



**HAL**  
open science

# Étude de la consommation chronique d'inhibiteurs de la pompe à protons en EHPAD : indications documentées et médicaments associés pour 134 résidents

Romain van Overloop

## ► To cite this version:

Romain van Overloop. Étude de la consommation chronique d'inhibiteurs de la pompe à protons en EHPAD : indications documentées et médicaments associés pour 134 résidents. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01251217

**HAL Id: dumas-01251217**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01251217>**

Submitted on 5 Jan 2016

**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.

Université de Bordeaux  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

N°186

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Médecine générale

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 décembre 2015

Par

VAN OVERLOOP Romain

Né le 06 mars 1987 à Marseille

**Etude de la consommation chronique d'inhibiteurs de la pompe à protons en  
EHPAD : indications documentées et médicaments associés pour 134  
résidents**

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur François PETREGNE

Rapporteur

Madame le Docteur Francine CLEMENTI

Jury

Madame le Professeur Nathalie SALLES	Présidente
Monsieur le Professeur Jean-Louis DEMAUX	Juge
Monsieur le Professeur Roger SALAMON	Juge
Madame le Docteur Francine CLEMENTI	Juge
Monsieur le Professeur François PETREGNE	Juge

Université de Bordeaux  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES  
N°186  
Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE  
Médecine générale

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 décembre 2015

Par

VAN OVERLOOP Romain

Né le 06 mars 1987

**Etude de la consommation chronique d'inhibiteurs de la pompe à protons en  
EHPAD : indications documentées et médicaments associés pour 134  
résidents**

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur François PETREGNE

Rapporteur

Madame le Docteur Francine CLEMENTI

Jury

Madame le Professeur Nathalie SALLES	Présidente
Monsieur le Professeur Jean-Louis DEMEAUX	Juge
Monsieur le Professeur Roger SALAMON	Juge
Madame le Docteur Francine CLEMENTI	Juge
Monsieur le Professeur François PETREGNE	Juge

## REMERCIEMENTS

A Madame Nathalie Salles, gériatre et Professeur des Universités,  
Merci d'avoir accepté de présider ce jury. C'est un honneur pour moi que de soutenir mon travail devant vous.

A Messieurs les Professeurs Jean-Louis Demeaux et Roger Salamon,  
Merci de faire partie des membres de ce jury.

A Monsieur François Pétrègne,  
Grâce à vous, Korian m'a ouvert ses portes. Merci d'avoir accepté de diriger ce travail.

A Madame Francine Clementi,  
Vous faites partie des médecins qui ont influencé mon parcours. J'ai été profondément marqué par mon expérience auprès de vous au Lanot. Ma passion pour la gérontologie a éclos grâce à vous.

A Michael Reus, Murielle Curiel et Sandrine Papon,  
Merci. Car vous avez contribué à faire de moi le soignant que je suis aujourd'hui.

A Diane Mège, à Michele Silvestri, et aux nombreuses personnes qui m'ont transmis leurs savoirs et leurs compétences durant ces longues années d'apprentissage.

A l'ensemble des médecins et soignants du service de gériatrie de l'hôpital Sainte Musse,  
Merci pour cet accueil chaleureux et cette intégration rapide.

A Monsieur Olivier Desnoux, sans qui ce travail n'aurait pu avoir lieu.

A mes Parents,  
Merci pour votre soutien sans faille.

A Thibault,  
J'écris ton nom avec des larmes dans les yeux. Je t'aime du plus profond de mon cœur. A tout jamais.

A Georgette,  
Merci pour la générosité et l'affection que tu m'as toujours données.

A Paul,  
J'aurai aimé croiser tes yeux bleus au fond de cette salle. Tu nous manques énormément.

A mes abeilles,  
A cette amitié sans faille qui grandit encore, nous rapproche toujours, et nous unit pour la vie. J'ai le cœur rempli d'allégresse lorsque je pense à nos frasques aux quatre coins de l'Europe et du Monde.  
Remercier chacun des membres de la ruche rajouterait une vingtaine de pages à ce travail déjà bien fourni. Pom Pon, Fifou, Baillou, Zog, Toune, BP86, Florin, Marthur, Pitou, Jéré, Jéco, Petit Poisson, Tata, Made, Catou, Beco, Hambiz, Djams : chacun de vous sait le respect, la tendresse et l'estime que j'éprouve.  
A tous, merci d'exister, et de faire de moi ce que je suis.

A Jérôme,  
Boué !

A Mathieu et Hugo,  
A cette époque où l'insouciance faisait de nous les plus heureux du monde. Malgré la distance, vous gardez une place de choix dans mon cœur.

A Clara,  
Notre rencontre a fait naître en moi le sentiment le plus doux qui soit. Sois sûre de la tendresse qui m'anime.

A Brive la Gaillarde,  
Merci d'avoir enfanter cet être absolument génial.

A la plus admirable des arméniennes,  
J'espère ne jamais te perdre de vue.

A mes amis « bordelais »,  
Merci de m'avoir ouvert vos bras. Votre amitié m'est très précieuse.

A la table du fond

Au Milo's

Aux Capu's

A la Dame Noir

A Botafogo

A Endoume

## LISTE DES ABREVIATIONS

AAP : Anti Agrégant Plaquettaire  
AC : Anti Coagulant  
ACCF : American College of Cardiology Foundation  
ACG : American College of Gastroenterology  
AHA : American Heart Association  
AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
AOD : Anticoagulants oraux directs  
ARS : Agence Régionale de Santé  
ASA : Acide Acétyle Salicylique  
ATCD : Antécédent  
AVK : Anti Vitamine K  
CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés  
CRH : Compte-Rendu d'Hospitalisation  
DCI : Dénomination Commune Internationale  
DMP : Dossier Médical Partagé  
EHPAD : Etablissement d'hébergement pour Personnes Agées Dépendantes  
FDA : Food and Drug Administration  
FOGD : Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodéal  
GIR : Groupe Iso-Ressource  
HAS : Haute Autorité de Santé  
ICD-9 : International Classification of Diseases  
IMC : Indice de Masse Corporel  
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons  
ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine  
MT : Médecin Traitant  
NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence  
OMEDIT : Observatoire du Médicament des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique  
OMS : Organisation Mondiale pour la Santé  
OR : Odd Ratio  
RCP : Résumé et Caractéristiques des Produits  
RGO : Reflux Gastro-Oesophagien

# TABLE DES MATIERES

## I. Introduction

## II. Matériel et Méthode

2.1 Etude 1 : Description de la consommation d'IPP en EHPAD

2.2 Etude 2 : Conformité des prescriptions chroniques d'IPP

2.2.1 Prescription chronique

2.2.2 Indications documentées et non documentées

2.2.3 Caractère approprié des prescriptions d'IPP

2.2.4 Demi dose et pleine dose

2.2.5 Evènements hémorragiques et hospitalisations

2.2.6 Objectifs

## III. Résultats

3.1 Etude 1

3.1.1 Caractéristiques de la population d'étude

3.1.2 Caractéristiques des consommateurs d'IPP

3.1.3 Caractéristiques des ordonnances contenant un IPP

a/ Ordonnances chroniques

- conditions de prescriptions

- Molécules

- Coûts

b/ Ordonnances brèves

3.2 Etude 2

3.2.1 Caractéristique de la population d'étude

3.2.2 Prévalence des pathologies du tractus digestifs haut

3.2.3 Consommation chronique d'IPP

3.2.4 Indications d'IPP chroniques

a/ indications documentées

- prescriptions appropriées

- prescriptions potentiellement inappropriées

b/ indications non documentées

3.2.5 Co-prescriptions : quelle consommation d'anti agrégants, anticoagulants, AINS et corticoïdes ?

## IV. Discussion

4.1 Forces et limites

4.1.1 Etude 1

4.1.2 Etude 2

4.2 Discussion de l'Etude 1

4.2.1 Population d'étude

4.2.2 Polymédication en institution

4.2.3 Prescriptions inappropriées : risque de morbi-mortalité

4.2.4 Consommation d'IPP en EHPAD

a/ s'agit-il d'un mésusage ?

b/ unité et horaire de prise



c/ coût

#### 4.3 Discussion de l'Etude 2

4.3.1 Caractéristiques de la population d'étude

4.3.2 Hausse de la consommation chronique d'IPP

4.3.3 Dose et horaire de prise : une pertinence difficilement évaluable

a/ Dosage

b/ Horaire de prise

4.3.4 Excès d'indications non documentées

4.3.5 Prescriptions potentiellement inappropriées : en accord avec la littérature

4.3.6 Risque de saignement digestif : forte co-prescription d'anti-agrégants et anticoagulants

a/ Mésusage des AAP et AC

b/ Faible consommation chronique d'AINS et corticoïdes.

4.3.7 Indications documentées : maladie ulcéreuse en tête, RGO sous-estimé ?

#### V. Perspectives : comment améliorer les prescriptions d'IPP en EHPAD ?

5.1 Optimiser les primo prescriptions

5.2 Améliorer l'échange d'informations entre praticiens

a/ sécurité de la prescription médicamenteuse aux points de transition du parcours de soins

b/ le dossier médical partagé et la messagerie sécurisée

5.3 Revue d'ordonnance : systématique et multidisciplinaire

5.4 Inciter à la déprescription des IPP

a/ intérêt d'une stratégie de sevrage

b/ intérêt d'un guide de déprescription

5.5 Promouvoir la recherche chez les sujets âgés : cas des consommateurs chroniques d'AAP

5.6 Etudier l'influence de l'organisation structurelle et fonctionnelle des EHPAD sur la consommation de médicaments

#### VI. Conclusion

#### VII. Bibliographie

##### Liste des tableaux

- Tableau 1 : Répartition des utilisateurs chroniques d'IPP au sein des EHPAD
- Tableau 2 : Caractéristiques des utilisateurs chroniques d'IPP
- Tableau 3 : Pathologies oeso-gastro-duodénales chez les consommateurs chroniques d'IPP
- Tableau 4 : Prescriptions chroniques d'IPP
- Tableau 5 : Indications documentées : prescriptions appropriées et potentiellement inappropriées
- Tableau 6 : Co-médications des 134 utilisateurs chroniques d'IPP
- Tableau 7 : Co-médications des résidents sans indications documentées pour l'IPP

#### Annexes

#### Abstract

## **I. INTRODUCTION**

« La prescription est un acte majeur de l'activité médicale. Elle doit être conforme aux données de la science mais aussi à l'intérêt du patient, sans jamais se départir du principe de raison proportionnée. L'optimisation du traitement chez la personne âgée est un sujet important en pratique quotidienne afin, de diminuer le risque iatrogénique, de favoriser l'observance et d'éviter toute prescription inutile et coûteuse » (1). Cet objectif a été mis en exergue dès 2005 par la Haute Autorité de Santé (HAS) lors de la publication des premières recommandations sur la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé (PMSA), qui proposent aux médecins des outils pour effectuer une lecture globale de leurs ordonnances, en utilisant trois notions : l'abus de traitement (overuse), l'utilisation incorrecte d'un médicament jugé nécessaire (misuse) et l'insuffisance de traitement (underuse). Egalement reprises dans les pays anglo-saxons, ces notions correspondent aux trois modalités de prescriptions sous-optimales ou mésusage (2).

Il est fréquent qu'une prescription ne présente pas ou plus de rapport bénéfice/risque suffisamment élevé pour être considérée comme indispensable. Ce constat a fait émerger le concept de « médicament inapproprié », qui tend à englober les 3 notions sus-citées (3).

Une prescription inappropriée est définie comme l'utilisation d'un médicament dont les risques sont supérieurs aux bénéfices attendus : soit à cause d'un risque devenu excessif ; soit à cause d'une utilisation prolongée ou de doses supérieures à celles recommandées ; soit à cause de preuves scientifiques insuffisantes. L'omission d'un traitement médicalement indiqué peut également être considérée comme inappropriée (4,5). Une prescription inappropriée n'est donc pas acceptable car elle a des effets négatifs sur la santé et la qualité de vie. Elle augmente notamment la consommation des ressources de santé en raison de la survenue d'évènements indésirables. Les personnes âgées sont particulièrement vulnérables vis-à-vis de ces prescriptions, et ce pour plusieurs raisons : les modifications pharmacodynamiques et pharmacocinétiques liées à l'âge (6) ; la polyopathie et la polymédication particulièrement représentées en EHPAD (7) ; le manque de preuves scientifiques sur les effets des médicaments dans une population trop souvent exclue des essais cliniques ; et le défaut d'éducation et de formation des praticiens dans le maniement des drogues (8).

Ainsi, une prescription est considérée comme appropriée lorsqu'elle respecte une utilisation fondée sur des preuves scientifiques, impliquant un produit ayant une balance bénéfice/risque favorable, qui est administré à la bonne dose, la bonne fréquence, et pour une durée adaptée.

Un médicament potentiellement inapproprié est défini comme un médicament devant être évité car ayant un rapport bénéfice/risque défavorable et/ou une efficacité discutable par rapport à d'autres alternatives thérapeutiques plus sûres ou plus efficaces. Cette dernière notion découle de l'invention d'outils de dépistage des prescriptions possiblement inadaptées à la population gériatrique.

Beers a été le premier à proposer une liste explicite de médicaments à éviter (9), avant que d'autres outils ou méthodes n'apparaissent dans la littérature (10,11,12), notamment en France avec la liste élaborée par Laroche et ses collaborateurs (13). Ces initiatives ont incité à la réalisation de nombreuses études, en EHPAD (14,15,16,17), mais aussi en ambulatoire (18)

et à l'hôpital (19), afin d'apprécier la réalité de la consommation des médicaments (potentiellement) inappropriés, ainsi que les conséquences sur la santé et le recours aux soins. Nombreuses sont celles qui décrivent les IPP comme largement prescrits (16,19,20) voire potentiellement inappropriés (14,21,22,23,24).

Nous nous sommes intéressés aux IPP car depuis leur apparition sur le marché du médicament à la fin des années 1980, leur consommation a cru de manière exponentielle : en 2010, les anti-ulcéreux (IPP et anti-H2 réunis) constituaient la 5<sup>ème</sup> classe médicamenteuse la plus vendue dans le monde avec des ventes avoisinant les 28 milliards de dollars (25). En 2009, l'esomeprazole était le 3<sup>ème</sup> médicament le plus vendu (8 milliards de dollars) (26).

En France, la HAS rapportait en 2009 une augmentation des volumes vendus malgré une tendance à la baisse des dépenses, avec un taux de consommation d'IPP de 23,5 comprimés par personne par an, contre 12 cp/personne/an en Allemagne, 18,9 cp/personne/an en Italie, et 20,5 cp/personne/an au Royaume-Uni (27). En 2013, bien que la combinaison des baisses de prix avec la progression importante du taux de substitution ait permis un recul des dépenses de 24,2% (soit 176 millions d'euros) par rapport à 2012 (28), le volume des ventes continuait de croître, et on retrouvait 3 IPP parmi les 30 substances actives les plus vendues en officines de ville : l'esomeprazole en 13<sup>ème</sup> position, l'oméprazole en 15<sup>ème</sup> et le pantoprazole en 30<sup>ème</sup> position (29).

Cette forte consommation s'explique par le fait que l'invention des IPP a provoqué une véritable révolution dans la prise en charge des pathologies du tractus digestif haut liées à l'acide, comme le reflux gastro-oesophagien (RGO) et ses complications, la cicatrisation et le traitement d'entretien de l'ulcère, ou encore la prévention de l'ulcère lié à l'utilisation des AINS - qui font partie des principales indications (30,31).

Jouissant d'une popularité manifeste en lien avec leur excellente efficacité et leur maniement aisé (pas de contre-indication absolues ; utilisation non limitée par les fonctions rénale ou hépatique ; pas de surveillance biologique particulière) (32), les IPP sont pourtant la cible de publications internationales qui se sont intéressées à leur sécurité d'emploi et leurs effets indésirables, notamment lors d'un traitement prolongé. Des études récentes ont ainsi démontré un lien possible entre consommation au long cours et fractures ostéoporotiques (33,34), infections à clostridium difficile (35,35,36), hypomagnésémie (37), carence en vitamine B12 (38) ou encore carence en fer (39). Il a également été suggéré un lien probable entre consommation d'IPP et pneumopathies communautaires (40,41) ainsi qu'un risque de mortalité accru (42,43). Des résultats encore controversés suggèrent enfin une interaction médicamenteuse entre certains IPP et le clopidogrel, qui verrait l'efficacité de ce dernier diminuée (44,45). Ainsi, les autorités sanitaires de plusieurs pays ont proposé des alertes et notes d'informations (46,47,48,49) pour guider les praticiens et les aider à améliorer leurs pratiques, en luttant notamment contre la iatrogénie médicamenteuse qui constitue aujourd'hui un sujet de préoccupation majeur dans la prise en charge des personnes âgées (6,50).

Ainsi, il existe des recommandations françaises récentes pour la prescription des IPP dans la population générale (27,30,51). Pour chaque indication, les schémas thérapeutiques sont détaillés.

Deux hypothèses sous-tendait notre travail :

1/ il existerait une consommation chronique d'IPP importante parmi les résidents d'EHPAD

2/ il existerait un mésusage des IPP dans le cadre de cette consommation au long cours, notamment lorsqu'ils sont co-prescrits avec un AAP ou un AC.

Les objectifs de notre étude étaient donc :

1/ décrire quantitativement et qualitativement la consommation d'IPP sur l'année 2013 dans 100 EHPAD.

2/ évaluer la pertinence des prescriptions : il s'agissait de confronter les indications aux recommandations officielles parmi des consommateurs chroniques d'IPP répartis dans quatre EHPAD, afin de mettre en évidence les prescriptions potentiellement inappropriées. L'objectif secondaire était de suggérer un lien entre la consommation chronique d'IPP et la consommation d'antiagrégants plaquettaires (AAP), anticoagulants (AC), AINS ou corticoïdes.

## **II. MATERIEL ET METHODE**

L'hypothèse initiale était que la consommation chronique d'IPP en institution était importante. L'opportunité de travailler avec les données issues du réseau d'EHPAD Korian permettait d'étudier une vaste population au niveau national.

Nous souhaitions étudier en particulier la pertinence de cette consommation chronique mais le manque de consistance des premiers résultats (impossibilités d'étudier les indications et les co-médications) nous a confortés dans l'idée d'un second travail réalisé auprès d'un effectif restreint. Le choix de la ville de Marseille était lié à la situation géographique de l'investigateur.

Notre étude était donc organisée en deux parties distinctes mais complémentaires.

### **2.1 ETUDE 1 : Description de la consommation d'IPP en EHPAD**

Une première enquête observationnelle, descriptive, rétrospective, multicentrique était menée au sein des EHPAD français du groupe Korian, organisme de gestion d'EHPAD et de cliniques spécialisées de Soins de Suite et de Réadaptation en France et en Europe.

Etaient inclus les résidents des 100 EHPAD qui utilisaient en 2013 la solution Medissimo, logiciel informatique proposé par l'entreprise qui porte le même nom, et qui permet la gestion de la prescription et de la délivrance des médicaments en pilulier, en traçabilité totale du traitement.

