

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTÉ DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2020

N° 36

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Elodie NOWBAHARI

Née le 31 juillet 1993 à Chambray-lès-Tours

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 SEPTEMBRE 2020

**RÉÉVALUATION DES PRESCRIPTIONS INAPPROPRIÉES
D'INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS
CHEZ LES SUJETS ÂGÉS HOSPITALISÉS**

JURY

Présidente : Madame le Professeur Marie-Claude VIAUD-MASSUARD,
enseignant-chercheur, Faculté de Pharmacie, Tours

Membres : Mme FOUCAULT-FRUCHARD Laura, Pharmacien assistant
hospitalo-universitaire, CHRU Bretonneau, Tours

M. MAILLOT François, Praticien hospitalier, chef de service de médecine interne,
CHRU Bretonneau, Tours

Mme HAIRAULT Valérie, Pharmacien titulaire, Montlouis-sur-Loire



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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

Date : Le 15 septembre 2020

L'étudiant

Madame Elodie Nowbahari

Le Doyen de la Faculté

Mme Véronique Maupoil

ANNEE : 2019 - 2020

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

17 PROFESSEURS

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAudeau	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

2 PROFESSEURS EMERITES

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

38 MAITRES DE CONFERENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
UDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON	Sylvie	INSERM
---------------	---------------	--------

2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
------------------------	--------------	---------

3 AHU

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

4 ATER

BILLET	Kevin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DRIOUCH	Abderrazzak	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LAKHRIF	Zineb	FORMATIONS BIO3 INSTITUTE
VERGES	Valentin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

Remerciements

À Madame le Professeur Marie-Claude Viaud-Massuard,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Madame le Docteur Laura Foucault-Fruchard,

Merci de m'avoir proposé ce travail de recherche, et d'avoir dirigé ce travail. Je te remercie également pour ta disponibilité, le partage de connaissances et d'expérience tout au long de mon stage hospitalier, qui a été particulièrement formateur.

À Monsieur le Professeur François Maillot,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Mon stage dans le service de médecine interne fut très enrichissant pour ma pratique de pharmacien. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Adrien Bigot et à Monsieur le Professeur Daniel Antier,

Merci pour votre collaboration sur la publication de ce travail de recherche.

À Valérie Hairault et Xavier Blaquart,

Merci de m'avoir appris à tant aimer l'officine. Votre partage enthousiaste de connaissances, votre immense gentillesse et votre confiance m'ont été si précieux afin de devenir le pharmacien que je suis désormais. Merci d'avoir fait de votre pharmacie un lieu d'apprentissage professionnel mais aussi une grande famille.

À l'équipe de la Pharmacie des Coteaux,

Marie, Anaïs, Déborah et Alexis, merci de rendre plaisant le travail à vos côtés. Vous êtes aujourd'hui bien plus que des collègues.

À mes amis de faculté,

Et plus particulièrement José, Blandine, Maxime, Jordan, Ofélia, Charly, Olivier, Justine, Ibrahim, Clémence et Anaïs, merci d'avoir rendu si belles ces années d'études.

À Lucile et Maïlys,

Merci pour votre amitié précieuse.

À Mathilde,

Mon ancienne collègue, merci pour ton amitié.

À Pierre-Antoine,

Sur qui je pourrai toujours compter, merci de ton amitié au quotidien.

À Marie-Anne,

Pour ces longues conversations outre-Manche qui me sont si chères.

À Lucie et Raphaëlle,

Pour votre amitié depuis des années et nos jolis voyages. Notre trio m'est précieux.

À Coline,

Ma grande sœur avec qui je partage tout, merci.

À mes parents,

Un petit mot pour un immense merci.

Table des matières

I.	Introduction.....	11
II.	Généralités à propos des IPP	14
A.	Mécanisme d'action	14
B.	Bon usage des IPP	15
C.	Posologies des IPP	16
D.	Effets indésirables	17
1)	Complications infectieuses.....	17
2)	Risque osseux	19
3)	Malabsorption et complications métaboliques	20
4)	Complications rénales	23
5)	Complications néoplasiques	23
6)	Effet rebond acide	25
E.	Interactions médicamenteuses	27
1)	Modifications de l'absorption	27
2)	Modifications du métabolisme	30
3)	Modification de l'élimination.....	33
F.	Objectif de cette étude	33
III.	Matériel et méthodes.....	34

IV. Résultats.....	37
A. Consommation des IPP dans le service de médecine interne.....	37
B. Caractéristiques démographiques des patients inclus dans l'étude	38
C. Prescription des IPP en ville	38
D. Impact du programme de sensibilisation sur la réévaluation spontanée des prescriptions d'IPP	40
E. Impact du programme de sensibilisation au bon usage des IPP sur le taux d'acceptation des interventions pharmaceutiques.....	41
F. IPP et effets indésirables	43
G. Interactions médicamenteuses	43
H. Réévaluation de la prescription à la sortie	43
V. Discussion.....	45
A. Principaux résultats	45
B. Limites de l'étude	49
C. Perspectives	50
VI. Conclusion	51

Table des tableaux

Tableau 1 – Équivalences de doses entre les différents IPP et spécialités disponibles	16
Tableau 2 - Consommation des IPP dans les services de médecine interne 1 et 2	37
Tableau 3 - Caractéristiques démographiques des patients inclus dans l'étude.....	38
Tableau 4 - Caractéristiques des prescriptions de ville des IPP pour les patients du groupe contrôle et les patients du groupe « programme de sensibilisation »	39
Tableau 5 - Réévaluation spontanée des prescriptions d'IPP de ville non conformes au cours de l'hospitalisation par les prescripteurs hospitaliers.....	40
Tableau 6 - Réévaluation des prescriptions d'IPP de ville non conformes au cours de l'hospitalisation après intervention pharmaceutique	41

Table des figures

Figure 1 - Processus de réévaluation des prescriptions des IPP.....	35
Figure 2 - Synthèse des réévaluations des prescriptions non conformes d'IPP durant l'hospitalisation avant et après la mise en œuvre d'un programme de sensibilisation au bon usage des IPP	42
Figure 3 - Réévaluation des prescriptions non conformes d'IPP à la sortie d'hospitalisation.....	44

Liste des abréviations

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : autorisation de mise sur le marché

CHRU : centre hospitalier régional universitaire

HAS : Haute Autorité de Santé

IP : intervention pharmaceutique

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

NIA : néphrite interstitielle aiguë

OR : *odds ratio*

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RGO : reflux gastro-œsophagien

I. Introduction

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont fait leur apparition sur le marché français en 1987. Au cours de ces 20 dernières années, ils ont largement supplanté en termes de consommation et de prescription les antihistaminiques H₂ en tant qu'antisécrétoires gastriques. Cela s'explique par leur efficacité et leur facilité d'utilisation. Aussi, en 2013, on retrouvait 3 IPP parmi les 30 médicaments les plus vendus en France (1), et en 2017, 78 millions de boîtes d'IPP étaient vendues dans les pharmacies d'officine françaises (2). L'absence de contre-indication et d'adaptation de la posologie à la fonction rénale ou hépatique rend leur utilisation aisée (3). De plus, le phénomène de tolérance observé avec les antihistaminiques H₂ n'apparaît pas lors de l'utilisation d'IPP (4). Ainsi, les IPP représentent le traitement de choix des troubles de l'acidité gastrique.

Ces éléments semblent expliquer pourquoi les IPP sont très prescrits, et même actuellement surutilisés (5). En effet, d'après une étude réalisée par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), près d'un quart de la population française a utilisé au moins un IPP délivré sur prescription médicale en 2015 (6). Pourtant, malgré leur excellent profil de sécurité, ils peuvent être responsables de nombreux effets indésirables lors d'une utilisation au long terme, notamment chez les sujets polymédiqués et les sujets âgés. Parmi les effets indésirables les plus fréquemment décrits, on retrouve un risque augmenté d'infection à *Clostridium difficile* lié à l'hypochlorhydrie chez les sujets traités par IPP (7). Les sujets traités par IPP sont également plus à risque d'ostéoporose, notamment les femmes ménopausées, ou de fracture de la hanche (8)(9). De même, le risque de pneumonie est plus élevé (10). Les IPP peuvent en outre provoquer des insuffisances rénales aiguës (11). Des troubles métaboliques tels que l'hyponatrémie ou l'hypomagnésémie ont aussi été décrits (12)(13).

