



**HAL**  
open science

# Analyse des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons chez les personnes âgées en milieu hospitalier

Claire Hustache-Foster

► **To cite this version:**

Claire Hustache-Foster. Analyse des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons chez les personnes âgées en milieu hospitalier. Sciences pharmaceutiques. 2007. dumas-01485599

**HAL Id: dumas-01485599**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01485599>**

Submitted on 9 Mar 2017

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

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

## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

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

1<sup>er</sup> exemplaire



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2007

N° 7012

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE  
PHARMACIE INDUSTRIELLE ET BIOMEDICALE**

*Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de*

**THESE**

**ANALYSE DES PRESCRIPTIONS D'INHIBITEURS DE LA POMPE A  
PROTONS CHEZ LES PERSONNES AGEES EN MILIEU HOSPITALIER**

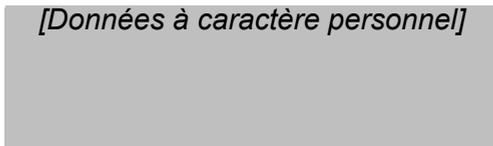
Présentée à la Faculté de Pharmacie de GRENOBLE

Et soutenue publiquement le 23 avril 2007

Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Madame Claire HUSTACHE-FOSTER

*[Données à caractère personnel]*



**JURY**

Président : Monsieur le Professeur Jean CALOP

Membres : Monsieur le Docteur Pierrick BEDOUCH

Monsieur le Docteur Benoît ALLENET

Madame le Docteur Magali LARGER

Monsieur le Docteur Xavier ROBLIN

Monsieur le Docteur Gaëtan GAVAZZI

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2007

N°

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE  
PHARMACIE INDUSTRIELLE ET BIOMEDICALE**

*Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de*

**THESE**

**ANALYSE DES PRESCRIPTIONS D'INHIBITEURS DE LA POMPE A  
PROTONS CHEZ LES PERSONNES AGEES EN MILIEU HOSPITALIER**

Présentée à la Faculté de Pharmacie de GRENOBLE

Et soutenue publiquement le 23 avril 2007

Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

Par Madame Claire HUSTACHE-FOSTER

*[Données à caractère personnel]*



**JURY**

Président : Monsieur le Professeur Jean CALOP

Membres : Monsieur le Docteur Pierrick BEDOUCH

Monsieur le Docteur Benoît ALLENET

Madame le Docteur Magali LARGER

Monsieur le Docteur Xavier ROBLIN

Monsieur le Docteur Gaëtan GAVAZZI

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur P. DEMENGE  
Vice -Doyenne : Mme A. VILLET

**PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE**

<b>BAKRI</b>	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (GRNR, INSERM E03 40)
<b>BURMEISTER</b>	Wilhelm	Physique (I.V.M.S)
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique (CHU)
<b>DANEL</b>	Vincent	SAMU-SMUR et Toxicologie (CHU)
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Bio Inorganique (D.P.M.)
<b>DEMENGE</b>	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie (I.V.M.S)
<b>FAVIER</b>	Alain	Biochimie (L.A.N)
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
<b>GOULON</b>	Chantal	Physique (E.S.R.F)
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (CHU)
<b>LECLERC</b>	Gérard	Chimie organique
<b>MARIOTTE</b>	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie / Pharmacologie (HP2)
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie (N.V.M.C.)
<b>SEIGLE MURANDI</b>	Françoise	Emérite
<b>STEIMAN</b>	Régine	Biologie Cellulaire (T.I.M.C.)
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)

**PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)**

<b>CHAMPON</b>	Bernard	Pharmacie Clinique
<b>RIEU</b>	Isabelle	Qualitologie

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**  
 Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**  
 Vice -Doyenne : Mme **A. VILLET**

**MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE**

<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M./UMR CNRS 5163)
<b>ALLENET</b>	Benoît	Pharmacie Clinique (CHU/ THEMAS TIMC-IMAG)
<b>BARTOLI</b>	Marie-Hélène	Pharmacologie et Physiologie
<b>BATANDIER</b>	Cécile	Nutrition et Physiologie (INSERM E-0221 Bioénergétique Fondamentale et Appliquée) Pharmacognosie (D.P.M.)
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	
<b>BRETON</b>	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.A.N.)
<b>BUDAYOVA SPANO</b>	Monika	Biophysique Structurale (I.V.M.S.)
<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)
<b>COLLE</b>	Pierre Emmanuel	Anglais
<b>DELETRAZ-DELPORTE</b>	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé (Lyon)
<b>DEMEILLIERS</b>	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
<b>DESIRE</b>	Jérôme	Chimie Bio- organique (D.P.M.)
<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Virologie (I.B.S.)
<b>ESNAULT</b>	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie (HP2)
<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)
<b>GERMI</b>	Raphaële	Microbiologie (I.V.M.S. / CHU)
<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>GUIRAUD</b>	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique (T.I.M.C)
<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie (N.V.M.C)
<b>JOYEUX-FAURE</b>	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Botanique - Cryptogamie (L.E.C.A)
<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>PINEL</b>	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CHU/CIB)
<b>RACHIDI</b>	Walid	Biochimie (L.A.N.)
<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>SEVE</b>	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	Biophysique (I.V.M.S.)
<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie Bio organique (D.P.M.)
<b>VILLEMAIN</b>	Danielle	Biostatiques (Radio pharmaceutiques Bio cliniques, INSERM E03 40)
<b>VILLET</b>	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

**ENSEIGNANTS ANGLAIS**

FITE Andrée  
GOUBIER Laurence

**POSTES D'ATER**

½ ATER	TRAVIER Laetitia	Immunologie
½ ATER	SACCONI Patrick	Mycologie
1 ATER	MICHALET Serge	Pharmacognosie
1 ATER	KHALEF Nawel	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Précédés Pharmaceutiques (GRNR, INSERM, E03 40)
1 ATER	BEGUIN Pauline	Physiologie

**PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)**

**ROUTABOUL**

Christel

Chimie Générale (D.P.M.)

## REMERCIEMENTS

Au Professeur Jean Calop,

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de ce jury de thèse. Grâce à votre dynamisme pour développer la pharmacie clinique, vous nous permettez de réaliser un internat diversifié et riche d'enseignement.

Que cette thèse soit l'expression de ma plus grande estime à votre égard.

Au Docteur Pierrick Bedouch,

Tu as toujours été disponible, même tard le soir, pour m'aider et me diriger. Merci d'avoir été aussi exigeant et de m'avoir poussé à faire un article avant la thèse et non le contraire.

Que ce travail soit l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sympathie.

Au Docteur Benoît Allenet,

Je te remercie d'avoir co-dirigé mon travail de thèse. Merci pour tes relectures vigilantes et tes remarques pertinentes. A chaque fois que j'ai eu besoin d'un renseignement pour ce travail ou d'autres tu as toujours su m'aiguiller.

Que ce travail soit l'expression de ma profonde sympathie.

Au Docteur Magali Larger,

Recevez mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail malgré ma demande si tardive.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Au Docteur Xavier Roblin,

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, pour votre aide dans la rédaction de l'article et pour avoir si gentiment accepté de participer à ce jury.

Veillez accepter l'expression de mon profond respect.

Au Docteur Gaëtan Gavazzi,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de m'avoir donné votre regard de gériatre sur ce sujet. Merci également pour l'accueil fait aux internes en Pharmacie à E. Chatin, mes stages d'externe puis d'interne là-bas resteront un excellent souvenir.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Aux Docteurs Laurent Boyer et José Labarère

Je vous remercie pour l'analyse statistique des données et pour vos conseils rédactionnels.

A Maud Genevois,

Merci de t'être impliquée dans ce travail, pour la mise en place de l'étude et le recueil des données. C'est en partie grâce à ton travail que j'ai pu faire cette thèse.

A ceux des cytos,

Marie-Jo pour son écoute et ses conseils,

Chrystelle, pour avoir répondu à mes 200 000 questions toujours avec le sourire,

Nico pour m'avoir encouragé et libéré des plages horaires pour travailler, (en échange de petits fours, je l'ai bien noté),

Valérie pour m'avoir laissé du temps pour travailler et surtout pour m'avoir permis de remonter au 5<sup>ème</sup> B.

A mes amis,

Julia, Lucile, Caro, Magali, Alex pour leur amitié, leur soutien et leur aide

A mes parents,

Merci de m'avoir toujours soutenue dans mes choix professionnels et personnels et ce malgré mon mauvais caractère. C'est grâce à vos encouragements et votre aide que je soutiens cette thèse aujourd'hui. J'espère pouvoir faire pour mes enfants autant que ce que vous avez fait pour nous.

A Alexis, mon grand frère chéri,

Merci de toujours t'inquiéter pour moi et de savoir si bien m'embêter. Et puis, merci d'apprendre à Chloé tout un tas de bêtises, on avait peur de s'ennuyer...

A Pascal, mon mari,

Merci infiniment pour ta patience durant toute cette période, merci de t'être si bien occupé de nous. Maintenant que la thèse est finie, je vais pouvoir redescendre à mon niveau de stress de base et redevenir calme et sereine !!!

A Chloé, ma choupinette,

Merci ma puce pour tes rires et tes sourires réconfortants. Tu vas pouvoir retrouver ta maman qui n'a pas été très présente ces derniers temps...ce qui veut dire que tu ne seras plus obligée de nous réveiller toutes les nuits pour profiter de nous !!!

## TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>11</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>12</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>13</b>
<b>LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>14</b>
<b>CHAPITRE 1 : INTRODUCTION .....</b>	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>16</b>
<b>CHAPITRE 2 : BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>18</b>
<b>1. LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS .....</b>	<b>19</b>
1.1. HISTORIQUE DE L'UTILISATION DES ANTI-ACIDES .....	19
1.2. CARACTERISTIQUES DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS .....	20
1.2.1. <i>Pharmacodynamie</i> .....	20
1.2.2. <i>Pharmacocinétique</i> .....	21
1.2.3. <i>Effets indésirables</i> .....	21
1.2.4. <i>Interactions médicamenteuses</i> .....	22
1.3. EFFICACITE DES IPP .....	23
<b>2. ULCERES GASTRO-DUODENaux .....</b>	<b>23</b>
2.1. DEFINITION .....	23
2.2. EPIDEMIOLOGIE .....	24
2.3. FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES AU DEVELOPPEMENT DE LA MALADIE ULCEREUSE.....	24
2.3.1. <i>Ulcères gastro-duodénaux et Helicobacter pylori</i> .....	24
2.3.2. <i>Ulcères gastro-duodénaux, anti-inflammatoires non stéroïdiens et aspirine faible dose</i> .....	25
2.3.3. <i>Autres causes d'ulcères</i> .....	26
2.4. COMPLICATIONS DE LA MALADIE ULCEREUSE .....	27
2.4.1. <i>Epidémiologie des complications de la maladie ulcéreuse</i> .....	27
2.4.2. <i>Facteurs de risque d'hémorragie digestive</i> .....	27
2.5. DIAGNOSTIC.....	29
2.6. TRAITEMENT DE LA MALADIE ULCEREUSE .....	30
2.6.1. <i>Traitement des ulcères Helicobacter pylori positifs</i> .....	30
2.6.2. <i>Traitement curatif des ulcères gastro-duodénaux lors d'un traitement par AINS ou AFD</i> ...30	30
2.6.3. <i>Traitement prophylactique des ulcères gastro-duodénaux lors d'un traitement par AINS ou par AFD</i> .....	31
2.7. PARTICULARITES DE LA PERSONNE AGEe .....	31
<b>3. LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN .....</b>	<b>32</b>



3.1. DEFINITION .....	32
3.2. EPIDEMIOLOGIE .....	33
3.3. PHYSIOPATHOLOGIE .....	33
3.4. LES DIFFERENTES FORMES CLINIQUES .....	33
3.5. REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN ET HELICOBACTER PYLORI .....	34
3.6. COMPLICATIONS DU REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN .....	34
3.7. DIAGNOSTIC.....	35
3.8. TRAITEMENT .....	35
3.9. REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN DE LA PERSONNE AGEE.....	36
<b>4. MEDICAMENTS ET PERSONNES AGEES .....</b>	<b>37</b>
4.1. FACTEURS LIES AU RISQUE IATROGENIQUE .....	37
4.1.1. <i>Facteurs inévitables</i> .....	38
4.1.2. <i>Facteurs évitables</i> .....	39
4.2. PREVENTION DE L’IATROGENIE MEDICAMENTEUSE .....	40
<b>5. DONNEES DE LA LITTERATURE SUR LA PRESCRIPTION DES IPP .....</b>	<b>40</b>
5.1. PRESCRIPTION HOSPITALIERE DES IPP .....	40
5.2. PRESCRIPTION DES IPP EN FRANCE .....	42
5.3. IMPACT ECONOMIQUE DE L’UTILISATION DES IPP .....	43
<b>CHAPITRE 3 : ETUDE ET PUBLICATION .....</b>	<b>45</b>
<b>CHAPITRE 4 : PERSPECTIVES .....</b>	<b>67</b>
<b>PERSPECTIVES.....</b>	<b>68</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>70</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>72</b>
<b>ANNEXE 1 : FICHE DE RECUEIL DES DONNEES .....</b>	<b>84</b>
<b>ANNEXE 2 : CRITERES DE BEERS VERSION 2002.....</b>	<b>90</b>
<b>SERMENT DES APOTHCIAIRES .....</b>	<b>95</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

AVK	Anti-vitamine K
AFD	Aspirine faible dose
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AM	Assurance Maladie
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Anti-H2	Anti-histaminique H2
EI	Effet indésirable
FDR	Facteur de risque
HD	Hémorragie digestive
<i>H. Pylori</i>	Helicobacter pylori
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
OR	Odds ratio
ORL	Oto-rhino-laryngologie
RGO	Reflux gastro-oesophagien
UD	Ulcère duodéal
UG	Ulcère gastrique
UGD	Ulcère gastro-duodéal

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE.....	62
TABLEAU II : INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS PRESCRITS.....	63
TABLEAU III : MOTIFS DE PRESCRIPTION DES IPP POUR LES 154 PATIENTS TRATTES.....	64
TABLEAU IV : FACTEURS ASSOCIES A LA PRESCRIPTION D'INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS.....	65

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 :	SCHEMA D'INCLUSION DES PATIENTS LE JOUR DE L'ENQUETE DANS LES 24 SERVICES PARTICIPANTS A L'ETUDE.....	66
------------	---	----

## LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : FICHE DE RECUEIL DES DONNEES.....	84
ANNEXE 2 : CRITERES DE BEERS, VERSION 2002.....	90

## CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

## INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont de puissants anti-sécrétoires gastriques principalement utilisés pour le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et le traitement ou la prophylaxie de la maladie ulcéreuse. Ils sont parmi les médicaments les plus prescrits en France, notamment chez les personnes âgées (> 65 ans) [1, 2]. En 2005, les IPP appartenaient à la 3<sup>ème</sup> classe de médicaments la plus coûteuse pour l'assurance maladie et représentaient 5,7% des dépenses totales des médicaments délivrés en officines de ville [3].

En France, les études de l'assurance maladie réalisées sur les prescriptions de ville ont montré que les principaux motifs de prescription étaient le reflux gastro-œsophagien et l'association à un médicament gastro-toxique [1, 2]. A notre connaissance, il n'existe pas de données hospitalières françaises sur la prescription des IPP. Les études hospitalières existantes sont étrangères [4-10]. Elles rapportent que les IPP sont fortement prescrits en particulier pour la prophylaxie des lésions induites par l'aspirine ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ces études ont tenté d'évaluer la conformité des prescriptions d'IPP, cependant, la définition de la conformité varie d'une étude à l'autre rendant difficile leur comparaison.

L'objectif de ce travail était dans un premier temps de décrire les motifs de prescription des IPP puis d'identifier les facteurs associés à leur prescription chez les patients de plus de 65 ans en milieu hospitalier.

Nous resituerons tout d'abord le sujet en présentant les inhibiteurs de la pompe à protons et les principales pathologies qui y sont liées.

Nous exposerons ensuite les particularités du traitement médicamenteux chez la personne âgée.

Puis, nous proposerons une revue bibliographique des données existantes sur la prescription des IPP.

Enfin, nous présenterons les résultats de notre étude sous la forme d'un article et les perspectives qui en découlent.

## CHAPITRE 2 : BIBLIOGRAPHIE

# 1. LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS

## 1.1. Historique de l'utilisation des anti-acides

Les anti-acides sont des médicaments très anciens. Dès le premier siècle après Jésus-Christ, la poudre de corail (mélange de carbonate et de calcium) était utilisée pour ses propriétés anti-acides. Jusqu'à la fin des années 70, la prise en charge des pathologies gastro-intestinales reposait sur la prise d'anti-acides gastriques locaux. Ceux-ci étaient peu efficaces puisqu'ils ne réduisaient que momentanément l'acidité [11].

A la fin des années 70, les antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine (anti-H2) sont apparus sur le marché. Leur efficacité était nettement supérieure à celle des anti-acides locaux puisque la cicatrisation à 4 semaines des ulcères duodénaux est passée de 20-48% sans traitement (ou avec traitement anti-acide local) à 58-89% avec les anti-H2 [11].

La découverte de l'implication d'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) dans les ulcères duodénaux au début des années 80 a modifié la prise en charge des ulcères puisque son éradication diminue le risque de récurrence (de 67% à 6% pour les ulcères duodénaux et de 59% à 4% pour les ulcères gastriques) [12].

A la fin des années 80, une nouvelle sorte d'anti-sécrétoires gastriques est mise sur le marché, les inhibiteurs de la pompe à protons. Leur durée d'action

leur confère une action supérieure à celle des anti-H2 [13]. Ils sont aujourd'hui prescrits au détriment des anti-H2, leurs indications étant voisines avec une meilleure efficacité des IPP [11]. A ce jour il existe, en France, 5 anti-ulcéreux sur le marché : l'ésoméprazole, le lansoprazole, l'oméprazole, le pantoprazole et le rabéprazole.