Les données relatives aux prescriptions de chaque résident étaient extraites de la base de données gérée par Medissimo, permettant un recensement exhaustif et anonyme de tous les traitements prescrits entre le 1er Janvier et le 31 Décembre 2013, desquels ont été extraites les prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons.

Etaient exclus de l'étude les résidents d'établissements n'utilisant pas la solution Medissimo, ne se situant pas en France ou n'étant pas des EHPAD.

Les variables étudiées étaient à la fois quantitatives et qualitatives : la durée de prescription, le nombre d'unités de prise, la Dénomination Commune Internationale (DCI), le moment des prises, la forme galénique et la dose administrées étaient recensés.

Nous avons défini comme ordonnance « chronique » une prescription de durée supérieure ou égale à 28 jours et comme ordonnance « brève » une prescription inférieure à 28 jours.

Pour des raisons techniques et pratiques, les variables étudiées concernaient exclusivement les IPP. Les co-prescriptions avec un antiagrégant plaquettaire, un anticoagulant ou un corticoïde n'ont pas pu être étudiées.

Par le terme « population générale », nous désignons les résidents qui n'avaient pas de prescription d'IPP sur l'année 2013.

## **2.2 ETUDE 2 : Conformité des prescriptions chroniques d'IPP**

Une seconde enquête observationnelle, rétrospective, était réalisée entre le 25 février 2015 et le 29 mars 2015 dans quatre EHPAD Korian de la ville de Marseille. La capacité totale d'accueil théorique était de 370 personnes.

Les sujets inclus devaient être âgés de plus de 65 ans, séjourner depuis au moins trois mois dans l'établissement, et consommer un IPP en continu depuis 12 semaines minimum, à la date du 1<sup>er</sup> janvier 2015.

Etaient exclus les résidents décédés ou entrés dans l'établissement après le 1<sup>er</sup> janvier 2015, et ceux dont la prescription d'IPP était stoppée après le 1<sup>er</sup> janvier 2015.

Le recueil était réalisé en deux temps :

Dans un premier temps, les résidents sous IPP au 1<sup>er</sup> janvier 2015 étaient identifiés par interrogation de la base de données Medissimo. Pour chacun d'eux, l'ensemble des prescriptions médicamenteuses consécutives (avec la durée de prescription) était disponible avec une antériorité de plusieurs mois pour les classes thérapeutiques suivantes : inhibiteurs de la pompe à protons ; antiagrégants plaquettaires (AAP) ; anticoagulants (AC), dont anti vitamines K, anticoagulants oraux directs et héparines injectables ; AINS et corticoïdes. Les données étaient présentées dans un tableur EXCEL, à partir des classes ATC (anatomique, thérapeutique et chimique) des médicaments.

Dans un second temps, un recueil de données intéressant les consommateurs chroniques d'IPP identifiés avait lieu au sein même des EHPAD entre le 25 février et le 29 mars 2015. Les données étaient intégrées dans un fichier EXCEL, et comprenaient :

- les caractéristiques des résidents dont l'âge, le sexe, le groupe iso-ressources (GIR), le poids et l'indice de masse corporelle récents (< 2 mois), la prise en charge en unité sécurisée, ou la durée de séjour.
- les caractéristiques des ordonnances pour les classes médicamenteuses suivantes : IPP, AAP, AC, AINS, corticoïdes.

Pour chaque résident, l'indication de l'IPP était recherchée dans le dossier médical qui comprenait :

- un dossier informatisé (logiciel identique pour les quatre EHPAD) où étaient référencés les pathologies en cours et les antécédents médicaux codés par le médecin coordonateur (selon la classification internationale des maladies ICD-10). On y trouvait également le suivi médical et les notes rédigées par les praticiens responsables du résident (généralistes et spécialistes d'organes, médecins référents et consultants) ;
- un dossier papier au format classeur, identique dans les 4 établissements, et contenant notes et suivi médical, lettres, comptes-rendus d'hospitalisations, comptes-rendus d'examen paracliniques, ou encore dossiers de pré-admission en EHPAD.

### **2.2.1 Consommation chronique**

- une consommation « chronique » ou « au long cours » d'IPP était définie comme une consommation d'au moins 12 semaines continues et consécutives. Cette définition était inspirée des recommandations françaises HAS éditées en 2009 (30) : la durée de prescription pour un traitement non continu est de 8 semaines +/- 4 semaines dans l'indication cicatrisation de l'ulcère gastro-duodéal. Ainsi, un traitement de 12 semaines ou plus est

considéré comme un traitement chronique, ou d'entretien. Cette borne est d'ailleurs reprise dans les publications internationales.

- une consommation « chronique » d'AAP, AC ou corticoïdes était définie comme une prescription d'au moins 8 semaines consécutives. Tous les types d'AC, dont les héparines injectables, étaient inclus, à posologie curative ou préventive ; seule l'utilisation de corticoïde par voie orale était retenue.
- une consommation « chronique » d'AINS (dont topique) était définie comme une prescription d'au moins 4 semaines consécutives.

### 2.2.2 Indications documentées et non documentées

Étaient considérées comme documentées les données relatives à toutes pathologies oeso-gastro-duodénales liées à l'acidité, et **explicitement** notées dans les antécédents (ATCD) et/ou le suivi médical du résident.

La hernie hiatale était considérée comme une indication documentée bien qu'il ne s'agisse pas forcément d'une pathologie liée à l'acidité.

Étaient également considérés comme relevant d'indications documentées les résidents bénéficiant d'une bi anti-agrégation, ou d'une association AAP+AC ou d'une prescription chronique d'AINS (topique ou systémique).

Les situations suivantes étaient considérées comme non documentées :

- les prescriptions pour lesquelles aucune indication ou situation évoquée ci-dessus ne figurait dans le dossier du résident ;
- les résidents consommant AAP ou AC ou corticoïde au long cours, sans notion de maladie ulcéreuse documentée. En effet, la prévention primaire chez un malade sous AAP/AC/corticoïde en monothérapie n'est pas une indication validée par la HAS, bien que certains auteurs considèrent que la prescription d'AAP/AC chez le sujet très âgé et/ou polyopathologique nécessite la co-prescription d'un IPP au long cours (52) ;
- les situations où un doute subsistait aux yeux de l'investigateur. Par exemple : introduction de l'IPP en même temps qu'un AAP/AC ; antécédent d'anorexie sans précision (qui peut être consécutive à une pathologie non digestive) ; antécédent d'anémie sans précision ou antécédent d'anémie « ferriprive » non explorée par voie endoscopique ou radiologique.

### 2.2.3 Caractère approprié des prescriptions d'IPP

La validité des prescriptions était évaluée au regard des autorisations de mise sur le marché (AMM) et des recommandations de bonne pratique émises par la HAS, qui retiennent, pour une prescription chronique d'IPP, les indications suivantes :

- « traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien, avec ou sans œsophagite, en cas de rechutes fréquentes ou précoces (à dose minimale efficace) ». Par commodité, nous avons considéré l'indication de RGO comme conforme aux recommandations, même en l'absence de preuve de réévaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement ;
- « prévention des récurrences de l'œsophagite par RGO (à dose minimale efficace) ».
- « sténose peptique (pleine dose) » ;
- « traitement du Syndrome de Zollinger-Ellison » ;

- « échec de l'éradication d'*Helicobacter Pylori* (dans le cadre du traitement de l'ulcère gastro-duodéal) » ;
- « traitement d'entretien de l'ulcère duodéal (non lié à la prise de médicament gastrotoxique) si le patient a présenté des complications ulcéreuses, des récurrences ou souffre de comorbidités sévères ». Par commodité, nous avons considéré la prévention secondaire de la maladie ulcéreuse comme valide quelle que soit la localisation de l'ulcère initial, bien qu'« aucun IPP n'a d'AMM dans le traitement de prévention des rechutes de l'ulcère gastrique. Dans les cas des ulcères anastomotiques, le traitement par IPP peut être poursuivi de façon prolongée » ;
- « prévention des lésions digestives hautes (y compris ulcère) en cas de traitement prolongé par AINS (demi dose sauf omeprazole pleine dose) » ;
- « prévention des récurrences d'hémorragies digestives hautes sous anti-agrégant plaquettaire (aspirine faible dose <300mg/j) » ;
- la prévention des hémorragies digestives hautes (HDH) en cas d'association aspirine faible dose-clopidogrel, aspirine-AC et clopidogrel-AC était considérée par nous comme valide, bien que cette dernière indication ne soit pas retenue par la HAS, qui estime que ces associations « augmentent le risque digestif mais qu'il n'y a pas de preuve de l'efficacité des IPP dans ces situations ».

N'étaient donc pas considérées comme indications conformes aux recommandations les situations suivantes :

- dyspepsie ;
- dysphagie ;
- hernie hiatale ;
- manifestations extra digestives du RGO (toux, prurit laryngé...) ;
- prévention primaire de l'hémorragie digestive haute sous AAP, AC ou corticoïde seul, chez les résidents indemnes de pathologies sus-citées ;
- prévention primaire de l'hémorragie digestive haute sous AAP ou AC associé à un corticoïde ;
- hématomèse ou mélaena ou anémie microcytaire ou anémie ferriprive sous AAP ou AC, sans précision.

Ainsi, le caractère approprié d'une prescription était étudié uniquement si l'indication était documentée dans le dossier médical :

- prescription **appropriée** : l'indication était en accord avec les recommandations de bonnes pratiques éditées par la HAS (ou les trois cas particuliers énoncés plus haut).

Dans les cas où deux indications étaient documentées, celle la plus sévère ou justifiant d'une durée de prescription la plus longue était retenue.

- prescription **potentiellement inappropriée** : soit aucune indication n'était documentée ; soit l'indication ne respectait pas les recommandations : soit elle n'existait pas ; soit elle n'existait plus ; soit le diagnostic formel n'était pas établi, par exemple par défaut d'accès à la FOGD.



#### **2.2.4 Pleine dose / demi dose**

Les IPP étudiés étaient représentés par les cinq molécules disponibles sur le marché français. Les posologies habituellement qualifiées de demi et pleine dose sont énoncées dans le tableau suivant :

Molécule	demi / pleine dose (mg)
Oméprazole	10/20
Pantoprazole	20/40
Esomeprazole	20/40
Rabéprazole	10/20
Lanzoprazole	15/30

#### **2.2.5 Evènements hémorragiques et hospitalisations**

Un évènement hémorragique dans l'année était défini comme tout saignement documenté, quel que soit l'appareil (excepté cutané), qu'il soit léger, modéré, ou sévère. Etait considéré comme évènement hémorragique toute anémie aigüe < 10g/dL ;

Une hospitalisation dans l'année correspondait à un séjour en service de médecine ou chirurgie d'une durée minimale de 48 heures. Etaient ainsi exclus les passages aux urgences.

#### **2.2.6 Objectifs**

1/ Etude 1 :

L'objectif était de décrire quantitativement et qualitativement la consommation d'IPP sur l'année 2013 parmi l'ensemble des résidents des 100 EHPAD.

2/ Etude 2 :

L'objectif principal était d'évaluer la pertinence des prescriptions : il s'agissait de confronter les indications aux recommandations officielles parmi les consommateurs chroniques d'IPP répartis dans les 4 EHPAD, afin de mettre en évidence des prescriptions potentiellement inappropriées.

L'objectif secondaire était d'établir un lien entre consommation chronique d'IPP et consommation d'AAP, AC, AINS ou corticoïdes.

### **III. RESULTATS**

Pour une meilleure lisibilité, les résultats seront présentés puis discutés séparément pour chacune des deux études.

#### **3.1 Etude 1 : Description de la consommation d'IPP en EHPAD**

##### **3.1.1 Caractéristiques de la population d'étude**

La population étudiée était de 12 739 résidents uniques ayant séjourné dans les EHPAD sélectionnées entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2013.

Ces résidents totalisaient 2 748 356 jours de présence, soit une durée moyenne de séjour de 8 mois par résident sur l'année.

L'âge moyen était de 88,1 ans.

La consommation quotidienne moyenne de médicaments était de 6,21 médicaments par jour. 772 médicaments étaient identifiables par leur dénomination commune internationale (DCI), correspondant à 6 187 médicaments différents repérés par leur Code identifiant de présentation (CIP).

157 052 ordonnances ont pu être recensées, dont 115 158 étaient des prescriptions chroniques (73%) et 41 894 des prescriptions aiguës (27%).

##### **3.1.2 Caractéristiques des consommateurs d'IPP**

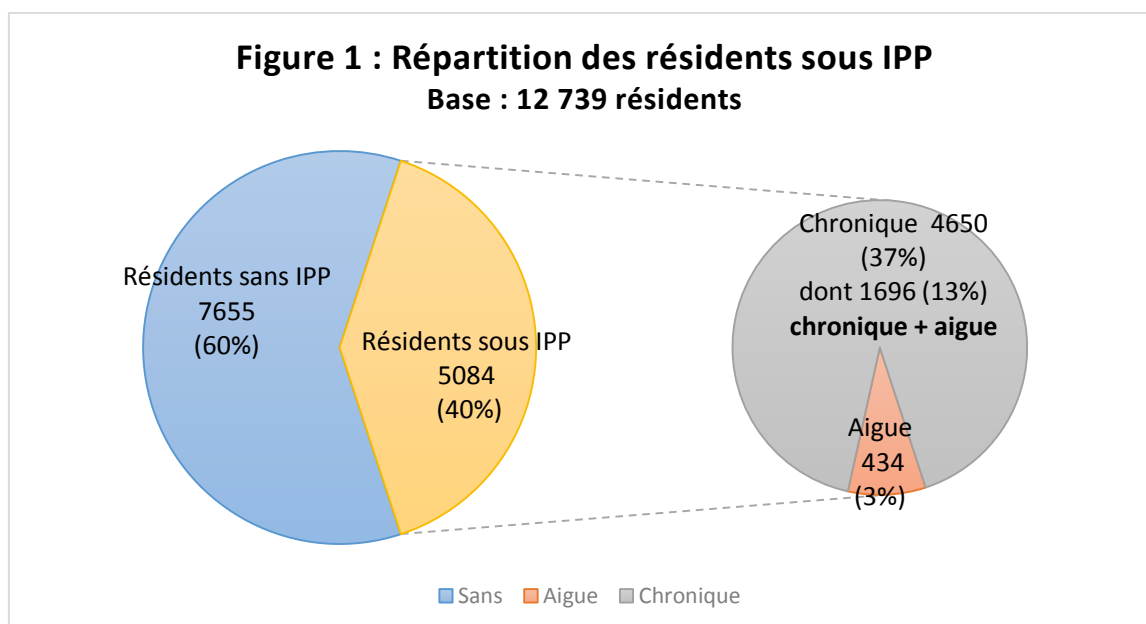
5 084 résidents (40%) avaient bénéficié d'au moins une prescription d'IPP durant l'année 2013.

Parmi eux, 4 650 résidents (37% du total) avaient bénéficié d'au moins une ordonnance chronique (28 jours) et 434 résidents (3%) d'au moins une ordonnance brève d'IPP.

1 696 résidents (13%) avaient par ailleurs bénéficié d'ordonnances à la fois chronique(s) et brève(s) (figure 1).

Les 5 084 consommateurs d'IPP étaient dans l'établissement depuis plus de 14 mois en moyenne (contre 8 mois pour la population générale).

Le nombre de prises par jour pour les résidents sous IPP était de 2,99.



### 3.1.3 Caractéristiques des ordonnances contenant un IPP

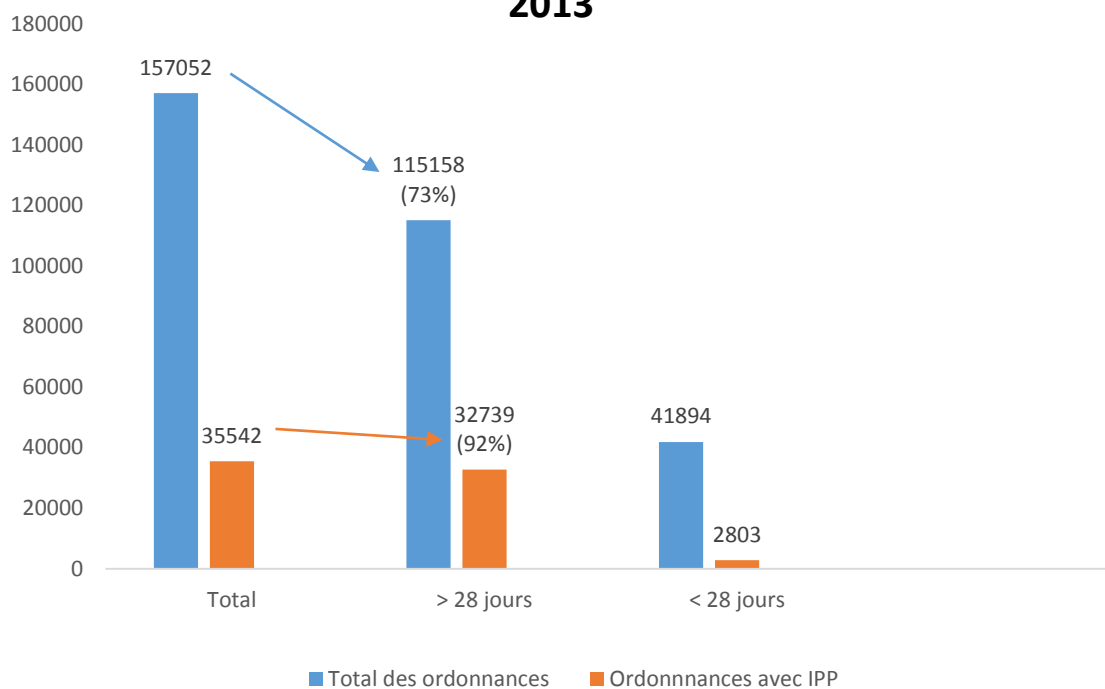
Parmi l'ensemble des 157 052 ordonnances, 35 542 comportaient un IPP, dont 32 739 étaient des prescriptions chroniques (92%) et 2 803 des prescriptions brèves (8%). Ainsi, 28,4% des ordonnances chroniques contenaient un IPP, soit 22,6% des ordonnances totales.