De plus, les traitements par IPP peuvent être à l'origine d'interactions médicamenteuses. Par exemple, le risque d'évènement indésirable cardiovasculaire est augmenté chez les sujets traités de façon concomitante par IPP et clopidogrel (14). Les IPP peuvent aussi augmenter les concentrations sériques des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, nécessitant ainsi des adaptations posologiques (15). De surcroît, l'utilisation concomitante d'IPP et de méthotrexate, notamment à doses élevées, est à risque de toxicité puisqu'elle diminue l'élimination du méthotrexate (16).

La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié en 2009 une fiche de bon usage des IPP, rappelant ainsi les indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Les 3 indications principales sont : le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO, la prévention et le traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque, ainsi que l'éradication d'*Helicobacter pylori* et le traitement des ulcères gastroduodénaux (17).

Malgré la publication de recommandations, on observe la prescription et l'utilisation d'IPP en dehors des indications des AMM, à des doses plus élevées que celles recommandées, pendant des durées plus longues que celles recommandées, ou encore sans indication identifiée (18).

Les sujets âgés présentent des risques plus élevés de iatrogénie que les populations plus jeunes. La polymédication, définie comme l'emploi au long cours de cinq médicaments ou plus chez un même patient, concerne particulièrement les sujets âgés chez qui le taux d'utilisation inappropriée d'IPP est estimé à 50 % (19–23). Par conséquent, des recommandations de déprescription d'IPP ont été publiées, préconisant des diminutions progressives de doses, l'arrêt, qui peut être suivi si besoin d'utilisation à la demande (24).

Ainsi, de nombreux patients âgés hospitalisés sont polymédiqués et traités par un IPP. L'hospitalisation peut alors être l'occasion pour les médecins et pharmaciens hospitaliers de réévaluer leur traitement par IPP, notamment en cas de motif d'hospitalisation évocateur d'un effet iatrogène lié aux IPP.

Le but de notre étude est d'évaluer la réévaluation des prescriptions d'IPP non conformes aux recommandations, chez les patients âgés de 65 ans et plus, hospitalisés au sein du service de médecine interne, avant et après la mise en place d'un programme de sensibilisation au bon usage des IPP.

Ce travail de recherche a été soumis au groupe d'éthique d'aide à la recherche clinique du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours et a obtenu un avis favorable (projet de recherche n°2018 015).

Les premiers résultats de l'étude ont fait l'objet d'une présentation orale à l'Agence Régionale de Santé à Orléans en mars 2017 (« État des lieux sur le bon usage des IPP chez les sujets âgés de plus de 65 ans hospitalisés en médecine interne au CHRU de Tours ») puis d'une communication affichée au congrès Hopipharm en mai 2017, intitulée « État des lieux sur le bon usage des IPP chez les sujets âgés et impact de l'optimisation de la prise en charge médicamenteuse par les pharmaciens ».

Par ailleurs, ce travail de thèse a fait l'objet d'une publication en février 2020 dans la revue Annales Pharmaceutiques Françaises, intitulé « Reassessment of inappropriate prescriptions of proton pump inhibitors in elderly in-patients : It's time to take action » (Nowbahari E, et al) (25) (annexe 1).

II. Généralités à propos des IPP

A. Mécanisme d'action

Les IPP bloquent le transport gastrique du proton H^+ par l'enzyme H^+/K^+ -ATPase. Cette pompe libère les ions H^+ du milieu intracellulaire vers la lumière gastrique en échange d'ions K^+ . Elle est formée de 2 sous-unités a et b associées sous forme dimérique ab ou tétramérique (ab)². Le transport d'ions est assuré par la sous-unité a. Cet échange d'ions étant électriquement neutre, il est couplé à un transport de Cl^- via un autre canal, produisant ainsi de l'acide chlorhydrique. Les IPP administrés par voie orale sont des prodrogues inactives gastro-résistantes (bases faibles) absorbées au niveau de l'intestin grêle. Elles parviennent sous forme non ionisée aux cellules pariétales gastriques via la circulation sanguine. Leur cible pharmacologique est située sur la face luminale du canalicule sécrétoire des cellules pariétales. Elles sont converties en molécules actives (forme sulfénamide) dans ce canalicule lorsque le pH est proche de 2. La forme sulfénamide établit une liaison covalente irréversible avec le groupement thiol SH de la cystéine de la sous-unité a.

Cette fixation irréversible implique une inactivation de la pompe jusqu'au renouvellement de la sous-unité a, inhibant ainsi la sécrétion d'acide chlorhydrique gastrique. La demi-vie de renouvellement de cette sous-unité, de l'ordre de 18 à 24 heures, permet une prise quotidienne unique dans la majorité des cas.

Les IPP n'ont que peu d'action *in vivo* sur les pompes à protons extra-gastriques (retrouvées au niveau des ostéoclastes, du rein, du cerveau et du colon), car la forme sulfénamide a une durée de vie brève et la liaison covalente à la pompe à protons est limitée à l'environnement immédiat.

La nécessité d'accumulation puis d'activation dans les cellules pariétales de l'IPP entraîne un délai d'action lors de l'initiation d'un traitement par IPP. L'effet maximum est obtenu après 4 jours de traitement (26).

Si la biodisponibilité des IPP n'est pas influencée par la prise concomitante de nourriture (27), la nourriture est un facteur régulant l'activité des pompes $H^+/K^+-ATPase$. Sans nourriture, puisque les besoins en acide dans l'estomac sont faibles, ces pompes restent au repos. Au contraire, lors de l'ingestion de nourriture, notamment après un jeûne prolongé, une grande proportion des pompes est activée (29) et les IPP peuvent alors s'y fixer afin de les inactiver, puisque les IPP bloquent uniquement les pompes actives (28). La prise à jeun des IPP est donc recommandée (30).

B. Bon usage des IPP

Les IPP sont utilisés dans trois indications principales chez l'adulte :

- Le traitement du RGO et de l'œsophagite par RGO
- Le traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS ainsi que la prévention chez les patients à risque
- L'éradication d'*Helicobacter pylori* et le traitement des ulcères gastroduodénaux.

Les facteurs de risque nécessitant un traitement par IPP lors de la prise d'AINS sont un âge supérieur à 65 ans, des antécédents d'ulcère gastroduodénal, ou un traitement par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde (17).

En 2008, l'Afssaps (désormais ANSM) précisait dans ses recommandations de bonne pratique que la prescription d'IPP ne peut se faire sans endoscopie préalable que dans deux situations cliniques :

- Dans le RGO typique survenant au moins une fois par semaine chez un patient de moins de 60 ans, sans signe de gravité
- En prévention des lésions induites par les AINS chez des patients âgés de plus de 65 ans ou ayant des facteurs de risque.

Les signes d'alarme qui doivent conduire à une endoscopie digestive haute avant traitement par IPP sont un amaigrissement, une dysphagie, des hémorragies digestives ou une anémie.

Dans toute autre situation clinique, une endoscopie digestive haute est requise au préalable (31).

Hors recommandations, on observe que les IPP sont utilisés en prévention des lésions gastroduodénales dues aux antiagrégants plaquettaires, aux anticoagulants, aux corticoïdes à usage systémique ou aux traitements spécifiques des cancers (32). L'utilisation des antisécrétoires, bien que non recommandée, est également observée dans la dyspepsie. Ils sont également utilisés dans l'indication « traitement préventif des lésions gastroduodénales dans les situations de stress », bien qu'aucun IPP n'ait d'AMM dans cette indication (33).