## 1.2. Caractéristiques des inhibiteurs de la pompe à protons

### 1.2.1. Pharmacodynamie

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des anti-ulcéreux anti-sécrétoires gastriques. Ce sont des inhibiteurs irréversibles de la pompe à protons H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase agissant après absorption intestinale puis distribution dans l'organisme. Les IPP ne sont actifs qu'en milieu acide, sous leur forme ionisée, ce qui explique qu'ils n'aient pas d'action sur les pompes H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase extra-gastriques. Etant donné que la liaison avec la pompe ATPase H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> est irréversible et que la demi-vie de renouvellement des pompes est de l'ordre de 18 à 24 h, une prise unique permet une inhibition de la sécrétion de près de 24 heures (ce qui est un élément majeur de la cicatrisation des œsophagites et des ulcères) [14]. Les IPP permettent une inhibition de la sécrétion acide (basale et stimulée) de près de 80%, ces valeurs ne sont cependant atteintes qu'après quelques jours (4-5 jours) de traitement [15].

### 1.2.2. Pharmacocinétique

Les IPP sont absorbés rapidement au niveau de l'intestin grêle en 2-3 heures. La biodisponibilité, de l'ordre de 35%, dépend de la dose et du pH gastrique mais est indépendante de la prise alimentaire. Elle peut atteindre 70% après des administrations répétées.

Après métabolisation au niveau hépatique (notamment par le cytochrome P450), les IPP sont excrétés au niveau urinaire. Chez les personnes âgées, l'aire sous la courbe est augmentée (de 50 à 100%) et l'élimination est ralentie entraînant une augmentation de la demi-vie d'environ 1h1/2 [15, 16].

### 1.2.3. Effets indésirables

Les IPP sont largement utilisés dans le monde et leur utilisation à court terme semble associée à une sécurité satisfaisante. Les effets indésirables les plus souvent rencontrés avec une incidence entre 1 et 3% sont des diarrhées, des maux de tête, des éruptions cutanées, des nausées et de la constipation [16, 17]. Les effets indésirables graves sont rares : des cas d'hyponatrémies, de thrombocytopenies, d'hépatites, de modifications de l'acuité visuelle ont cependant été rapportés [15, 16].

Leur sécurité d'emploi à long terme fait l'objet de débats. Le traitement au long court provoque une hypergastrinémie associée à une gastrite atrophique qui augmenterait le risque de cancer gastrique (lié à la présence d'*H. pylori*), il s'agit cependant d'un risque controversé [15, 18-20]. Un pouvoir cancérigène des IPP chez le rat a également été montré, mais non confirmé à l'heure actuelle chez

l'homme [15]. Les IPP semblent impliqués dans le développement de maladies entériques, le suc gastrique perdant probablement de son effet protecteur dès lors que son pH est augmenté par les IPP [21]. Il a été notamment montré un risque multiplié par deux de diarrhées à *Clostridium difficile* [22, 23] et une augmentation des infections à *Salmonella* et *Campylobacter* [21]. Le traitement au long cours par IPP serait également associé à une augmentation de l'incidence des pneumopathies communautaires (risque relatif=4,63 comparé aux patients sans IPP) et des pneumopathies nosocomiales chez les patients ventilés [20, 21]. Ces données s'appuyant sur un nombre limité d'études doivent être confirmées. Récemment, l'étude de Yang *et al.* [24] a rapporté une augmentation du risque de fracture de hanche chez les utilisateurs à long terme d'IPP. Le risque serait multiplié par 1,22 après un an de traitement et par 1,59 après 4 ans de traitement. Celui-ci augmenterait également avec la dose d'IPP prescrite. Il s'agit là d'un effet indésirable majeur chez la personne âgée, ces données doivent cependant être confirmées par d'autres études.

#### 1.2.4. Interactions médicamenteuses

Bien que métabolisés par le cytochrome P450 et fortement liés aux protéines plasmatiques, les interactions médicamenteuses mettant en cause les IPP sont peu nombreuses, les plus fréquentes étant celles avec les anti-vitamines K (AVK) [16, 25]. Des modifications de la demi-vie de la phénytoïne, des benzodiazépines, de la théophylline, de la carbamazépine ont également été rapportées. Les conséquences cliniques de ces interactions semblent cependant minimales [16, 25].

### 1.3. Efficacité des IPP

Bien que les différents IPP n'aient pas exactement la même efficacité sur la suppression de la sécrétion acide (lors d'étude de pH in vivo) et que certains diminuent la sécrétion acide plus rapidement (lansoprazole et rabéprazole), l'efficacité clinique dans le reflux gastro-œsophagien (RGO) et la maladie ulcéreuse est identique pour le rabéprazole, le pantoprazole, le lansoprazole et l'oméprazole utilisés aux doses standards [16].

## 2. ULCERES GASTRO-DUODENaux

Les ulcères gastro-duodénaux (UGD) et le RGO sont les deux principales indications des IPP. Afin de mieux comprendre l'intérêt des IPP dans ces indications, il est important d'en connaître la physiopathologie et les principaux facteurs de risque.

### 2.1. Définition

L'ulcère chronique est une lésion de la paroi digestive limitée et entourée par une réaction inflammatoire évoluant par poussées symptomatiques ou non. La maladie ulcéreuse résulte d'un déséquilibre entre les facteurs d'agression (acidité gastrique, infection chronique à *H. pylori*, anti-inflammatoire non stéroïdien ; AINS) et les facteurs de protection de la muqueuse gastrique (mucus, épithélium de surface) [26].

## 2.2. Epidémiologie

Dans les pays industrialisés, la prévalence de la maladie ulcéreuse serait de l'ordre de 5 à 10% avec une prévalence plus importante pour l'ulcère gastrique [27]. Les données épidémiologiques se sont cependant modifiées ces dernières années avec une diminution de l'incidence globale de la maladie ulcéreuse liée à une diminution de l'incidence de l'infection par *H. pylori* mais une proportion d'UGD non liés à *H. pylori* de plus en plus importante [12, 28, 29].

## 2.3. Facteurs de risque associés au développement de la maladie ulcéreuse

Les deux principales causes de maladie ulcéreuse sont l'infection par *H. pylori* et le traitement par AINS [12, 26-28]. Sont décrits comme facteurs de risque de maladie ulcéreuse, l'antécédent personnel ou familial de maladie ulcéreuse et le tabagisme actif [26, 28]. Le rôle du stress n'a pas été démontré, hormis dans des situations telles que poly-traumatisme, réanimation, coagulopathie, ventilation mécanique de plus de 48 heures, état de choc, sepsis, défaillance multiviscérale ou brûlures sévères [6, 28].

### 2.3.1. Ulcères gastro-duodénaux et *Helicobacter pylori*

*H. pylori* est une bactérie spiralée Gram négatif dont le seul réservoir est l'estomac humain [30]. L'infection à *H. pylori* est très répandue dans le monde. La prévalence varie en fonction du niveau socio-économique (le niveau socio-

économique bas étant associé à une prévalence élevée) et de l'âge passant de 5-15% chez les moins de 20 ans à plus de 50% chez les plus de 60 ans [31].

Le risque d'ulcère duodéal (UD) est multiplié par 4 et celui d'ulcère gastrique (UG) par 3 chez les patients *H. pylori* positif par rapport aux patients *H. pylori* négatif [32]. L'éradication d'*H. pylori* est le traitement de choix de ce type d'ulcères, réduisant le taux de récurrence de 67% à 7% pour les UD et de 59% à 4% pour les UG [12].

Grâce à une uréase spécifique, *H. pylori* survit dans l'estomac en augmentant le pH gastrique. Chez les patients atteints d'infection chronique par *H. pylori*, on observe soit une hypersécrétion gastrique entraînant une gastrite limitée à l'antrum exposant au risque d'UD, soit une hyposécrétion gastrique prédisposant à une pangastrite exposant au risque d'UG voire de cancer gastrique [26, 33].

### 2.3.2. Ulcères gastro-duodénaux, anti-inflammatoires non stéroïdiens et aspirine faible dose

La proportion des ulcères non liés à *H. pylori* serait de l'ordre de 2 à 12% pour les UD et de 40% pour les UG. La principale cause de ces ulcères *H. pylori* négatifs sont les AINS ou l'aspirine faible dose (AFD) [12]. La population estimée exposée à de l'aspirine faiblement dosée (< 300 mg) varie selon les études de 5,6 à 25% [34]. En France, le nombre de prescriptions d'AINS non salicylés était de 36 millions en 2002 [35]. La prise d'AINS augmente le risque d'ulcères non compliqués (risque multiplié par 3 à 4 par rapport à la population générale), d'ulcères compliqués (OR estimé à 3 pour les hémorragies digestives et 6 pour la perforation) et la mortalité liée aux complications (OR estimé à 7,6) [27, 35].

L'aspirine faible dose (AFD) multiplierait par environ 2 le risque d'hémorragies digestives (HD) [34, 36].

L'interaction entre un traitement par AINS et une infection par *H. pylori* (situation d'autant plus fréquente que la prévalence de l'infection par *H. pylori* augmente avec l'âge de même que la prescription d'AINS) est encore mal connue aujourd'hui [37]. L'augmentation du risque d'UD et l'éventuel bénéfice de l'éradication d'*H. pylori* est suggéré par plusieurs auteurs [37, 38]. Le risque d'UG est lui plus controversé, certains auteurs décrivant l'infection par *H. pylori* comme facteur de risque [38] (son éradication serait alors bénéfique surtout chez les patients initiant un traitement par AINS), d'autre définissant l'infection comme facteur protecteur [37].

### 2.3.3. Autres causes d'ulcères

La prévalence des ulcères liés ni à *H. pylori* ni aux AINS serait inférieure à 6% [12]. Ces ulcères sont classés comme idiopathiques lorsque la recherche d'*H. pylori* réalisée à distance de la prise d'antibiotique (4 semaines) et de la prise d'IPP (1-2 semaines) est négative et que toutes les autres causes ont été éliminées (Zollinger Ellison, cytomégalovirus, maladie de Crohn, lymphome, amylose, *Helicobacter heilmanii*, médicaments (chlorure de potassium, biphosphonates et mycophénolate) ...) [12, 28].

## 2.4. Complications de la maladie ulcéreuse

### 2.4.1. Epidémiologie des complications de la maladie ulcéreuse

La principale complication des ulcères est l'hémorragie digestive (HD) : 30% des hémorragies digestives hautes sont d'origine ulcéreuse [39-41]. Environ 80% des hémorragies cessent spontanément mais leur persistance ou récurrence à court terme met en jeu le pronostic vital avec une mortalité associée oscillant entre 5 et 15% et augmentant à plus de 20% chez les plus de 80 ans [39-42]. La revue de littérature de Hernández-Díaz *et al.* [43] quantifiant l'incidence des HD et/ou perforations chez les non utilisateurs d'AINS, retrouve des taux d'incidence estimés pour 1000 patients-années de 0,10 pour la perforation seule, de 0,83 pour les lésions hémorragiques seules, de 0,92 pour les lésions perforées ou hémorragiques et de 0,98 pour les UGD sévères (compliqués ou sans hémorragie).

La sténose et la perforation peuvent également compliquer un ulcère mais de manière moins fréquente que l'HD. L'ulcère gastrique peut également se canceriser, mais s'il s'agit d'une complication rare. L'ulcère duodénal, lui, ne se cancerise jamais [26].

### 2.4.2. Facteurs de risque d'hémorragie digestive

On peut distinguer deux situations pour étudier les facteurs de risque (FDR) d'HD : les FDR en dehors de la prise d'AINS, les données sont peu nombreuses, et les FDR lors de la prise d'AINS.

#### 2.4.2.1. *Facteurs de risque d'hémorragie digestive en dehors de la prise d'AINS*

L'antécédent d'ulcère est un FDR d'hémorragie digestive retrouvée dans plusieurs études et bien établi [35, 44]. Dans l'étude de Hernández-Díaz *et al.* [43] l'âge et le sexe masculin augmentaient également le taux d'incidence de complications gastro-intestinales chez les non-utilisateurs d'AINS.

La présence d'une pathologie cardiaque, le traitement par corticoïdes ou par anti-coagulants sont également des FDR décrits mais pour lesquels les données sont encore contradictoires [10, 40, 45].

D'autres FDR sont cités dans la littérature mais les données sont insuffisantes pour les considérer comme facteurs de risque établis de complications gastro-intestinales : dans l'étude de Klebl *et al.* [40] évaluant les facteurs de décès lors d'HD, les patients décédés avaient significativement plus de pathologies rénales et de troubles de la coagulation ; dans l'étude Weil *et al.* [45], le diabète (OR=3,1) et le tabagisme (OR=1,6) étaient retrouvés comme FDR de complications gastro-intestinales.

#### 2.4.2.2. *Facteurs de risque d'hémorragie digestive lors de la prise d'AINS ou d'AFD*

La consommation d'AINS multiplie par environ 4 le risque de complications gastro-duodénales [35, 44]. Les facteurs de risque d'hémorragie digestive sous AINS sont aussi ceux qui définiront le patient « à risque » nécessitant un traitement prophylactique par IPP lors de la prise d'AINS ou d'AFD.

Parmi les facteurs de risque reconnus, on trouve : l'antécédent d'UGD ou d'HD (risque multiplié par 2,5 à 5) [44, 46-50], l'association AINS + corticoïdes (OR= 9) [35, 45-50], les anti-coagulants (risque d'HD multiplié par 12,7 chez les patients traités par AINS + AVK) [35, 45-47, 49, 50], l'association de plusieurs AINS ou d'AINS + AFD [35, 36, 45, 51-53], la molécule et le dosage de l'AINS [35, 47, 48].

L'âge ne semble pas être un FDR lors de la prise d'AFD [36, 52]. Néanmoins, les personnes âgées présentent souvent des co-morbidités nécessitant un traitement par AINS, corticoïdes ou anti-coagulant augmentant le risque digestif de l'AFD et constituent donc probablement une population à risque accru de complications digestives sous AFD. Lors de la prise d'AINS, dans la méta-analyse de Hernandez-Diaz *et al.* [44], un doublement du risque de complications gastro-duodénales par tranche d'âge de 10 ans à partir de 60 ans a été retrouvé.

Parmi les autres facteurs cités dans les études, mais encore controversés, on trouve l'antécédent de maladie cardiovasculaire et notamment l'insuffisance cardiaque chronique, le diabète, l'existence d'une pathologie respiratoire ou d'une pathologie rhumatismale, la consommation d'alcool et de tabac [10, 35, 40, 45, 47, 48, 50].

Enfin, certaines études suggèrent que le risque d'HD serait plus élevé en début de traitement, les données sont cependant encore contradictoires à ce sujet [34, 35, 54].

## 2.5. Diagnostic

Le diagnostic clinique des ulcères symptomatiques est dominé par des épigastralgies post-prandiales. Cependant, certains ulcères sont indolents, ils sont

alors découverts fortuitement lors d'une endoscopie réalisée pour une autre indication. L'endoscopie est le principal outil diagnostique elle permet la découverte de la lésion et de ses caractéristiques (taille, localisation, nombre) [26]. La recherche d'*H. pylori* est, elle aussi, indispensable puisque le traitement sera différent selon que la recherche soit positive ou non. Le diagnostic différentiel principal est celui de cancer gastrique ulcéré [26].

## 2.6. Traitement de la maladie ulcéreuse

### 2.6.1. Traitement des ulcères *Helicobacter pylori* positifs

La conférence de consensus de 1995 [31], recommande l'association d'IPP double dose et de deux antibiotiques (amoxicilline, clarithromycine, métronidazole) durant 7 jours. Les anti-H2 peuvent également être utilisés dans cette indication, mais leur efficacité est moindre [13]. Malgré un taux d'échec d'environ 30% (résistance à la clarithromycine ou au métronidazole), ce traitement reste la référence, en France, pour l'éradication d'*H. pylori* [55].

### 2.6.2. Traitement curatif des ulcères gastro-duodénaux lors d'un traitement par AINS ou par AFD

Les anti-H2, les IPP et le misoprostol peuvent être utilisés pour le traitement des ulcères gastriques ou duodénaux induits par les AINS [56-59]. Plusieurs études [60, 61] randomisées contrôlées ont montré que les IPP sont plus efficaces sur la cicatrisation à 8 semaines des ulcères gastriques que les anti-H2.

(en France, les anti-H2 n'ont pas l'autorisation de mise sur le marché pour cette indication). L'étude Hawkey *et al.*[62] a montré que le taux de cicatrisation à 8 semaines des UG et des UD était le même pour les IPP (oméprazole 20 ou 40 mg/jour) et le misoprostol (800 mcg/jour), avec une meilleure tolérance pour les IPP.

### 2.6.3. Traitement prophylactique des ulcères gastro-duodénaux lors d'un traitement par AINS ou par AFD

D'après les recommandations et la littérature, les patients à haut risque doivent recevoir un traitement préventif par anti-H2 (qui n'ont pas d'AMM en France dans cette indication), misoprostol ou IPP si l'arrêt des AINS ou AFD n'est pas possible [46, 56, 57, 59]. Le patient à risque est notamment défini par les facteurs d'hémorragie digestive sous AINS cités dans le chapitre 3.4.2.2 intitulé "Facteurs de risque d'hémorragie digestive lors de la prise d'AINS ou d'AFD". Une dose standard d'IPP, une double dose d'anti-H2 (c'est à dire une dose standard administrée deux fois) et 800 mcg de misoprostol sont équivalents. Par contre, des doses standards d'anti-H2 ou du misoprostol < 800mcg/jour sont moins efficaces [46, 56, 57, 59].

## 2.7. Particularités de la personne âgée

Le risque de développer un ulcère et ses complications (hémorragies, sténoses, perforations) augmente avec l'âge [63]. Chez les plus de 70 ans, l'incidence des hémorragies digestives serait multipliée par 20 à 30 par rapport

aux moins de 30 ans et la mortalité par hémorragie digestive (toutes causes confondues) serait de l'ordre de 12 à 25% chez les plus de 60 ans [41, 64].