	Chroniques ≥ 28j	Aigües < 28j	Total
Ordonnances	115 158	41 894	157 052
Ordonnances avec IPP	32 739 (28.4)	2 803 (6.7%)	35 542 (22.6%)

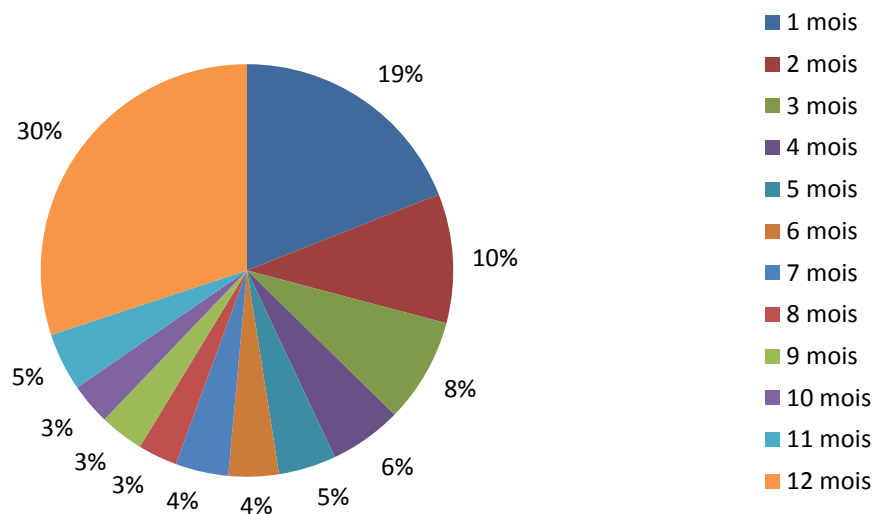
a/ Les ordonnances chroniques d'IPP (durée de prescription ≥ 28 jours)

Les ordonnances chroniques d'IPP étaient largement majoritaires (92% des ordonnances). En considérant les ordonnances de durée supérieure ou égale à 21 jours comme la prémisse d'un traitement chronique, on obtenait un nombre de 4 832 résidents (soit 38%) avec au moins une ordonnance chronique d'IPP sur l'année 2013. 30 % (1 449) d'entre eux étaient sous IPP 12 mois sur 12 ; et 52% au moins 6 mois sur 12 (bien que des interruptions soient possibles) (figure 3).

**Figure 2 : Caractéristiques des ordonnances en 2013**



**Figure 3 : Résidents sous IPP  
Selon la durée de prescription chronique**  
Base : 4 832 résidents (IPP > 21j)



*- Conditions de prescription : unité de prise, forme galénique et horaire de prise*

Les IPP étaient exclusivement prescrits sous forme solide (100%), plutôt sous forme gélule (68% contre 32% sous forme de comprimé).

Ils étaient consommés à raison d'une unité de prise par jour pour 95% des cas. Une unité de prise est une unité galénique (UG) ou une partie d'unité galénique (½ comprimé est égal à une unité de prise, 1 comprimé est égal à une unité de prise). Dans notre étude, les IPP sous forme de comprimé étaient non sécables.

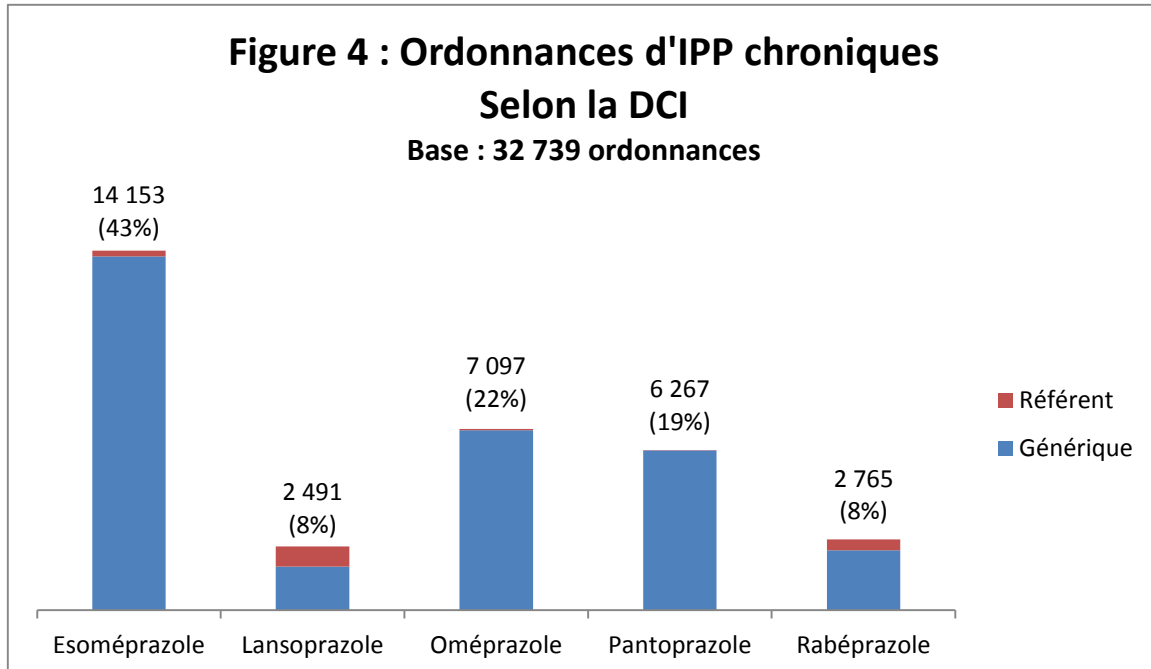
Les 235 (5%) résidents ayant consommé moins de une UG par jour étaient ceux qui consommaient une UG tous les deux jours (ou plus), ou ceux qui avaient une posologie "Si besoin".

Les IPP étaient prescrits majoritairement le soir : 81% des prescriptions chroniques étaient vespérales, contre 17% le matin et 2% le midi.

*- Molécules*

L'esomeprazole était la molécule la plus prescrite (43 % des ordonnances chroniques). Venaient ensuite l'omeprazole (22 %), le pantoprazole (19 %), le rabéprazole (8%) et le lanzoprazole (8%).

Toujours pour les ordonnances chroniques d'IPP, le taux de substitution était presque maximal pour l'esomeprazole, l'omeprazole et le pantoprazole respectivement 98, 99 et 100%. Il n'était que de 68% pour le lanzoprazole et de 84% pour le rabéprazole.



- Coût

Le coût total de traitement journalier (toutes DCI confondues) s'élevait à 3,64€ par résident. Le coût total de traitement générique était de 1,41€.

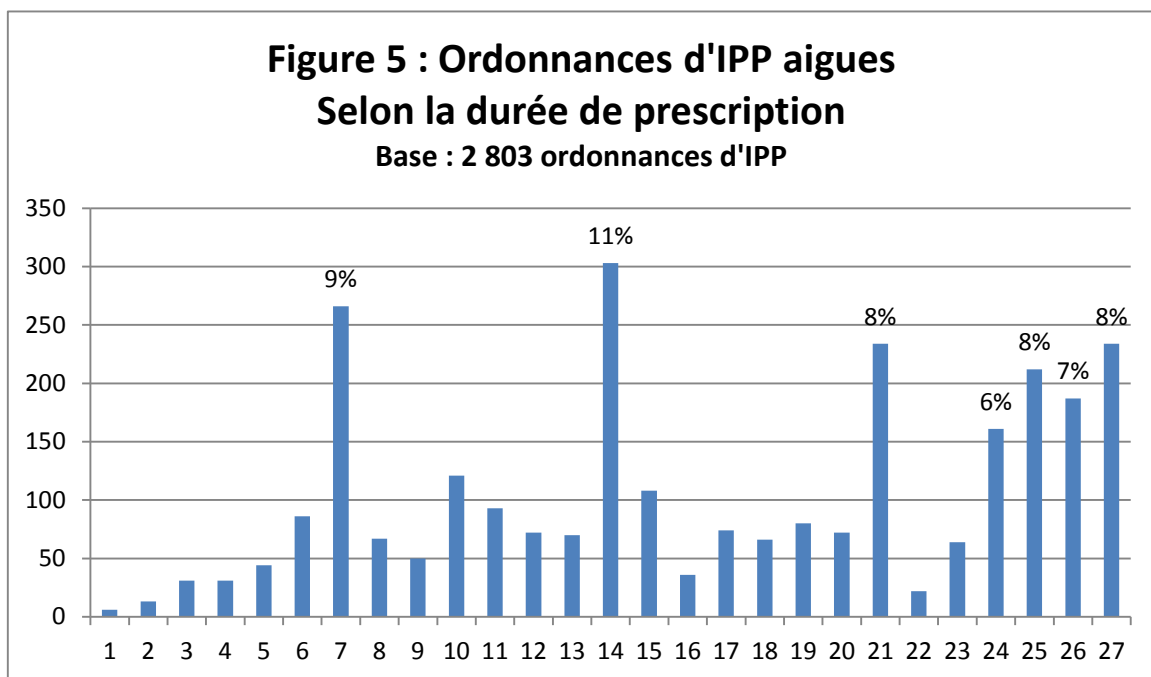
Que ce soit à pleine ou demi dose, l'IPP le plus cher était le rabeprazole. L'IPP le moins cher était le lansoprazole. L'esoméprazole, second IPP le plus cher était le plus prescrit (43%).

Pour les cinq molécules étudiées, l'économie annuelle, pour un taux de substitution de 100%, était estimée à 10 364 euros.

b/ Les ordonnances brèves (durée < 28 jours)

Les ordonnances brèves (inférieure à 28 jours) représentaient seulement 8% des ordonnances d'IPP, soit 2 803 ordonnances. Ainsi, 434 résidents ont bénéficié uniquement de prescriptions brèves.

D'ailleurs, les durées de prescription comprises entre 21 et 28 jours étaient considérées comme la prémisse d'un traitement qui devient chronique par la suite.



## 3.2 Etude numéro 2 : Quelles indications d'IPP au long cours ?

### 3.2.1 Caractéristiques de la population d'étude

On dénombrait 36.6% d'utilisateurs chroniques d'IPP, soit 134 résidents parmi les 366 présents au moment de l'étude. Leur répartition par EHPAD est illustrée dans le tableau 1.

Le tableau 2 présente l'ensemble des caractéristiques de notre population d'étude : les 134 utilisateurs chroniques d'IPP avaient une moyenne d'âge de 87,4 ans. Les femmes étaient majoritairement représentées (74.6%). La durée moyenne de séjour était de 37 mois. 52.2% des résidents étaient classés en GIR 1 ou 2, et seulement 6.7% en GIR 5 ou 6 (9 résidents). 18.5% nécessitaient par ailleurs une prise en charge en secteur sécurisé. Près de 40% avaient été hospitalisés au cours de l'année précédente. Malgré des données manquantes, on notait une forte proportion de résidents ayant déclaré un nouveau médecin traitant (MT) à l'entrée en institution (85.6% des 104 données disponibles).

On identifiait 37 médecins prescripteurs différents pour l'ensemble des établissements.

**TABLEAU 1 :**  
**Répartition des utilisateurs chroniques d'IPP au sein des EHPAD**

	<b>Total</b>	<b>EHPAD 1</b>	<b>EHPAD 2</b>	<b>EHPAD 3</b>	<b>EHPAD 4</b>
<i>Capacité d'accueil</i>	377	90	110	88	89
<i>Taux d'occupation</i>	366	81	108	88	89
<i>Utilisateurs chroniques (%)</i>	134 (36.6)	36 (44.4)	32 (29.6)	40 (45.5)	26 (29.1)

**TABEAU 2**

<b>caractéristiques des utilisateurs chroniques d'IPP</b>	<b>TOTAL</b> n = 134	<b>EHPAD 1</b> n = 36	<b>EHPAD 2</b> n = 32	<b>EHPAD 3</b> n = 40	<b>EHPAD 4</b> n = 26
<i>Âge moyen (années)</i>	87,4	88,5	87,2	85,5	88,4
<i>Femme % (n)</i>	74,6 (100)	72 (26)	84,4 (27)	62,5 (25)	84,6 (22)
<i>IMC</i>					
moyen	22,9	23,7	24,4	23,8	19,8
< 18 n (%)	10 (9)	2 (5,6)	2 (7,7)	4 (10,5)	2 (18,2)
> 30 n (%)	9,9 (11)	2 (5,6)	5 (19,2)	4 (10,5)	0
données manquantes n	23	0	6	2	15
<i>GIR % (n)</i>					
1-4	93,3 (125)	94,4 (34)	87,5 (28)	97,5 (39)	92,3 (24)
1-2	52,2 (70)	55,6 (20)	40,6 (13)	55 (22)	57,7 (15)
5-6	6,7 (9)	5,6 (2)	12,5 (4)	2,5 (1)	7,7 (2)
<i>Secteur sécurisé % (n)</i>	18,5 (19)	19,4 (7)	15,6 (5)	12,5 (5)	7,3 (2)
<i>Durée moyenne de présence (mois)</i>	37,15	40,5	41,8	35,8	30,5
<i>Changement de MT à l'entrée</i>					
% (n)	85,6 (89)	87,8 (29)	90 (18)	77,4 (24)	90 (18)
données manquantes n	30	3	12	9	6
<i>hospitalisation dans l'année n (%)</i>					
1-2	43 (35,2)	15 (45,4)	9 (25)	11 (31,4)	8 (36,4)
> 2	6 (4,9)	1 (3,0)	0	3 (8,6)	2 (9,1)
données manquantes n	12	3	0	5	4
<i>pathologies du tractus digestif haut n (%)</i>	44 (32,8)	12 (33,3)	11 (34,8)	14 (35)	7 (26,9)
<i>Evènement hémorragique dans l'année</i>					
n (%)	22 (19,6)	2 (6,8)	5 (17,2)	7 (21,2)	8 (42,1)
données manquantes n	22	5	3	7	7
<i>FOGD dans l'année</i>					
n (%)	4 (3,7)	1 (3,4)	0	2 (6,25)	1 (5,6)
données manquantes n	26	5	5	8	8
<i>Recherche d'HP dans l'année</i>					
n (%)	2 (1,9)	0	0	1 (3,2)	1 (5,6)
données manquantes n	28	6	5	9	8
<i>Médecins prescripteurs (total par EHPAD)</i>	37	14	8	9	6



### 3.2.2 Prévalence des pathologies du tractus digestif haut

Parmi les 134 résidents sous IPP au long cours, 44 présentaient un ou plusieurs antécédents ou pathologies relatives au tractus digestif haut, soit environ 33% de la population d'étude. Les antécédents d'hernie hiatale et de maladie ulcéreuse étaient les plus documentés, respectivement 10.4 et 9.7%. Venaient ensuite le RGO et les antécédents d'antrite/gastrite (4.5%). La prévalence de l'oesophagite, de la dyspepsie et des manifestations extra-oesophagiennes du RGO était de 2.24%. L'ensemble des données relatives aux pathologies oeso-gastro-duodénales documentées sont présentées dans le tableau 3.

#### TABLEAU 3 :

#### Pathologies oeso-gastro-duodénales chez les consommateurs chroniques d'IPP (44/134)

**hernie hiatale n = 14**

**ATCD maladie ulcéreuse n = 13** (dont 2 HDH sans précision)

**gastrite/antrite n = 6**

**RGO n = 6**

**ATCD oesophagite n = 3**

**ATCD dyspepsie n = 3**

**manifestations extra digestives de RGO n = 3**

**dysphagie n = 1**

**mallory weiss n = 1**

ATCD : antécédent ; HDH : hémorragie digestive haute ; http ; RGO : reflux gastro-oesophagien

NB : un même patient pouvait présenter un ou plusieurs antécédents ou pathologies en cours.

### 3.2.3 Consommation chronique d'IPP

Le tableau 4 présente les prescriptions chroniques d'IPP de nos 134 résidents.

La durée moyenne de traitement était de 25.7 mois, avec une majorité de prescriptions antérieures à l'entrée en institution (66.3% des 104 résidents pour lesquels les données étaient disponibles). Bien que certains résidents de notre étude étaient entrés en EHPAD avant l'informatisation des prescriptions, il a été possible pour certains de tracer une prescription chronique d'IPP supérieure à 60 mois.

La prescription vespérale était largement majoritaire. Elle concernait 80.6% des résidents, contre seulement 10.5% de sujets qui consommaient l'IPP le matin. Ces chiffres étaient relativement homogènes entre les EHPAD étudiées.

On observait par ailleurs une relative égalité entre les prescriptions à pleine et demi dose, respectivement 47.8 et 49.2%, avec cependant des disparités entre les établissements puisqu'un EHPAD affichait 23.1% de pleine dose, et un second un taux de 72.5%.

L'esomeprazole était la molécule la plus prescrite (37.3%). Venaient ensuite le pantoprazole avec 23.1% des prescriptions, et l'omeprazole (20.9%). Rabéprazole et lansoprazole étaient moins représentés, avec respectivement 11.2 et 7.5% des prescriptions.

Signalons l'absence d'anti-histaminiques (anti H2) prescrits au long cours parmi notre population. Les IPP sont effectivement considérés comme plus efficaces et plus sûrs que les anti-H2, qu'ils ont progressivement supplantés (53).

**TABLEAU 4**

<b>Prescriptions chroniques d'IPP</b>	<b>TOTAL</b> n = 134	<b>EHPAD 1</b> n = 36	<b>EHPAD 2</b> n = 32	<b>EHPAD 3</b> n = 40	<b>EHPAD 4</b> n = 26
<i>indication documentée % (n)</i>	44 (59)	41,7 (15)	37,5 (12)	50 (20)	46,1 (12)
appropriée	47,5 (28)	73,3 (11)	33,3 (4)	40 (8)	19,2 (5)
potentiellement inappropriée	52,5 (31)	26,7 (4)	66,7 (8)	60 (12)	26,9 (7)
<i>indication non documentée % (n)</i>	56 (75)	58,3 (21)	62,5 (20)	50 (20)	53,8 (14)
<i>dosage % (n)</i>					
pleine dose	47,8 (64)	41,7 (15)	43,7 (14)	72,5 (29)	23,1 (6)
demi dose	49,2 (66)	58,3 (21)	50 (16)	25 (10)	73,1 (19)
autres	3,0 (4)	0	6,3 (2)	2,5 (1)	3,8 (1)
<i>Horaire de prise % (n)</i>					
matin	10,5 (13)	25 (9)	6,25 (2)	5 (2)	0
midi	5,6 (7)	0	3,1 (1)	0	23,1 (6)
soir	80,6 (100)	75 (27)	84,4 (27)	67,5(27)	73,1 (19)
autres	3,2 (4)	0	6,25 (2)	2,5 (1)	3,8 (1)
données manquantes	7,5 (10)	0	0	25 (10)	0
<i>molécule % (n)</i>					
oméprazole	20,9 (28)	13,9 (5)	21,9 (7)	35 (14)	7,7 (2)
ésoméprazole	37,3 (50)	50 (18)	34,4 (11)	42,5 (17)	15,4 (4)
pantoprazole	23,1 (31)	16,7 (6)	21,9 (7)	10 (4)	53,8 (14)
rabéprazole	11,2 (15)	5,5 (2)	18,7 (6)	10 (4)	11,5 (3)
lanzoprazole	7,5 (10)	13,9 (5)	3,1 (1)	2,5 (1)	11,5 (3)
<i>Durée de traitement (mois)</i>					
moyenne	25,7	30,5	24,2	27,35	20,6
<i>Traitement antérieur à l'entrée en ehpad n (%)</i>					
oui	69 (66,3)	22 (75,9)	10 (43,8)	21 (61,8)	16 (72,7)
données manquantes	30	7	13	6	4

### 3.2.4 Indications d'IPP

#### a/ Indications documentées

On retrouvait une indication chez seulement 59 des 134 utilisateurs chroniques d'IPP, soit 44%. Parmi ces indications documentées, la moitié seulement était appropriée (49.2%), eut égard aux recommandations de la HAS et nos critères de validité. Ainsi, 50.8% des indications documentées devaient être considérées comme des prescriptions potentiellement inappropriées.