C. Posologies des IPP

Cinq molécules sont disponibles sur le marché français. Comme indiqué par la HAS en 2009 (17), il n'y a pas de différence d'efficacité et de tolérance entre celles-ci.

Les posologies habituellement qualifiées de demi-dose et pleine dose sont définies dans le tableau suivant :

Molécules	Demi-dose	Pleine dose	Spécialités
Oméprazole	10 mg	20 mg	Mopral® Zoltum®
Esoméprazole	20 mg	40 mg	Inexium®
Pantoprazole	20 mg	40 mg	Eupantol® Inipomp®
Lansoprazole	15 mg	30 mg	Lanzor® Ogast®
Rabéprazole	10 mg	20 mg	Pariet®

Tableau 1 – Équivalences de doses entre les différents IPP et spécialités disponibles

Il existe pour ces cinq molécules des génériques commercialisés par différents laboratoires.

D. Effets indésirables

Si auparavant les IPP étaient considérés comme dénués de toute toxicité en raison de leur spécificité d'action au niveau des pompes à protons gastriques, leur responsabilité dans la survenue d'effets indésirables est désormais établie. Bien que ces effets indésirables soient généralement bénins et réversibles à l'arrêt du traitement, des effets plus sévères peuvent survenir.

Les pompes H^+/K^+ -ATPase sont retrouvées au niveau des cellules pariétales gastriques, mais également au niveau des ostéoclastes, du rein, du cerveau et du colon, pouvant ainsi être à l'origine de certains effets indésirables.

1) Complications infectieuses

a) Infections digestives

Le pH acide de l'estomac joue un rôle essentiel dans la défense face aux micro-organismes. L'augmentation du pH gastrique induite par les IPP peut ainsi être à l'origine de la colonisation du tractus gastro-intestinal par des agents pathogènes.

Plusieurs études se sont intéressées à la relation entre IPP et risque de survenue de diarrhée à *Clostridium difficile*. Cette bactérie est le principal agent responsable de diarrhées nosocomiales chez les patients sous antibiothérapie. Elle peut être à l'origine d'une infection bénigne mais des complications sérieuses peuvent survenir, telles qu'une perforation intestinale, une colite pseudo-membraneuse ou une septicémie. Une méta-analyse publiée en 2012 met en évidence l'augmentation significative du risque de développer une infection à *C. difficile* chez les patients traités par IPP, comparés aux patients témoins (odds ratio (OR) = 1,74). De plus, l'utilisation concomitante d'IPP et d'antibiotiques induit un risque plus élevé que l'utilisation d'IPP seuls (OR=1,96). Le risque est par ailleurs plus faible chez les patients traités par antihistaminiques H_2 (34). Une seconde méta-analyse publiée la même année conclut à une augmentation de 65 % de l'incidence de diarrhées à *C. difficile* chez les patients traités

par IPP (7). Ces résultats indiquent une association probable entre l'utilisation d'IPP et d'infection à *C. difficile*.

Par ailleurs, le risque d'infection intestinale à d'autres bactéries sensibles à l'acidité gastrique telles que *Salmonella* et *Campylobacter* est également augmenté chez les patients traités par IPP (35).

b) Infections pulmonaires

Comme exposé précédemment, l'augmentation du pH gastrique induite par la prise d'IPP semble être à l'origine d'une prolifération bactérienne dans l'estomac. Une translocation bactérienne par micro-aspiration de liquide gastrique enrichi en micro-organismes pourrait ainsi causer une infection pulmonaire.

De nombreux articles se sont intéressés à l'association entre utilisation de médicaments antiacides et risque de pneumonie. C'est le cas d'une méta-analyse publiée en 2011 qui conclut que l'utilisation d'un IPP peut être associée à un risque accru de pneumonie d'origine communautaire ou hospitalière, avec un effet-dose. Chez les patients traités par IPP, un surrisque de 27 % de pneumopathie est identifié (36).

A contrario, en 2014, une autre méta-analyse indique que le risque d'hospitalisation pour pneumonie d'origine communautaire n'est pas lié à la prise d'IPP (37).

Malgré les résultats discordants trouvés sur le sujet dans la littérature, il est préférable d'utiliser les IPP avec prudence chez les patients à haut risque d'infection pulmonaire.

2) Risque osseux

De nombreuses études montrent une majoration du risque fracturaire chez les personnes âgées traitées par IPP (38). C'est le cas d'une étude, incluant plus de 62 000 patients mettant en évidence l'impact des IPP après une exposition de 7 ans ou plus . Cette dernière est associée à une augmentation du risque de fracture liée à l'ostéoporose (OR=1,92). Au-delà de 5 ans d'exposition, le risque de fracture de la hanche est augmenté (OR=1,62) (39). Dans une méta-analyse de 2011, il est observé que l'utilisation d'IPP augmente de 30 % le risque de fracture en général, et majore le risque de fracture de la hanche de 34 % (40).

Le mécanisme de cet effet indésirable serait lié à une malabsorption du calcium. La ionisation du calcium à partir de sels de calcium insolubles et inabsorbables serait bloquée par l'augmentation du pH induite par les IPP (41)(42). Une absorption diminuée de calcium est associée à un risque majoré de fracture osseuse (43), tandis que des apports élevés en calcium ont été associés à une diminution de la perte osseuse (44). Paradoxalement, les IPP semblent avoir une action sur les pompes à protons des ostéoclastes, entravant le catabolisme des cellules osseuses, limitant ainsi la perte osseuse (45)(46).

Les résultats de la littérature sont là encore discordants. La Société canadienne de gastroentérologie indique que, selon les données actuelles, le risque est extrêmement modeste et qu'il n'existe aucune preuve convaincante d'une relation causale entre IPP et fracture (47).

À noter qu'en cas de supplémentation calcique concomitante à un traitement par IPP, il est préférable de privilégier les sels de calcium sous forme soluble tels que le citrate de calcium plutôt que le carbonate de calcium.

3) Malabsorption et complications métaboliques

Les IPP pourraient être à l'origine de déficit en cobalamine, d'hypomagnésémie, de carence en fer et d'hyponatrémie.

a) Vitamine B12

La vitamine B12 est une vitamine essentielle au bon fonctionnement du système nerveux et à la synthèse de cellules sanguines.

Dans l'alimentation, la vitamine B12 (ou cobalamine) est complexée à des protéines. Un milieu acide est nécessaire aux réactions protéolytiques qui permettent de libérer la vitamine B12 afin qu'elle soit absorbée par l'organisme (48). Une fois clivée des protéines, la vitamine B12 se réassocie au facteur intrinsèque, permettant son absorption au niveau de l'iléon terminal. Le facteur intrinsèque est produit par les cellules pariétales gastriques face à une stimulation de la sécrétion acide (49). En diminuant la sécrétion gastrique acide, les IPP entraînent une diminution de l'absorption de la vitamine B12, se répercutant sur les taux sériques de vitamine B12 (50).

Cette variation possible des taux sériques doit être prise en compte afin d'ajuster la balance bénéfices-risques de l'utilisation des IPP.

b) Magnésium

La magnésémie est régulée par l'absorption intestinale via une voie active et une voie passive. L'hypomagnésémie a été reconnue il y a quelques années comme complication rare, mais grave, de l'utilisation d'IPP (51). Il s'agit d'un effet de classe, récurrent lors de la substitution d'un IPP par un autre (52). D'après une étude conduite en 2008, il semble que les IPP peuvent inhiber le transport actif du magnésium dans l'intestin. La cause de l'hypomagnésémie reste mal comprise, mais celle-ci régresse rapidement à l'arrêt de l'IPP (53).