Le risque de saignement plus important dans cette tranche d'âge serait lié à un pourcentage de patients traités par AINS plus important. Le risque d'effets indésirables graves sous AINS telle que l'hémorragie digestive est multiplié par 5.5 chez les personnes âgées contre 1.5 chez les patients jeunes [41]. Cette augmentation du risque de complications gastro-duodénales ne semble pas limitée aux traitements au long cours par AINS. Comme il a été dit précédemment, l'influence de la durée du traitement par AINS sur le risque d'HD est controversée [34, 35]. L'étude de Pilotto *et al.* [54] a néanmoins montré chez les plus de 65 ans que le risque d'ulcère était plus élevé chez les patients traités de manière aiguë par AINS (UG : OR=4,47 et UD : OR= 2,39) que chez les patients traités chroniquement (UG : OR=2,8 et UD : OR=1,68). Le traitement aigu correspondait à un traitement à la demande ou compris entre 7 et 30 jours, le traitement chronique était défini par une prise d'AINS supérieure à 1 mois. Le traitement par IPP réduisait le risque d'UG à la fois chez les patients traités en aigu (OR=0,70) et en chronique (OR=0,32). Ce travail suggère qu'un traitement prophylactique par IPP doit être instauré chez les patients de plus 65 ans utilisant même ponctuellement des AINS.

### 3. LE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN

#### 3.1. Définition

Il s'agit du passage à travers le cardia d'une partie du contenu gastrique dans l'œsophage provoquant les symptômes ou complications typiques du RGO.

## 3.2. Epidémiologie

La prévalence est difficile à estimer puisqu'elle varie selon qu'on l'estime en fonction de la fréquence (mensuelle, hebdomadaire ou journalière) ou de la sévérité des symptômes. Dans la revue de littérature de Moayyedi *et al.*, la prévalence était évaluée à 25% pour des symptômes mensuels, 12% pour des symptômes hebdomadaires et à 5% pour des symptômes journaliers [65]. Le RGO n'est pas une maladie grave au sens où elle ne réduit pas l'espérance de vie des patients. Elle n'est cependant pas bénigne car chronique et ayant un retentissement important sur la qualité de vie.

## 3.3. Physiopathologie

Il s'agit d'une affection plurifactorielle. Le sphincter inférieur de l'œsophage qui constitue une barrière anti-reflux est défaillant. Chez les patients indemnes de RGO, cette défaillance est transitoire, limitée dans le temps et souvent post-prandiale [66]. Le reflux devient pathologique lorsqu'il est responsable de symptômes ou de lésions érosives ou ulcérées dans la muqueuse œsophagienne [66]. C'est ensuite le contact entre le liquide gastrique et la muqueuse œsophagienne qui est responsable des symptômes et des lésions [66, 67].

## 3.4. Les différentes formes cliniques

Les symptômes caractéristiques du RGO sont le pyrosis post-prandial et les régurgitations. Cependant, les symptômes peuvent être très variés (douleur

épigastrique, dyspepsie) et la définition de chacun d'entre eux diffère parfois d'un pays à l'autre [66, 68, 69].

Le RGO peut également se manifester de manière totalement atypique par des symptômes oto-rhino-laryngologiques (ORL), pulmonaires (asthme, toux, fibrose pulmonaire), pseudo-cardiaques (douleurs pseudo-angineuses). Dans près de 50% des cas, ces manifestations extra-œsophagiennes ne sont pas accompagnés des symptômes typiques du RGO [66, 68-70].

### 3.5. Reflux gastro-œsophagien et *Helicobacter pylori*

L'infection par *H. pylori* pourrait avoir un effet protecteur vis à vis du RGO (moins de RGO chez les patients *H. pylori* positifs et apparition d'œsophagites après éradication d'*H. pylori* chez des ulcéreux). L'infection par *H. pylori* augmenterait également l'efficacité du traitement par IPP en maintenant un pH gastrique plus élevé. Son éradication pourrait donc diminuer l'efficacité du traitement [71]. Cependant comme il a été dit précédemment, un traitement par IPP en présence d' *H. pylori* favoriserait le développement de gastrite atrophique, facteur de risque d'adénocarcinome gastrique. La relation entre *H. pylori* et RGO est cependant encore controversée, les études apportant des résultats contradictoires [71].

### 3.6. Complications du reflux gastro-œsophagien

L'évolution vers des complications telles que l'œsophagite sévère est rare. La prévalence de l'œsophagite dans la population générale serait de 2% environ

[72]. Les FDR associés au développement d'une œsophagite sévère semblent être : des manifestations nocturnes du RGO et des symptômes fréquents [73]. Seulement 10% des patients ayant eu une œsophagite développeront des complications à type de sténose, d'ulcère ou d'hémorragie [72]. Le RGO peut également évoluer vers une endobrachyoesophagite (ou œsophage de Barrett), état précancéreux qui augmente le risque d'adénome œsophagien [73].

### 3.7. Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire du patient plus une endoscopie chez les patients de plus de 50 ans ou ayant des symptômes d'alarme. Une pHmétrie peut également être réalisée notamment lors de symptômes atypiques ou de symptômes typiques mais avec une endoscopie négative [72]. Une autre méthode diagnostique consiste à réaliser un test par les IPP. Il est cependant suggéré par certains auteurs qu'un traitement par IPP avant une endoscopie peut masquer des lésions cancéreuses et retarder le diagnostic de cancer [74].

### 3.8. Traitement

Les objectifs du traitement sont de soulager la douleur, contrôler les symptômes, permettre au patient le retour à une qualité de vie normale ou proche de la normale, cicatriser les lésions en cas d'œsophagite sévère ou compliquée et prévenir les récives.

Tout comme dans la maladie ulcéreuse, les IPP et les anti-H2 peuvent être utilisés dans le traitement du RGO. Les IPP sont reconnus pour être plus efficaces que les anti-H2 à la fois sur la cicatrisation, l'amélioration des symptômes et la

qualité de vie des patients ayant un RGO [57-59, 75]. Les anti-H2 peuvent cependant être utilisés chez les patients ayant des symptômes modérés [58, 75].

### 3.9. Reflux gastro-œsophagien de la personne âgée

Les études concernant l'incidence du RGO chez la personne âgée sont contradictoires, certaines rapportant une augmentation de l'incidence d'autres non. Cependant, peu d'études se sont intéressées exclusivement aux personnes âgées [68]. Par contre, les complications associées au RGO seraient plus sévères, plus fréquentes et à l'origine de plus d'hémorragies chez les plus de 65 ans que dans la population générale [76]. D'autre part, les symptômes classiques comme le pyrosis sont moins présents et moins ressentis que dans la population générale (du fait d'une diminution de la sensibilité de la muqueuse). A l'opposé, la dysphagie aux solides et aux liquides et les manifestations extra-œsophagiennes sont plus fréquentes dans cette population [68, 76].

Il est important d'ajouter que des médicaments, dont certains largement utilisés chez la personne âgée, doivent être évités en cas de RGO ou accompagnés de recommandations quant à leur prise. Ils peuvent aggraver un RGO pré-existant ou causer une œsophagite (provoquée par le contact direct et prolongé du médicament avec la muqueuse). Ce sont les tétracyclines (doxycycline et minocycline), le chlorure de potassium, les sels de fer, la quinine, la quinidine, la vitamine C, les AINS et les biphosphonates, la théophylline, les anti-cholinergiques, les antagonistes calciques (nifédipine), les benzodiazépines (diazépam, alprazolam) et la morphine [58, 68, 77]. Ces médicaments, s'ils ne

peuvent être évités, doivent être pris avec une grande quantité d'eau, en position debout ou assise et en évitant de se rallonger dans l'heure suivant leur prise (évitant ainsi les œsophagites de contact).

## 4. MEDICAMENTS ET PERSONNES AGEES

En 2001, 39% des médicaments prescrits en ville concernaient les personnes âgées alors qu'elles ne représentent que 16% de la population [78]. Plus de 90% des personnes âgées prennent au moins un médicament par semaine. Plus de 40% d'entre eux utilisent 5 médicaments ou plus par semaine et 12 % en prennent 10 ou plus [79].

D'après les études, 17% à 20% des hospitalisations des personnes âgées de plus de 65 ans ont pour cause un effet indésirable (EI) d'un ou plusieurs médicaments [80] et les accidents médicamenteux sont en moyenne deux fois plus fréquents après 65 ans [81]. Dans l'enquête de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) de 2005 [82], concernant les événements indésirables graves (EIG) liés aux soins, ce sont les personnes âgées qui étaient le plus fréquemment touchées et c'est en gériatrie que la proportion d'hospitalisation suite à un EIG était la plus élevée.

### 4.1. Facteurs liés au risque iatrogénique

Il existe deux grands types de facteurs favorisant l'iatrogénie médicamenteuse chez la personne âgée : les facteurs inévitables liés au vieillissement et les facteurs évitables liés aux médicaments ou au prescripteur [81].

#### 4.1.1. Facteurs inévitables

Les facteurs inévitables sont principalement liés aux modifications pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques liées à l'âge. Toutes les étapes de la pharmacocinétique peuvent être modifiées. L'hypochlorhydrie gastrique et le ralentissement de la vidange gastrique peuvent modifier l'absorption médicamenteuse et donc la biodisponibilité du médicament. La diminution de la masse musculaire et de la quantité totale d'eau observées chez les patients âgés vont modifier le volume de distribution : les médicaments hydrosolubles auront un volume de distribution diminué. L'augmentation de la masse grasse va elle entraîner un allongement de la demi-vie des médicaments liposolubles [83, 84]. De plus, la dénutrition fréquente des personnes âgées peut s'accompagner d'une hypoalbuminémie augmentant la fraction libre (active) des médicaments donc leur effet et/ou toxicité [83, 84]. L'altération des fonctions hépatique et rénale de la personne âgée va modifier le devenir du médicament dans l'organisme. Une adaptation des posologies en fonction de l'insuffisance hépatique et/ou rénale sera donc nécessaire.

Les paramètres pharmacodynamiques peuvent également être altérés. Les patients âgés ne présentant pas la même sensibilité aux médicaments, leurs effets peuvent être augmentés ou diminués [83, 84]. De plus, les altérations de l'homéostasie diminuent la tolérance clinique des effets indésirables majorant leur expression. Ceci sans compter que les nombreuses co-morbidités des personnes âgées majorent à la fois le risque iatrogène et son retentissement [85].

#### 4.1.2. Facteurs évitables

Les facteurs évitables sont liés aux médicaments (nombre ou propriétés) ou au prescripteur. En effet, au delà de 3 médicaments prescrits, les possibilités d'interaction sont complexes et difficilement prévisibles [83]. L'incidence des effets indésirables augmente exponentiellement avec le nombre de médicaments et la durée de prescription [81, 83, 86] : un EI survient annuellement chez 4% des patients prenant 5 médicaments ou moins, chez 28% de ceux prenant 11 à 15 médicaments et chez 54% de ceux qui prennent plus de 16 médicaments [81].

La méconnaissance du médicament par le prescripteur peut également induire une iatrogénie. Des études nord-américaines ont montré que près de 25% des personnes âgées ambulatoires et 12% des malades en institution recevaient un médicament considéré comme inapproprié (c'est-à-dire sans efficacité démontrée, à dose inadaptée ou pouvant être remplacé par un autre médicament moins dangereux) [81]. Récemment Steinman *et al.* [87] ont étudié la relation entre l'utilisation inappropriée ou la sous-utilisation de médicaments et le nombre de médicaments prescrits. Sur 196 patients, 128 (65%) recevaient un traitement inapproprié (inefficace, non indiqué ou répétitif) et 125 patients (64%) ne recevaient pas un traitement dont ils auraient du bénéficier (sous-utilisation). Quarante-deux pourcent des patients avaient à la fois un médicament inapproprié et un médicament manquant. La fréquence d'utilisation inappropriée augmentait exponentiellement avec le nombre de médicaments. Au contraire, la fréquence de la sous-utilisation ne variait pas avec le nombre de médicaments.

## 4.2. Prévention de l'iatrogénie médicamenteuse

Pour limiter les risques de la polymédication, le prescripteur doit établir des priorités thérapeutiques, analyser la pertinence et les objectifs du traitement médicamenteux par rapport à une pathologie donnée [83]. L'un des objectifs est la réduction du nombre de médicaments administrés puisque cela diminue significativement les effets indésirables [85]. Outre la diminution du nombre de médicaments, les critères de « Beers » retiennent une liste de molécules dont la prescription devrait être évitée chez les personnes âgées. Initialement publiés en 1991 [88], les critères de « Beers » identifiaient les médicaments devant être évités et proposaient une alternative thérapeutique. Ces critères ont été actualisés en 1997 [89] puis en 2002 [90] pour tenir compte à la fois des médicaments inappropriés, des interactions médicamenteuses et des interactions médicaments-pathologies. Leur limite est que la situation clinique globale du patient n'est pas prise en compte. Ils ont néanmoins montré leur capacité à réduire le nombre d'effets indésirables [83, 84].

## 5. DONNEES DE LA LITTERATURE SUR LA PRESCRIPTION DES IPP

### 5.1. Prescription hospitalière des IPP

Plusieurs auteurs étrangers se sont déjà intéressés à la prescription des anti-ulcéreux en milieu hospitalier [4-10, 91]. Ils ont étudié soit exclusivement les IPP [5, 7] soit les IPP et les anti-H2 [4, 6, 8-10, 91]. Toutes ces études rapportent

le même constat : les prescriptions d'anti-ulcéreux sont nombreuses à l'hôpital mais peu sont conformes.

Le pourcentage de patients traités par anti-H2 et IPP varie selon les études de 12,3% à 75,1% [4-6, 8-10, 91]. Une majorité des traitements est initiée durant l'hospitalisation, le pourcentage variant de 66% à 70% [5, 10]. Ces prescriptions, nombreuses, ont un niveau de conformité variant de 27,8% à 66,6% [5-10]. L'indication inappropriée de prescription la plus fréquemment retrouvée est la prophylaxie des lésions gastro-intestinales induites par les AINS chez les patients à faible risque [4, 6, 8, 10]. Ces prescriptions inappropriées dépassent le cadre de l'hôpital puisque selon les études, le pourcentage de patients sortis de l'hôpital avec une prescription inappropriée varie de 34% à 56,4% [6, 10]. De plus, bien qu'inappropriées, ces prescriptions sont prolongées en milieu ambulatoire. Dans l'étude de Parente *et al.* [10] parmi les patients sortis de l'hôpital avec un traitement inapproprié, 46% le recevaient encore lors du suivi à 3 mois. Dans l'étude Zink *et al.* [6], ils étaient 80% à recevoir un traitement non conforme 3 mois après leur sortie de l'hôpital et 50% à 6 mois.

A l'opposé, d'autres études font état de sous-utilisation de médicaments gastro-protecteurs chez certains patients à haut risque de complications digestives lors de traitement par AINS. Dans l'étude de Smalley *et al.* [92], parmi les patients ayant un FDR 59% ne recevaient pas de traitement anti-ulcéreux, 23% en recevaient un à posologie infra-thérapeutique et seulement 18% recevaient un traitement approprié. Parmi les patients ayant deux FDR ou plus 44% ne recevaient aucun traitement préventif lors de traitement par AINS, 26% en recevaient un à des posologies infra-thérapeutiques et 30% recevaient un traitement approprié. Dans l'étude de Sturkenboom *et al.* [93], bien que les

patients ayant un ou plusieurs FDR étaient les plus susceptibles de recevoir un traitement gastro-protecteur, 86,6% des patients ayant un FDR et 81,2% des patients ayant deux FDR ou plus ne recevaient pas de traitement gastroprotecteur. Enfin, dans l'étude de Hartnell *et al.* [94], portant sur l'utilisation des traitements gastro-protecteurs chez les patients de plus de 65 ans, 52% de la population étudiée recevait un traitement approprié, c'est-à-dire recevant un traitement gastro-protecteur s'ils avaient un ou plusieurs FDR et ne recevant pas de traitement gastro-protecteur s'ils ne présentaient de FDR (l'âge entre 65 et 75 ans n'était pas considéré comme FDR).

Il est à noter que toutes ces études évaluent la conformité avec des critères différents rendant difficile leur comparaison.

## 5.2. Prescription des IPP en France

En France, il n'existe pas de données, à notre connaissance, sur la prescription des IPP en milieu hospitalier. Les études existantes [1, 2] ont été réalisées sur les prescriptions de ville par l'assurance maladie.

Une étude [2] réalisée en 2002 en Ile de France étudiait la prescription des IPP et des anti-H2. Les principales indications étaient le RGO (58%), et l'association à un traitement gastro-toxique ou réputé comme tel (49,4%). L'analyse des prescriptions par rapport aux référentiels existants a montré des écarts concernant la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Parmi les 49,4% d'association à un traitement gastro-toxique, 11% des prescriptions associaient un AINS avec un anti-H2 (qui n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication en France), un cinquième des prescriptions associait un anti-ulcéreux à de l'aspirine <500 mg/jour ou des corticoïdes ou des anti-

coagulants (en dehors de tout autre facteur de risque). Enfin, 20% des prescriptions reposaient sur une demande du patient. Les IPP étaient également prescrits pour troubles dyspeptiques (24,7% des prescriptions), gastrites chroniques ou gastrites, pathologies pour lesquelles l'efficacité des IPP n'a pas été démontrée.

Une autre étude publiée en février 2004 par l'assurance maladie de la région Rhône Alpes [1] portait sur l'analyse des pratiques de prescription de longue durée des IPP (définie par plus de 8 dispensations dans l'année). Les indications les plus fréquentes étaient là-encore le RGO (77%) et l'association à un médicament gastro-toxique (41%). A noter qu'avaient été considérés comme gastro-toxiques les AINS, les anti-coagulants ou anti-agrégants et les corticoïdes (indépendamment les uns des autres). Dans 11% des cas, l'indication était la dyspepsie, indication non reconnue par les référentiels pour les IPP.