Le tableau 5 montre l'ensemble des indications d'IPP documentées dans les dossiers médicaux.

- prescriptions appropriées

La prévention secondaire de la maladie ulcéreuse apparaissait comme la plus fréquente (22%), suivie par la prévention primaire sous AINS ou bi anti agrégation plaquettaire ou l'association AAP+AC (11.9%). L'existence d'un RGO (traitement préventif ou curatif n'étaient pas distinguables), et la prévention secondaire de l'oesophagite complétaient ces motifs de prescriptions (respectivement 11.9 et 10.2%).

Le taux de prescriptions appropriées variait sensiblement d'un EHPAD à l'autre, avec des chiffres de 73.3, 40, 33.3 et 19.2%.

- prescriptions potentiellement inappropriées

On retrouvait une majorité de hernie hiatale (20.3%). On notait également les antécédents d'antrite/gastrite (10.2%), dyspepsie (5.1%), anémie (avec méléna ou explorée) (5.1%), et dans une moindre mesure manifestations extra digestives du RGO, dysphagie et syndrome de Mallory Weiss (1.7%).

b/ Indications non documentées

Elles représentaient 56% du total des prescriptions (n=75). Aucun motif clair n'apparaissait dans les dossiers médicaux.

8 résidents (soit 6% de la population d'étude) présentaient un antécédent d'anémie sans extériorisation et non explorée par voie endoscopique. Ils ne présentaient par ailleurs aucun antécédent de pathologie du tractus digestif haut. Quatre étaient classés en GIR 1 ou 2 au moment de l'étude. Cinq de ces huit résidents étaient sous AAP ou AC au moment de l'étude et il était impossible d'établir l'indication de l'IPP.

**TABLEAU 5**

**Indications documentées : prescriptions appropriées et potentiellement inappropriées**

<b>Prescriptions appropriées n (%)</b>	<b>29 (49,2)</b>
Prévention secondaire de la maladie ulcéreuse (dont 2 HDH sans précision)	13 (22)
Prévention primaire sous AINS ou AAP+AC ou bi-AAP	7 (11,9)
RGO	6 (10,2)
Oesophagite	3 (5,1)
<b>Prescriptions potentiellement inappropriées n (%)</b>	<b>30 (50,8)</b>
Hernie hiatale	12 (20,3)
Antrite / gastrite	6 (10,2)
Manifestations extra digestives de RGO	3 (5,1)
Dyspepsie	3 (5,1)
Anémie (explorée)	3 (5,1)
Anémie + mélaena	1 (1,7)
Dysphagie	1 (1,7)
Mallory weiss	1 (1,7)

### 3.2.5 Co-prescriptions : quelle consommation d'AAP, AC, AINS et corticoïdes ?

94 résidents, soit près de 70% des consommateurs chroniques d'IPP, avaient au moins une co-prescription qui associait cet IPP à un ou deux médicaments dont le risque d'ulcère ou de saignement digestif est reconnu (tableau 6).

- Les antiagrégants plaquettaires étaient les plus prescrits (41.8%), représentés exclusivement par le clopidogrel et l'acide acétylé salicylique (à dose inférieure à 160mg/j).

- Les anticoagulants, essentiellement la fluindione, représentaient 21.6% (n=29) des co-prescriptions étudiées. Seulement 4 résidents recevaient une anticoagulation injectable par héparine, à des doses habituellement utilisées en prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse.

- La double anti agrégation plaquettaire et l'association AAP+AC représentaient moins de 4% des co-prescriptions.

- Seulement 3 patients (2.5%) consommaient un AINS de façon prolongée, dont un en association avec une corticothérapie orale. Ces 3 AINS étaient prescrits sous forme topique.

- La consommation chronique de corticoïde était minime, avec seulement deux résidents parmi les 134 de notre étude.

Parmi les résidents avec un IPP potentiellement inapproprié, le taux de co-prescription avec AAP, AC ou corticoïdes était de 67.7% (n=21).

Parmi les 75 résidents sans documentation explicite de la prescription d'IPP, on observait un taux similaire de co-prescription d'AAP ou d'AC (65%, n=49). Les AAP étaient majoritaires. Les résultats sont détaillés dans le tableau 7.

**TABLEAU 6**

#### Co-médications (chroniques) des 134 consommateurs chroniques d'IPP

	TOTAL n = 134	EHPAD 1 n = 36	EHPAD 2 n = 32	EHPAD 3 n = 40	EHPAD 4 n = 26
AAP % (n)	<b>41,8 (56)</b>	58,3 (21)	21,9 (7)	37,5 (15)	50 (13)
Double AAP % (n)	1,5 (2)	2,8 (1)	0	2,5 (1)	0
AAP + AC % (n)	2,2 (3)	2,8 (1)	0	2,5 (1)	3,8 (1)
AC % (n)	<b>21,6 (29)</b>	25 (9)	25 (8)	22,5 (9)	11,6 (3)
AINS % (n)	1,5 (2)	2,8 (1)	0	2,5 (1)	0
corticoïde % (n)	0,75 (1)	0	0	0	3,8(1)
AINS + corticoïde	0,75 (1)	0	3,1 (1)	0	0
aucune co-prescription % (n)	<b>29,9 (40)</b>	8,3 (3)	50 (16)	32,5 (13)	30,8 (8)

## TABLEAU 7

### Co-médications des résidents sans indications documentées pour l'IPP

	<b>TOTAL</b>	<b>EHPAD 1</b>	<b>EHPAD 2</b>	<b>EHPAD 3</b>	<b>EHPAD 4</b>
Nombres de résidents concernés	n=75	n=21	n=20	n=20	n=14
Co-prescriptions n (%)	49 (65,3)	20	10	11	8
AAP	34 (45,3)	15	3	10	6
AC	15 (20)	5	7	1	2
corticoïdes	2 (2,7)	0	0	1	1
AINS (topique)	3 (4)	1	1	1	0

## **IV. DISCUSSION**

### **4.1 Forces et limites des études**

#### **4.1.1 Etude 1**

Notre population d'étude était représentée par un effectif de plusieurs milliers de résidents d'EHPAD, répartis dans un nombre important d'établissements.

L'ensemble de ces établissements utilisait le même « software », ce qui permettait un relevé exhaustif des prescriptions médicamenteuses.

Pourtant, l'absence de données cliniques empêchait de juger la pertinence des prescriptions d'IPP.

Surtout, la non évaluation des utilisations chroniques d'AAP, AVK, AINS et autres corticoïdes ne permettait pas de dire dans quelle mesure la consommation d'IPP était associée à la consommation de ces classes médicamenteuses.

Une étude comparative permettrait d'ailleurs de mieux distinguer les consommateurs d'IPP des non consommateurs : consomment-ils plus de médicaments ? Consomment-ils plus d'AAP ou d'AVK ?

#### **4.1.2 Etude 2**

Il aurait été intéressant de comparer les résidents avec prescriptions appropriées d'IPP et ceux avec prescriptions potentiellement inappropriées, mais aussi les résidents avec indications documentées avec ceux dont les indications étaient manquantes. Des études complémentaires seraient souhaitables.

Par ailleurs, nous n'avons pas comparé les EHPAD entre eux, alors que le taux de prescriptions appropriées variait sensiblement d'un établissement à l'autre.

Notre étude présentait plusieurs biais :

- Biais de recrutement : les établissements situés à Marseille étaient choisis par commodité. Nos résultats ne sont donc pas transposables au niveau national.

- Biais de mesure : un seul investigateur a réalisé le recueil de données.

- Biais d'information : notre étude était rétrospective et ne permettait pas d'évaluer avec une grande précision la pertinence des indications d'IPP : le processus de décision aboutissant à la prescription de l'IPP n'était parfois que supposé par nous.

Les difficultés liées à l'incomplétude du dossier médical et l'absence des arguments du prescripteur ont été soulignées par d'autres auteurs (54,55).

Pour les nombreux résidents qui avaient déclaré un nouveau médecin traitant, on pouvait supposer que le dossier médical détenu par l'ancien MT (antécédents, hospitalisations,

événements hémorragiques, FOGD réalisées et recherche d'*Helicobacter Pylori*) n'a pas entièrement été récupéré par la structure d'accueil.

L'absence d'entretien avec les prescripteurs a pu être responsable d'une surestimation des indications non documentées ainsi que des prescriptions potentiellement inappropriées : il est possible que certains IPP aient été prescrits de façon appropriée alors même que l'indication n'est pas documentée ou bien n'a pas été retrouvée par l'investigateur.

L'interrogatoire des patients ou des médecins coordonnateurs aurait également permis de limiter ce biais.

- Une utilisation discutable des recommandations.

Concernant les sujets âgés bénéficiant d'un traitement associant aspirine et clopidogrel, nous avons décidé de ne pas suivre les recommandations de la HAS. En effet, pour les sujets (âgés) sous bi-antiagrégation plaquettaire et sans antécédents d'hémorragie digestive, « il n'y a pas de preuve de l'efficacité des IPP dans ces situations » (30).

Aux USA, le consensus d'experts proposé en 2008 par l'American College of Cardiology Foundation (ACCF) en collaboration avec l'American College of Gastroenterology (ACG), et l'American Heart Association (AHA), ne recommande pas une utilisation systématique des IPP mais réserve leur prescription aux patients sous bi-anti agrégation plaquettaire et présentant un antécédent de saignement digestif haut, ou des facteurs de risque de saignement gastro intestinal : maladie ulcéreuse, âge élevé, co-prescription avec un anticoagulant ou un AINS, infection à *Helicobacter pylori* (52). Si l'on suivait ces recommandations, tous les résidents très âgés sous bi-anti agrégation devraient donc bénéficier d'un IPP.

Chez les patients sous Aspirine + Clopidogrel, le bénéfice des IPP dans la prévention primaire ou secondaire de la maladie ulcéreuse étant clairement suggéré (44,56) certains auteurs (52,56) et nous-mêmes, préfèrent prescrire un IPP aux sujets âgés jugés fragiles.

Notons toutefois que certains auteurs ont suggéré une interaction possible entre IPP et clopidogrel, responsable d'une perte d'efficacité de ce dernier (57,58)

La FDA et l'EMA ont d'ailleurs toutes deux émis des réserves quant à l'utilisation concomitante de ces molécules (59 et 60). Il en va de même pour les autorités françaises puisque l'ANSM signalait dans une lettre aux praticiens, en 2009 que « la prise concomitante de clopidogrel et d'IPP doit être évitée, sauf en cas de nécessité absolue » (61).

Bien que le terme EHPAD définisse des structures d'accueil françaises, nous utiliserons cet anagramme pour qualifier les structures identifiées dans la littérature étrangère par les termes « nursing homes » ou « facilities care home » ou « skilled nursing facility »



## **4.2 Discussion de l'Etude 1**

### **4.2.1 Population d'étude**

La durée moyenne de séjour, la répartition des tranches d'âge et le sex-ratio des résidents de notre étude étaient concordants avec ceux retrouvés dans la littérature : la population résidant au sein des EHPAD françaises est âgée (voire très âgée) et à nette prédominance féminine (62,63,64).

La consommation quotidienne moyenne de médicaments était de 6,21 médicaments par jour, ce qui est comparable aux 6,67 médicaments consommés par jour par les 10 818 résidents ayant participé à l'étude sur la consommation d'antalgique dans 99 EHPAD Korian sur l'année 2012 (65).

Evaluer le nombre de pathologies par résidents de notre population n'était pas réalisable.

On rappellera toutefois qu'en France, une moyenne de 7,5 pathologies par résident a été estimée sur l'ensemble de la période 2007-2013 (62).

### **4.2.2 Polymédication en institution**

La polymédication est définie comme l'utilisation d'un nombre plus élevé de médicaments que celui cliniquement indiqué (66). Les études internationales confirment qu'elle concerne un grand nombre de sujets institutionnalisés : avec une borne à 9 médicaments par jour, Bronskill et al retrouvaient un taux de 15.5% parmi les 64 000 résidents de l'état d'Ontario (Canada) étudiés un jour donné (67). Dwyer et al avançaient quant à eux un taux de 40% auprès d'un échantillon de 13 507 résidents américains (68). En Europe, 24.3% des 4 023 résidents inclus dans la cohorte SHELTER consommaient au moins 10 médicaments par jour (20).

La polymédication est intimement liée à la polypathologie, puisque cette dernière entraîne inéluctablement une consommation croissante de médicaments (20,68,69).

Il est par ailleurs admis que la polymédication est un indicateur de morbi-mortalité en gériatrie (7,70,71), puisqu'elle augmente notamment le risque d'hospitalisation (72), de iatrogénie médicamenteuse (73) ou encore de chute et d'incontinence (74).

Dans notre étude, le nombre moyen de médicaments consommés quotidiennement pour l'ensemble des résidents était de 6,21.

Ce résultat est concordant avec ceux rapportés dans la littérature française qui estime entre 7 et 8 le nombre moyen de médicaments consommés quotidiennement (63,75).

A l'étranger, bien que certaines études ont inclus simultanément traitements au long cours et traitements intermittents dans leurs calculs, ce nombre varie entre 5.1 et 6.9 médicaments par jour (14,17,76,77).

### 4.2.3 Prescriptions inappropriées et risque de morbi-mortalité

Comme énoncé plus haut, une prescription inappropriée n'est cliniquement pas acceptable, d'autant qu'elle serait source d'effets négatifs sur la santé et la qualité de vie, et qu'elle augmenterait la consommation des ressources de santé, notamment en raison de la survenue d'évènements médicamenteux indésirables et d'hospitalisations (3,78). Ces données sont illustrées par des études réalisées chez des résidents d'EHPAD :

Lau et al ont examiné l'association entre prescriptions potentiellement inappropriées (définies par les critères de Beers) et la survenue d'hospitalisation et de décès parmi 3 372 résidents. Après ajustement notamment sur l'âge, le sexe et les capacités fonctionnelles, le risque d'hospitalisation dans le mois suivant l'exposition à la prescription était de 27% (IC 1.09-1.47  $p=0.002$ ) ; le risque de décès était également significatif comparativement aux résidents non exposés (28%, IC 1.05-1.55  $p=0.01$ ) (79). Dans l'étude de Ruggiero et al (réalisée avec ces mêmes critères de Beers), les résidents avec au moins deux prescriptions inappropriées présentaient un risque augmenté d'hospitalisation dans l'année de 73% (HR 1.73 ; 95% IC 1.14 -2.60) (17).

### 4.2.4 Consommation d'IPP en EHPAD

Nous avons observé que 40% de nos résidents avaient consommé un IPP en 2013, essentiellement de façon prolongée (37%), ce qui semble concorder avec les études réalisées en EHPAD, qui retrouvent une consommation d'IPP entre 21.8% et 79.7%, classant les IPP parmi les classes médicamenteuses les plus prescrites (21,76,80,81,82,83,84,85).

a/ s'agit-t-il d'un mésusage ?

Le design de notre étude ne permettait pas de présager de la conformité des prescriptions par rapport aux recommandations de la HAS.

De nombreux travaux se sont intéressés aux prescriptions potentiellement inappropriées d'IPP en EHPAD. Les résultats sont parfois éloquentes avec des taux proches de 50% dans les études de Rane (84) et Glew (81), et même 65% dans celle de Patterson (82).

b/ Unité de prise, horaire de prise

95 % des 5 084 résidents étudiés consommaient une unité galénique par jour, ce qui correspond aux principales posologies recommandées (30).

Par contre, la prescription vespérale, majoritaire, n'était pas en adéquation avec les recommandations et les résumés et caractéristiques des produits (RCP) (30).

Nous supposons qu'une mauvaise connaissance des recommandations, associées à une fausse croyance (meilleure contrôle de l'acidité nocturne), ou encore le désir d'alléger les unités de prise matinales participent à ce mésusage. En 2001, Barrison et al suggéraient que les médecins généralistes prescrivaient moins bien les IPP que leurs homologues gastro-entérologues : les premiers étaient moins d'un tiers à prescrire les IPP avant le premier repas de la journée, tandis que 71% des seconds respectaient ce conseil ( $p < 0.001$ ) (86).

Pourtant, le contrôle de l'acidité gastrique par les IPP dépend du moment de prise : à dose constante, l'IPP est plus efficace s'il est pris environ 30 à 60 minutes avant un repas, a fortiori avant le premier repas de la journée. Ce phénomène a été largement décrit et commenté dans la littérature. Pour illustrer notre propos, notons que 20 mg d'omeprazole pris le soir permet d'obtenir un pH > 3 pendant 9.2 heures, alors que la même dose prise le matin maintient le pH > 3 pendant 13.8 heures (87).

En terme d'amélioration des symptômes, les études disponibles ont cependant uniquement étudié le soulagement du RGO (88,89).

A ce jour, il est donc difficile de dire si la prévention de la maladie ulcéreuse serait améliorée par une prise matinale à jeûn.

#### c/ Coût

Le coût total de traitement journalier (toutes DCI confondues) s'élevait à 3,64€ par résident. En 2012 il était de 4,04 euros (65). L'IPP le moins cher était le moins prescrit.

Plusieurs hypothèses peuvent être soulevées :

- les prescripteurs ne connaissent pas les prix et la notion de coût n'entre pas dans leur processus de prescription ;
- ils supposent une efficacité supérieure d'un IPP par rapport aux autres. Pourtant l'HAS estime que les cinq molécules disponibles sur le marché ont une efficacité identique.
- ils reconduisent systématiquement la molécule prescrite par leurs confrères hospitaliers.

Il serait intéressant de savoir qui de l'assurance maladie ou des complémentaires supporte ce coût.

### 4.3 Discussion de l'Etude 2

Nous avons donc mis en évidence une importante consommation prolongée d'IPP, parmi une large population de personnes âgées institutionnalisées.

Cependant, il nous paraissait judicieux de relever les indications et de vérifier leur pertinence clinique. Pour cela, il était nécessaire de réaliser une étude complémentaire, parmi un échantillon plus restreint, pour lequel nous pourrions analyser finement les motifs de prescriptions.

#### 4.3.1 Caractéristiques de la population d'étude

Notre population d'étude présentait des caractéristiques sensiblement comparables à celles observées dans la littérature française, notamment en termes d'âge élevé, de forte prévalence féminine et de dépendance : en 2013, la Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNAMTS) estimait à 74.4% le pourcentage de femmes parmi les sujets institutionnalisés, dont l'âge moyen était de 85.7 ans (62). En 2011, on estimait à 55% la part de résidents classés en GIR 1 ou 2 (90). Les études réalisées en EHPAD s'intéressant aux prescriptions sub-optimales, présentent elles aussi des populations très âgées, dépendantes et bien souvent polyopathologiques et polymédiquées (16,17,91).

#### 4.3.2 Hausse de la consommation chronique d'IPP

Depuis leur apparition sur le marché du médicament, la consommation des IPP ne cesse de croître, plaçant cette classe médicamenteuse parmi les plus consommées dans de nombreux pays (92, 93, 94).