Une plus grande attention semble devoir être accordée à cet effet secondaire sous-diagnostiqué. Selon les études, les hypomagnésémies ne deviendront symptomatiques que chez des patients souffrant conjointement de gastroentérites, traités par diurétiques ou ayant des comorbidités. Le taux de magnésium devra alors être dosé régulièrement chez ces patients (52). De plus l'hypomagnésémie est souvent associée à une hypocalcémie ou une hypokaliémie, qui sont donc à rechercher.

c) Fer

Le fer alimentaire est constitué à 33 % de fer ferreux et de 66 % de fer ferrique. Seul le fer ferreux est absorbé par le duodénum. En milieu acide, le fer ferrique se solubilise et se transforme en fer ferreux.

Il semblerait que l'hypochlorhydrie induite par les IPP joue un rôle dans la carence en fer par malabsorption. De rares cas de carence martiale ont été décrits dans la littérature chez des patients sous IPP. Un travail de recherche publié en 2017 conclut que l'utilisation d'un IPP pendant au moins 2 ans est associée à un risque accru de carence en fer (OR=2,49), l'association étant plus forte chez les sujets jeunes et les femmes (54).

La majorité des cas de carence en fer sous IPP décrits concernait des patients déjà anémiés, chez qui un traitement par IPP était instauré. Les traitements substitutifs en fer sont alors inefficaces sous IPP, mais cet échec thérapeutique est réversible à l'arrêt de l'IPP (55). Par ailleurs, la diminution de l'absorption du fer induite par les IPP ne semble pas avoir de répercussion chez les patients avec des apports alimentaires suffisants et des réserves martiales normales (54).

Ainsi, le niveau de preuve de l'association entre carence en fer et traitement par IPP reste faible et ne permet pas d'émettre de recommandation.

d) Sodium

Comme indiqué dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des différents IPP, l'hyponatrémie est un effet indésirable connu des IPP, classifié comme rare (3).

Une étude réalisée en 2013 s'intéresse à l'hyponatrémie du sujet âgé exposé aux IPP pendant au moins 1 an, par comparaison aux sujets non exposés. Près d'un tiers de la population traitée souffrait d'hyponatrémie modérée, contre 9 % du reste de la population (OR=4,4). Les traitements par IPP au long terme sont ainsi associés à un risque augmenté d'hyponatrémie modérée chez le sujet âgé, mais cette relation ne semble pas dose-dépendante (56).

Une autre étude publiée en 2019 suggère une association entre un traitement par IPP (à l'exception du traitement par lansoprazole) récemment initié et une hospitalisation due à une hyponatrémie. *A contrario*, une utilisation continue des IPP ne semble pas être associée à un risque accru (57).

Il est donc nécessaire de s'interroger sur la iatrogénie possiblement induite par les IPP lors d'un diagnostic d'hyponatrémie, notamment chez les sujets âgés chez qui cet effet secondaire semble plus fréquent. L'hyponatrémie est régressive en 1 à 2 jours après l'arrêt de l'IPP en cause (58)(59).

4) Complications rénales

a) Néphrite interstitielle aiguë

La néphrite interstitielle aiguë (NIA) est une altération de la fonction rénale liée à une inflammation du tissu interstitiel et des tubules rénaux. Elle est souvent d'origine médicamenteuse et est à l'origine de 10 à 15 % des insuffisances rénales chroniques (60).

Parmi les médicaments pouvant causer une NIA, on trouve les IPP. Il s'agit d'une complication rare d'un traitement par IPP, peu décrite dans la littérature. Une revue systématique a analysé l'ensemble des 64 cas de NIA associés à un traitement par IPP décrits entre 1970 et 2006. Les sujets âgés polymédiqués ou ayant des comorbidités ainsi que les femmes semblent davantage concernés par cet effet indésirable (61). Cependant, depuis cette période, le nombre de traitements par IPP a fortement augmenté. Cela laisse donc penser que cet effet indésirable pourrait être sous-estimé.

Lors d'une NIA iatrogène, la suppression de la substance responsable sera le principal déterminant du pronostic. À l'arrêt de l'IPP, la majorité des patients retrouvera une fonction rénale normale sans séquelles.

5) Complications néoplasiques

Le lien entre traitement par IPP au long cours et cancers œsophagiens et gastriques interroge. Le sujet a donc fait l'objet de différentes publications depuis plusieurs années.

Chez le rat, il est démontré que le blocage de la sécrétion acide gastrique favorise des transformations des muqueuses œsophagienne et gastrique et augmente le risque de carcinogenèse au niveau de l'estomac (62)(63).

L'implication des IPP dans la carcinogenèse semble s'expliquer par différents mécanismes. Dès 1999, il a été démontré que l'oméprazole augmente la concentration en nitrates gastriques, pouvant entraîner un risque accru de cancer gastrique (64). Par ailleurs,

l'infection à *Helicobacter pylori* joue un rôle important dans le développement de la gastrite atrophique et de la métaplasie intestinale, prédisposant les patients à un cancer gastrique. Or, les IPP, via l'élévation du pH gastrique qu'ils engendrent, peuvent favoriser le développement d'*H. pylori* (65). Il est donc recommandé d'éradiquer *H. pylori* chez toute personne infectée nécessitant un traitement par IPP au long cours.

De plus, il semble que les IPP favorisent l'apparition de polypes gastriques après un an de traitement par IPP (66).

Jusqu'alors, aucune étude réalisée chez l'homme n'avait pu mettre en évidence de relation entre IPP et cancer gastrique. Ce n'est que récemment qu'une étude suédoise à grande échelle a montré que l'utilisation à long terme des IPP pourrait constituer un facteur de risque du cancer de l'estomac (67). Il en est de même pour une étude asiatique, y compris après traitement d'éradication d'*H. pylori* (68).

Un traitement par IPP peut de surcroît être à l'origine d'un retard diagnostic de cancer gastrique en cas de traitement empirique face à des symptômes non spécifiques. Ces éléments appellent donc, une fois de plus, à la prudence lors de l'utilisation d'IPP au long terme.

Pour l'heure, bien que les IPP soient associés à des taux sériques élevés de gastrine pouvant augmenter la prolifération de la muqueuse colorectale, aucune étude n'a trouvé d'association entre traitements par IPP et cancers colorectaux (69).

6) Effet rebond acide

À l'arrêt des IPP, une augmentation de la sécrétion acide au-dessus des niveaux observés avant traitement peut apparaître ; c'est le rebond d'acidité.

Des hypothèses ont été formulées quant au mécanisme physiopathologique du rebond acide. Il semble qu'il résulte de plusieurs facteurs, dont l'hypergastrinémie induite par l'hypochlorhydrie générée par les IPP. Une augmentation de la densité des cellules pariétales et de l'expression des pompes H^+/K^+ -ATPase semble également impliquée (70). Cependant aucune de ces explications n'a pu être solidement démontrée.

D'après une étude de 2009, un traitement de 8 semaines par IPP peut induire des symptômes liés à l'acidité après l'arrêt du traitement, y compris chez des volontaires sains. Il peut alors s'agir de dyspepsie, de brûlures d'estomac ou encore de régurgitations acides. L'hyperacidité rebond est donc un phénomène intrinsèque au mode d'action des IPP (71).

Cependant, les résultats de toutes les études sur le sujet ne concordent pas. Une revue systématique, incluant 8 études, conclut qu'il n'existe aucune preuve solide d'une augmentation cliniquement significative de la production d'acide après l'arrêt du traitement par IPP (70). Ceci s'explique en partie par les méthodes d'études variables, et les différentes populations étudiées.