### 5.3. Impact économique de l'utilisation des IPP

Entre 1980 et 2000, les anti-ulcéreux et les anti-acides ont connu une forte croissance, leur chiffre d'affaire passant de 128 millions d'euros en 1980 à 696 millions d'euros en 2000. Le chiffre d'affaire des IPP croît depuis leur mise sur le marché, sauf en 1994, année de mise en place des recommandations médicales opposables. Entre 1990 et 2000, leur part de marché a plus que quadruplé, au détriment de celle des anti-H2 [11]. Ce transfert de part de marché entre les anti-H2 et les IPP est fondé puisque leurs indications sont voisines, avec une meilleure efficacité des IPP. Jusqu'en 2003, le Mopral® (Oméprazole) était le médicament le plus remboursé par l'assurance maladie [3]. Bien qu'en 2005 les ventes de Mopral® aient chuté de 47%, celles des génériques ont augmenté de 35% [95],

laissant les IPP parmi les classes médicamenteuses les plus coûteuses pour l'assurance maladie, derrière les médicaments anti-cholestérol et les médicaments liés à l'hypertension artérielle [3]. L'impact économique des prescriptions d'IPP est important. En 2005, les IPP représentaient 5,7% des dépenses de l'assurance maladie, soit plus d'un milliard d'euros [3].

L'adhésion aux recommandations pour la prescription des IPP est l'un des enjeux de l'assurance maladie y compris en milieu hospitalier. Les IPP font partis des thèmes de 2006 du programme de maîtrise médicalisée des dépenses de santé [96]. En effet, la loi du 13 Août 2004 (loi n° 2004-810 du 13 août 2004) relative à la réforme de l'assurance maladie prévoit que l'Assurance Maladie contribue à l'élaboration de la politique de financement des établissements de santé ainsi qu'à la détermination et au suivi de la réalisation des objectifs de dépenses d'assurance maladie. L'implication des praticiens hospitaliers à ce programme est indispensable du fait de l'imputation de leurs prescriptions exécutées en ville sur l'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM).

L'absence de données sur la prescription hospitalière des IPP en France, et la volonté de créer des recommandations locales ont conduit la Commission de des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles du centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble à réaliser une enquête sur les motifs de prescription des IPP chez les personnes âgées en milieu hospitalier.

## CHAPITRE 3 : ETUDE ET PUBLICATION

**ANALYSE DES PRESCRIPTIONS D'INHIBITEURS DE LA POMPE A  
PROTONS CHEZ LES PERSONNES AGEES EN MILIEU HOSPITALIER**

Auteurs : Hustache-Foster C,.

**Nombre de mots (texte) : 1902**

**Tableaux : 4      Figures : 1**

*Nombre de mots (résumé) : 228*

*Nombre de mots (abstract) : 172*

## RESUME :

**INTRODUCTION :** Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), puissants anti-sécrétoires gastriques, sont largement prescrits dans la population générale et chez les personnes âgées (> 65 ans). Peu de données sont disponibles sur leur prescription hospitalière chez les patients âgés.

**OBJECTIFS :** Décrire les motifs de prescription des IPP puis identifier les facteurs associés à leur prescription chez les personnes âgées en milieu hospitalier.

**METHODE :** Une enquête transversale de type un jour donné, incluant tous les patients de plus de 65 ans, a été réalisée dans 24 services d'un centre hospitalo-universitaire. Une analyse multivariée a permis d'identifier les facteurs associés à la prescription.

**RESULTATS :** Sur 436 patients inclus, 154 (35,3%) étaient traités par IPP. Le motif de prescription le plus cité par le prescripteur était l'association à un traitement anti-coagulant ou anti-agrégant (68%). Les facteurs associés à la prescription étaient l'antécédent d'ulcère gastro-duodéal (ORa=6,66 ; IC95% [1,78-24,98]) ou d'insuffisance cardiaque chronique (ORa=1,73 ; IC95% [1,03-2,91]), un traitement antérieur par héparine de bas poids moléculaire (ORa=2,96 ; IC95% [1,43-6,13]), par héparine non fractionnée (ORa=3,03 ; IC95% [1,56-5,90]), par corticoïdes (ORa=2,93 ; IC95% [1,26-6,80]) ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens (ORa=2,78 ; IC95% [1,09-7,09]).

**CONCLUSION :** Les IPP étaient prescrits chez plus d'un tiers des personnes âgées en milieu hospitalier. Les résultats de l'analyse multivariée serviront à l'élaboration de recommandations locales basées sur les pratiques afin d'optimiser la prescription d'IPP.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Proton pump inhibitors (PPI) are widely prescribed and particularly for elderly. Few data are available about conformity of these prescriptions for elderly (>65 years) in hospital.

**OBJECTIVES:** To describe PPI indications and to identify the prescription associated factors in elderly hospitalized patients.

**METHOD:** A transversal study of type "a given day" was realized in 24 care units of a teaching hospital. All patients more than 65 years were included.

**RESULTS:** On 436 patients included, 154 (35.3%) were treated by PPI. The most frequent reasons for prescriptions were treatment by antiagregant or anti-coagulant (68%). Prescription associated factors were the antecedent of gastroduodenal ulcer (ORa=6.66 ; IC95% [1.78-24.98]), or chronic heart failure (ORa=1.73 ; IC95% [1.03-2.91]), and previous treatment by low molecular weight heparin (ORa=2.96 ; IC95% [1.43-6.13]), not fractioned heparin (ORa=3.03 ; IC95% [1.56-5.90]), nonsteroidal anti-inflammatory (ORa=2.78 ; IC95% [1.09-7.09]) or corticoids (ORa=2.93 ; IC95% [1.26-6.80]).

**CONCLUSION:** PPI are prescribed in one third of hospitalized elderly patients. Guidelines based on results of multivariate analysis will be work out to improve PPI prescriptions in elderly at hospital.

**Ce qui était connu :**

- les inhibiteurs de la pompe à protons sont des médicaments largement prescrits notamment chez les personnes âgées
- d'après les études de l'assurance maladie, la prescription d'IPP dans la population générale est peu conforme aux recommandations
- les personnes âgées sont les plus touchées par l'iatrogénie médicamenteuse et les effets indésirables liés aux soins

**Ce qu'apporte l'article :**

- une estimation des taux de prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons chez les personnes âgées en milieu hospitalier
- une description des principaux motifs de prescription chez ces patients
- les facteurs associés à la prescription des IPP à savoir : l'antécédent de maladie gastro-duodénale, d'insuffisance cardiaque, le traitement par héparine, corticoïde ou anti-inflammatoire non stéroïdien.

## INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont de puissants anti-sécrétoires gastriques principalement utilisés pour le traitement du reflux gastro-oesophagien (RGO) et le traitement ou la prophylaxie de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale. Ils sont parmi les médicaments les plus prescrits en France. En 2005, ils appartenaient à la 3<sup>ème</sup> classe de médicaments la plus coûteuse pour l'assurance maladie et représentaient 5,7% des dépenses totales des médicaments délivrés en officine de ville, soit plus d'un milliard d'euros [1]. Les personnes âgées (>65 ans) sont les plus consommatrices de médicaments et notamment d'anti-ulcéreux [2-4]. La prévalence annuelle de consommation d'anti-ulcéreux augmente avec l'âge, allant jusqu'à 32% chez les plus de 80 ans [3].

En France, deux études descriptives ont été réalisées par l'assurance maladie sur les prescriptions de ville d'IPP [3, 4]. L'une incluait 1865 patients et 1720 médecins et étudiait la prescription des anti-ulcéreux (IPP et anti-histaminiques H2). Près de 50% des motifs de prescriptions concernaient l'association à un traitement gastro-toxique dont 20% des prescriptions résultant d'une demande du patient et 11% des prescriptions associant un anti-inflammatoire à un anti-histaminique-H2. Le traitement des troubles dyspeptiques représentait 24,7% des prescriptions [3]. L'autre étude incluant 347 patients et 308 médecins et étudiant les prescriptions d'IPP au long cours a montré que l'association à un médicament non gastro-toxique était dans 11% des cas le motif de prescription des IPP [4]. Les données sur la prescription hospitalière des IPP sont peu nombreuses et ne concernent pas le système hospitalier français [5-9].

L'objectif de ce travail était de décrire les motifs de prescription des IPP puis d'identifier les facteurs associés à leur prescription chez les personnes âgées en milieu hospitalier.

## **POPULATION ET METHODE**

### *Schéma et population d'étude*

Une enquête épidémiologique transversale de type « un jour donné » a été réalisée en avril 2005 dans 24 services d'un centre hospitalo-universitaire de 2000 lits. Tous les patients âgés de plus de 65 ans hospitalisés le jour de l'enquête dans les services participants ont été inclus.

### *Modalités de recueil des données*

Une fiche de recueil anonyme standardisée a été élaborée par un groupe de travail de la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) composé de 5 médecins cliniciens, 2 médecins de santé publique et 2 pharmaciens. Les données collectées par un enquêteur de formation médicale dans le dossier patient ou directement auprès du patient et/ou de l'équipe médicale étaient les suivantes : caractéristiques socio-démographiques du patient, antécédents médicaux, traitement médicamenteux antérieur et en cours, motif et date d'hospitalisation, données relatives à la prescription d'IPP (indication, date d'initiation, posologie et voie d'administration), statut du prescripteur (interne ou senior). La fiche de recueil a été préalablement testée sur un échantillon de 20 patients afin de s'assurer de la faisabilité de l'enquête.

### *Méthode d'analyse*

Une analyse descriptive de l'ensemble de la population a porté sur les variables socio-démographiques et cliniques. Les motifs de prescriptions ont été exprimés sous forme d'effectifs et de pourcentages. Le prescripteur pouvait citer plusieurs motifs de prescriptions pour un même patient (total > 100%). Le test de comparaison de proportion utilisé était le test du chi 2 remplacé par la probabilité exacte de Fisher en cas d'effectifs attendus inférieurs à 5. Les facteurs associés à la prescription d'IPP parmi l'unité d'hospitalisation, les co-morbidités associées et le traitement médicamenteux antérieur à l'hospitalisation ont été mesurés à l'aide de l'odds ratio (OR) encadré d'un intervalle de confiance (IC) à 95 % en analyse multivariée. L'odds ratio a été ajusté : sur l'unité de court séjour pour l'unité d'hospitalisation, sur l'absence de la co-morbidité étudiée pour les co-morbidités, et sur l'absence du traitement médicamenteux étudié pour les traitements médicamenteux. Les co-variables ont été introduites en utilisant une procédure de sélection automatique pas à pas descendante avec un seuil d'entrée  $p < 0,20$ . Un OR supérieur à 1 indique une probabilité de prescription plus élevée chez les patients ayant la caractéristique étudiée. Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5%. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Stata 6.0 (Stata Corporation, CollegeStation, TX).

## **RESULTATS**

### *Caractéristiques de la population*

Sur les 740 patients hospitalisés dans les unités visées par l'enquête, 465 (62,8%) répondaient aux critères d'inclusion (âge  $\geq 65$  ans). Pour cause de données manquantes, 29 dossiers ont été exclus. L'analyse a donc porté sur 436

patients [Figure 1]. La population était majoritairement composée de femmes (55%) et la tranche d'âge 75-85 ans était la plus représentée (41%) (Tableau I). Le jour de l'enquête 154 patients (35,3%) recevaient un IPP. Le lansoprazole était l'IPP le plus prescrit (77%) principalement à la posologie de 15 mg/jour. La majorité des prescriptions (82,9%) a été initiée à l'hôpital (Tableau II).

#### *Motifs de prescription du traitement par IPP (Tableau III)*

Les principaux motifs de prescription étaient l'association d'un IPP à un traitement par héparine de bas poids moléculaire (29%), par anti-agrégant plaquettaire (16%), par anti-vitamine K (12%) ou héparine non fractionnée (12%) et la prophylaxie des lésions induites par l'aspirine (15,6%) ou les corticoïdes (9,7%).

#### *Facteurs associés à la prescription d'IPP (Tableau IV)*

Parmi les co-morbidités relevées, l'antécédent d'ulcère gastro-duodéal (ORa=6,66 ; IC95% [1,78-24,98]) ou d'insuffisance cardiaque chronique (ORa=1,73 ; IC95% [1,03-2,91]) étaient des facteurs associés à la prescription d'IPP. De même, un traitement antérieur par héparine de bas poids moléculaire (HBPM ; ORa=2,96 ; IC95% [1,43-6,13]), héparine non fractionnée (HNF ; ORa=3,03 ; IC95% [1,56-5,90]), corticoïdes (ORa=2,93 ; IC95% [1,26-6,80]) ou AINS (ORa=2,78 ; IC95% [1,09-7,09]) était significativement associé à la prescription d'IPP.

## DISCUSSION

Les IPP étaient prescrits chez plus d'un tiers (35,3%) des patients de plus de 65 ans hospitalisés le jour de l'enquête. Mat Saad *et al.* [10], s'intéressaient exclusivement aux IPP et ont rapporté un taux de prescription similaire au nôtre de 30,6% chez des patients dont la moyenne d'âge était de 67 ans. Les autres auteurs rapportent des taux de prescription plus élevés, de 54% à 75,1%, mais étudiaient à la fois les IPP et les anti-histaminiques H2 [5-7, 9, 11]. Nos résultats montrent que les principaux motifs de prescription cités par les prescripteurs étaient le traitement par anti-coagulant (héparine ou anti-vitamine K) ou anti-agrégant et la prévention des lésions gastro-intestinales induites par l'aspirine. Ces motifs de prescription représentaient également 41% des prescriptions dans l'étude de l'assurance maladie de la Région Rhône Alpes [4].

L'analyse multivariée nous a permis de mettre en évidence les facteurs associés à la prescription d'IPP. Parmi ceux-ci, l'antécédent d'ulcère et le traitement par AINS sont des facteurs de risque bien connus d'hémorragie digestive (HD) [12-17]. La prescription d'IPP chez les patients présentant ces deux facteurs de risque est donc tout à fait cohérente. L'association entre l'antécédent d'insuffisance cardiaque, le traitement par héparine ou par corticoïdes et la prescription d'IPP est plus discutable. En effet, l'insuffisance cardiaque chronique (ou plus largement les pathologies cardiovasculaires) représente un facteur de risque d'HD rapporté par les études [13, 16, 17], mais encore controversé [5, 14, 18]. De même, le traitement par corticoïdes est un facteur de risque d'HD démontré lors de la prise d'AINS [14-16], mais discuté en dehors de cette situation [5, 13]. Enfin, le traitement par héparine, et plus largement les anti-coagulants est cité comme facteur de risque d'HD lors d'un

traitement concomitant par AINS [13-16]. En dehors de la prise d'AINS, les anti-coagulants ont également été retrouvés comme associés à la mortalité par hémorragie digestive dans les études Klebl *et al.* [18] et de Hurlen *et al.*[19]. Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a démontré le bénéfice d'un traitement par IPP lors d'une insuffisance cardiaque chronique, d'un traitement par héparine ou par corticoïdes (en dehors de tout autre facteur de risque). Ces résultats reflètent l'absence de consensus récent sur l'utilisation des IPP définissant notamment les situations à risque pendant et en dehors de la prise d'AINS et l'opportunité d'un traitement par IPP. On peut en effet s'étonner que les dernières recommandations Françaises datent de 1999 [20] alors que les IPP représentent une part importante des remboursements de l'Assurance Maladie [1] et que les études de l'Assurance Maladie ont mis en évidence des déviations de prescriptions importantes [3, 4]. Etant donné la variabilité des définitions de la conformité dans les études sur le sujet [5-10], nous avons choisi de ne pas intégrer cette notion dans notre étude et de nous limiter à une description des pratiques de prescription hospitalière des IPP.

Une prescription d'IPP inappropriée peut potentialiser le risque d'iatrogénie médicamenteuse en augmentant inutilement le nombre de lignes de prescriptions, facteur de risque clairement identifié d'iatrogénie médicamenteuse [21]. En effet, l'incidence des effets indésirables (EI) augmente exponentiellement avec le nombre de médicaments prescrits : un EI survient annuellement chez 4% des patients prenant 5 médicaments ou moins, chez 28% de ceux prenant 11 à 15 médicaments et chez 54% de ceux qui prennent plus de 16 médicaments [22-25]. La réduction des médicaments administrés diminue significativement les effets indésirables [26]. De plus, les IPP sont suspectés de multiplier par deux le risque de diarrhée à *Clostridium Difficile* [27, 28] et, à long

terme, de multiplier par 1,6 le risque de fracture de hanche après 4 ans de traitement [29] et d'entraîner des gastrites atrophiques voire des cancers gastriques bien que ce dernier point soit controversé [30-32]. La sous-prescription d'IPP n'est, elle non plus, pas dénuée de risque. Les personnes âgées sont plus à risque de développer des complications ulcéreuses [33] et des études ont montré que les mesures gastroprotectives étaient sous-prescrites chez les patients traités par AINS et présentant un ou plusieurs facteurs de risque [34, 35].

D'un point de vue économique, enfin, le coût hospitalier des IPP est négligeable (sauf pour la voie injectable) en raison de la mise en concurrence des molécules dans le cadre des marchés publics. En ville, les IPP constituent la 3<sup>ème</sup> classe de médicaments la plus coûteuse pour l'assurance maladie [1]. Dans notre étude, plus de 80% des traitements ont été initiés à l'hôpital. Parente *et al.* [5] ont montré que parmi les patients sortis de l'hôpital avec un traitement inapproprié par IPP, 46% le prenaient encore à 3 mois. Dans l'étude de Zink *et al.* [11], 80% le prenaient encore à 3 mois et 50% à 6 mois. Le surcoût induit par la pratique de prescription hospitalière sur le budget médicamenteux de ville reste donc un sujet à investiguer plus avant dans de futurs travaux.

Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence. Les résultats proposés sont de nature observationnelle et monocentrique, ce qui limite leur validité externe. Ils sont cependant concordants avec ceux d'autres études [5-9]. Le recueil des données à partir du dossier médical a pu être à l'origine de données manquantes ou d'imprécisions. Néanmoins, le fait que les données aient été recueillies par un enquêteur de formation médicale « un jour donné » a permis de compléter les informations manquantes en s'adressant directement à l'équipe médicale ou au patient.

## CONCLUSION

Cette étude a révélé le taux important de prescription d'IPP chez les plus de 65 ans en milieu hospitalier. Dans un contexte de contrat de bon usage et de maîtrise des dépenses de santé, il est nécessaire de promouvoir une prescription optimale des anti-ulcéreux au sein de l'établissement. Connaissant les pratiques des prescripteurs, des recommandations locales pourront être élaborées. Les facteurs mis en évidence par l'analyse multivariée seront les situations pour lesquelles la justification ou non d'un traitement par IPP sera particulièrement évaluée. Nous pensons que des recommandations basées sur les pratiques seront mieux acceptées et mieux suivies car répondant aux attentes des prescripteurs.