Certains travaux s'accordent sur le fait que c'est bien la consommation au long cours, via la reconduction d'ordonnances, qui est responsable de cette croissance. Dans une étude de cohorte réalisée en soins primaires entre 1993 et 2002 (216 685 personnes-années), Lassen et al notaient une stabilité de l'incidence des primo-prescriptions, alors que l'incidence des consommateurs chroniques augmentait, entraînant une augmentation globale de la consommation d'anti-acides (IPP et anti H2 inclus) (95). Ainsi, tandis que la prévalence totale passait de 37.1 patients/1000 personnes en 1993 à 55.6/1000 en 2002 (95% CI 54.9-56.2), la prévalence de consommateurs chroniques ( $\geq 180$  jours) passait de 7.4/1000 personnes en 1993 à 19.1/1000 personnes en 2002 (95%CI 18.7–19.5) ( $P = 0.003$ ). Lassen remarquait par ailleurs que la consommation d'anti-acides prédominait chez les sujets de plus de 50 ans, avec une prévalence de 77% en 1993 et 80% en 2002.

D'autres études réalisées sur de larges cohortes ont également décrit une consommation d'IPP grandissante chez les sujets âgés et très âgés : en Nouvelle Zélande, la consommation d'IPP chez les plus de 65 ans a fait un bond de 26% entre 2005 et 2013 (sans toutefois proposé une comparaison avec les groupes d'âges inférieurs), les 80-84 ans et les plus de 85 ans étant les plus gros consommateurs (92).

En Australie, il a été observé une croissance de 1 318% entre 1995 et 2006 (tous âges confondus) (96). Les plus de 80 ans étaient les utilisateurs les plus nombreux et près de 20% des 90-94 ans consommaient un IPP en 2006.

Dans une revue de la littérature regroupant des études réalisées en ambulatoire, Raghunath et al affirment par ailleurs que la consommation chronique d'IPP augmente avec l'âge (97).

Cette tendance est observée par Cahir et al dans une étude irlandaise réalisée parmi une population ambulatoire : sur les 167 747 patients consommant un IPP depuis plus de trois mois consécutifs, la majorité était représentée par les sujets âgés de 65 ans et plus (98).

Ryder et al estimait en 1994 que 65% des consommateurs chroniques d'IPP ont plus de 60 ans, et 25% plus de 75 ans (99).

Lassen a quant à lui montré que sur l'ensemble de la période 1993-2002, un âge supérieur à 50 ans était associé à un usage prolongé d'anti-acides ( $\geq 180$  DDD), (OR=2.60, 95% ci 2.49–2.72) (95).

A notre connaissance, aucune autre étude ne s'est intéressée à la prévalence de l'utilisation chronique et continue d'IPP chez les résidents d'EHPAD.

Une étude finlandaise cite bien un taux de 21.8% parmi 1 987 consommateurs réguliers d'IPP, sans toutefois préciser le terme de « régulier » (80).

D'autres études également réalisées en EHPAD estiment la prévalence de consommation d'IPP en EHPAD entre 27 et 79%, sans toutefois pouvoir distinguer utilisations brève et prolongée (21,84,81,82).

### **4.3.3 Dose et horaire de prise : une pertinence difficilement évaluable**

#### a/ dosage

La HAS recommande l'utilisation d'une pleine dose en traitement curatif d'une pathologie ulcéreuse ou d'un RGO pour une durée maximale de 8 +/- 4 semaines ; la demi dose est préconisée pour le traitement préventif ou de fond d'une maladie ulcéreuse ou d'un RGO, sauf en cas de récives fréquentes et/ou précoces d'un RGO (30).

C'est d'ailleurs sur cette recommandation que se fonde l'un des critères STOPP, outil de dépistage des prescriptions inappropriées en gériatrie, régulièrement cité dans les études qui s'intéressent à la polymédication et aux prescriptions potentiellement inappropriées (11,100). Notre étude s'intéressait uniquement au traitement dit « chronique » et donc préventif d'une pathologie ulcéreuse ou d'un RGO. Ainsi, nous nous attendions à décrire une utilisation majoritaire de demi-doses, qui ne représentait finalement qu'une prescription sur deux.

Mais le caractère approprié ou non des doses administrées était impossible à définir. En effet, aucune preuve de réévaluation de l'efficacité ou de la tolérance du traitement n'était disponible dans les dossiers médicaux, et il était impossible de savoir si la posologie d'entretien dispensée était bel et bien la plus petite dose efficace prescrite.

Sauvaget et al font état de la même difficulté dans une étude prospective sur la conformité des prescriptions d'IPP à l'admission dans un service de médecine interne (55).

#### b/ horaire de prise

Nous avons mis en évidence que les médecins prescrivaient majoritairement l'IPP le soir. Mais il n'était possible de savoir si les résidents consommaient l'IPP avant ou pendant le repas (non précisé sur les ordonnances).

Rappelons que l'inhibition de la sécrétion acide est maximale lorsque l'IPP est consommé à jeûn, au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée. Ceci est particulièrement vrai pour le soulagement du RGO nocturne. Mais pour la prévention de la maladie ulcéreuse, aucune donnée n'est disponible (87,88,89).

Les recommandations de la HAS n'insistent pas sur cette particularité (30), ce qui explique certainement une méconnaissance de la part des médecins généralistes.

### **4.3.4 Excès d'indications non documentées**

Le taux d'indications non documentées était très élevé dans notre étude (56%). Comme Sauvaget et al, qui déclarent 15% de prescriptions « ininterprétables » faute de données suffisantes (55), nous avons choisi de ne pas juger ces prescriptions comme potentiellement inappropriées. En effet, l'absence de données pertinentes dans les dossiers médicaux ne permettait pas de juger la non validité des indications : il est possible que certaines de ces prescriptions étaient en fait licites.

Si l'on avait considéré les prescriptions non documentées comme potentiellement inappropriées, le taux de prescriptions potentiellement inappropriées serait de 79%, résultat comparable à ceux de Akram et al, qui ne retrouvaient aucune indication documentée pour

81% des 150 patients âgés (âge médian 78 ans) admis dans un service de médecine interne (101).

D'autres études ont également considéré l'absence de documentation comme une surconsommation avérée :

L'étude rétrospective de Patterson et al, réalisée dans 22 établissements d'accueil pour personnes âgées (n=1 381) retrouvait un taux de consommation d'IPP de 79.7%. L'absence de diagnostics (d'après une liste de codes ICD-9 pré-déterminés) ou d'arguments cliniques justifiant l'indication concernait près de 65% des cas (82). Toutefois, les auteurs ont pu surestimer ce nombre car ils n'étudiaient pas certains des codes ICD-9 pouvant justifier d'une prescription d'IPP (ni oesophagite, ni ulcère de l'œsophage, ni dyspepsie).

Enfin, citons une étude réalisée en milieu hospitalier, incluant de manière prospective 361 patients, qui retrouvent une consommation d'IPP à l'admission de 41%, avec une absence d'indication documentée qui concernait 127 d'entre eux, soit près de 85% des patients sous IPP (102).

#### **4.3.5 Prescriptions potentiellement inappropriées : en accord avec la littérature**

A notre connaissance, aucune étude réalisée en EHPAD n'a évalué précisément les indications d'IPP consommés au long cours, ni estimé leur validité. Des travaux au design proche du notre, réalisés en ambulatoire et en milieu hospitalier, présentent des résultats similaires aux nôtres : George et al ont étudié les prescriptions d'IPP d'un échantillon de 100 patients âgés parmi une population de 2 500 patients ambulatoires (103). Les prescriptions chroniques étaient majoritaires (81% supérieures à 1 an). 64% des prescriptions étaient identifiées comme relevant d'une indication validée par la Food and Drug Administration (les mêmes que celles de la HAS) ; 7% étaient identifiées comme possiblement indiquées ; et 29% comme non indiquées. Ce taux relativement élevé de prescriptions en accord avec les recommandations s'explique peut-être par le fait que tous les prescripteurs étaient des gériatres. Les indications les plus retrouvées étaient un RGO (26%), une hernie hiatale (17%), une dyspepsie (7%), et une maladie ulcéreuse (6%). Parmi les 29 patients sans indication validée, 20 consommaient un antiagrégant plaquettaire ou de la warfarine.

Dans l'étude singapourienne d'Akram et al (101), 54% (n=80) des patients présentaient effectivement un IPP à la sortie de l'hôpital. Parmi ces 80 patients, 81% des prescriptions étaient « vraisemblablement inappropriées », 11.2 % étaient appropriées et 6 % « possiblement appropriées » (hématémèse, anémie sous AAP, chute du taux d'hémoglobine). Un patient présentait par ailleurs une indication validée mais non documentée.

Y aurait-il un lien entre consommation d'IPP et utilisation d'AAP ou AC ?

#### **4.3.6 Risque de saignement digestif haut : co-prescription importante d'AAP et AC**

L'utilisation des anti agrégants plaquettaires et des anticoagulants est justifiée par leurs bénéfices dans la prévention primaire et secondaire des événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires (104,105,106).

Notre étude montrait une imposante majorité de « faible dose » d'aspirine (< 300 mg/j), ce qui est respectueux des recommandations et de la littérature qui évoquent une diminution du risque de complications gastro-oesophagien alors que le bénéfice cardio-vasculaire apparaît au moins identique que pour des doses supérieures (46,52,107).

Notre étude retrouvait un taux de co-prescription de près de 70% avec les classes pharmaceutiques parmi les plus à risque de saignement digestif haut (AAP, AC, AINS et corticoïdes), essentiellement les AAP (41.8%) et les AC (21.6%). On notait un taux sensiblement comparable parmi les prescriptions potentiellement inappropriées et les prescriptions non justifiées, avec respectivement 67,7% et 65% de co-prescriptions associant IPP et AAP/AC.

Des travaux réalisés en EHPAD confirment une forte consommation d'AAP et d'AC : parmi les 6 275 résidents de l'étude française présentée par De Souto Baretto (175 EHPAD du sud de la France), 27% consommaient de l'aspirine, 15% un Anti vitamine K (AVK), 9% du clopidogrel et 3% un corticoïde. Les résidents sous IPP étaient d'ailleurs statistiquement plus souvent sous AAP/AVK/corticoïdes que les non consommateurs d'IPP ( $p < 0.001$ ) (21).

Dans l'étude de Patterson, qui relevait les codes ICD-9 de près de 1 100 résidents sous IPP, 34.6% du total des patients étaient sous AINS (incluant AAP) et/ou sous AC de façon chronique (codes V58.6x "long term current drug use" qui identifient un usage à long terme d'antiagrégant et/ou coumadine/héparine). Mais d'après les auteurs, la consommation de ces substances ne semblait pas être la raison de la consommation d'IPP (82).

Parmi les travaux réalisés en milieu hospitalier, l'étude prospective française de Cadiou et al évaluait la co-prescription d'IPP chez 219 sujets âgés consommateurs d'anti-agrégants plaquettaires (108) : 64.8% recevaient de l'aspirine, 28.3% du clopidogrel, et 6.8% une combinaison des deux. La durée de traitement était supérieure à un an dans 68.0% des cas. La dose journalière d'aspirine était de 75 mg pour 60.5% des sujets. 41% consommaient un IPP, ce qui est comparable avec l'étude d'Akram, qui présentait un taux de co-prescription IPP + ASA faible dose de 40% (101). Dans cette dernière étude, parmi les patients sans indication documentée pour l'IPP, 43.7% consommaient de l'ASA à faible dose, et 15% un autre AAP ou un AC ou un corticoïde seul. Aucun d'entre eux ne présentait d'ailleurs un antécédent de maladie ulcéreuse. Ainsi, parmi les prescriptions vraisemblablement inappropriées, 58% étaient associées à une AAP, un AC ou un corticoïde. Les auteurs émettent l'hypothèse que l'IPP était prescrit en prévention primaire de la maladie ulcéreuse, « just in case ».

Ainsi, des études suggèrent que la présence d'AAP, AC, AINS ou corticoïdes influence la prescription d'IPP.

#### a/ Mésusage des AAP et AC

La littérature suggère une utilisation inappropriées de ces médicaments, notamment en sur-prescription :

Les études de Cadiou et celle de Lang évoquaient une sur-prescription d'AAP chez environ 15% des patients inclus (108,109). Dans celle de Gentes, la prescription inappropriée d'aspirine en l'absence de maladie athéromateuse documentée et/ou à dose supérieure à 150 mg/j, était la plus fréquente (critères STOPP) (110).

Lutter contre la surconsommation d'AAP et AVK permettrait certainement de lutter contre la surconsommation d'IPP.

Evoquons toutefois des études qui suggèrent une sous-consommation d'AAP (et donc d'IPP ?) (2,110,111). Par exemple, dans l'étude de Gentes et al, les prescriptions les plus souvent manquantes concernaient les AAP en présence d'une athérosclérose documentée (critères START) (110).

Cadiou et al suggéraient également une sous-consommation d'IPP parmi des patients âgés consommant un AAP et présentant un antécédent de maladie « digestive » (108), ce qui nous oblige à tempérer notre propos quant à une éventuelle consommation excessive et abusive d'IPP.

#### b/ Faible consommation chronique d'AINS et de corticoïdes

Les AINS sont potentiellement très dangereux pour la muqueuse gastrique, avec un risque hémorragique estimé entre 2.6 et 5 (112,113,114).

Aux USA, on estime l'incidence annuelle d'évènements hémorragiques gastroduodénaux entre 2.0% et 4.5% et le risque de perforation entre 0.2% et 1.9%. Chaque année, les AINS sont responsables de 10 à 20/1000 hospitalisations et sont associés à un risque de mortalité multiplié par 4 (52).

Dans notre étude, nous n'avons relevé aucun traitement chronique par AINS oral. Cependant, un AINS topique prescrit pour une durée de 28 jours était prescrit chez 3 résidents. L'administration est-elle considérée par les prescripteurs comme moins risquée ? Ou bien considèrent-ils que l'application ne sera pas prolongée plus de quelques jours consécutifs ?

Une revue Cochrane (1 896 participants dans 12 études) révèle que les effets indésirables systémiques ne sont pas différents entre un AINS topique (diclofenac) et le placebo, bien qu'aucun évènement de type ulcère ou hémorragie digestive ne soit cité par les auteurs (115). Par contre, les effets indésirables gastro-intestinaux étaient moins fréquents avec un topique qu'avec un AINS par voie orale (RR = 0.66) (6 études, 1 011 participants avec un AINS topique, 950 sous AINS par voie orale).

Une seconde méta-analyse rapporte que les effets iatrogènes locaux et généraux sont d'incidence faible et pas différents entre AINS topique et placebo (116). Rappelons toutefois que « les autres effets systémiques (effets digestifs, rénaux) des AINS sont fonction du passage transdermique du principe actif et donc de la quantité de gel appliquée, de la surface traitée, du degré d'intégrité cutanée, de la durée du traitement et de l'utilisation ou non d'un pansement occlusif. » [117].

Deux résidents étaient sous corticoïdes au long cours (prednisone 2.5mg et 5mg/j), dont un en association avec un AINS topique.

Contrairement à une idée reçue, les glucocorticoïdes ne sont pas intrinsèquement ulcérogènes. Longtemps débattue, la question du risque d'ulcère gastro-duodéal sous corticoïdes semble plutôt en faveur d'un risque faible [118,119]. Dans une méta-analyse incluant 93 études randomisées et menées en double aveugle (6 602 patients inclus) Conn et al retrouvaient 0.4% d'ulcère dans le groupe traité par corticoïde, contre 0.3% dans le groupe Placebo ( $p < 0.05$ ) (120). Cependant, l'association corticoïde + AINS majore le risque de maladie ulcéreuse (RR= 2.0 (95% CI, 1.3 to 3.0)) (121). Notons que le risque d'ulcères gastroduodénaux,



d'ulcération du grêle et de perforations et hémorragies digestives est évoqué dans les résumés des caractéristiques des produits des différentes spécialités contenant un corticoïde (122).

#### 4.3.7 Indications documentées : maladie ulcéreuse en tête ; RGO sous-estimé ?

**La Gastro-protection**, en prévention primaire ou secondaire de la maladie ulcéreuse, constituait la principale indication documentée de notre étude, avec près d'un tiers des prescriptions d'IPP au long cours.

Pour un résident de notre enquête, l'introduction de l'IPP était justifié dans le dossier médical par l'apparition d'une **anémie aiguë microcytaire avec mélaena** non exploré, alors qu'il était sous AC. Bien que jugée par nous acceptable, cette prescription devait être considérée comme potentiellement inappropriée car la localisation oeso-gastro-duodénale du saignement ne pouvait être que supposée. Il en va de même pour les trois autres résidents sous IPP au long cours pour lesquels les notes semblaient proposer l'antécédent « **anémie** » comme justifiant la prescription d'IPP au long cours. Pour ses sujets, l'indication pouvait donc être « prévention secondaire de la pathologie ulcéreuse sous AAP/AC ».

Cette particularité soulève selon nous le défaut d'accès et de réalisation des examens endoscopiques, et notamment de la fibroscopie (FOGD) des sujets âgés dépendants.

La présence de symptômes atypiques, un interrogatoire limité du fait de troubles cognitifs ou neurologiques, l'utilisation d'AAP ou d'AC, et les conditions d'accès à la FOGD font probablement partie des raisons pour lesquelles les médecins généralistes sont confrontés à une difficulté diagnostique et thérapeutique pour le traitement de troubles oeso-gastriques chez les sujets âgés institutionnalisés. Ces problématiques les incitent-ils à prescrire d'avantage d'IPP ?

**Le RGO** était cité dans environ 10% des indications documentées. Il était finalement assez peu représenté (seulement 4.5% des consommateurs chroniques d'IPP).

Sa prévalence est pourtant estimée entre 10 et 20% dans la population générale «occidentale» (123) et, malgré des études contradictoires (123,124), certains l'estiment à 20% chez les plus de 75 ans (125, 126).

Des auteurs ont par ailleurs montré que le RGO constitue, avec la dyspepsie, plus des deux tiers des indications d'IPP au long cours (127,128). Ainsi, la prévalence du RGO dans notre population pourrait être sous-estimée.

Ceci est d'autant plus vrai qu'il est parfois difficile de diagnostiquer un reflux chez les sujets âgés. Les tableaux cliniques sont parfois frustrés, comme l'ont suggéré Pilotto et al, qui ont comparé les symptômes associés au RGO chez des patients âgés et des sujets plus jeunes : chaque participant présentait une oesophagite confirmée par endoscopie. Chez les sujets âgés et très âgés, la prévalence de symptômes typiques (brûlures ou régurgitation acide, douleur épigastrique) était significativement plus faible ( $p < 0.01$ ) que chez les adultes plus jeunes. Inversement, la prévalence de symptômes atypiques était significativement plus élevée avec l'avancée en âge (dysphagie ( $P < .001$ ), anorexie ( $P < .001$ ), anémie ( $P < .001$ ), perte de poids ( $P < .007$ ), vomissements ( $P < .001$ )) (129).

Notre choix de considérer la **hernie hiatale** parmi les indications documentées était critiquable, mais nous avons considéré que sa découverte s'inscrit souvent dans le cadre de pathologies justifiant la prescription d'IPP (RGO, oesophagite, maladie ulcéreuse).