Le site internet canadien deprescribing.org a publié en mars 2016 un algorithme de déprescription des IPP (annexe 2). Ainsi, lorsque la déprescription de l'IPP est souhaitée (guérison, symptômes contrôlés ou encore lorsque l'indication demeure inconnue), il est fortement recommandé, malgré l'absence de données solides, de diminuer la dose de l'IPP avant de l'arrêter complètement. Ces recommandations concernent plus particulièrement les patients ayant reçu un traitement de longue durée par IPP ou qui ont présenté une récurrence rapide des symptômes après un arrêt précédent du traitement. Pour l'heure, aucune approche de réduction des doses n'apparaît supérieure à une autre. Parmi les options de réduction de dose (passage de 2 prises par jour à une seule prise, passage d'une pleine dose à une demi-dose ou encore passage à une prise un jour sur deux), il est souhaitable de choisir celle qui convient au mieux au patient, afin de favoriser l'adhésion de celui-ci au protocole. En vue de soulager les

symptômes liés à l'acidité pouvant se manifester au cours de la décroissance de dose, un antiacide pourra être proposé.

L'ensemble de ces effets indésirables potentiels doivent conduire les praticiens à respecter scrupuleusement les indications des traitements par IPP.

E. Interactions médicamenteuses

Les IPP peuvent être à l'origine de diverses interactions médicamenteuses. Certaines sont liées à une modification de l'absorption qui peut dépendre du pH gastrique. D'autres sont d'ordre métabolique, lorsque les différents médicaments sont métabolisés par le même cytochrome. Un autre type d'interaction médicamenteuse concerne la modification de l'élimination de molécules.

1) Modifications de l'absorption

a) La digoxine

La digoxine est une molécule de la famille des digitaliques utilisée dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque, des fibrillations auriculaires ou des flutters auriculaires. Il s'agit d'une molécule à marge thérapeutique étroite. Sa concentration est donc sensible aux interactions médicamenteuses qui peuvent entraîner une intoxication aux digitaliques. Il a été rapporté que l'oméprazole interagit avec la digoxine. Les IPP sont en effet susceptibles d'augmenter la biodisponibilité de la digoxine puisque l'absorption de la digoxine est dépendante du pH gastrique (72). Ainsi, lorsque l'acidité gastrique diminue, l'absorption de la digoxine augmente. Le mécanisme de l'interaction entre IPP et digoxine pourrait également impliquer l'inhibition par les IPP du transport de la digoxine par la glycoprotéine P. La biodisponibilité de la digoxine est augmentée de 10 à 20 % en moyenne lors d'une administration concomitante d'oméprazole, pantoprazole ou rabéprazole (73). Si ces modifications ne sont généralement pas cliniquement significatives, et n'entraînent donc pas de toxicité de la digoxine, un cas de surdosage en digoxine est cependant décrit dans la littérature. Une femme de 65 ans a été hospitalisée en 2006 pour intoxication à la digoxine. Cette patiente était traitée depuis 6 ans par cette molécule à la dose journalière de 0,625 mg, et par oméprazole à la dose de 20 mg par jour depuis 3 mois, suite au diagnostic d'un RGO. Son taux sérique de digoxine était de 1,1 ng/ml (N : 0,8-2 ng/ml) avant la mise en place du traitement par IPP. Après 3 mois de traitement par oméprazole, ce taux était passé à 3,9 ng/ml, provoquant nausées, déséquilibre, faiblesse et vision des couleurs en jaune (74).

Ainsi, les patients traités par digoxine qui nécessitent un traitement concomitant par IPP doivent faire l'objet d'une surveillance vis-à-vis d'une potentielle interaction médicamenteuse, rare, mais qui peut s'avérer grave.

b) L'aspirine

Lors d'une co-administration avec un IPP, la biodisponibilité orale de l'aspirine et des autres salicylés est diminuée. Les études suggèrent que la diminution de l'acidité gastrique réduit la nature lipophile de l'aspirine, entraînant ainsi une diminution de son absorption au niveau gastro-intestinal de près de 50 % (75)(76). Chez les patients atteints d'une coronaropathie traités par aspirine, l'agrégation plaquettaire augmente significativement chez les patients traités simultanément par un IPP (77). La protection cardiovasculaire apportée par l'aspirine se retrouve donc réduite, augmentant le risque d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ou de mort d'origine cardiovasculaire (78). Cependant, les données à propos de cette interaction sont conflictuelles, et une autre étude n'a trouvé aucun effet d'un traitement par IPP sur les taux plasmatiques d'aspirine (79).

c) Les inhibiteurs de protéase

Les inhibiteurs de protéase sont des agents antirétroviraux notamment utilisés contre le virus de l'immunodéficience humaine ou le virus de l'hépatite C. La biodisponibilité de certains inhibiteurs de protéase, tels que l'atazanavir et le nelfinavir, est substantiellement diminuée lors d'un traitement concomitant par IPP. Ainsi, une administration concomitante d'IPP et d'atazanavir n'est pas recommandée, et une administration concomitante d'IPP et de nelfinavir est contre-indiquée. *A contrario*, il a été observé que la concentration plasmatique du saquinavir est augmentée d'environ 80 à 100 % lors d'une association avec un IPP. Les expositions au darunavir, à l'amprénavir ou au lopinavir ne semblent, quant à elles, pas modifiées par des traitements par IPP (3).

d) Les antifongiques azolés

Les antifongiques azolés sont utilisés dans le traitement de certaines mycoses. Les IPP peuvent diminuer l'absorption gastro-intestinale des antifongiques azolés tels que le kétoconazole, le posaconazole et l'itraconazole (en gélules uniquement), qui nécessitent un environnement acide pour leur dissolution. En augmentant le pH gastrique, les IPP peuvent diminuer significativement la biodisponibilité des antifongiques azolés (80). Ces antifongiques sont de puissants inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4 et peuvent augmenter les concentrations sériques d'IPP (81). L'usage concomitant de ces médicaments n'est donc pas recommandé. Si la co-administration est nécessaire et pour limiter la perte d'absorption il est possible de diminuer le pH gastrique par la prise d'une boisson gazeuse acide telle qu'un soda (82). Cependant, la consommation de boissons acides ou gazeuses est à éviter dans le cas d'un RGO. En outre, une augmentation de la dose d'antifongique peut être nécessaire lors d'un traitement concomitant par IPP. L'utilisation de fluconazole ou d'une solution buvable d'itraconazole est à privilégier, car leur absorption n'est pas affectée par le pH de l'estomac (83)(84).

2) Modifications du métabolisme

a) Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) représentent la première classe d'antidépresseurs utilisés en France (85). En inhibant l'activité du cytochrome P450 isoforme 2C19, les IPP inhibent la métabolisation des ISRS. Leur concentration augmente alors significativement. Des taux plasmatiques élevés d'escitalopram peuvent augmenter le risque d'effets secondaires graves, tels que l'allongement du QT ou le syndrome sérotoninergique, rare, mais potentiellement mortel. L'effet est davantage marqué avec l'escitalopram, mais est également observé avec le citalopram ou la sertraline. Ainsi, lorsque l'oméprazole ou l'ésoméprazole est utilisé avec l'escitalopram chez un patient, une réduction de dose de 50 % de l'ISRS doit être envisagée (15). Cette interaction a également été observée avec le lansoprazole mais ne semble pas concerner le rabéprazole. Une surveillance rapprochée de la réponse pharmacologique à l'ISRS est nécessaire. Il est également important de conseiller aux patients de consulter s'ils présentent des symptômes pouvant indiquer la survenue de torsades de pointes ou d'un syndrome sérotoninergique.