## REFERENCES

1. L'assurance maladie en ligne. Maîtrise des dépenses de santé: l'assurance maladie souhaite agir sur la consommation de médicaments anti-ulcéreux <http://www.ameli.fr.accelance.net/espace-presse/communiqués-et-dossiers-de-presse/2006/maitrise-des-depenses-de-sante.php>, consulté en Mai 2006.
2. Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez la personne âgée. AFSSAPS, Juin 2005. <http://afssaps.sante.fr/htm/10/iatro/iatro.pdf>, consulté en Juin 2006
3. Union régionale des caisses d'assurance maladie, Ile de France. Prescription des anti-ulcéreux en Ile de France (IPP et anti-H2). URCAM Ile de France, Septembre 2002. <http://www.ile-de-france.assurancemaladie.fr/index.php?id=6524>, consulté en Juin 2006.

4. Union régionale des caisses d'assurance maladie Région Rhône Alpes Les inhibiteurs de la pompe à protons: Analyse des pratiques de prescription de longue durée. URCAM Rhône Alpes, Février 2004. <http://www.rhone-alpes.assurance-maladie.fr/PRAM---Etudes-2003---Inhibiteurs-de-la-Pompe-a-Pro.3044.0.html>, consulté en Juin 2006
5. Parente F, Cucino C, Gallus S, Bargiggia S, Greco S, Pastore L, *et al.* Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17(12): 1503-6.
6. Noguerado Asensio A, Rodriguez Barrientos R, Zelaya Castro P, Sanchez Sempere A, Antuna Blanco F, Lutz Garcia E, *et al.* Utilizacion de supresores de la secrecion acida en pacientes hospitalizados. *An Med Interna.* 2002; 19(11): 557-60.
7. Scagliarini R, Magnani E, Pratico A, Bocchini R, Sambo P, Pazzi P. Inadequate use of acid-suppressive therapy in hospitalized patients and its implications for general practice. *Dig Dis Sci.* 2005; 50(12): 2307-11.
8. Naunton M, Peterson G M, Bleasel M D. Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther.* 2000; 25(5): 333-40.
9. Nardino R J, Vender R J, Herbert P N. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(11): 3118-22.
10. Mat Saad A Z, Collins N, Lobo M M, O'Connor H J. Proton pump inhibitors: a survey of prescribing in an Irish general hospital. *Int J Clin Pract.* 2005; 59(1): 31-4.
11. Zink D A, Pohlman M, Barnes M, Cannon M E. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21(10): 1203-9.

12. Hernandez-Diaz S, Rodriguez L A. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med.* 2000; 160(14): 2093-9.
13. Weil J, Langman M J, Wainwright P, Lawson D H, Rawlins M, Logan R F, *et al.* Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut.* 2000; 46(1): 27-31.
14. Thieffin G, Bannwarth B. Prise en charge du risque digestif chez les patients traités par AINS. Synthèse et perspectives. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004; 28 Spec No 3: C96-102.
15. Dubois R W, Melmed G Y, Henning J M, Laine L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19(2): 197-208.
16. Chan F K, Graham D Y. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications--review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19(10): 1051-61.
17. Merle V, Thieffin G, Czernichow P. Epidémiologie des complications gastro-duodénales associées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004; 28 Spec No 3: C27-36.
18. Klebl F, Bregenzner N, Schofer L, Tamme W, Langgartner J, Scholmerich J, *et al.* Risk factors for mortality in severe upper gastrointestinal bleeding. *Int J Colorectal Dis.* 2005; 20(1): 49-56.
19. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002; 347(13): 969-74.

20. Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les anti-ulcéreux. Indications chez l'adulte. Recommandations et argumentaire. AFSSAPS,1999.
21. Baune B, Kessler V, Patris S, Descamps V, Casalino E, Quenon J L, *et al.* Iatrogénie médicamenteuse à l'hôpital. Enquête un jour donné. *Presse Med.* 2003; 32(15): 683-8.
22. Doucet J, Capet C, Jegou A, Trivalle C, Noel D, Chassagne P, *et al.* Médicaments et sujets âgés. Les effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé: épidémiologie et prévention. *Presse Med.* 1999; 28(32): 1789-93.
23. Ferchichi S, Antoine V. Le bon usage des médicaments chez la personne âgée. *Rev Med Interne.* 2004; 25(8): 582-90.
24. Steinman M A, Landefeld C S, Rosenthal G E, Berthenthal D, Sen S, Kaboli P J. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54(10): 1516-23.
25. Golden A G, Preston R A, Barnett S D, Llorente M, Hamdan K, Silverman M A. Inappropriate medication prescribing in homebound older adults. *J Am Geriatr Soc.* 1999; 47(8): 948-53.
26. Doucet J, Manchon JL. Iatrogénie médicamenteuse. In: Doucet J, Massol J, Lejonc JL, Mottier D, Quesneau P. *Thérapeutique de la personne âgée.* Ed Maloine, 1998: 46-64.
27. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *Cmaj.* 2004; 171(1): 33-8.
28. Yearsley K A, Gilby L J, Ramadas A V, Kubiak E M, Fone D L, Allison M C. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24(4): 613-9.

29. Yang Y X, Lewis J D, Epstein S, Metz D C. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *Jama*. 2006; 296(24): 2947-53.
30. Waldum H L, Brenna E. Personal review: is profound acid inhibition safe? *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14(1): 15-22.
31. Raghunath A S, O'Morain C, McLoughlin R C. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22 Suppl 1: 55-63.
32. Yeomans N D, Dent J. Personal review: alarmism or legitimate concerns about long-term suppression of gastric acid secretion? *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14(3): 267-71.
33. Jones J I, Hawkey C J. Physiology and organ-related pathology of the elderly: stomach ulcers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001; 15(6): 943-61.
34. Smalley W, Stein C M, Arbogast P G, Eisen G, Ray W A, Griffin M. Underutilization of gastroprotective measures in patients receiving nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2002; 46(8): 2195-200.
35. Sturkenboom M C, Burke T A, Dieleman J P, Tangelder M J, Lee F, Goldstein J L. Underutilization of preventive strategies in patients receiving NSAIDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 42 Suppl 3: iii23-31.

TABLEAU I : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

Caractéristiques	Population totale N (%) N= 436	Patients traités par IPP N (%) N= 154	Patients non traités par IPP N (%) N= 282	Valeur p
Age, année				0,03
65-75	118 (27)	53 (34,4)	65 (23)	
75-85	178 (41)	60 (39)	118 (42)	
≥ 85	140 (32)	41 (26,6)	99 (35)	
Femmes	238 (55)	71 (46)	167 (59)	<0,01
Fumeurs réguliers	45 (10)	23 (15)	22 (8)	<0,05
Patients consommant de l'alcool	64 (15)	28 (18)	36 (13)	0,13
Services d'hospitalisation				<0,001
<i>Court séjour</i>	276 (63)	118 (76)	158 (56)	
<i>Soins intensifs</i>	75 (17)	30 (20)	45 (16)	
<i>Long séjour</i>	85 (20)	6 (4)	79 (28)	
Co-morbidités associées				
<i>Antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal</i>	29 (6,7)	20 (13)	9 (3,2)	<0,001
<i>Antécédent d'ulcère hémorragique</i>	7 (1,6)	5 (3,3)	2 (0,7)	<0,05
<i>Antécédent d'ulcère perforé</i>	2 (0,5)	2 (1,3)	0 (0,0)	0,055
<i>Antécédent de troubles digestifs sous AINS</i>	5 (1,2)	2 (1,3)	3 (1,1)	0,83
<i>Antécédent d'infection par Helicobacter Pylori</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Hypertension	222 (51)	83 (54)	139 (49)	0,40
Athérosclérose	139 (32)	47 (31)	92 (33)	0,65
Pathologie respiratoire chronique	92 (21)	47 (31)	45 (16)	<0,001
Pathologie neuro-psychiatrique	134 (31)	23 (15)	111 (40)	<0,001
Insuffisance cardiaque chronique	126 (29)	51 (33)	75 (27)	0,15
Diabète	96 (22)	39 (25)	57 (20)	0,22
Cancer évolutif	51 (12)	26 (17)	25 (8,9)	<0,05
Maladie inflammatoire	30 (6,9)	12 (7,8)	18 (6,4)	0,58
Insuffisance rénale	77 (18)	30 (19)	47 (17)	0,46
Cirrhose	5 (1,2)	3 (2,0)	2 (0,7)	0,25
Infection sévère	34 (7,8)	13 (8,4)	21 (7,5)	0,71
Obésité	38 (8,7)	17 (11)	21 (7,5)	0,20
Dénutrition	27 (6,2)	6 (3,9)	21 (7,5)	0,14
Traitement dans les 30 jours précédents †				
<i>Corticostéroïde</i>	51 (12)	33 (21)	18 (6,4)	<0,001
<i>Anti-inflammatoire non stéroïdien</i>	25 (5,8)	16 (10)	9 (3,2)	<0,01
<i>Coxib</i>	4 (0,9)	2 (1,3)	2 (0,7)	0,54
<i>Aspirine</i>	91 (21)	41 (27)	50 (18)	0,03
<i>Anti-agrégant plaquettaire</i>	109 (25)	45 (29)	64 (23)	0,13
<i>Anti-vitamine K</i>	73 (17)	26 (17)	47 (17)	0,95
<i>Héparine de bas poids moléculaire</i>	129 (30)	71 (46)	58 (21)	<0,001
<i>Héparine non fractionnée</i>	62 (14)	37 (24)	25 (8,9)	<0,001
<i>Inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine</i>	75 (17)	24 (16)	51 (18)	0,51

† Aucun patient n'a reçu d'anti-GPIIb/IIIa dans les 30 jours précédents

TABLEAU II : INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS PRESCRITS

Traitement par IPP	No. de patients (%)	
	N= 152 <sup>†</sup>	
Lansoprazole	119	(77)
<i>Oral – 15 mg/j</i>	63	
<i>Oral – 30 mg/j</i>	55	
<i>Oral – 60 mg/j</i>	1	
<i>Prescrit durant l'hospitalisation</i>	104	
<i>Médiane de la durée de traitement (IQR)<sup>‡</sup>, jour*</i>	8	(0-86)
Oméprazole	20	(13)
<i>Oral – 20 mg/j</i>	12	
<i>Oral – 40 mg/j</i>	1	
<i>Intraveineux – 40 mg/j</i>	7	
<i>Prescrit durant l'hospitalisation</i>	11	
<i>Médiane de la durée de traitement (IQR), jour</i>	3	(2-758)
Esoméprazole	13	(8,4)
<i>Oral – 20 mg/j</i>	7	
<i>Oral – 40 mg/j</i>	5	
<i>Oral – 80 mg/j</i>	1	
<i>Prescrit durant l'hospitalisation</i>	11	
<i>Médiane de la durée de traitement (IQR), jour</i>	20	(0-52)

<sup>†</sup> Les données étaient manquantes pour 2 patients

\* La durée de traitement était manquante pour 1 patient traité par lansoprazole.

<sup>‡</sup> IQR : intervalle interquartile

TABLEAU III : MOTIFS DE PRESCRIPTION DES IPP POUR LES 154 PATIENTS TRAITES

Motifs de prescription <sup>1</sup>	No. de patients (%)
Association à un traitement anti-coagulant ou anti-agrégant	105 (68)
<i>Héparine de bas poids moléculaire</i>	44 (29)
<i>Anti-agrégant plaquettaire</i>	25 (16)
<i>Anti-vitamine K</i>	18 (12)
<i>Héparine non fractionnée</i>	18 (12)
Prophylaxie des lésions gastro-intestinales induites par :	47 (31)
<i>Aspirine</i>	24 (15,6)
<i>Corticostéroïdes</i>	15 (9,7)
<i>AINS</i>	7 (4,6)
<i>Coxibs</i>	1 (0,7)
Troubles fonctionnels intestinaux	14 (9,0)
Traitement de la maladie ulcéreuse	12 (8)
<i>Ulcère gastrique évolutif</i>	5 (3,3)
<i>Ulcère hémorragique</i>	3 (2,0)
<i>Ulcère duodénal évolutif</i>	2 (1,3)
<i>Lésions gastroduodénales induites par les corticoïdes</i>	1 (0,7)
<i>Lésions gastroduodénales induites par les AINS</i>	1 (0,7)
<i>Lésions gastroduodénales induites par l'aspirine</i>	1 (0,7)
Traitement du RGO	12 (8)
<i>RGO</i>	8 (5,1)
<i>Oesophagite</i>	4 (2,6)
Pathologies ORL	6 (3,9)
Asthme	6 (3,9)
Prophylaxie de l'ulcère de stress	5 (3,2)
Douleur thoracique	4 (2,6)
Toux chronique	3 (1,9)
Autre	6 (3,9)

<sup>1</sup> item non exclusifs

Parmi les 7 patients traités par IPP ayant eu une endoscopie dans les 6 semaines précédentes : 2 avaient un ulcère hémorragique, 1 une pathologie ORL, 4 une indication autre.

Aucun patient n'était traité pour : perforation gastroduodénale, syndrome de Zollinger-Ellison, infection par *Helicobacter Pylori*, lésions gastroduodénales induites par les coxibs.

AINS= anti-inflammatoire non stéroïdien

RGO= reflux gastro-oesophagien

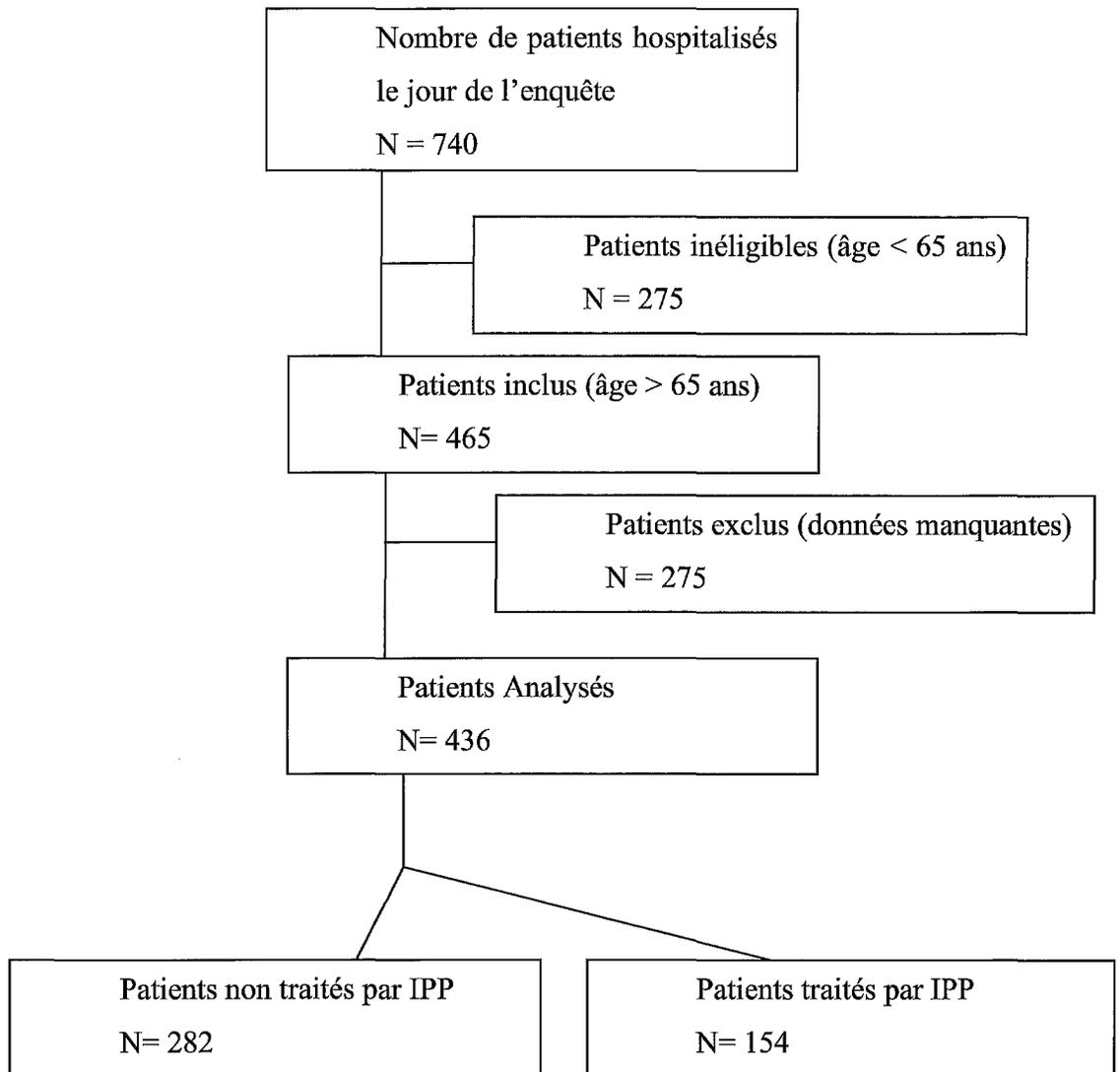
TABLEAU IV : FACTEURS ASSOCIES A LA PRESCRIPTION D'INHIBITEURS DE LA POMPE A  
PROTONS

<b>Facteurs</b>	<b>ORa<sup>‡</sup></b>	<b>IC 95%<sup>†</sup></b>	<b>Valeur p</b>
Unités d'hospitalisation			
<i>Soins intensifs</i>	0,97	[0,36;2,58]	0,95
<i>Long séjour</i>	0,27	[0,08;0,86]	0,03
Co-morbidités associées			
<i>Antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal</i>	6,66	[1,78;24,98]	0,005
<i>Insuffisance cardiaque chronique</i>	1,73	[1,03;2,91]	0,04
<i>Pathologie neuro-psychiatrique</i>	0,50	[0,29;0,84]	0,009
Traitement dans les 30 jours précédents			
<i>Corticostéroïde</i>	2,93	[1,26;6,80]	0,01
<i>Héparine de bas poids moléculaire</i>	2,96	[1,43;6,13]	0,003
<i>Héparine non fractionnée</i>	3,03	[1,56;5,90]	0,001
<i>Anti-inflammatoire non stéroïdien</i>	2,78	[1,09;7,09]	0,003

<sup>‡</sup>ORa : Odds Ratio ajusté.