En effet, elle est fréquemment associée à un RGO, et sa prévalence augmente avec l'âge (130,131). Sur les 14 hernies hiatales documentées de notre étude, deux étaient d'ailleurs associées à un diagnostic de RGO, deux étaient associées à une oesophagite, et une était associée à une dyspepsie.

Pour les 8 résidents qui présentaient un antécédent isolé d'hernie hiatale, six consommaient un AAP ou un AC, et un lien avec un RGO ou une dyspepsie fonctionnelle était selon nous envisageable.

## **V. PERSPECTIVES : comment améliorer les prescriptions d'IPP en EHPAD ?**

« L'excès de traitement montre l'importance d'avoir une démarche diagnostique précise avant de prescrire. Il est aussi nécessaire de revoir régulièrement les indications et les traitements, au moins sur une base annuelle. Il est également indispensable que les prescripteurs réfléchissent à une stratégie d'arrêt des traitements inutiles, tant vis-à-vis du malade, que vis-à-vis des autres prescripteurs, afin que cet arrêt puisse s'inscrire dans les faits et la durée » (132).

### **5.1 Optimiser les primo-prescriptions**

Il est important que la première prescription d'un médicament soit argumentée et définie pour une durée précise par le prescripteur, et ce, quelle que soit sa spécialité ou son mode d'exercice (3).

Dans notre étude, la qualité des primo-prescripteurs (libéral ou hospitalier, généraliste ou spécialiste d'organe) n'était pas identifiable. Or, des travaux suggèrent que c'est à l'hôpital que les primo-prescriptions d'IPP surviennent chez les sujets âgés : Ahrens et al évoquent un taux de primo-prescription hospitalière de 64% parmi une patientèle (âge moyen 73 ans) de généralistes allemands (133). Mat Saad et al retrouvent un taux de 71% (134), Zink et al un taux de 60%, dont 50% étaient toujours reconduits 6 mois plus tard (135).

D'autres études ont évalué le taux de primo-prescriptions inappropriées d'IPP : 40% dans l'étude de Grant et al (136) et près de 80% dans celle de Leri et al (137).

Des auteurs ont suggéré que les primo-prescriptions hospitalières influencent les comportements de prescription et de consommation en ville, conduisant à la poursuite des traitements sans réévaluation de la part des cliniciens libéraux (138).

De plus, l'absence de justification dans les lettres de sortie contribuerait à la poursuite des traitements inappropriés par IPP : dans plus de 54% des 681 courriers de sortie étudiés par Ahrens et al, aucune information relative à la poursuite de l'IPP n'était disponible (139).

La standardisation des comptes-rendus d'hospitalisation (CRH) - par exemple avec un item « modification thérapeutique » - permettrait selon nous une meilleure transmission des informations.

### **5.2 Améliorer l'échange d'informations entre médecins**

Dans leur étude sur la conformité des IPP à l'entrée d'un service de médecine interne, Sauvaget et al trouvaient 15% de prescriptions « ininterprétables », faute de données suffisantes (55).

Reeve et al, qui ont étudié la possibilité de déprescrire les IPP dans une population « âgée et polymédiquée » (70 ± 14 ans de moyenne d'âge, 14 ± 6 médicaments par jours) rapportent des difficultés similaires dans l'accès à l'historique médical (140).

Plusieurs études ont montré que l'absence de communication entre les professionnels de santé et la non-disponibilité de la bonne information pour le bon patient au bon moment ont un impact négatif sur la qualité des soins. Une revue de la littérature regroupant 55 études observationnelles a confirmé un manque de communication et un défaut d'informations sur les CRH et lettres de sortie, qui constituaient le format le plus fréquent de transfert d'informations vers les praticiens de ville (141).

Il est donc nécessaire d'améliorer la communication entre professionnels de santé, et notamment entre praticiens libéraux et hospitaliers.

Pour illustrer cette démarche, citons le travail d'une équipe française qui a récemment élaboré un tableau permettant de détailler le traitement à la sortie de l'hôpital. Sont précisés pour chaque médicament prescrit : l'indication, la forme galénique, la posologie, l'horaire(s) de prise, les précautions particulières et la durée du traitement. L'objectif avoué est d'inciter les prescripteurs (hospitaliers et en cabinet de ville) à mieux évaluer le contenu de leur ordonnance, en contribuant à une meilleure prescription, et une meilleure transmission d'informations entre l'hôpital et la ville. Bien que l'intérêt de l'outil était reconnu par les utilisateurs, les résultats de l'étude ont été jugés « mitigés » car des données importantes ont été inconstamment et incomplètement renseignées (142).

a/ sécurité de la prescription médicamenteuse aux points de transition du parcours de soins : le projet MED'REC.

La HAS coordonne pour la France le projet « High 5s » depuis 2009. Initié par l'OMS en 2006, ce projet a pour but d'améliorer la sécurité des soins pour le patient sur cinq grands problèmes de sécurité dont la sécurité de la prescription médicamenteuse aux points de transition du parcours de soins. Un protocole opérationnel standardisé (SOP) a été développé en ce sens et mis à disposition des établissements qui participent au projet. L'objectif est d'aboutir à la production d'un guide dit de la conciliation médicamenteuse, afin de limiter les erreurs médicamenteuses aux points de transition chez les patients âgés de 65 ans ou plus hospitalisés en court séjour via le service des urgences (143).

La conciliation médicamenteuse (MEDication REConciliation) est un processus pluri-professionnel (médecins et pharmaciens, hospitaliers et ambulatoires) qui a vocation à garantir la continuité de la prise en charge médicamenteuse entre la ville et l'hôpital, notamment par la transmission et le partage des informations complètes et exactes des traitements du patient entre les professionnels de santé, à tous les points de transition.

La généralisation de ce protocole participerait certainement à améliorer les prescriptions d'IPP.

b/ le dossier médical partagé et la messagerie sécurisée

Présenté comme le carnet de santé informatisé, le dossier médical partagé (DMP) permet de partager les informations de santé utiles à la coordination des soins du patient (144). Débuté en 2011, son déploiement est toujours en cours. En 2015, il fonctionne dans quatorze régions, avec environ 525 000 dossiers ouverts, dont la moitié est alimentée par cinq documents médicaux en moyenne, dans quelques 600 établissements hospitaliers et par 6 000 professionnels de santé libéraux (145). A terme, l'ensemble des informations détenues par le

médecin traitant pourrait être accessible à tous les praticiens amenés à prendre en charge les néo-résidents en EHPAD.

Dans le cadre de la convention médicale de 2011 entre l'Assurance Maladie et les médecins libéraux, le médecin traitant a pour mission d'élaborer annuellement une synthèse médicale pour chacun de ses patients, en particuliers ceux atteints de pathologies chroniques. Présentée sous la forme d'une fiche de synthèse informatisée, elle contient un écran de saisie intitulé « traitement au long cours » qui renseigne notamment date de début et date de fin pour chaque molécule prescrite (146)

Intégrée au DMP, cette fiche permettrait un partage d'informations rapide et efficace entre cliniciens.

Enfin, dans le cadre du programme Personnes Agées En Risque de Perte d'Autonomie (PAERPA), l'utilisation d'une messagerie électronique pour la transmission d'informations relatives aux résidents d'EHPAD doit également améliorer l'échange d'informations entre la ville et l'hôpital (147).

### **5.3 Revue d'ordonnance : systématique et multidisciplinaire**

Il est nécessaire de revoir régulièrement les indications et les traitements, au moins sur une base annuelle (132).

La revue d'ordonnance par le prescripteur a déjà fait preuve d'efficacité dans la réduction du nombre de prescriptions inappropriées et potentiellement inappropriées en EHPAD (148).

Certains travaux ont par ailleurs montré que l'expertise complémentaire du pharmacien permet de lutter efficacement contre le mésusage des médicaments (149,150,151) et notamment des IPP : une étude prospective suisse réalisée parmi les résidents de dix EHPAD a ainsi observé une diminution du nombre de prescriptions mais également du dosage des IPP après une revue d'ordonnance collégiale associant médecin prescripteur, pharmacien et infirmière (152).

Outre le pharmacien, le **médecin coordonnateur** pourrait jouer un rôle central, et faire valoir ses qualités de gérontologue pour la révision des traitements médicamenteux.

L'entrée en institution constitue selon nous un moment opportun pour la révision de l'ordonnance, surtout lorsque le néo-résident change de médecin traitant (85% dans notre travail).

Pour mémoire, notre étude suggérait une perte d'informations à l'entrée en institution : 66% des sujets (69 sur 104 résidents) consommaient un IPP avant l'entrée en institution, et seulement 42% (n=29) d'entre eux avaient une indication documentée dans le dossier médical.

Réévaluer et optimiser les prescriptions d'AAP et d'AC permettrait peut-être de lutter contre une surconsommation abusive, bien que certaines études évoquent des taux non négligeables de sous-prescriptions d'AAP et d'AC chez le sujet âgé (108,109,110).

Par ailleurs, la juste prescription des médicaments qui favorisent le RGO ou les lésions de la muqueuse oesophagienne joue également un rôle primordial. Pour mémoire, les classes médicamenteuses qui diminuent le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage sont les

inhibiteurs calciques, les anticholinergiques (atropiniques), les benzodiazépines, ou encore les dérivés nitrés (126).

Ainsi, la juste prescription des IPP passe par une lecture globale des ordonnances.

La liste STOPP (11) n'apporte pas à proprement parler de propositions de prescriptions alternatives. Cependant, pour la plupart des critères, une note explicative permet de guider le médecin, qui reste libre de sa prescription.

Bien que n'étant pas présentée comme un guide thérapeutique par ses auteurs (mais comme un outil de dépistage) cette liste présente selon nous un intérêt évident dans la sensibilisation des prescripteurs et des futurs prescripteurs à la réévaluation des traitements. Utilisée comme signal d'alerte et de prudence, elle peut rester un guide pour une approche pragmatique et participer à l'éveil d'une conscience gériatrique de la pharmacologie. L'apprentissage de son maniement au cours des études de médecine mériterait d'être discuté.

#### **5.4 Inciter à La déprescription des IPP**

Après la réévaluation vient le temps de la déprescription, exercice d'autant plus difficile qu'il est influencé par de nombreux facteurs inhérents au prescripteur, au malade et au médicament lui-même (153). Dans une revue de la littérature, Iyer et al réfèrent des travaux qui suggèrent que la déprescription de médicaments tels que anti hypertenseurs, benzodiazépines et autres psychotropes, serait bénéfique en terme de morbidité chez le sujet âgé (154). Rappelons que la polymédication est un facteur de morbi-mortalité (7,70,71).

##### **a/ Intérêt d'une stratégie de sevrage ?**

Une revue de la littérature récente a recensé six études ayant pour objet l'arrêt des IPP chez des sujets atteints de RGO ou de dyspepsie (155). Aucune d'entre elles n'incluait de sujets institutionnalisés, présentant des comorbidités sévères ou un risque élevé de saignement digestif haut. Les événements indésirables de type ulcère, oesophagite ou hémorragie digestive n'étaient pas étudiés. A un an, l'arrêt de l'IPP était compris entre 14% et 64%, et la diminution progressive semblait être l'approche la plus efficace en terme de maintien de l'arrêt.

Car l'arrêt brutal d'un IPP semble être responsable d'un rebond d'acidité (par augmentation de la sécrétion de gastrine), et ce, même chez les volontaires sains (156). La significativité clinique de l'effet rebond est encore controversée (157) , mais elle pourrait expliquer pourquoi, notamment pour les patients atteints de RGO, il est difficile de suspendre définitivement le traitement.

Dans l'attente d'études confirmant l'impact clinique du sevrage d'un traitement par IPP pris au long cours, l'arrêt progressif sur plusieurs semaines peut être proposé, éventuellement adjoint à des traitements symptomatiques autres.

##### **b/ intérêt d'un guide de déprescription**

Les prescripteurs intervenant dans les établissements KORIAN ont à leur disposition un livret du médicament qui précise notamment les possibilités d'écrasement des comprimés ou

d'ouverture des gélules. L'enrichissement de ce document par la description des modalités d'arrêt d'un médicament (brutal, progressif...) pourrait aider les cliniciens qui appréhendent encore cet acte (158) notamment, à cause de la difficulté à prendre la décision, par peur de stopper un médicament initié par d'autres, ou encore par inquiétude vis-à-vis des effets délétères éventuels (159).

Sous l'impulsion du Ministère de la santé de l'état d'Ontario, une équipe canadienne a récemment établi une liste de médicaments qui mériteraient en priorité des recommandations pour la déprescription chez le sujet âgé (160). L'élaboration de cette liste suivait la méthode dite « de Delphes », avec une question posée toujours identique : « quels sont les médicaments et ou classes thérapeutiques pour lesquels l'élaboration de recommandations de déprescription semble prioritaire ? ». Malgré des préoccupations sur la récurrence des symptômes, les IPP étaient perçus comme sur-utilisés et figuraient parmi la liste finale, qui, au passage, peut également être lue comme la liste des médicaments dont la justification mérite d'être réévaluée régulièrement chez les patients âgés.

Les auteurs concluent que les recommandations de déprescription constituent un besoin universel, et qu'il serait utile d'inclure des chapitres sur la déprescription dans les recommandations visant des pathologies chroniques.

### **5.5 Promouvoir la recherche chez les sujets âgés : cas des consommateurs d'anti agrégants**

Certains médicaments sont utilisés pour empêcher la survenue d'un effet indésirable d'un autre médicament. C'est notamment le cas des IPP chez les utilisateurs de médicaments augmentant le risque de saignement.

Pour les patients consommant AAP ou AC au long cours, il est possible que les prescripteurs considèrent l'arrêt de l'IPP comme un danger pour le patient par l'apparition d'un effet indésirable (le saignement), ce qui les inciterait donc à un renouvellement systématique de l'IPP.

Outre la nécessité de respecter des recommandations qui ne présentent pas toujours des preuves scientifiques solides concernant la prise en charge des sujets âgés bien souvent exclus des essais cliniques randomisés (161), les cliniciens sont confrontés à l'insuffisance des guides de prescription pour les situations complexes qu'ils peuvent rencontrer (162,163).

Prenons l'exemple de la découverte d'un mélaena chez un résident polypathologique, consommant un anti agrégant plaquettaire, et qui présente des troubles du comportement rendant impossible la réalisation d'une FOGD. Ce patient doit-il bénéficier d'un traitement par IPP au long cours ?

L'absence de recommandations spécifiques pour les situations complexes des sujets âgés, ne permet pas d'affirmer si oui ou non les prescriptions hors-AMM d'IPP sont pertinentes et effectivement bénéfiques pour le patient (163).

D'ailleurs, un travail de thèse réalisé en France affirme que des médecins généralistes (réunis en Focus groupe pour l'occasion) considèrent que les recommandations en vigueur sur l'usage des IPP sont inadaptées à la réalité de leur pratique (164).

#### a/ Cas des sujets âgés consommant un AAP

Nous pensons que l'arrêt d'un traitement par IPP est rendu difficile par la difficulté qu'ont les cliniciens à identifier les facteurs de risque de saignement digestif haut chez les sujets âgés consommant un AAP (ou un AC) au long cours.

En 2015, pour les utilisateurs chroniques d'AAP, plusieurs facteurs de risque de saignement digestif haut ont été identifiés (165) :

- (1) antécédent de maladie ulcéreuse,
- (2) âge élevé,
- (3) co-médication avec un AINS ou un AAP,
- (4) co-médication avec un AC,
- (5) comorbidité(s) sévère(s),
- (6) fortes doses
- (7) infection à *Helicobacter pylori*.

Des facteurs de risque potentiels ont également été mentionnés tels que la co-prescription avec un corticoïde ou un ISRS, le sexe masculin, la consommation de tabac et d'alcool, un indice de masse corporel élevé. Le RGO et la dyspepsie sont également suspectés (166). Certains de ces facteurs de risque sont pourtant controversés. En 2009, Dans un papier publié dans le LANCET, Malfertheiner reprend certaines de ces contradictions (167), évoquant notamment les doutes concernant l'influence d'un âge élevé (168).

Obtenir une stratification du risque chez les sujets âgés consommant un anti agrégant plaquettaire faciliterait peut-être l'optimisation des prescriptions d'IPP, à l'instar des sujets de plus de 65 ans consommant un AINS pour lesquels la décision thérapeutique est aisée (30,169) :

#### **Toxicité gastroduodénale des AINS**

Issu de Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol. 2009 Mar;104(3):728-38.

##### **Risque élevé**

- 1 antécédent d'ulcère compliqué
- 2 2 facteurs de risque ou plus

##### **Risque modéré**

(1 ou 2 facteurs de risque)

- 1 âge > 65 ans
- 2 antécédent d'ulcère non compliqué
- 3 utilisation concomittante d'AAP, AC ou corticoïde
- 4 forte dose d'AINS

##### **Risque faible**

- 1 aucun facteur de risque



Il existe donc une nécessité d'études complémentaires sur les facteurs de risque de saignement digestif haut, particulièrement l'âge (quelle borne ?), les co-morbidités sévères, la consommation d'ISRS...

Ces études aboutiront peut être à une révision des recommandations et des stratégies thérapeutiques qui sont parfois difficilement applicables en conditions réelles.

### **5.6 Etudier l'influence de l'organisation structurelle et fonctionnelle des EHPAD sur la consommation de médicaments**

Dans notre étude, le taux de prescriptions appropriées d'IPP variait sensiblement d'un EHPAD à l'autre, avec des chiffres de 73.3, 40, 33.3 et 19.2%, sans que nous puissions en tirer de conclusion.

Des études se sont penchées sur les facteurs structurels et fonctionnels des établissements hébergeant des personnes âgées :

en 2004, Laplane et al suggéraient l'influence du nombre de personnel infirmier et du temps de présence médicale sur la prescription d'antidépresseurs (170).

Rochon et al ont exploré la variabilité de la prescription d'antipsychotiques entre 485 « nursing homes » de l'état d'Ontario, Canada (47 322 résidents). Malgré d'importantes variations du taux de prescription entre les établissements, la capacité d'accueil (faible, moyenne, grande) et la localisation (urbaine ou rurale) ne semblaient pas influencer la prescription d'antipsychotiques (171).

Une récente étude au design similaire au notre, a tenté de définir les facteurs associés au mésusage des IPP en EHPAD (84) : Rane et al ont retrouvé un taux de 52% de prescriptions non respectueuses des recommandations (FDA et NICE). Les prescriptions inappropriées étaient moins nombreuses dans les établissements avec une capacité d'accueil élevée de 100 à 199 places) que dans les établissements plus modestes (3 à 49 places) (OR : 0.77, 95%CI, 0.54-0.99).

Comme citée plus haut, l'intervention de pharmacien dans le processus de prescription a également été étudiée (149,150). Mais des auteurs soulèvent les difficultés de confirmer le bénéfice de ce genre de politique (172).

La formation et l'éducation, que ce soit via la formation médicale continue des prescripteurs (164) ou des interventions spécifiques comme la diffusion de guides de prescription et autres supports éducatifs à ces mêmes prescripteurs ainsi qu'au personnel infirmier, suggèrent une possible amélioration des prescriptions, comme par exemple celle des antibiotiques (173).