b) Le clopidogrel

Le clopidogrel est utilisé dans la prévention des événements thrombotiques artériels. Son efficacité lors d'une utilisation concomitante d'IPP interroge. En effet, les antiulcéreux sont fréquemment prescrits chez les patients traités par clopidogrel. Pourtant, le clopidogrel est une prodrogue, métabolisée par le foie en partie par le cytochrome P450 2C19, et les IPP peuvent inhiber l'activité de ce cytochrome. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire par le clopidogrel est alors significativement diminuée. Une étude réalisée en double-aveugle montre ainsi une baisse de l'action antiplaquettaire de près de 12 % chez les patients traités par clopidogrel et oméprazole (86). Ces utilisations concomitantes d'IPP et de clopidogrel ne sont donc pas sans risque au niveau cardiovasculaire. Cette co-prescription peut augmenter significativement le risque d'événement cardiovasculaire indésirable majeur tel qu'un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. C'est le cas lors d'une intervention

coronarienne percutanée, où le risque d'infarctus est alors multiplié par 1,28 et le risque d'AVC par près de 1,5 (14). Pour autant, il a été observé que l'utilisation d'IPP réduit le risque de saignement gastro-intestinal (87) et la dyspepsie (88) chez les patients recevant une bithérapie antiplaquettaire, même si ces utilisations ne figurent pas dans les recommandations de bon usage des IPP. Le RCP du clopidogrel (Plavix®) a été modifié dès 2009, précisant que la prise concomitante d'un IPP et de Plavix® doit être évitée, sauf en cas de nécessité absolue (89). En revanche, une telle interaction n'est pour l'heure pas connue avec les autres substances réduisant l'acidité gastrique.

c) Le tacrolimus

Le tacrolimus est un immunosuppresseur puissant utilisé en prévention du rejet des allogreffes lors de transplantations d'organes ainsi qu'en dermatologie. Les voies de métabolisme des IPP et du tacrolimus sont à l'origine d'une interaction entre ces molécules. Or, les IPP sont souvent administrés aux patients transplantés en traitement ou en prévention des ulcères post-chirurgie. Des études montrent que les concentrations sanguines de tacrolimus peuvent être significativement augmentées lors d'une administration concomitante d'oméprazole et de tacrolimus, notamment chez les métaboliseurs lents du CYP2C19. L'oméprazole est essentiellement métabolisé par le CYP3A4, qui entre en compétition avec le métabolisme du tacrolimus chez les métaboliseurs lents de ce cytochrome, inhibant alors sa transformation (90). Des études ont également décrit cette interaction avec l'ésoméprazole et le lansoprazole (91). Ainsi, une surveillance accrue de la tacrolémie est recommandée lors de la mise en place d'un traitement par IPP ou lors d'un switch d'IPP. Cette augmentation de la tacrolémie n'est pour l'heure pas observée lors d'un traitement par rabéprazole, suggérant que cette molécule pourrait être utilisée en toute sécurité chez les patients traités par tacrolimus (92).

d) Le diazépam

Le diazépam est une molécule appartenant à la classe des benzodiazépines, dont l'utilisation est préconisée dans le traitement de l'anxiété et de manifestations liées à un sevrage alcoolique. Les IPP sont susceptibles d'augmenter les effets pharmacologiques et les taux sériques du diazépam par inhibition enzymatique au niveau hépatique (93). Cela induit un risque accru de sédation (94). Une dose réduite de diazépam doit être envisagée lors d'un traitement concomitant par IPP, notamment chez les sujets âgés. Les benzodiazépines non métabolisées par oxydation telles que le lorazépam ou l'oxazépam n'interagissent pas avec les IPP et peuvent être utilisées en alternative au diazépam.

e) La phénytoïne

La phénytoïne est un anticonvulsivant utilisé dans la prise en charge de l'épilepsie et des névralgies faciales. Les IPP peuvent augmenter les concentrations sériques de phénytoïne ainsi que leur toxicité. L'interaction pourrait être liée à l'inhibition par l'IPP du CYP2C19 (93)(95). Cependant, cette interaction ne semble pas avoir d'impact clinique significatif. Une surveillance clinique et des dosages sériques sont toutefois recommandés lors de l'ajout ou de l'arrêt d'un traitement par IPP. Il est également important de sensibiliser les patients aux symptômes d'une toxicité de la phénytoïne, tels qu'une somnolence, des troubles visuels, des nausées, des convulsions ou une ataxie.

3) Modification de l'élimination

a) Le méthotrexate

Le méthotrexate, cytotoxique antagoniste de l'acide folique, est utilisé à forte dose dans les cancers, et à faible dose dans le traitement de maladies auto-immunes. Il est éliminé par voie rénale via le transporteur OAT3 (96). Lors d'une administration concomitante d'IPP, les taux plasmatiques de méthotrexate sont significativement plus élevés que chez les patients n'ayant pas reçu d'IPP. En effet, puisqu'ils inhibent le transporteur OAT3, les IPP entraînent une interaction pharmacocinétique, et majorent le risque de survenue de manifestations toxiques (97). Ainsi, la co-prescription de méthotrexate et d'IPP est déconseillée pour des doses de méthotrexate supérieures à 20 mg par semaine, et à prendre en compte pour les doses inférieures (98). L'évaluation de la pertinence de la prescription de l'IPP avant la mise en place d'un traitement par méthotrexate permet de limiter le risque de iatrogénie.

Les prescripteurs doivent être conscients du potentiel important d'interactions médicamenteuses des IPP afin de les limiter. Une surveillance étroite des taux de médicaments ou de la manifestation d'effets indésirables doit être mise en place si l'utilisation d'un médicament alternatif n'est pas possible.

F. Objectif de cette étude

Cette présentation des IPP dans leur ensemble nous a permis de mettre en évidence que les recommandations de bon usage des IPP ne sont pas toujours respectées.

L'objectif de ce travail est d'apprécier la réévaluation des prescriptions d'IPP non conformes aux recommandations, chez les patients âgés de 65 ans et plus, hospitalisés au sein du service de médecine interne du CHRU de Tours. Nous évaluerons plus particulièrement l'impact de la mise en place d'un programme de sensibilisation des prescripteurs au bon usage des IPP sur la réévaluation de ces prescriptions non conformes. Nous confronterons les résultats obtenus avant et après la mise en place d'un tel programme.

III. Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective et comparative incluant tous les patients âgés de 65 ans et plus, hospitalisés dans le service de médecine interne du CHRU de Tours dont la prescription de ville comportait un IPP. La prescription d'IPP avait été établie par le médecin généraliste du patient ou par un spécialiste. Le groupe contrôle est constitué des patients hospitalisés de décembre 2016 à mai 2017, tandis que les patients hospitalisés de juillet à août 2017 sont inclus dans le groupe « programme de sensibilisation au bon usage des IPP ». Cette étude est approuvée par le Comité d'Éthique du CHRU (projet de recherche n°2018 015).

Dans le service de médecine interne, la durée moyenne de séjour est de 8 jours. Les données médicales des patients sont collectées au cours de la conciliation médicamenteuse qui inclut un entretien pharmaceutique. Les informations concernant le traitement par IPP (molécule, dosage, indication thérapeutique et durée du traitement) sont collectées dans un tableur Excel à partir des dossiers informatisés des patients (Millenium™, Cerner, Kansas City, États-Unis).

Les recommandations de la HAS sont utilisées comme critères de bon usage, en termes d'indication, de dose et de durée de traitement. La présence d'interactions médicamenteuses concernant les IPP ou l'occurrence d'effets indésirables sont également recueillies dans le tableur Excel.

Pour chaque patient, les modifications de prescription d'IPP par les médecins et internes hospitaliers au cours de l'hospitalisation sont collectées. Une intervention pharmaceutique est réalisée lorsqu'une prescription d'IPP non conforme aux recommandations est détectée et n'est pas spontanément réévaluée par les médecins et internes du service (Figure 1). La réévaluation spontanée d'une prescription consiste en sa réévaluation par les médecins et internes hospitaliers sans l'intervention d'un pharmacien. *A contrario*, une intervention pharmaceutique est un avis motivé du pharmacien se basant sur l'histoire pharmacothérapeutique d'un patient, à propos de la valeur thérapeutique des traitements prescrits, adressé au prescripteur. Les taux d'acceptation des interventions pharmaceutiques par les médecins prescripteurs sont calculés et comparés entre les deux groupes afin d'évaluer l'impact d'un programme de sensibilisation concernant les IPP.