<sup>†</sup> IC à 95% : Intervalle de confiance à 95%

FIGURE 1 : SCHEMA D'INCLUSION DES PATIENTS LE JOUR DE L'ENQUETE DANS LES 24 SERVICES PARTICIPANTS A L'ETUDE



## CHAPITRE 4 : PERSPECTIVES

## PERSPECTIVES

Sur la base des données recueillies, le groupe de travail a réalisé une étude de conformité sur la prescription des IPP. Les indications appropriées ont été définies par analyse des référentiels existants et de la littérature. Le traitement par IPP était jugé approprié si les patients remplissaient au moins l'une des conditions suivantes (critères non exclusifs) : traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal évolutif, traitement de l'ulcère hémorragique, traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO), traitement de l'œsophagite, traitement des lésions induites par les corticostéroïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou l'aspirine, prophylaxie de l'ulcère de stress, prophylaxie des lésions gastroduodénales induites par les AINS ou l'aspirine chez les patients à haut risque (i.e., âge supérieur ou égal à 65 ans, antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal, antécédent d'ulcère hémorragique, antécédent d'ulcère perforé, athérosclérose, pathologie respiratoire chronique, insuffisance cardiaque chronique, cancer évolutif, maladie inflammatoire, cirrhose [34, 35, 40, 44-48, 50, 53]).

A partir de ces critères, le traitement a été jugé approprié pour 56 patients des 154 traités (36%). Ce résultat montre que malgré des critères de conformité larges, notamment dans la définition du patient à risque lors de la prise d'AINS, le niveau de conformité des prescriptions est faible. Ceci traduit l'importance d'établir des recommandations locales. Etant donné la variabilité de la définition de traitement approprié dans les études et en l'absence de consensus récent sur les IPP définissant les FDR lors et en dehors de la prescription d'AINS, nous avons choisi de ne pas faire figurer cette étude de conformité dans la

publication. Une description des pratiques de prescription nous a paru plus opportune dans un premier temps. Les recommandations nationales sont basées sur les indications d'AMM des IPP qui ne prennent pas toujours en compte toutes les réalités cliniques fréquemment rencontrées par le prescripteur. En se basant sur l'analyse des pratiques, des recommandations adaptées aux situations cliniques pourront être établies. Par exemple, pour chaque facteur associé à la prescription mis en évidence dans notre étude, une recherche bibliographique la plus exhaustive possible sur l'intérêt ou non d'un traitement par IPP dans ces situations pourra être réalisée. Une fois ces recommandations locales établies, une nouvelle étude sera réalisée comparant les patients traités de manière conforme et les autres. Une analyse multivariée sera réalisée sur les facteurs associés aux prescriptions non conformes dans le but éventuel de pouvoir affiner les recommandations initiales.

Notre méthode de recueil de données ne nous permettait pas d'évaluer le nombre de patients qui aurait dû être traité par IPP. Des études ont pourtant montré une sous-prescription d'IPP dans cette population exposant au risque d'hémorragie digestive [92-94]. Il serait donc intéressant de réaliser une étude dans ce sens toujours dans l'optique d'améliorer la prescription des IPP.

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE LA TRONCHE**

**MEMOIRE SOUTENU PAR :** Madame Claire HUSTACHE-FOSTER

**TITRE :** Analyse des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons chez les personnes âgées en milieu hospitalier.

**CONCLUSION**

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont de puissants anti-sécrétoires gastriques largement prescrits en France notamment chez les personnes âgées. En 2005, ils représentaient 5,7% des dépenses totales des médicaments délivrés en officine de ville. Actuellement, il n'existe pas de données hospitalières françaises sur la prescription des IPP. Les études hospitalières étrangères mettent en évidence un taux important de prescriptions inappropriées.

L'objectif principal de ce travail était de décrire les motifs de prescription des IPP chez les sujets de plus de 65 ans en milieu hospitalier, puis d'identifier les facteurs associés à leur prescription.

Une étude prospective de type un jour donné sur la prescription des IPP a été réalisée en incluant tous les patients âgés de plus de 65 ans hospitalisés dans 24 services d'un centre hospitalo-universitaire.

Sur 436 patients inclus 154 (35,3%) étaient traités par IPP. Les principaux motifs de prescription étaient l'association à un traitement anti-coagulant ou anti-agrégant plaquettaire (68%) et la prophylaxie des lésions gastro-intestinales induites par l'aspirine (15,6%). Les facteurs associés à la prescription d'IPP étaient l'antécédent d'ulcère gastro-duodéal ( $OR_a=6,66$  ;  $IC95\% [1,78-24,98]$ ) ou d'insuffisance cardiaque chronique ( $OR_a=1,73$  ;  $IC95\% [1,03-2,91]$ ), un traitement antérieur par héparine de bas poids moléculaire ( $OR_a=2,96$  ;  $IC95\% [1,43-6,13]$ ), par héparine non fractionnée ( $OR_a=3,03$  ;  $IC95\% [1,56-5,90]$ ), par

corticoïdes (ORa=2,93 ; IC95% [1,26-6,80]) ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens (ORa=2,78 ; IC95% [1,09-7,09]).

Cette étude a révélé le taux important de prescriptions d'IPP en milieu hospitalier chez la personne âgée. Dans le contexte des contrats de bon usage et de maîtrise des dépenses de santé, en l'absence de recommandations nationales récentes, cette étude servira de base à la rédaction de recommandations locales. Les facteurs associés à la prescription mis en évidence seront les points particulièrement ciblés dans ces recommandations.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le 26 Mai 2007

**LE DOYEN**

Madame Renée GRILLOT



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
U.F.R.  
DE  
PHARMACIE  
\* GRENOBLE I \*

**LE PRESIDENT DE THESE**

Monsieur le professeur Jean CALOP



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 UNION REGIONALE DES CAISSES D'ASSURANCE MALADIE, Région Rhône Alpes. Les inhibiteurs de la pompe à protons: Analyse des pratiques de prescription de longue durée. URCAM Rhône Alpes, Février 2004: <http://www.rhone-alpes.assurance-maladie.fr/PRAM---Etudes-2003---Inhibiteurs-de-la-Pompe-a-Pro.3044.0.html>, consulté en Juin 2006.
- 2 UNION REGIONALE DES CAISSES D'ASSURANCE MALADIE, Ile de France. Prescription des anti-ulcéreux en Ile de France (IPP et anti-H2). URCAM Ile de France, Septembre 2002: <http://www.ile-de-france.assurancemaladie.fr/index.php?id=6524>, consulté en Juin 2006.
- 3 L'ASSURANCE MALADIE EN LIGNE. Maîtrise des dépenses de santé: l'assurance maladie souhaite agir sur la consommation de médicaments anti-ulcéreux. Assurance Maladie, 2006: <http://www.ameli.fr.accelance.net/espace-presse/communiques-et-dossiers-de-presse/2006/maitrise-des-depenses-de-sante.php>, consulté en Mai 2006.
- 4 NARDINO R J, VENDER R J, HERBERT P N. Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. Am J Gastroenterol. 2000; 95(11): 3118-22.
- 5 MAT SAAD A Z, COLLINS N, LOBO M M, O'CONNOR H J. Proton pump inhibitors: a survey of prescribing in an Irish general hospital. Int J Clin Pract. 2005; 59(1): 31-4.
- 6 ZINK D A, POHLMAN M, BARNES M, CANNON M E. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 21(10): 1203-9.

- 7 NAUNTON M, PETERSON G M, BLEASEL M D. Overuse of proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther.* 2000; 25(5): 333-40.
- 8 SCAGLIARINI R, MAGNANI E, PRATICO A, BOCCHINI R, SAMBO P, PAZZI P. Inadequate use of acid-suppressive therapy in hospitalized patients and its implications for general practice. *Dig Dis Sci.* 2005; 50(12): 2307-11.
- 9 NOGUERADO ASENSIO A, RODRIGUEZ BARRIENTOS R, ZELAYA CASTRO P, *et al.* Utilizacion de supresores de la secrecion acida en pacientes hospitalizados. *An Med Interna.* 2002; 19(11): 557-60.
- 10 PARENTE F, CUCINO C, GALLUS S, *et al.* Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17(12): 1503-6.
- 11 DIRECTION DE LA RECHERCHE, DES ETUDES, DE L'EVALUATION ET DES STATISTIQUES. Eléments d'analyse sur le marché des anti-acides et des anti-ulcéreux. DREES. 2002.
- 12 CADIOT G. Quel rôle aujourd'hui pour l'infection à *Helicobacter pylori* dans la maladie ulcéreuse gastro-duodénale? *Gastroenterol Clin Biol.* 2003; 27(3 Pt 2): 409-14.
- 13 AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE. Les anti-ulcéreux. Indications chez l'adulte. Recommandations et argumentaire. AFSSAPS. Paris: 1999.
- 14 ROBINSON M. Review article: the pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors--overview and clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20 Suppl 6 1-10.

- 15 BRUNTON LL. Drugs affecting gastrointestinal function. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Goodman's and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics Volume II. 3ed, Singapour: McGraw-Hill, 1992: 897-913
- 16 STEDMAN C A, BARCLAY M L. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14(8): 963-78.
- 17 Le Vidal en ligne. [www.vidal.fr](http://www.vidal.fr), consulté en Septembre 2006.
- 18 YEOMANS N D, DENT J. Personal review: alarmism or legitimate concerns about long-term suppression of gastric acid secretion? *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14(3): 267-71.
- 19 WALDUM H L, BRENNAN E. Personal review: is profound acid inhibition safe? *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14(1): 15-22.
- 20 RAGHUNATH A S, O'MORAIN C, MCLOUGHLIN R C. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22 Suppl 1 55-63.
- 21 WILLIAMS C, MCCOLL K E. Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23(1): 3-10.
- 22 YEARSLEY K A, GILBY L J, RAMADAS A V, KUBIAK E M, FONE D L, ALLISON M C. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24(4): 613-9.
- 23 DIAL S, ALRASADI K, MANOUKIAN C, HUANG A, MENZIES D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *Cmaj.* 2004; 171(1): 33-8.

- 24 YANG Y X, LEWIS J D, EPSTEIN S, METZ D C. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *Jama*. 2006; 296(24): 2947-53.
- 25 LABENZ J, PETERSEN K U, ROSCH W, KOELZ H R. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17(8): 1015-9.
- 26 POSPAI D, MIGNON M. La maladie ulcéreuse duodénale et gastrique non compliquée. In: Cadiot G, Galmiche JP, Matuchansky C, Mignon M. *Gastroentérologie. Précis des maladies de l'appareil digestif*. 2<sup>e</sup> ed; Ellipses-AUF: Paris. 2005: 265-285
- 27 MAHMOOD Z, MCNAMARA D. Gastro-oesophageal reflux disease and ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18 Suppl 3 31-7.
- 28 QUAN C, TALLEY N J. Management of peptic ulcer disease not related to *Helicobacter pylori* or NSAIDs. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(12): 2950-61.
- 29 MATYSIAK-BUDNIK T, LASZEWICZ W, LAMARQUE D, CHAUSSADE S. *Helicobacter pylori* and non-malignant diseases. *Helicobacter*. 2006; 11 Suppl 1 27-31.
- 30 MEGRAUD F. Quand et comment s'infecte-t-on par *Helicobacter pylori*? *Gastroenterol Clin Biol*. 2003; 27(3 Pt 2): 374-9.
- 31 AGENCE NATIONALE POUR LE DEVELOPPEMENT DE L'EVALUATION MEDICALE. Maladie ulcéreuse et gastrites à l'heure d'*Helicobacter Pylori*. ANDEM. Paris: 1995.
- 32 LAMARQUE D. *Helicobacter pylori*: épidémiologie, physiopathologie, diagnostic. In: Cadiot G, Galmiche JP, Matuchansky C, Mignon M. *Gastroentérologie. Précis des maladies de l'appareil digestif*. 2<sup>e</sup> ed; Ellipses-AUF: Paris. 2005: 244-255

- 33 LAMARQUE D, TRAN VAN NHIEU J, BREBAN M. Quelles sont les modifications gastriques induites par l'infection aiguë et chronique par *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003; 27(3 Pt 2): 391-400.
- 34 CZERNICHOW P, MERLE V. Epidémiologie des complications digestives liées à l'aspirine faible dose. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004; 28 Spec No 3 C37-44.
- 35 MERLE V, THIEFIN G, CZERNICHOW P. Epidémiologie des complications gastro-duodénales associées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004; 28 Spec No 3 C27-36.
- 36 CHRYSSOSTALIS A, MARCK G, SIBILIA J, CHAUSSADE S. Stratégie de prévention des complications gastro-duodénales chez les patients traités par aspirine faible dose. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004; 28 Spec No 3 C84-9.
- 37 THIEFIN G. Faut-il rechercher et éradiquer *Helicobacter pylori* chez les malades traités ou devant être traités par aspirine ou anti-inflammatoires non stéroïdiens? *Gastroenterol Clin Biol*. 2003; 27(3 Pt 2): 415-26.
- 38 VERGARA M, CATALAN M, GISBERT J P, CALVET X. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21(12): 1411-8.
- 39 LESUR G. Hémorragies digestives. In: Cadiot G, Galniche JP, Matuchansky C, Mignon M. *Gastroentérologie. Précis des maladies de l'appareil digestif*. 2<sup>e</sup> ed; Ellipses-AUF: Paris. 2005: 107-117
- 40 KLEBL F, BREGENZER N, SCHOFER L, *et al*. Risk factors for mortality in severe upper gastrointestinal bleeding. *Int J Colorectal Dis*. 2005; 20(1): 49-56.

- 41 LINGENFELSER T, ELL C. Gastrointestinal bleeding in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001; 15(6): 963-82.
- 42 CHUNG S C. Peptic ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(1): 1-3.
- 43 HERNANDEZ-DIAZ S, RODRIGUEZ L A. Incidence of serious upper gastrointestinal bleeding/perforation in the general population: review of epidemiologic studies. *J Clin Epidemiol.* 2002; 55(2): 157-63.
- 44 HERNANDEZ-DIAZ S, RODRIGUEZ L A. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med.* 2000; 160(14): 2093-9.
- 45 WEIL J, LANGMAN M J, WAINWRIGHT P, *et al.* Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut.* 2000; 46(1): 27-31.
- 46 DUBOIS R W, MELMED G Y, HENNING J M, LAINE L. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19(2): 197-208.
- 47 KOCH M, DEZI A, TARQUINI M, CAPURSO L. Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications. *Dig Liver Dis.* 2000; 32(2): 138-51.
- 48 THIEFIN G, BANNWARTH B. Prise en charge du risque digestif chez les patients traités par AINS. Synthèse et perspectives. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004; 28 Spec No 3 C96-102.

- 49 LANAS A, FERRANDEZ A. Treatment and prevention of aspirin-induced gastroduodenal ulcers and gastrointestinal bleeding. *Expert Opin Drug Saf.* 2002; 1(3): 245-52.
- 50 CHAN F K, GRAHAM D Y. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications--review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19(10): 1051-61.
- 51 WEIL J, COLIN-JONES D, LANGMAN M, *et al.* Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Bmj.* 1995; 310(6983): 827-30.
- 52 LAINE L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin - what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24(6): 897-908.
- 53 LANAS A, BAJADOR E, SERRANO P, *et al.* Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2000; 343(12): 834-9.
- 54 PILOTTO A, FRANCESCHI M, LEANDRO G, *et al.* Proton-pump inhibitors reduce the risk of uncomplicated peptic ulcer in elderly either acute or chronic users of aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(10): 1091-7.
- 55 DUPAS J L. Comment éradiquer *Helicobacter pylori* en première intention en France? *Gastroenterol Clin Biol.* 2003; 27(3 Pt 2): 467-72.
- 56 NEW ZEALAND GUIDELINES GROUP. Management of dyspepsia and heatburn. Evidence-based best practice guideline. Wellington: 2004.
- 57 NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE. Dyspepsia: Management of dyspepsia in adults in primary care. Evidence-based clinical practice guideline. London: 2004

- 58 ONTARIO PROGRAM FOR OPTIMAL THERAPEUTICS. Ontario guidelines for peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux. Toronto: 2000.
- 59 COMITE DE REVUE DE L'UTILISATION DES MEDICAMENTS. Les critères d'utilisation optimale concernant les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Quebec: 2002.
- 60 YEOMANS N D, TULASSAY Z, JUHASZ L, *et al.* A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 338(11): 719-26.
- 61 AGRAWAL N M, CAMPBELL D R, SAFDI M A, LUKASIK N L, HUANG B, HABER M M. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: results of a double-blind, randomized, multicenter study. NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group. *Arch Intern Med.* 2000; 160(10): 1455-61.
- 62 HAWKEY C J, KARRASCH J A, SZCZEPANSKI L, *et al.* Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 338(11): 727-34.
- 63 JONES J I, HAWKEY C J. Physiology and organ-related pathology of the elderly: stomach ulcers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001; 15(6): 943-61.
- 64 PILOTTO A. Aging and upper gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004; 18 Suppl 73-81.

- 65 MOAYYEDI P, AXON A T. Review article: gastro-oesophageal reflux disease--the extent of the problem. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22 Suppl 1 11-9.
- 66 JONES R, GALMICHE J P. Review: what do we mean by GERD?-- definition and diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22 Suppl 1 2-10.
- 67 TACK J. Review article: role of pepsin and bile in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22 Suppl 1 48-54.
- 68 RICHTER J E. Gastroesophageal reflux disease in the older patient: presentation, treatment, and complications. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95(2): 368-73.
- 69 HEADING R C. Review article: diagnosis and clinical investigation of gastro-oesophageal reflux disease: a European view. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20 Suppl 8 9-13.
- 70 RICHTER J E. Review article: extraoesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22 Suppl 1 70-80.
- 71 ZERBIB F. L'infection par *H. pylori* ou son éradication jouent-elles un rôle dans le reflux gastro-oesophagien? *Gastroenterol Clin Biol.* 2003; 27(3 Pt 2): 427-31.
- 72 GALMICHE JP. Le reflux gastro-oesophagien de l'adulte. In: Cadiot G, Galmiche JP, Matuchansky C, Mignon M. *Gastroentérologie. Précis des maladies de l'appareil digestif.* 2<sup>e</sup> ed; Ellipses-AUF: Paris. 2005: 170-182
- 73 PISEGNA J, HOLTMANN G, HOWDEN C W, *et al.* Review article: oesophageal complications and consequences of persistent gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20 Suppl 9 47-56.