Les autorités de santé, et notamment l'OMEDIT d'Aquitaine, ont décidé de sensibiliser les intervenants d'EHPAD en mettant à leur disposition un outil diagnostic de la prise en charge médicamenteuse en EHPAD (174) qui permet d'étudier le risque structurel (réunion de la commission de coordination gériatrique, infirmière référente, rôles du médecin coordonnateur...) mais également fonctionnel de l'établissement. Sur le thème de la conciliation médicamenteuse, il est par exemple conseiller de justifier et de tracer toutes les modifications apportées aux traitements, et ceux aux deux moments clés que constituent l'admission dans l'établissement et le retour d'hospitalisation, cet exercice devant associer le

médecin coordonnateur et le prescripteur. Notons qu'il est préconisé une réévaluation des médicaments tous les trois mois.

Sur la base d'une auto-évaluation cet outil doit permettre l'identification des leviers potentiels d'amélioration, de cibler les axes prioritaires de sécurisation et d'engager les équipes dans des plans d'action concrets.

Des études complémentaires, comparant les EHPAD entre eux, permettraient peut-être de mettre en évidence d'autres facteurs qui influencent la perscription de médicament et en particuliers des IPP. Nous pensons par exemple à la comparaison d'EHPAD où les prescripteurs sont exclusivement des libéraux à des EHPAD où les prescripteurs sont salariés.

## **VI. CONCLUSION**

Chez les sujets âgés institutionnalisés, l'utilisation chronique d'IPP est prépondérante, mais souvent non justifiée par les médecins en charge des résidents. Parmi les indications documentées, un nombre important de prescriptions apparaissent comme potentiellement inappropriées, confirmant un mésusage de cette classe médicamenteuse.

L'utilisation des anti agrégants plaquettaires et des anticoagulants dans cette population très âgée et poly pathologique, favorise peut-être une surconsommation des IPP dont le mésusage s'illustre en outre par des dosages et des horaires de prise peu respectueux des recommandations de bonne pratique.

Qu'il s'agisse des IPP ou d'autres classes médicamenteuses, l'optimisation des prescriptions nécessite des interventions comme la réévaluation des ordonnances et l'apprentissage de la déprescription, qui doivent permettre à l'ensemble des cliniciens en charge des résidents d'EHPAD de lutter efficacement contre la polymédication et l'abus de traitement.

Les autorités sanitaires ont pris conscience de ces problématiques et soulignent l'importance d'une optimisation à toutes les étapes du processus de prescription médicamenteuse. Par l'élaboration de protocoles d'évaluation, elles incitent les professionnels de santé à améliorer leurs pratiques.

Favoriser la collaboration entre les médecins généralistes, les médecins coordonnateurs, les pharmaciens et l'ensemble des équipes soignantes constitue un axe majeur pour l'optimisation de la consommation de médicaments.

Ainsi, c'est tout le schéma structurel et fonctionnel des EHPAD français qui doit être optimisé.

## VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Rebecq G. La prescription médicale. Presses universitaires Aix-Marseille. 1998 p63-79.
2. 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. *La Revue de Médecine Interne*. 2012 Mar;33(3):122–7
3. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):173–84.
4. O’Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: need for new criteria. *Age Ageing*. 2008 Mar;37(2):138–41.
5. Lang P-O, Hasso Y, Belmin J, Payot I, Baeyens J-P, Vogt-Ferrier N, et al. [STOPP-START: adaptation of a French language screening tool for detecting inappropriate prescriptions in older people]. *Can J Public Health*. 2009 Dec;100(6):426–31.
6. Rochon PA, Gurwitz JH. Drug therapy. *Lancet*. 1995 Jul 1;346(8966):32–6.
7. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Jan;13(1):57–65.
8. Vélez-Díaz-Pallarés M, Cruz-Jentoft AJ. A new version of the STOPP-START criteria, a new step towards improving drug prescription in older patients. *European Geriatric Medicine*. 2014 Dec 1;5(6):363–4.
9. Beers MH. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Archives of Internal Medicine*. 1991 Sep 1;151(9):1825–32.
10. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ*. 1997 Feb 1;156(3):385–91.
11. 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*. 2008 Feb;46(2):72–83
12. Shekelle PG, MacLean CH, Morton SC, Wenger NS. Assessing care of vulnerable elders: methods for developing quality indicators. *Ann Intern Med*. 2001 Oct 16;135(8 Pt 2):647–52.
13. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Aug;63(8):725–31.

14. García-Gollarte F, Baleriola-Júlvez J, Ferrero-López I, Cruz-Jentoft AJ. Inappropriate drug prescription at nursing home admission. *J Am Med Dir Assoc*. 2012 Jan;13(1):83.e9–15.
15. Zuckerman IH, Hernandez JJ, Gruber-Baldini AL, Hebel JR, Stuart B, Zimmerman S, et al. Potentially inappropriate prescribing before and after nursing home admission among patients with and without dementia. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005 Dec;3(4):246–54.
16. Cool C, Cestac P, Laborde C, Lebaudy C, Rouch L, Lepage B, et al. Potentially inappropriate drug prescribing and associated factors in nursing homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(11):850.e1–9.
17. Ruggiero C, Dell'Aquila G, Gasperini B, Onder G, Lattanzio F, Volpato S, et al. Potentially inappropriate drug prescriptions and risk of hospitalization among older, Italian, nursing home residents: the ULISSE project. *Drugs Aging*. 2010 Sep 1;27(9):747–58.
18. Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alpérovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S, et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Jan;60(11):813–9.
19. San-José A, Agustí A, Vidal X, Formiga F, López-Soto A, Fernández-Moyano A, et al. Inappropriate prescribing to older patients admitted to hospital: a comparison of different tools of misprescribing and underprescribing. *Eur J Intern Med*. 2014 Oct;25(8):710–6.
20. Onder G, Liperoti R, Fialova D, Topinkova E, Tosato M, Danese P, et al. Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012 Jun;67(6):698–704.
21. De Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, Piau C, Bouget C, Cayla F, et al. Prevalence and Associations of the Use of Proton-Pump Inhibitors in Nursing Homes: A Cross-Sectional Study. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013 Apr;14(4):265–9.
22. Hamzat H, Sun H, Ford JC, Macleod J, Soiza RL, Mangoni AA. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in older patients: effects of an educational strategy. *Drugs Aging*. 2012 Aug 1;29(8):681–90.
23. Pasina L, Nobili A, Tettamanti M, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, et al. Prevalence and appropriateness of drug prescriptions for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease in a cohort of hospitalized elderly. *Eur J Intern Med*. 2011 Apr;22(2):205–10.
24. Claudene J. George, Beatriz Korc, Joseph S. Ross. Appropriate proton pump inhibitor use among older adults: A retrospective chart review. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, Volume 6, Issue 5, December 2008, Pages 249-254
25. IMS - Intercontinental Marketing Services. Top 20 Global Therapeutic Classes, 2010. Total Audited Markets. [internet]. [accès le 27/08/201]. Disponible sur :

[http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top\\_Line\\_Data/Top\\_20\\_Global\\_Therapy\\_Classes.pdf](http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top_Line_Data/Top_20_Global_Therapy_Classes.pdf)

26. IMS - Intercontinental Marketing Services. Top 15 Global Products, 2009. Total Audited Markets. [internet]. [accès le 28/08/2015]. Disponible sur : [http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top\\_Line\\_Data/Top%2015%20Global%20Products\\_20](http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top_Line_Data/Top%2015%20Global%20Products_20)

27. HAS – Haute Autorité de Santé. Prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons. Argumentaire. Paris 2009. [internet]. [accès le 09/10/2014]. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire\\_ipp\\_2009-04-27\\_14-15-18\\_458.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf)

28. Medscape. Dépense de santé 2013 : Lucentis, Humira, Crestor en tête des remboursements. [internet]. [accès le 28/08/2015]. Disponible sur : <http://www.medscape.fr/voirarticle/3600572>

29. ANSM – Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Paris Juin 2014. [internet]. [accès le 10/10/2014]. Disponible sur : [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf)

30. HAS – Haute Autorité de Santé. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation. Paris 2009. [internet]. [accès le 10/10/2015]. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire\\_ipp\\_2009-04-27\\_14-15-18\\_458.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf)

31. NICE - National Institute for Clinical Excellence. Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease: Investigation and management of dyspepsia, symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease, or both. Clinical guideline (update) September 2014. [internet]. [Accès le 22/04/2015]. Disponible sur : <http://www.nice.org.uk/guidance/cg184/evidence/cg184-dyspepsiagord-full-guideline2>

32. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2006 Jun;23(s2):2–8.

33. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med*. 2011 Jun;124(6):519–26.

34. Yang Y-X, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006 Dec 27;296(24):2947–53.

35. Morgan M, Barr M, Mercogliano G, Kuntz CL. S1225 Proton Pump Inhibitors Increase Risk of Severe Disease Among Patients Hospitalized With *Clostridium difficile* Associated Diarrhea. *Gastroenterology*. 2010 May;138(5, Supplement 1):S – 208.

36. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med*. 2010 May 10;170(9):784–90.
37. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail*. 2015 Aug;37(7):1237–41.
38. Yang Y-X, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1115–27.
39. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, Serrano J, Yu F, Gibril F, et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998 Jan;12(1):83–98.
40. Giuliano C, Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012 May;5(3):337–44.
41. 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*. 2004 Oct 27;292(16):1955–60.
42. Maggio M, Corsonello A, Ceda GP, Cattabiani C, Lauretani F, Buttò V, et al. Proton pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals. *JAMA Intern Med*. 2013 Apr 8;173(7):518–23.
43. Teramura-Grönblad M, Bell JS, Pöysti MM, Strandberg TE, Laurila JV, Tilvis RS, et al. Risk of death associated with use of PPIs in three cohorts of institutionalized older people in Finland. *J Am Med Dir Assoc*. 2012 Jun;13(5):488.e9–13.
44. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010 Nov 11;363(20):1909–17.
45. Kwok CS, Jeevanantham V, Dawn B, Loke YK. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013 Aug 10;167(3):965–74.
46. ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament . Bon usage des agents antiplaquettaires. Paris 2012. [internet]. [accès le 18/04/2015]. Disponible sur : [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/31f541bfa5cbe1460f1a25ce11ba6550.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/31f541bfa5cbe1460f1a25ce11ba6550.pdf)
47. FDA. FDA Drug Safety Communication: *Clostridium difficile*-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). [internet]. [accès le 08/07/2015]. Disponible sur : <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm290510.htm>

48. Santé Canada. Inhibiteurs de la pompe à protons : risque de fractures osseuses - 4 avril 2013. [internet]. [accès le 10/05/2015]. Disponible sur : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/26523a-fra.php>
49. FDA – Food and Drug Administration. Possible Increased Risk of Bone Fractures With Certain Antacid Drugs, 2010. [internet]. [accès le 08/07/2015]. Disponible sur : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm>
50. Legrain S, Lacaille S. Prescription médicamenteuse du sujet âgé. EMC - Médecine. 2005 Apr;2(2):127–36.
51. AFSSAPS – Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique. Saint-Denis 2007. [internet]. [accès le 07/03/2015]. Disponible sur : [http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/110\\_recommandations\\_antisecretoire\\_enfants.pdf](http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/110_recommandations_antisecretoire_enfants.pdf)
52. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 28;52(18):1502–17.
53. Mo C, Sun G, Wang YZ, et al. PPI versus Histamine H2 Receptor Antagonists for Prevention of Upper Gastrointestinal Injury Associated with Low-Dose Aspirin: Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Jul 6;10(7):e0131558.
54. Clerc P, Le Breton J, Mousques J, et al. Etude Polychrome : une méthode d'expertise pour optimiser des ordonnances de polyprescription en médecine générale. *Prat Organ Soins* 2009;40(3):167-175
55. Sauvaget L, Rolland L, Dabadie S, Desblaches J, Bernard N, Vandenhende M-A, et al. Rapport sur l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons : les recommandations françaises sont-elles respectées ? *La Revue de Médecine Interne*. 2015 Oct;36(10):651–7.
56. Ng F-H, Lam K-F, Wong S-Y, Chang C-M, Lau Y-K, Yuen W-C, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. *Digestion*. 2008;77(3-4):173–7.
57. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009 Sep 19;374(9694):989–97.
58. Lettino M. Inhibition of the antithrombotic effects of clopidogrel by proton pump inhibitors: facts or fancies? *Eur J Intern Med*. 2010 Dec;21(6):484–9.



59. FDA - Food and Drug Administration. Public-health advisory: Updated safety information about a drug interaction between clopidogrel bisulfate and omeprazole. November 17, 2009. [internet]. [accès le 08/07/2015]. Disponible sur : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm190825.htm>
60. EMA – European Medicines Agency. Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. 2009. [internet]. [accès le 08/07/2015]. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2009/11/news\\_detail\\_000194.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000194.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
61. ANSM. Interaction entre clopidogrel et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) - Lettre aux professionnels de santé. Paris 2009. [internet]. [accès le 17/06/2015]. Disponible sur : <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Interaction-entre-clopidogrel-et-les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-IPP-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
62. Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie. (C.N.S.A.). Les soins en EHPAD en 2013. Le financement de la médicalisation et bilan des coupes Pathos. Paris: CNSA; 2014 Jul p. 24p.
63. Blochet C, Vétel J-M, Vial A. Etude d'usage des médicaments en EHPAD entre 2011 et 2013. *Rev Geriatr* 2015 ; 40(4) : 209-24.
64. De Souto Barreto P, Lapeyre-Mestre M, Mathieu C, Piau C, Bouget C, Cayla F, et al. A multicentric individually-tailored controlled trial of education and professional support to nursing home staff: research protocol and baseline data of the IQUARE study. *J Nutr Health Aging*. 2013 Feb;17(2):173–8.
65. Malfuson Clot-Faybesse P, Bertin-Hugault F, Blochet C, Denormandie P, Rat P, Bonin-Guillaume S. Analgesic consumption in nursing homes: observational study about 99 nursing homes. *JASFGG13-1089*, octobre 2013.
66. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract*. 2005 Apr;17(4):123–32.
67. Bronskill SE, Gill SS, Paterson JM, Bell CM, Anderson GM, Rochon PA. Exploring variation in rates of polypharmacy across long term care homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2012 Mar;13(3):309.e15–21.
68. Dwyer LL, Han B, Woodwell DA, Rechtsteiner EA. Polypharmacy in nursing home residents in the United States: results of the 2004 National Nursing Home Survey. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010 Feb;8(1):63–72.
69. HAS. Legrain S. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance. Paris 2005. [internet]. [accès le 02/03/2015]. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa\\_synth\\_biblio\\_2006\\_08\\_28\\_\\_16\\_44\\_51\\_580.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf)

70. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007 Dec;5(4):345–51.
71. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs Aging*. 2009;26(12):1039–48.
72. Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, et al. Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Jan;60(1):34–41.
73. Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med*. 2001 Jul 9;161(13):1629–34.
74. Damián J, Pastor-Barriuso R, Valderrama-Gama E, de Pedro-Cuesta J. Factors associated with falls among older adults living in institutions. *BMC Geriatr*. 2013;13:6.
75. Verger P. Ministère des affaires sociales et de la Santé. La politique du médicament en EHPAD. 2013.
76. Beloosesky Y, Nenaydenko O, Gross Nevo RF, Adunsky A, Weiss A. Rates, variability, and associated factors of polypharmacy in nursing home patients. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1585–90.
77. Elseviers MM, Vander Stichele RR, Van Bortel L. Drug utilization in Belgian nursing homes: impact of residents' and institutional characteristics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 Oct;19(10):1041–8.
78. Jano E, Aparasu RR. Healthcare outcomes associated with beers' criteria: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2007 Mar; 41(3):438-47.
79. Lau DT, Kasper JD, Potter DEB, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med*. 2005 Jan 10;165(1):68–74.
80. Teramura-Grönblad M, Hosia-Randell H, Muurinen S, Pitkala K. Use of proton-pump inhibitors and their associated risks among frail elderly nursing home residents. *Scand J Prim Health Care*. 2010 Sep;28(3):154–9.
81. Glew CM, Rentler RJ. Use of proton pump inhibitors and other acid suppressive medications in newly admitted nursing facility patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2007 Nov;8(9):607–9.
82. Patterson Burdsall D, Flores HC, Krueger J, Garretson S, Gorbien MJ, Iacch A, et al. Use of Proton Pump Inhibitors With Lack of Diagnostic Indications in 22 Midwestern US Skilled Nursing Facilities. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013 Jun;14(6):429–32.

83. Tjia J, Rothman MR, Kiely DK et al. Daily Medication Use in Nursing Home Residents with Advanced Dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2010 May; 58(5): 880–888.
84. Rane PP, Guha S, Chatterjee S, Aparasu R. 497 Prevalence and Predictors of Non-Evidence Based Proton Pump Inhibitor Use Among Elderly Nursing Home Residents in the USA. *Gastroenterology*. 2015 Apr;148(4, Supplement 1):S – 95.
85. Bell JS, Strandberg TE, Teramura-Gronblad M, et al. Use of proton pump inhibitors and mortality among institutionalized older people. *Arch Intern Med*. 2010 Sep 27;170(17):1604–5.
86. Barrison AF, Jarboe LA, Weinberg BM, Nimmagadda K, Sullivan LM, Wolfe MM. Patterns of proton pump inhibitor use in clinical practice. *Am J Med*. 2001 Oct 15;111(6):469–73.
87. Chiverton SG, Howden CW, Burget DW, Hunt RH. Omeprazole (20 mg) daily given in the morning or evening: a comparison of effects on gastric acidity, and plasma gastrin and omeprazole concentration. *Aliment Pharmacol Ther*. 1992 Feb;6(1):103–11.
88. Peghini PL, Katz PO, Bracy NA, Castell DO. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twice-daily dosing of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 1998 May;93(5):763–7.
89. Johnson DA, Orr WC, Crawley JA, Traxler B, McCullough J, Brown KA, et al. Effect of esomeprazole on nighttime heartburn and sleep quality in patients with GERD: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2005 Sep;100(9):1914–22.
90. DREES - Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques . Comptes nationaux de la santé 2013. Edition 2014. [internet]. [accès le 12/04/2015]. Disponible sur : [http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/comptes\\_sante\\_2013\\_edition\\_2014.pdf](http://www.drees.sante.gouv.fr/IMG/pdf/comptes_sante_2013_edition_2014.pdf)
91. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Cottrell E, Heffernan M, et al. Potentially inappropriate prescribing in older residents in Irish nursing homes. *Age Ageing*. 2013 Jan;42(1):116–20.
92. Nishtala PS, Soo L. Proton pump inhibitors utilisation in older people in New Zealand from 2005 to 2013. *Intern Med J*. 2015 Jun;45(6):624-9.
93. The Italian Medicines Agency (AIFA). The Use of Medicines in Italy-National Report-Year 2005. Rome, Italy: Pensiero Scientifico Editore, 2006. [internet]. [accès le 12/07/2015]. Disponible sur : <http://www.agenziafarmaco.gov.it/en>
94. Rotman SR, Bishop TF. Proton pump inhibitor use in the U.S. ambulatory setting, 2002-2009. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e56060.
95. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky De Muckadell OB. Use of anti-secretory medication: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Sep 1;20(5):577–83.