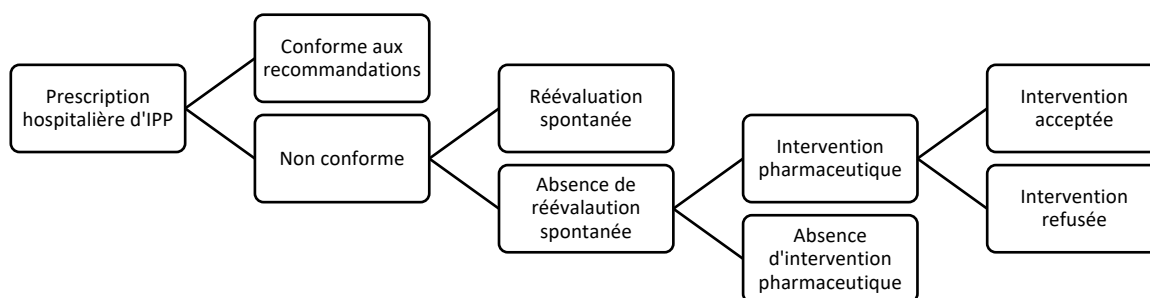


Figure 1 - Processus de réévaluation des prescriptions des IPP

Les patients inclus dans le groupe « programme de sensibilisation aux IPP » reçoivent les soins habituels dispensés par les médecins et internes du service, mais contrairement au groupe contrôle, les médecins et internes impliqués dans leurs soins participent à un programme de sensibilisation au bon usage des IPP.

Ce programme inclut un exposé que j’ai présenté en réunion de médecins et internes du service de médecine interne. J’y ai exposé les recommandations officielles à propos des IPP (indications, dosages et durées de traitement), ainsi que les effets indésirables qu’ils peuvent engendrer et les interactions médicamenteuses possibles avec cette classe thérapeutique. L’absence de différence d’efficacité et de tolérance entre les différents IPP constatée par la HAS a été évoquée. L’accent a été mis sur les résultats de la première étude (groupe contrôle), révélant 10 dossiers conformes sur les 105 dossiers-patients analysés. Le contexte économique, à l’échelle nationale, mais également à l’échelle du CHRU et plus spécifiquement à celle du service de médecine interne, a également été présenté, indiquant ainsi le coût de l’utilisation des IPP pour le CHRU, mais également pour l’Assurance maladie.

Afin de guider les prescripteurs hospitaliers, des recommandations concernant les pratiques pertinentes d’arrêt de traitements par IPP ont été exposées au cours de la réunion, soit une réduction de dose ou un arrêt et une utilisation au besoin (99). Une diminution progressive de la dose ou une surveillance clinique étroite plusieurs mois après l’arrêt de l’IPP a été conseillée pour prévenir le risque de rebond d’hypersécrétion d’acide chlorhydrique.

En parallèle à cette étude, l’Omédit Centre-Val de Loire a élaboré une fiche de bonne pratique et de bon usage intitulée « Les IPP *per os* chez la personne âgée » (annexe 3) ainsi que

deux fiches adressées aux patients sous IPP, l'une concernant l'instauration d'un traitement par IPP (« Votre médecin vous a prescrit un médicament IPP », annexe 4) et l'autre visant à rassurer les patients dont le traitement par IPP n'est pas reconduit (« Arrêter mon médicament IPP, c'est possible ! », annexe 5). La fiche de bon usage a été remise aux différents médecins et internes du service, et les fiches patients étaient remises aux sujets hospitalisés, notamment lors de leur sortie d'hospitalisation.

L'analyse statistique (tests de χ^2) a été réalisée à l'aide du logiciel GraphPad™ Prism version 5 (GraphPad Software, San Diego, Californie, États-Unis) afin de comparer les groupes. Le seuil de signification des résultats a été fixé pour $p < 0,05$.

IV. Résultats

A. Consommation des IPP dans le service de médecine interne

De juin 2016 à juin 2017, la consommation des IPP dans les services de médecine interne 1 et 2 du CHRU de Tours représente 6 202 unités de prise administrées aux patients hospitalisés pour un coût total de 705,28 €.

	Nombre d'unités consommées	Montant TTC (€)
Esoméprazole 10 mg PO	11	7,63
Esoméprazole 20 mg PO	3 025	144,60
Esoméprazole 40 mg PO	2 735	238,10
Pantoprazole 20 mg PO	28	9,18
Pantoprazole 40 mg IV	367	299,57
Lansoprazole 15 mg PO	7	0,86
Lansoprazole 30 mg PO	29	5,34
<u>Total</u>	6 260	705,28 €

IV : intraveineux, PO : per os

Tableau 2 - Consommation des IPP dans les services de médecine interne 1 et 2

Sur la même période, la consommation d'IPP sur l'ensemble du CHRU de Tours représentait une dépense supérieure à 44 000 € TTC, pour 5320 unités de prise.

B. Caractéristiques démographiques des patients inclus dans l'étude

	Groupe contrôle (n=105)	Groupe programme de sensibilisation (n=52)	p-value
Âge	78,1 ± 6,8	78,6 ± 7,4	>0,05
Sexe			
- Homme	46 (43,8 %)	32 (61,5 %)	>0,05
- Femme	59 (56,2 %)	20 (38,5 %)	

Tableau 3 - Caractéristiques démographiques des patients inclus dans l'étude

Au total, 157 patients sont inclus dans cette étude, répartis de la façon suivante : 105 patients dans le groupe contrôle, 52 dans le groupe programme de sensibilisation aux IPP. D'après le tableau 3, on constate qu'il n'y a pas de différence significative en termes d'âge et de sexe entre les patients du groupe contrôle et ceux du groupe du programme de sensibilisation.

C. Prescription des IPP en ville

Sur l'ensemble des patients inclus dans cette étude, issus des 2 groupes, 72 patients (45,9 %) sont traités par IPP depuis plus d'un an et la durée totale de traitement est inconnue pour 69 patients (43,9 %). Soixante-dix patients (44,6 %) sont traités par une pleine dose d'IPP et un patient reçoit plus d'une pleine dose par jour. Seules 42 prescriptions d'IPP (26,8 %) sont conformes en termes d'indication aux recommandations. Aucune indication n'est retrouvée pour 65 prescriptions d'IPP (41,4 %). Pour 13 patients, au moins deux indications sont mentionnées. Parmi les utilisations non conformes aux recommandations en termes d'indication, la gastrite (21/65) et la co-prescription de corticoïdes (10/65) ou d'antiagrégants plaquettaires (8/65) sont les justifications les plus fréquemment rencontrées.

Dans l'ensemble, 17 prescriptions de ville d'IPP (10,8 %) sont conformes aux recommandations en termes de durée, de dose et d'indication. Quel que soit le critère étudié,

aucune différence significative n'est observée à l'admission entre le groupe contrôle et le groupe programme de sensibilisation.

Le tableau suivant détaille les caractéristiques des prescriptions de ville des IPP au sein de chacun des groupes.

Mesures de résultats	Groupe contrôle (n=105)	Groupe programme de sensibilisation (n=52)	p-value
Durée de traitement (n, %)			
≥ 1 an	50 (47,6)	22 (42,3)	> 0.05
< 1 an	7 (6,7)	9 (17,3)	
Inconnue	48 (45,7)	21 (40,4)	
Dose (n, %)			
Demi-dose	54 (51,4)	32 (61,5)	> 0.05
Pleine dose	50 (47,6)	20 (38,5)	
Supérieure à pleine dose	1 (1,0)	0	
Indications (n, %)			
Indications conformes	26 (24,8)	16 (30,7)	> 0.05
<i>RGO</i>	10	8	
<i>Ulcère gastro-duodéal</i>	8	3	
<i>Œsophagite</i>	5	3	
<i>Infection à Helicobacter pylori</i>	2	0	
<i>Prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS</i>	1	2	
Indication non conforme	32 (30,5)	33 (63,5)	
Inconnue	51 (48,6)	14 (26,9)	
Prescriptions conformes aux recommandations en terme de durée, dose, et indication (n, %)	10 (9,5)	7 (13,4)	> 0.05

Tableau 4 - Caractéristiques des prescriptions de ville des IPP pour les patients du groupe contrôle et les patients du groupe « programme de sensibilisation »

D. Impact du programme de sensibilisation sur la réévaluation spontanée des prescriptions d'IPP

La réévaluation spontanée d'une prescription consiste en sa réévaluation par les prescripteurs (médecins et internes) sans l'intervention d'un pharmacien. Parmi les prescriptions de ville non conformes aux recommandations dans le groupe contrôle (n=95), 35,8 % des prescriptions (34/95) sont spontanément réévaluées par les praticiens hospitaliers au cours de l'hospitalisation dans le service de médecine interne. Ce taux augmente significativement dans le groupe expérimental, atteignant 55,6 % (25/45, p=0,02).