- 74 GRIFFIN S M, RAIMES S A. Proton pump inhibitors may mask early gastric cancer. Dyspeptic patients over 45 should undergo endoscopy before these drugs are started. *Bmj*. 1998; 317(7173): 1606-7.
- 75 DEVAULT K R, CASTELL D O. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100(1): 190-200.
- 76 PILOTTO A, FRANCESCHI M, PARIS F. Recent advances in the treatment of GERD in the elderly: focus on proton pump inhibitors. *Int J Clin Pract*. 2005; 59(10): 1204-9.
- 77 POUDEROUX P. Affections oesophagiennes diverses. In: Cadiot G, Galmiche JP, Matuchansky C, Mignon M. *Gastroentérologie. Précis des maladies de l'appareil digestif*. 2<sup>e</sup> ed; Ellipses-AUF: Paris. 2005: 207-221.
- 78 AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez la personne âgée. AFSSAPS, Juin 2005: <http://afssaps.sante.fr/htm/10/iatro/iatro.pdf>, consulté en Juin 2006.
- 79 GURWITZ J H, FIELD T S, HARROLD L R, *et al*. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *Jama*. 2003; 289(9): 1107-16.
- 80 BARRY P J, O'KEEFE N, O'CONNOR K A, O'MAHONY D. Inappropriate prescribing in the elderly: a comparison of the Beers criteria and the improved prescribing in the elderly tool (IPET) in acutely ill elderly hospitalized patients. *J Clin Pharm Ther*. 2006; 31(6): 617-26.
- 81 DOUCET J, CAPET C, JEGO A, *et al*. Médicaments et sujets âgés. Les effets indésirables des médicaments chez le sujet âgé: épidémiologie et prévention. *Presse Med*. 1999; 28(32): 1789-93.

82 DIRECTION DE LA RECHERCHE DES ETUDES DE L'EVALUATION ET DES STATISTIQUES. Les évènements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale. DREES, 2005.

83 FERCHICHI S, ANTOINE V. Le bon usage des médicaments chez la personne âgée. *Rev Med Interne*. 2004; 25(8): 582-90.

84 TERRELL K M, HEARD K, MILLER D K. Prescribing to older ED patients. *Am J Emerg Med*. 2006; 24(4): 468-78.

85 DOUCET J, MANCHON JL. Iatrogénie médicamenteuse. In: Doucet J, Massol J, Lejonec JL, Mottier D, Quesneau P. *Thérapeutique de la personne âgée*. Ed Maloine, 1998: 46-64.

86 GOLDEN A G, PRESTON R A, BARNETT S D, LLORENTE M, HAMDAN K, SILVERMAN M A. Inappropriate medication prescribing in homebound older adults. *J Am Geriatr Soc*. 1999; 47(8): 948-53.

87 STEINMAN M A, LANDEFELD C S, ROSENTHAL G E, BERTHENTHAL D, SEN S, KABOLI P J. Polypharmacy and prescribing quality in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54(10): 1516-23.

88 BEERS M H, OUSLANDER J G, ROLLINGHER I, REUBEN D B, BROOKS J, BECK J C. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991; 151(9): 1825-32.[Abstract]

89 BEERS M H. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med*. 1997; 157(14): 1531-6. [Abstract]

- 90 FICK D M, COOPER J W, WADE W E, WALLER J L, MACLEAN J R, BEERS M H. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med.* 2003; 163(22): 2716-24.
- 91 KRAG A, TEGLBJERG L S, MALCHOW-MOLLER A, HALLAS J, BYTZER P. Prescribing of acid suppressive therapy: interactions between hospital and primary care. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23(12): 1713-8.
- 92 SMALLEY W, STEIN C M, ARBOGAST P G, EISEN G, RAY W A, GRIFFIN M. Underutilization of gastroprotective measures in patients receiving nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(8): 2195-200.
- 93 STURKENBOOM M C, BURKE T A, DIELEMAN J P, TANGELDER M J, LEE F, GOLDSTEIN J L. Underutilization of preventive strategies in patients receiving NSAIDs. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42 Suppl 3 iii23-31.
- 94 HARTNELL N R, FLANAGAN P S, MACKINNON N J, BAKOWSKY V S. Use of gastrointestinal preventive therapy among elderly persons receiving antiarthritic agents in Nova Scotia, Canada. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2004; 2(3): 171-80.
- 95 DIRECTION DE LA RECHERCHE DES ETUDES DE L'EVALUATION ET DES STATISTIQUES. Les ventes de médicaments remboursables en 2005. DREES, Juillet 2006.
- 96 L'ASSURANCE MALADIE EN LIGNE. Médicaments remboursables: analyse des principales évolutions de l'année 2005. Assurance Maladie, 2006:[http://www.ameli.fr/espace-presse/communiqués-et-dossiers-de-presse/communiqués-presse.php?page=5&tri=date&select\\_emetteur=1&filtre\\_annee=5656](http://www.ameli.fr/espace-presse/communiqués-et-dossiers-de-presse/communiqués-presse.php?page=5&tri=date&select_emetteur=1&filtre_annee=5656). Consulté en mars 2007.

## ANNEXE 1 : Fiche de recueil des données

N°: \_\_ / \_\_ / \_\_ (ne pas remplir au moment du recueil)

Date de recueil : 28 /04/2005

ENQUÊTEUR (nom, prénom) : .....

Identification du patient :

Coller l'étiquette d'identification du patient

(Ou préciser : Nom : ..... Prénom : .....,

N° entrée : 0 5 0 0 \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_ )

✂

### PATIENT, renseignements généraux :

N°: \_\_ / \_\_ / \_\_ (ne pas remplir au moment du recueil)

Dossier médical non disponible

Service : .....

Chef de service : ..... Code UF : \_\_\_\_\_

Adresse : .....

Date de naissance : \_\_ / \_\_ / 19\_\_ Poids : \_\_ kg Taille : \_ m \_\_

Sexe :  M  F

Tabac actif :  oui  non

Alcool actif :  oui  non

Grossesse :  oui  non

Allaitement :  oui  non

Entrée C.H.U. : \_\_ / \_\_ / 2005 (JJ / MM / AAAA)

Décès :  oui  non

Motif d'hospitalisation: .....

La personne accepte d'être rappelée :  Oui N° tel. : \_\_ / \_\_ / \_\_ / \_\_ / \_\_

Non

## ANTECEDENTS ET FACTEURS DE RISQUE :

ANTECEDENTS PHYSIOPATHOLOGIQUES:		
Maladie ulcéreuse authentifiée par fibroscopie		<input type="checkbox"/>
Complications d'ulcères :		<input type="checkbox"/>
Hémorragie : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
Perforation : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
Troubles digestifs sous AINS		<input type="checkbox"/>
Helicobacter Pylori :		<input type="checkbox"/>
Diagnostiqué par :		
<input type="checkbox"/> sérologie		
<input type="checkbox"/> histologie		
<input type="checkbox"/> test respiratoire		
Date du diagnostic : __ / __ / __		
Contrôle après traitement: <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		
Eradication : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non		
Hypertension artérielle		<input type="checkbox"/>
Athérosclérose sévère (insuffisance coronarienne, pathologie cérébrovasculaire ischémique, artérite des membres inférieurs)		<input type="checkbox"/>
Pathologie respiratoire chronique (BPCO, Asthme.....)		<input type="checkbox"/>
Pathologie neuro-psychiatrique		<input type="checkbox"/>
Insuffisance cardiaque		<input type="checkbox"/>
Diabète		<input type="checkbox"/>
Cancer évolutif		<input type="checkbox"/>
Maladie inflammatoire (PR,...)		<input type="checkbox"/>
Insuffisance rénale		<input type="checkbox"/>
Créatininémie : .....µmol/L   Clairance Créatinine : ..... ml/mn		
Cirrhose		<input type="checkbox"/>
Infection sévère		<input type="checkbox"/>
Obésité		<input type="checkbox"/>
Dénutrition		<input type="checkbox"/>
Autres : .....		<input type="checkbox"/>
ANTECEDENTS MEDICAMENTEUX :		
Traitement dans le mois:		
AINS	Nom Méd. : .....   Durée traitement : .....	<input type="checkbox"/>
	Dose : .....mg, Posologie : .....	
Coxibs	Nom Méd. : .....   Durée traitement : .....	<input type="checkbox"/>
	Dose : .....mg, Posologie : .....	
Anti-coagulants	Nom Méd. : .....   Durée traitement : .....	<input type="checkbox"/>
	Dose : .....mg, Posologie : .....	
Anti-agrégants	Nom Méd. : .....   Durée traitement : .....	<input type="checkbox"/>
	Dose : .....mg, Posologie : .....	
Anti GP2b3a (Réopro, Agrastat, Intégrilin)	Nom Méd. : .....   Durée traitement : .....	<input type="checkbox"/>
	Dose : .....mg, Posologie : .....	
Aspirine	Nom Méd. : .....   Durée traitement : .....	<input type="checkbox"/>
	Dose : .....mg, Posologie : .....	
Corticoïdes	Nom Méd. : .....   Durée traitement : .....	<input type="checkbox"/>
	Dose : .....mg, Posologie : .....	
ISRS	Nom Méd. : .....   Durée traitement : .....	<input type="checkbox"/>
	Dose : .....mg, Posologie : .....	
Automédication orale avec un des médicaments listés ci-dessus		<input type="checkbox"/>
Préciser, spécialité (nom, dosage) : .....		
Posologie : .....		

## PRESCRIPTION ANTI-ACIDES (uniquement si anti-acides prescrit)

Prescripteur (Nom): .....
Grade : <input type="checkbox"/> Senior <input type="checkbox"/> Junior (Internes)

Fibroskopie < 6 semaines	<input type="checkbox"/> Oui (joindre copie du résultat, Nom du prescripteur ou du lieu d'examen : .....) <input type="checkbox"/> Non
--------------------------	--

INDICATIONS :	
MALADIE ULCEREUSE :	
Ulcère gastrique évolutif	<input type="checkbox"/>
Ulcère duodéal évolutif	<input type="checkbox"/>
Ulcère hémorragique	<input type="checkbox"/>
Perforation	<input type="checkbox"/>
Syndrome de Zollinger-Ellison	<input type="checkbox"/>
Eradication d'Helicobacter pylori	<input type="checkbox"/>
REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN :	
RGO	<input type="checkbox"/>
Oesophagite	<input type="checkbox"/>
ASSOCIATION AUX ANTIINFLAMMATOIRES (AINS, Aspirine, coxib, corticoïde) :	
Traitement curatif des lésions gastroduodénales induites par les antiinflammatoires	<input type="checkbox"/> AINS <input type="checkbox"/> Aspirine <input type="checkbox"/> Coxib <input type="checkbox"/> Corticoïde
Traitement préventif des lésions gastroduodénales induites par les antiinflammatoires	<input type="checkbox"/> AINS <input type="checkbox"/> Aspirine <input type="checkbox"/> Coxib <input type="checkbox"/> Corticoïde
AUTRES :	
Association avec un anti-coagulant	<input type="checkbox"/> Préciser méd.: .....
Association avec un anti-agrégant	<input type="checkbox"/> Préciser méd.: .....
Association avec un AVK	<input type="checkbox"/> Préciser méd.: .....
Association avec une héparine	<input type="checkbox"/> Préciser méd.: .....
Troubles fonctionnels intestinaux non consécutif à la prise d'AINS	<input type="checkbox"/>
Pathologie ORL (enrouement, douleur pharyngée,...)	<input type="checkbox"/>
Douleurs thoraciques	<input type="checkbox"/>
Toux chronique	<input type="checkbox"/>
Asthme	<input type="checkbox"/>

Anti-acide utilisé :	Date d'instauration :	Instauration Avant hospit :	Instauration à l'hôpital	
CYTOTEC COMPRIME	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
EUPANTOL 20MG COMPRIME	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
EUPANTOL 40MG COMPRIME	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
INEXIUM 20MG COMPRIME	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
INEXIUM 40MG COMPRIME	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
INIPOMP 20MG COMPRIME	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
INIPOMP 40MG COMPRIME	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
LANZOR 15MG GELULE	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
LANZOR 30MG GELULE	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
MOPRAL 10MG GELULE	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
MOPRAL 20MG GELULE	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
MOPRAL 40MG INJECTABLE	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
NIZAXID 100MG/4ML injectable	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
OGAST 15MG GELULE	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
OGAST 30MG GELULE	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
PARIET 10MG COMPRIME	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
PARIET 20MG COMPRIME	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
PEPDINE 20MG COMPRIME	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
PEPDINE 20MG INJECTABLE	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
PEPDINE 40MG COMPRIME	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
RANIPILEX 150MG COMPRIME	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
RANIPILEX 150MG CPR EFF.	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
RANIPILEX 300MG CPR EFF.	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
RANIPILEX 50MG/2ML injectable	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
TAGAMET 200MG COMPRIME	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
TAGAMET 400MG COMPRIME	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
TAGAMET 800MG COMPRIME	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
ULCAR SACHET	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
ZOLTUM 10MG GELULE	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
ZOLTUM 20MG GELULE	/ /	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie
Autre, préciser: Spécialité: ..... Voie : <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> IV	--/--/--	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date fin : __/__/__ <input type="checkbox"/> Date indéfinie

## POSOLOGIES

<input type="checkbox"/> <b>Matin</b> Dose : ..... mg	<input type="checkbox"/> <b>Midi</b> Dose : ..... mg	<input type="checkbox"/> <b>Soir</b> Dose : ..... mg	<input type="checkbox"/> <b>Coucher</b> Dose : ..... mg
--	---	---	--

## MODALITES D'ADMINISTRATION

Difficultés pour avaler :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Le patient a-t-il une sonde gastrique :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Médicament administré tel quel :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
		Ouverture de la gélule :
		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Autres médicaments de la prescription (impression de l'ordonnance pour les services informatisés)

Spécialité et forme galénique :	Posologie :	Voie d'administration		
.....	.....	<input type="checkbox"/> PO	<input type="checkbox"/> IV	<input type="checkbox"/> Autre : .....
.....	.....	<input type="checkbox"/> PO	<input type="checkbox"/> IV	<input type="checkbox"/> Autre : .....
.....	.....	<input type="checkbox"/> PO	<input type="checkbox"/> IV	<input type="checkbox"/> Autre : .....
.....	.....	<input type="checkbox"/> PO	<input type="checkbox"/> IV	<input type="checkbox"/> Autre : .....
.....	.....	<input type="checkbox"/> PO	<input type="checkbox"/> IV	<input type="checkbox"/> Autre : .....
.....	.....	<input type="checkbox"/> PO	<input type="checkbox"/> IV	<input type="checkbox"/> Autre : .....
.....	.....	<input type="checkbox"/> PO	<input type="checkbox"/> IV	<input type="checkbox"/> Autre : .....
.....	.....	<input type="checkbox"/> PO	<input type="checkbox"/> IV	<input type="checkbox"/> Autre : .....
.....	.....	<input type="checkbox"/> PO	<input type="checkbox"/> IV	<input type="checkbox"/> Autre : .....
.....	.....	<input type="checkbox"/> PO	<input type="checkbox"/> IV	<input type="checkbox"/> Autre : .....