96. Hollingworth S, Duncan EL, Martin JH. Marked increase in proton pump inhibitors use in Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Oct;19(10):1019–24.
97. Raghunath AS, O’Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Aug;22 Suppl 1:55–63.
98. Cahir C, Fahey T, Tilson L et al. Proton pump inhibitors: potential cost reductions by applying prescribing guidelines. *BMC Health Serv Res.* 2012; 12: 408.
99. Ryder SD, O’Reilly S, Miller RJ, Ross J, Jacyna MR, Levi AJ. Long term acid suppressing treatment in general practice. *BMJ.* 1994 Mar 26;308(6932):827–30.
100. Lang PO. STOPP-START : du nouveau dans la détection des prescriptions médicamenteuses inappropriées dans la population âgée. *Rev Geriatr,* 35 (5) (2010), pp. 341–348 .
101. Akram F, Huang Y, Lim V et al. Proton pump inhibitors: Are we still prescribing them without valid indications? *Australas Med J.* 2014 Nov 30;7(11):465-70.
102. Jarchow-MacDonald AA, Mangoni AA. Prescribing patterns of proton pump inhibitors in older hospitalized patients in a Scottish health board. *Geriatr Gerontol Int* 2013;13:1002–9.
103. George CJ, Korc B, Ross JS. Appropriate proton pump inhibitor use among older adults: A retrospective chart review. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy.* 2008 Dec;6(5):249–54.
104. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.
105. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353: 2373–83.
106. Alberts MJ, Eikelboom JW, Hankey GJ. Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation. *The Lancet Neurology.* 2012 Dec;11(12):1066–81.
107. Weil J, Clin-Jones D, Langman M et col. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcere bleeding. *BMJ.* 1995 ; 310 : 827-30.
108. Cadiou G, Adam M, Causin et al. Antiplatelet drugs in the elderly : prescriptions often inappropriate and reduced tolerance by associated diseases and drugs. *Fund Clin Pharmacol.* 2012 Apr;26(2):307-13.
109. Lang PO, Hasso Y, Dramé M et al. Potentially inappropriate prescribing including under-use amongst older patients with cognitive or psychiatric co-morbidities. *Age Ageing.* 2010 May;39(3):373-81.

110. Gentes É, Hertzog M, Vogel T, Lang PO. Potentially inappropriate prescribing cardiovascular medications in the aged population: prospective study in a district hospital centre (France). *Presse Med.* 2015 Feb;44(2):e41–50.
111. Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, et al. Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the STOPP and START criteria. *Drugs Aging.* 2012 Oct;29(10):829-37.
112. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut.* 2006 Dec;55(12):1731–8.
113. Lanas Á, Carrera-Lasfuentes P, Arguedas Y, García S, Bujanda L, Calvet X, et al. Risk of upper and lower gastrointestinal bleeding in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 May;13(5):906–12.e2.
114. Coxib and Traditional Trialists' (CNT) Collaboration. Bhalra N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382: 769-79.
115. Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD007400.
116. Moore RA et coll. Quantitative systematic review of topically applied non steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998;316:333-38.
117. VIDAL. E-VIDAL. [internet]. [accès le 03/07/2015]. Disponible sur : <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=97658#effet>
118. Sailler L, Pugnet G, Arlet P. Corticothérapie systémique : les mesures d'accompagnement. *La Revue de Médecine Interne.* 2013 May;34(5):279–83.
119. Prescrire. Intéractions médicamenteuses. Le guide 2015. Paris 2015.
120. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994; 236: 619–32.
121. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991; 114: 735–40.
122. VIDAL. E-VIDAL. [internet]. [accès le 03/07/2015]. Disponible sur : <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=97658#effet>
123. Dent J, Serag HB, Wallander M-A, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut* 2005;54:710e717.

124. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Johansson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease diagnosed in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 751–760.
125. Mold JW, Reed LE, Davis AB, Allen ML, Decktor DL, Robinson M. Prevalence of gastroesophageal reflux in elderly patients in a primary care setting. *Am J Gastroenterol*. 1991 Aug;86(8):965–70.
126. Soumekh A, Schnoll-Sussman FH, Katz P. Reflux and Acid Peptic Diseases in the Elderly. *Clin Geriatr Med* 30 (2014) 29–41.
127. Hurenkamp GJB, Grundmeyer HGLM, Bindels PJE, Tytgat GNJ, Van Der Hulst RWM. How do primary care physicians use long-term acid suppressant drugs? A population-based analysis of Dutch general practices. *J Fam Pract*. 2002 Mar;51(3):241–5.
128. Hungin AP, Rubin GP, O’Flanagan H. Long-term prescribing of proton pump inhibitors in general practice. *Br J Gen Pract*. 1999 Jun;49(443):451-3.
129. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Scarcelli C, D’Ambrosio LP, Seripa D, et al. Clinical features of reflux esophagitis in older people: a study of 840 consecutive patients. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Oct;54(10):1537–42.
130. Roman S, Kahrilas PJ. The diagnosis and management of hiatus hernia. *BMJ*. 2014 Oct 23;349:g6154.
131. Menon S, Trudgill N. Risk factors in the aetiology of hiatus hernia: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:133-8.
132. Gonthier R, Blanc P, Stierlam F. Faut-il traiter toutes les maladies de la personne âgée ? *Thérapie* 2004;59(2):227-32.
133. Ahrens D, Behrens G, Himmel W, Kochen MM, Chenot J-F. Appropriateness of proton pump inhibitor recommendations at hospital discharge and continuation in primary care. *Int J Clin Pract*. 2012 Aug;66(8):767–73.
134. Mat Saad AZ, Collins N, Lobo MM, O’Connor HJ. Proton pump inhibitors: a survey of prescribing in an Irish general hospital. *Int J Clin Pract*. 2005 Jan;59(1):31–4.
135. Zink DA, Pohlman M, Barnes M, Cannon ME. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 May 15;21(10):1203–9.
136. Grant K, Al-Adhami N, Tordoff J, Livesey J, Barbezat G, Reith D. Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. *Pharm World Sci*. 2006 Aug;28(4):189–93.

137. Leri F, Ayzenberg M, Voyce SJ, Klein A, Hartz L, Smego RA. Four-year trends of inappropriate proton pump inhibitor use after hospital discharge. *South Med J*. 2013 Apr;106(4):270–3.
138. Imbaud D, Morin A, Picard S, Toujas F. (IGAS 2012). Evaluation de la politique française des médicaments génériques. Rapport RM2012-115P. [internet]. [accès le 10/05/2015]. Disponible sur : [http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2012-115P\\_-\\_DEF\\_sans\\_sign.pdf](http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/RM2012-115P_-_DEF_sans_sign.pdf)
139. Ahrens D, Chenot JF, Behrens G, Grimmsmann T, Kochen MM. Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Dec;66(12):1265-71.
140. Reeve E, Andrews JM, Wiese MD, Hendrix I, Roberts MS, Shakib S. Feasibility of a patient-centered deprescribing process to reduce inappropriate use of proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2015 Jan;49(1):29-38.
141. Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO, Williams MV, Basaviah P, Baker DW. Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: implications for patient safety and continuity of care. *JAMA*. 2007 Feb 28;297(8):831–41.
142. Podvin-Deleplanque J, Charani C, Verheyde I et al. Un nouvel outil pour lutter contre la iatrogénie chez les personnes âgées. *Rev Geriatr* 2014 ; 39(10): 649-57.
143. HAS. L’initiative OMS High 5s. [internet]. [accès le 30/10/2015]. Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1498429/fr/l-initiative-oms-high-5s](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1498429/fr/l-initiative-oms-high-5s)
144. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Dossier médical personnel. [internet]. [accès le 08/11/2015]. <http://www.dmp.gouv.fr/web/dmp/>
145. Pubmed. Dossier médical partagé : le retour annoncé de l’usine à gaz. [internet]. [accès le 02/11/2015]. Disponible sur : <http://www.medscape.fr/voirarticle/3601391>
146. Haute autorité de santé – HAS. Synthèse médicale. Volet de Synthèse Médicale (VSM) élaboré à partir du modèle métier de synthèse médicale. Paris. Octobre 2013. (en ligne). (accès le 08/11/2015). [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-11/asip\\_sante\\_has\\_synthese\\_medicale.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-11/asip_sante_has_synthese_medicale.pdf)
147. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Le parcours de santé des aînés (PAERPA). [internet]. [accès le 02/11/2015]. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/le-parcours-sante-des-aines-paerpa.html>
148. Khunti K, Kinsella B. Effect of a systematic review of medications by general practitioner on drug consumption among nursing home residents. *Age Ageing* 2000; 29: 451-3.
149. Roberts MS, Stokes JA, King MA et al. Outcomes of a randomized controlled trial of a clinical pharmacy intervention in 52 nursing homes. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51:257–65.

150. Zermansky AG, Alldred DP, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Eastaugh J, et al. Clinical medication review by a pharmacist of elderly people living in care homes--randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2006 Nov;35(6):586–91.
151. Langebrake C, Hilgarth H. Clinical pharmacists' interventions in a German university hospital. *Pharm World Sci*. 2010;32:194–9.
152. Brulhart MI, Wermeille JP. Multidisciplinary medication review: evaluation of a pharmaceutical care model for nursing homes. *Int J Clin Pharm*. 2011 Jun;33(3):549–57.
153. Gnjidic D, Le Couteur DG, Kouladjian L, Hilmer SN. Deprescribing trials: methods to reduce polypharmacy and the impact on prescribing and clinical outcomes. *Clin Geriatr Med*. 2012 May;28(2):237–53.
154. Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging*. 2008;25(12):1021–31.
155. Haastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM, Hansen JM, Jarbøl DE. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. *Fam Pract*. 2014 Dec;31(6):625-30.
156. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. 2009 Jul;137(1):80–7, 87.e1.
157. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2013 May;48(5):515–22.
158. Reeve E, To J, Hendrix I, Shakib S, Roberts MS, Wiese MD. Patient barriers to and enablers of deprescribing: a systematic review. *Drugs Aging*. 2013 Oct;30(10):793–807.
159. Anthierens S, Tansens A, Petrovic M, Christiaens T. Qualitative insights into general practitioners views on polypharmacy. *BMC Fam Pract*. 2010;11:65.
160. Farrell B, Tsang C, Raman-Wilms L, Irving H, Conklin J, Pottie K. What are priorities for deprescribing for elderly patients? Capturing the voice of practitioners: a modified delphi process. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0122246.
161. Van Spall, H.G., Toren, A., Kiss, A. & Fowler, R.A. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. *JAMA*. 2007; 297: 1233–1240
162. Wehling M. Guideline-driven polypharmacy in elderly, multimorbid patients is basically flawed: there are almost no guidelines for these patients. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Feb;59(2):376–7.



163. Jackson SH, Jansen PA, Mangoni AA. Off-label prescribing in older patients. *Drugs Aging*. 2012 Jun 1;29(6):427-34
164. Chevreul K, Centre International de Recherche en Economie de la Santé. (C.I.R.E.S.). Saint-Etienne. FRA. Les facteurs non médicaux de la décision médicale dans le cadre de la prescription des IPP. In: *Recherche sur le système de santé : 2005-2007*. Saint-Etienne: RN3S; 2008. p. 237–83.
165. Lanas A, Gargallo CJ. Management of low-dose aspirin and clopidogrel in clinical practice: a gastrointestinal perspective. *J Gastroenterol*. 2015 Jun;50(6):626–37.
166. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the prevention of cardiovascular disease: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 150: 396–404
167. Malfertheiner P, Chan FKL, McColl KEL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2009 Oct 24;374(9699):1449–61.
168. McQuaid, L Laine. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med*. 2006 Aug;119(8):624-38
169. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(3):728-38.
170. Lapane KL, Hughes CM. Which organizational characteristics are associated with increased management of depression using antidepressants in US nursing homes? *Med Care*. 2004 Oct;42(10):992–1000.
171. Rochon PA, Stukel TA, Bronskill SE, Gomes T, Sykora K, Wodchis WP, et al. Variation in nursing home antipsychotic prescribing rates. *Arch Intern Med*. 2007 Apr 9;167(7):676–83.
172. Hughes CM, Lapane KL. Pharmacy interventions on prescribing in nursing homes: from evidence to practice. *Ther Adv Drug Saf*. 2011 Jun;2(3):103-12.
173. Fleming A, Browne J, Byrne S. The effect of interventions to reduce potentially inappropriate antibiotic prescribing in long-term care facilities: a systematic review of randomised controlled trials. *Drugs Aging*. 2013 Jun;30(6):401-8.
174. ARS - Agence Régionale de Santé Aquitaine. Outil Diagnostic de la prise en charge médicamenteuse en EHPAD. [internet]. [accès le 11/09/2015]. Disponible sur : <http://www.ars.aquitaine.sante.fr/Outil-Diagnostic-de-la-prise-e.157413.0.html>

## **LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX**

**Figure 1** : Répartition des résidents sous IPP

**Figure 2** : Caractéristiques des ordonnances en 2013

**Figure 3** : Résidents sous IPP selon la durée de prescription chronique

**Figure 4** : Ordonnances chroniques d'IPP selon la DCI

**Figure 5** : Ordonnances d'IPP aiguës selon la durée de prescription

**Tableau 1** : Répartition des utilisateurs chroniques d'IPP au sein des EHPAD

**Tableau 2** : Caractéristiques des utilisateurs chroniques d'IPP

**Tableau 3** : Pathologies oeso-gastro-duodénales chez les consommateurs chroniques d'IPP

**Tableau 4** : Prescriptions chroniques d'IPP

**Tableau 5** : Indications documentées : prescriptions appropriées et potentiellement inappropriées

**Tableau 6** : Co-médications des 134 utilisateurs chroniques d'IPP

**Tableau 7** : Co-médications des résidents sans indications documentées pour l'IPP

## **ANNEXE**

### **Fiche de renseignements pour chaque résident inclus dans l'étude 2.**

Âge

Sexe

Indice de Masse corporel

Groupe Iso Ressource

Prise en charge en secteur sécurisé

Durée moyenne de présence

Changement de médecin traitant à l'entrée

FOGD dans l'année

Recherche d'HP dans l'année

Evènement(s) hémorragique(s) dans l'année

Hospitalisation(s) dans l'année

Prescription d'IPP :

Indication

Dosage

Horaire de prise

Molécule

Durée du traitement

Traitement antérieur à l'entrée en EHPAD

Co-prescriptions :

Anti agrégant plaquettaire

Anticoagulant

AINS

Corticoïdes

## **Serment d'Hippocrate**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé(e) si j'y manque.

## **ABSTRACT**

Long term use of proton pump inhibitors in nursing home: documented indications and associated prescriptions for 134 residents.

Use of Proton pump inhibitors (PPIs) constantly increases. Few studies had explore the long term prescription patterns in nursing home (NH).

OBJECTIVE: two additional studies have been realized. Their respective objectives were:

1/ quantitative and qualitative evaluation of the annually PPI use in 100 NH.

2/ among a sample of long term PPI users in four NH : (i) to confront indications with the official recommendations in order to bring out appropriate prescriptions ; (ii) to examine the associated drugs to long term use of PPI.

METHOD: 1/descriptive, observational, retrospective and multi centric study, including residents that had benefited from at least one PPI prescription, in 2013, in 100 french NH. 2/ observational, retrospective and multi centric study, among a sample of long term PPI users, with analysis of indications and co-medications of antiplatelet agents (APA), anticoagulants (AC) and nonsteroidal anti inflammatory agents (NSAIDs).

RESULTS: 1/ among 12 739 residents, 40% had use one PPI in 2013. Long term use were majority (92% of prescriptions). Then, 4 650 residents (37%) had benefited from at least one long term PPI prescription in 2013. PPIs were prescribed in one making unit (95% of cases), essentially in the evening (81% of prescriptions). Esomeprazole were the most prescribed PPI (43% of the long term prescriptions).

2/ 134 long term PPI users were included. Indications / patterns were documented in only 44% of cases. Among these indications, only one on two was appropriated. Associated prescriptions with APA, AC or NSAID or corticoid concerned 70% of residents. 65% of residents without explicit justification of PPI prescription used an APA or an AC.

CONCLUSION: PPI use in NH is not enough justified by the clinicians, and a significant number of prescriptions are potentially inappropriate. Associated medication with APA or AC possibly contribute to PPI's overuse and misuse.

**Résumé :**

La consommation d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ne cesse d'augmenter. Peu d'études se sont intéressées aux motifs de prescription chronique d'IPP chez les personnes âgées vivant en institution (EHPAD).

**OBJECTIFS :** deux études complémentaires ont été réalisées, dont les objectifs respectifs étaient : 1/ l'évaluation qualitative et quantitative de la consommation annuelle d'IPP dans 100 EHPAD. 2/ parmi un échantillon de consommateurs chroniques d'IPP répartis dans 4 EHPAD : (i) confronter les indications aux recommandations officielles afin de mettre en évidence les prescriptions appropriées et celles potentiellement inappropriées ; (ii) étudier les co-médications associées à un usage prolongé d'IPP.

**METHODE :** 1/ étude descriptive, observationnelle, rétrospective, multicentrique, incluant les résidents ayant bénéficié d'au moins une prescription d'IPP, au sein de 100 EHPAD françaises, durant l'année 2013. 2/ étude observationnelle, rétrospective, multicentrique, parmi un échantillon de consommateurs chroniques d'IPP, avec analyse des indications et des co-médications d'antiagrégants (AAP), anticoagulants (AC) et anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS). **RESULTATS :** 1/ parmi 12 739 résidents, 40% avaient consommé un IPP en 2013. Les prescriptions chroniques étaient majoritaires (92% des ordonnances). Ainsi, 4650 résidents, soit 37%, avaient bénéficié d'au moins une prescription chronique d'IPP en 2013. Les IPP étaient prescrits à raison d'une unité de prise par jour (95% des cas), majoritairement le soir (81% des prescriptions). L'esomeprazole était la molécule la plus prescrite (43% des ordonnances chroniques). 2/ 134 consommateurs chroniques d'IPP étaient inclus. Les indications étaient documentées dans seulement 44% des cas. Parmi ces indications, seulement une sur deux était appropriée. La co-prescription avec un AAP et/ou un AC et/ou un AINS et/ou un corticoïde concernait 70% des résidents. 65% des résidents sans justification explicite de la prescription d'IPP consommaient un AAP ou un AC au long cours.

**CONCLUSION :** la consommation d'IPP n'est pas suffisamment justifiée par les médecins en charge des résidents, et un nombre important de prescriptions apparaissent comme potentiellement inappropriées. La co-médication avec un AAP ou un AC participe peut-être au mésusage des IPP.

**Titre anglais :**

Long term use of proton pump inhibitors in nursing home : documented indications and associated prescriptions for 134 residents.

**Mots-clés :** inhibiteur de la pompe à protons ; consommation chronique ; mésusage ; prescription inappropriée ; établissement pour personnes âgées dépendantes ; personnes âgées ; co-médication

**Key words :** proton pump inhibitor ; elderly ; nursing home ; overuse ; misuse ; inappropriate perscription