraite du rapport de la commission des comptes de la sécurité sociale. Economies sur les dépenses de médicaments en ville. 2013.
56. Wermeling M, Himmel W, Behrens G, Ahrens D. Why do GPs continue inappropriate hospital prescriptions of proton pump inhibitors? A qualitative study. *Eur J Gen Pract.* 13 nov 2013;
57. HAS. Mode d'emploi du Plan Personnalisé de Santé (PPS) pour les personnes à risque de perte d'autonomie (PAERPA). 2014.
58. Heidelbaugh JJ, Metz DC, Yang Y-X. Proton pump inhibitors: are they overutilised in clinical practice and do they pose significant risk? *Int J Clin Pract.* juin 2012;66(6):582-591.
59. Inhibiteurs de la pompe à protons. Prise en charge du reflux gastro-œsophagien sans œsophagite chez l'adulte selon les recommandations de l'Afssaps et de la HAS. Juillet 2011.
60. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* févr 2008;46(2):72-83.
61. Lang P-O, Hasso Y, Belmin J, Payot I, Baeyens J-P, Vogt-Ferrier M, et al. STOPP-START: Adaptation en langue française d'un outil de détection de la prescription médicamenteuse inappropriée chez la personne âgée. *Can J Public Health.* 2009;100(6):426-31.
62. Travis AC, Pievsky D, Saltzman JR. Endoscopy in the elderly. *Am J Gastroenterol.* oct 2012;107(10):1495-1501; quiz 1494, 1502.