Remarques :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

## ANNEXE 2 : Critères de BEERS version 2002

*(FICK D M, COOPER J W, WADE W E, WALLER J L, MACLEAN J R, BEERS M H.  
Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults:  
results of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med. 2003; 163(22): 2716-24.)*

**Table 1. 2002 Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Independent of Diagnoses or Conditions**

Drug	Concern	Severity Rating (High or Low)
Propoxyphene (Darvon) and combination products (Darvon with ASA, Darvon-N, and Darvocet-N)	Offers few analgesic advantages over acetaminophen, yet has the adverse effects of other narcotic drugs.	Low
Indomethacin (Indocin and Indocin SR)	Of all available nonsteroidal anti-inflammatory drugs, this drug produces the most CNS adverse effects.	High
Pentazocine (Talwin)	Narcotic analgesic that causes more CNS adverse effects, including confusion and hallucinations, more commonly than other narcotic drugs. Additionally, it is a mixed agonist and antagonist.	High
Trimethobenzamide (Tigan)	One of the least effective antiemetic drugs, yet it can cause extrapyramidal adverse effects.	High
Muscle relaxants and antispasmodics: methocarbamol (Robaxin), carisoprodol (Soma), chlorzoxazone (Paraflex), metaxalone (Skelaxin), cyclobenzaprine (Flexeril), and oxybutynin (Ditropan). Do not consider the extended-release Ditropan XL.	Most muscle relaxants and antispasmodic drugs are poorly tolerated by elderly patients, since these cause anticholinergic adverse effects, sedation, and weakness. Additionally, their effectiveness at doses tolerated by elderly patients is questionable.	High
Flurazepam (Dalmane)	This benzodiazepine hypnotic has an extremely long half-life in elderly patients (often days), producing prolonged sedation and increasing the incidence of falls and fracture. Medium- or short-acting benzodiazepines are preferable.	High
Amitriptyline (Elavil), chlordiazepoxide-amitriptyline (Limbitrol), and perphenazine-amitriptyline (Triavil)	Because of its strong anticholinergic and sedation properties, amitriptyline is rarely the antidepressant of choice for elderly patients.	High
Doxepin (Sinequan)	Because of its strong anticholinergic and sedating properties, doxepin is rarely the antidepressant of choice for elderly patients.	High
Meprobamate (Miltown and Equanil)	This is a highly addictive and sedating anxiolytic. Those using meprobamate for prolonged periods may become addicted and may need to be withdrawn slowly.	High
Doses of short-acting benzodiazepines: doses greater than lorazepam (Ativan), 3 mg; oxazepam (Serax), 60 mg; alprazolam (Xanax), 2 mg; temazepam (Restoril), 15 mg; and triazolam (Halcion), 0.25 mg	Because of increased sensitivity to benzodiazepines in elderly patients, smaller doses may be effective as well as safer. Total daily doses should rarely exceed the suggested maximums.	High
Long-acting benzodiazepines: chlordiazepoxide (Librium), chlordiazepoxide-amitriptyline (Limbitrol) clidinium-chlordiazepoxide (Librax), diazepam (Valium), quazepam (Doral), halazepam (Paxipam), and chlorazepate (Tranxene)	These drugs have a long half-life in elderly patients (often several days), producing prolonged sedation and increasing the risk of falls and fractures. Short- and intermediate-acting benzodiazepines are preferred if a benzodiazepine is required.	High
Disopyramide (Norpace and Norpace CR)	Of all antiarrhythmic drugs, this is the most potent negative inotrope and therefore may induce heart failure in elderly patients. It is also strongly anticholinergic. Other antiarrhythmic drugs should be used.	High
Digoxin (Lanoxin) (should not exceed >0.125 mg/d except when treating atrial arrhythmias)	Decreased renal clearance may lead to increased risk of toxic effects.	Low
Short-acting dipyridamole (Persantine). Do not consider the long-acting dipyridamole (which has better properties than the short-acting in older adults) except with patients with artificial heart valves	May cause orthostatic hypotension.	Low
Methyldopa (Aldomet) and methyl/dopa-hydrochlorothiazide (Aldoril)	May cause bradycardia and exacerbate depression in elderly patients.	High
Reserpine at doses >0.25 mg	May induce depression, impotence, sedation, and orthostatic hypotension.	Low
Chlorpropamide (Diabinese)	It has a prolonged half-life in elderly patients and could cause prolonged hypoglycemia. Additionally, it is the only oral hypoglycemic agent that causes SIADH.	High
Gastrointestinal antispasmodic drugs: dicyclomine (Bentyl), hyoscyamine (Levsin and Levsinex), propantheline (Pro-Banthine), belladonna alkaloids (Donnatal and others), and clidinium-chlordiazepoxide (Librax)	GI antispasmodic drugs are highly anticholinergic and have uncertain effectiveness. These drugs should be avoided (especially for long-term use).	High
Anticholinergics and antihistamines: chlorpheniramine (Chlor-Trimeton), diphenhydramine (Benadryl), hydroxyzine (Vistaril and Atarax), cyproheptadine (Periacin), promethazine (Phenergan), tripeleminamine, dexchlorpheniramine (Polaramine)	All nonprescription and many prescription antihistamines may have potent anticholinergic properties. Nonanticholinergic antihistamines are preferred in elderly patients when treating allergic reactions.	High
Diphenhydramine (Benadryl)	May cause confusion and sedation. Should not be used as a hypnotic, and when used to treat emergency allergic reactions, it should be used in the smallest possible dose.	High
Ergot mesyloids (Hydergine) and cyclandelate (Cyclospasmol)	Have not been shown to be effective in the doses studied.	Low
Ferrous sulfate >325 mg/d	Doses >325 mg/d do not dramatically increase the amount absorbed but greatly increase the incidence of constipation.	Low
All barbiturates (except phenobarbital) except when used to control seizures	Are highly addictive and cause more adverse effects than most sedative or hypnotic drugs in elderly patients.	High

**Table 1. 2002 Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Independent of Diagnoses or Conditions (cont)**

<b>Drug</b>	<b>Concern</b>	<b>Severity Rating (High or Low)</b>
Meperidine (Demerol)	Not an effective oral analgesic in doses commonly used. May cause confusion and has many disadvantages to other narcotic drugs.	High
Ticlopidine (Ticlid)	Has been shown to be no better than aspirin in preventing clotting and may be considerably more toxic. Safer, more effective alternatives exist.	High
Ketorolac (Toradol)	Immediate and long-term use should be avoided in older persons, since a significant number have asymptomatic GI pathologic conditions.	High
Amphetamines and anorexic agents	These drugs have potential for causing dependence, hypertension, angina, and myocardial infarction.	High
Long-term use of full-dosage, longer half-life, non-COX-selective NSAIDs: naproxen (Naprosyn, Avaprox, and Aleve), oxaprozin (Daypro), and piroxicam (Feldene)	Have the potential to produce GI bleeding, renal failure, high blood pressure, and heart failure.	High
Daily fluoxetine (Prozac)	Long half-life of drug and risk of producing excessive CNS stimulation, sleep disturbances, and increasing agitation. Safer alternatives exist.	High
Long-term use of stimulant laxatives: bisacodyl (Dulcolax), cascara sagrada, and Neoloid except in the presence of opiate analgesic use	May exacerbate bowel dysfunction.	High
Amiodarone (Cardarone)	Associated with QT interval problems and risk of provoking torsades de pointes. Lack of efficacy in older adults.	High
Orphenadrine (Norflex)	Causes more sedation and anticholinergic adverse effects than safer alternatives.	High
Guanethidine (Ismelin)	May cause orthostatic hypotension. Safer alternatives exist.	High
Guanadrel (Hylorel)	May cause orthostatic hypotension.	High
Cyclandelate (Cyclospasmol)	Lack of efficacy.	Low
Isoxsuprine (Vasodilan)	Lack of efficacy.	Low
Nitrofurantoin (Macrochantin)	Potential for renal impairment. Safer alternatives available.	High
Doxazosin (Cardura)	Potential for hypotension, dry mouth, and urinary problems.	Low
Methyltestosterone (Android, Virilon, and Testrad)	Potential for prostatic hypertrophy and cardiac problems.	High
Thioridazine (Mellaril)	Greater potential for CNS and extrapyramidal adverse effects.	High
Mesoridazine (Serentil)	CNS and extrapyramidal adverse effects.	High
Short acting nifedipine (Procardia and Adalat)	Potential for hypotension and constipation.	High
Clonidine (Catapres)	Potential for orthostatic hypotension and CNS adverse effects.	Low
Mineral oil	Potential for aspiration and adverse effects. Safer alternatives available.	High
Cimetidine (Tagamet)	CNS adverse effects including confusion.	Low
Ethacrynic acid (Edecrin)	Potential for hypertension and fluid imbalances. Safer alternatives available.	Low
Desiccated thyroid	Concerns about cardiac effects. Safer alternatives available.	High
Amphetamines (excluding methylphenidate hydrochloride and anorexics)	CNS stimulant adverse effects.	High
Estrogens only (oral)	Evidence of the carcinogenic (breast and endometrial cancer) potential of these agents and lack of cardioprotective effect in older women.	Low

Abbreviations: CNS, central nervous system; COX, cyclooxygenase; GI, gastrointestinal; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

**Table 2. 2002 Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Considering Diagnoses or Conditions**

Disease or Condition	Drug	Concern	Severity Rating (High or Low)
Heart failure	Disopyramide (Norpace), and high sodium content drugs (sodium and sodium salts [alginate bicarbonate, biphosphate, citrate, phosphate, salicylate, and sulfate])	Negative inotropic effect. Potential to promote fluid retention and exacerbation of heart failure.	High
Hypertension	Phenylpropanolamine hydrochloride (removed from the market in 2001), pseudoephedrine; diet pills, and amphetamines	May produce elevation of blood pressure secondary to sympathomimetic activity.	High
Gastric or duodenal ulcers	NSAIDs and aspirin (>325 mg) (coxibs excluded)	May exacerbate existing ulcers or produce new/additional ulcers.	High
Seizures or epilepsy	Clozapine (Clozaril), chlorpromazine (Thorazine), thioridazine (Mellaril), and thiothixene (Navane)	May lower seizure thresholds.	High
Blood clotting disorders or receiving anticoagulant therapy	Aspirin, NSAIDs, dipyridamole (Persantin), ticlopidine (Ticlid), and clopidogrel (Plavix)	May prolong clotting time and elevate INR values or inhibit platelet aggregation, resulting in an increased potential for bleeding.	High
Bladder outflow obstruction	Anticholinergics and antihistamines, gastrointestinal antispasmodics, muscle relaxants, oxybutynin (Ditropan), flavoxate (Urispas), anticholinergics, antidepressants, decongestants, and tolterodine (Detrol)	May decrease urinary flow, leading to urinary retention.	High
Stress incontinence	$\alpha$ -Blockers (Doxazosin, Prazosin, and Terazosin), anticholinergics, tricyclic antidepressants (imipramine hydrochloride, doxepin hydrochloride, and amitriptyline hydrochloride), and long-acting benzodiazepines	May produce polyuria and worsening of incontinence.	High
Arrhythmias	Tricyclic antidepressants (imipramine hydrochloride, doxepin hydrochloride, and amitriptyline hydrochloride)	Concern due to proarrhythmic effects and ability to produce QT interval changes.	High
Insomnia	Decongestants, theophylline (Theodur), methylphenidate (Ritalin), MAOIs, and amphetamines	Concern due to CNS stimulant effects.	High
Parkinson disease	Metoclopramide (Reglan), conventional antipsychotics, and tacrine (Cognex)	Concern due to their antidopaminergic/cholinergic effects.	High
Cognitive impairment	Barbiturates, anticholinergics, antispasmodics, and muscle relaxants. CNS stimulants: dextroAmphetamine (Adderall), methylphenidate (Ritalin), methamphetamine (Desoxyn), and pemolin	Concern due to CNS-altering effects.	High
Depression	Long-term benzodiazepine use. Sympatholytic agents: methyl dopa (Aldomet), reserpine, and guanethidine (Ismelin)	May produce or exacerbate depression.	High
Anorexia and malnutrition	CNS stimulants: DextroAmphetamine (Adderall), methylphenidate (Ritalin), methamphetamine (Desoxyn), pemolin, and fluoxetine (Prozac)	Concern due to appetite-suppressing effects.	High
Syncope or falls	Short- to intermediate-acting benzodiazepine and tricyclic antidepressants (imipramine hydrochloride, doxepin hydrochloride, and amitriptyline hydrochloride)	May produce ataxia, impaired psychomotor function, syncope, and additional falls.	High
SIADH/hyponatremia	SSRIs: fluoxetine (Prozac), citalopram (Celexa), fluvoxamine (Luvox), paroxetine (Paxil), and sertraline (Zoloft)	May exacerbate or cause SIADH.	Low
Seizure disorder	Bupropion (Wellbutrin)	May lower seizure threshold.	High
Obesity	Olanzapine (Zyprexa)	May stimulate appetite and increase weight gain.	Low
COPD	Long-acting benzodiazepines: chlordiazepoxide (Librium), chlordiazepoxide-amitriptyline (Limbitrol), clidinium-chlordiazepoxide (Librax), diazepam (Valium), quazepam (Doral), halazepam (Paxipam), and chlorazepate (Tranxene). $\beta$ -blockers: propranolol	CNS adverse effects. May induce respiratory depression. May exacerbate or cause respiratory depression.	High
Chronic constipation	Calcium channel blockers, anticholinergics, and tricyclic antidepressant (imipramine hydrochloride, doxepin hydrochloride, and amitriptyline hydrochloride)	May exacerbate constipation.	Low

Abbreviations: CNS, central nervous systems; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; INR, international normalized ratio; MAOIs, monoamine oxidase inhibitors; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.

**Table 3. Summary of Changes From 1997 Beers Criteria to New 2002 Criteria**

<b>Medicines Modified Since 1997 Beers Criteria</b>	
1. Reserpine (Serpasil and Hydropres)*	3. Iron supplements >325 mg†
2. Extended-release oxybutynin (Ditropan XL)‡	4. Short-acting dipyridamole (Persantine)‡
<b>Medicines Dropped Since 1997 Beers Criteria</b>	
Independent of Diagnoses	
1. Phenylbutazone (Butazolidin)	6. Metoclopramide (Reglan) with seizures or epilepsy
Considering Diagnoses	
2. Recently started corticosteroid therapy with diabetes	7. Narcotics with bladder outflow obstruction and narcotics with constipation
3. $\beta$ -Blockers with diabetes, COPD or asthma, peripheral vascular disease, and syncope or falls	8. Desipramine (Norpramin) with insomnia
4. Sedative hypnotics with COPD	9. All SSRIs with insomnia
5. Potassium supplements with gastric or duodenal ulcers	10. $\beta$ -Agonists with insomnia
	11. Bethanechol chloride with bladder outflow obstruction
<b>Medicines Added Since 1997 Beers Criteria</b>	
Independent of Diagnoses	
1. Ketorolac tromethamine (Toradol)	15. Desiccated thyroid
2. Orphenadrine (Norflex)	16. Ferrous sulfate >325 mg
3. Guanethidine (Ismelin)	17. Amphetamines (excluding methylphenidate and anorexics)
4. Guanadrel (Hyloral)	18. Thioridazine (Mellaril)
5. Cyclandelate (Cyclospasmol)	19. Short-acting nifedipine (Procardia and Adalat)
6. Isoxsuprine (Vasodilan)	20. Daily fluoxetine (Prozac)
7. Nitrofurantoin (Macrodrantin)	21. Stimulant laxatives may exacerbate bowel dysfunction (except in presence of chronic pain requiring opiate analgesics)
8. Doxazosin (Cardura)	22. Amiodarone (Cordarone)
9. Methyltestosterone (Android, Virilon, and Testrad)	23. Non-COX-selective NSAIDs (naproxen [Naprosyn], oxaprozin, and piroxicam)
10. Mesoridazine (Serentil)	24. Reserpine doses >0.25 mg/d
11. Clonidine (Catapres)	25. Estrogens in older women
12. Mineral oil	
13. Cimetidine (Tagamet)	
14. Ethacrynic acid (Edecrin)	
Considering Diagnoses	
26. Long-acting benzodiazepines: chlordiazepoxide (Librium), chlordiazepoxide-amitriptyline (Limbital), clidinium-chlordiazepoxide (Librax), diazepam (Valium), quazepam (Doral), halazepam (Paxipam), and chlorazepate (Tranxene) with COPD, stress incontinence, depression, and falls	33. Decongestants with bladder outflow obstruction
27. Propranolol with COPD/asthma	34. Calcium channel blockers with constipation
28. Anticholinergics with stress incontinence	35. Phenylpropanolamine with hypertension
29. Tricyclic antidepressants (imipramine hydrochloride, doxepine hydrochloride, and amitriptyline hydrochloride) with syncope or falls and stress incontinence	36. Bupropion (Wellbutrin) with seizure disorder
30. Short to intermediate and long-acting benzodiazepines with syncope or falls	37. Olanzapine (Zyprexa) with obesity
31. Clopidogrel (Plavix) with blood-clotting disorders receiving anticoagulant therapy	38. Metoclopramide (Reglan) with Parkinson disease
32. Tolterodine (Detrol) with bladder outflow obstruction	39. Conventional antipsychotics with Parkinson disease
	40. Tacrine (Cognex) with Parkinson disease
	41. Barbiturates with cognitive impairment
	42. Antispasmodics with cognitive impairment
	43. Muscle relaxants with cognitive impairment
	44. CNS stimulants with anorexia, malnutrition, and cognitive impairment

Abbreviations: CNS, central nervous system; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; COX, cyclooxygenase; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.

\*Reserpine in doses >0.25 mg was added to the list.

†Ditropan was modified to refer to the immediate-release formulation only and not Ditropan XL and iron supplements was modified to include only ferrous sulfate.

‡Do not consider the long-acting dipyridamole, which has better properties than the short-acting dipyridamole in older adults (except with patients with artificial heart valves).

## SERMENT DES APOTHICAIRES





# Serment des Apothicaïres



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

HUSTACHE-FOSTER Claire

## **ANALYSE DES PRESCRIPTIONS D'INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS CHEZ LES PERSONNES AGEES EN MILIEU HOSPITALIER**

### **RESUME :**

**INTRODUCTION :** Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), puissants anti-sécrétoires gastriques, sont largement prescrits dans la population générale et chez les personnes âgées (> 65 ans). Peu de données sont disponibles sur leur prescription hospitalière chez les patients âgés.

**OBJECTIFS :** Décrire les motifs de prescription des IPP puis identifier les facteurs associés à la prescription chez les personnes âgées en milieu hospitalier.

**METHODE :** Une enquête transversale de type un jour donné, incluant tous les patients de plus de 65 ans, a été réalisée dans 24 services d'un centre hospitalo-universitaire. Les facteurs associés à la prescription ont été déterminés grâce à une analyse multivariée.

**RESULTATS :** Sur 436 patients inclus, 154 (35,3%) étaient traités par IPP. Le motif de prescription le plus cité par le prescripteur était l'association à un traitement anti-coagulant ou anti-agrégant (68%). Les facteurs associés à la prescription étaient l'antécédent d'ulcère gastro-duodénal (ORa=6,66 ; IC95% [1,78-24,98]) ou d'insuffisance cardiaque chronique (ORa=1,73 ; IC95% [1,03-2,91]), un traitement antérieur par héparine de bas poids moléculaire (ORa=2,96 ; IC95% [1,43-6,13]), par héparine non fractionnée (ORa=3,03 ; IC95% [1,56-5,90]), par corticoïdes (ORa=2,93 ; IC95% [1,26-6,80]) ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens (ORa=2,78 ; IC95% [1,09-7,09]).

**CONCLUSION :** Les IPP étaient prescrits chez plus d'un tiers des personnes âgées en milieu hospitalier. Les résultats de l'analyse multivariée serviront de base à l'élaboration de recommandations locales basées sur les pratiques afin d'optimiser la prescription d'IPP.

**MOTS CLEFS :** inhibiteurs pompe à protons, personnes âgées, prescription, hôpital

### **JURY :**

M. J. CALOP, Professeur  
M. P. BEDOUCH, Docteur en Pharmacie  
M. B. ALLENET, Docteur en Pharmacie  
Mme M. LARGER, Maître de Conférences  
M. X. ROBLIN, Docteur en Médecine  
M. G. GAVAZZI, Maître de Conférences

**DATE DE SOUTENANCE :** 23 avril 2007

*[Données à caractère personnel]*