Cause de la réévaluation de la prescription d'IPP	Nombre de prescriptions de ville non conformes réévaluées spontanément dans le groupe contrôle (n=95)	Nombre de prescriptions de ville non conformes réévaluées spontanément dans le groupe du programme de sensibilisation (n=45)	p-value
Indication inconnue	16	10	
Indication non conforme	10	7	
Durée de traitement non conforme	3	1	
Dosage non conforme	4	2	
Réévaluation des prescriptions conformes en termes de durée, dose et indication	1	5	
Total	34 (35,8 %)	25 (55,6 %)	0,02

Tableau 5 - Réévaluation spontanée des prescriptions d'IPP de ville non conformes au cours de l'hospitalisation par les prescripteurs hospitaliers

E. Impact du programme de sensibilisation au bon usage des IPP sur le taux d'acceptation des interventions pharmaceutiques

Une intervention pharmaceutique est réalisée à chaque prescription d'IPP non conforme non réévaluée spontanément à l'admission.

Dans le groupe contrôle (n=105), nous soustrayons les 10 prescriptions conformes aux recommandations, puis les 34 prescriptions réévaluées spontanément, formant ainsi un groupe de 61 individus. Dans le groupe du programme de sensibilisation (n=52), nous soustrayons les 7 prescriptions conformes aux recommandations, puis les 25 prescriptions spontanément réévaluées, formant ainsi un groupe de 20 individus.

Dans le groupe contrôle, 13 interventions pharmaceutiques sont acceptées sur les 33 réalisées (39,4 %), tandis que 4 interventions pharmaceutiques sont acceptées sur les 11 réalisées dans le groupe expérimental (36,4 %). Aucune différence significative ($p=0,46$) n'est observée entre les deux groupes sur le taux d'acceptation des interventions pharmaceutiques.

Cause de la réévaluation de la prescription d'IPP	Nombre de prescriptions de ville d'IPP non conformes réévaluées dans le groupe contrôle (n=61)	Nombre de prescriptions de ville d'IPP non conformes réévaluées dans le groupe du programme de sensibilisation (n=20)	p-value
	IP acceptées / IP réalisées	IP acceptées / IP réalisées	
Indication inconnue	10/28	3/7	
Indication non conforme	3/5	0/2	
Durée non conforme	0/0	0/0	
Dosage non conforme	0/0	1/2	
Total	13/33 (39,4 %)	4/11 (36,4 %)	>0.05

Tableau 6 - Réévaluation des prescriptions d'IPP de ville non conformes au cours de l'hospitalisation après intervention pharmaceutique

En tenant compte des réévaluations spontanées et des interventions pharmaceutiques au cours de l'hospitalisation, 47 prescriptions d'IPP (49,5 %) sont réévaluées dans le groupe contrôle *versus* 29 prescriptions d'IPP (64,4 %) dans le groupe expérimental ($p=0,09$).

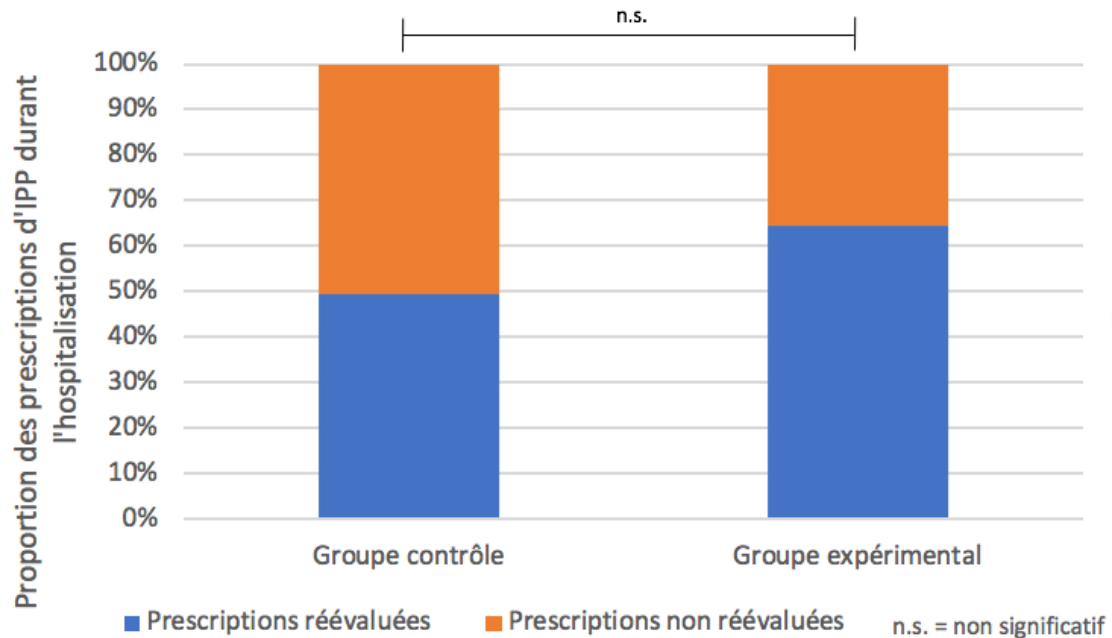


Figure 2 - Synthèse des réévaluations des prescriptions non conformes d'IPP durant l'hospitalisation avant et après la mise en œuvre d'un programme de sensibilisation au bon usage des IPP

F. IPP et effets indésirables

Des effets indésirables potentiellement induits par les IPP sont identifiés, dont 6 cas d'hyponatrémie, 1 cas de neutropénie et 1 cas d'infection à *Clostridium difficile*. Sept de ces 8 patients n'avaient pas d'indication appropriée pour un traitement par IPP. La réapparition de symptômes gastro-intestinaux après diminution de la dose ou arrêt de l'IPP est observée chez 3 patients sur 69 (2 dans le groupe contrôle et 1 dans le groupe expérimental) au cours de l'hospitalisation ce qui entraîne une reprise de l'IPP ou une reprise de la pleine dose.

G. Interactions médicamenteuses

Un risque modéré d'interaction médicamenteuse est observé chez 20 patients, notamment chez des patients traités par clopidogrel, escitalopram et digoxine. Le traitement par IPP est arrêté chez 5 de ces patients et la dose est réduite pour 2 d'entre eux. Un switch de l'ésoméprazole vers le rabéprazole est réalisé pour 3 d'entre eux, permettant d'éviter une interaction entre l'IPP et l'escitalopram ou le citalopram.

H. Réévaluation de la prescription à la sortie

Sur la prescription de sortie du service de médecine interne, 27 des 95 prescriptions de ville non conformes d'IPP sont réévaluées dans le groupe contrôle (28,4 %) *versus* 30 des 45 prescriptions de ville non conformes d'IPP dans le groupe expérimental (66,7 %). Comparé au groupe contrôle, un nombre significativement plus important de réévaluations des prescriptions de ville non conformes d'IPP est observé dans le groupe du programme de sensibilisation ($p < 0,0001$) (Figure 3).

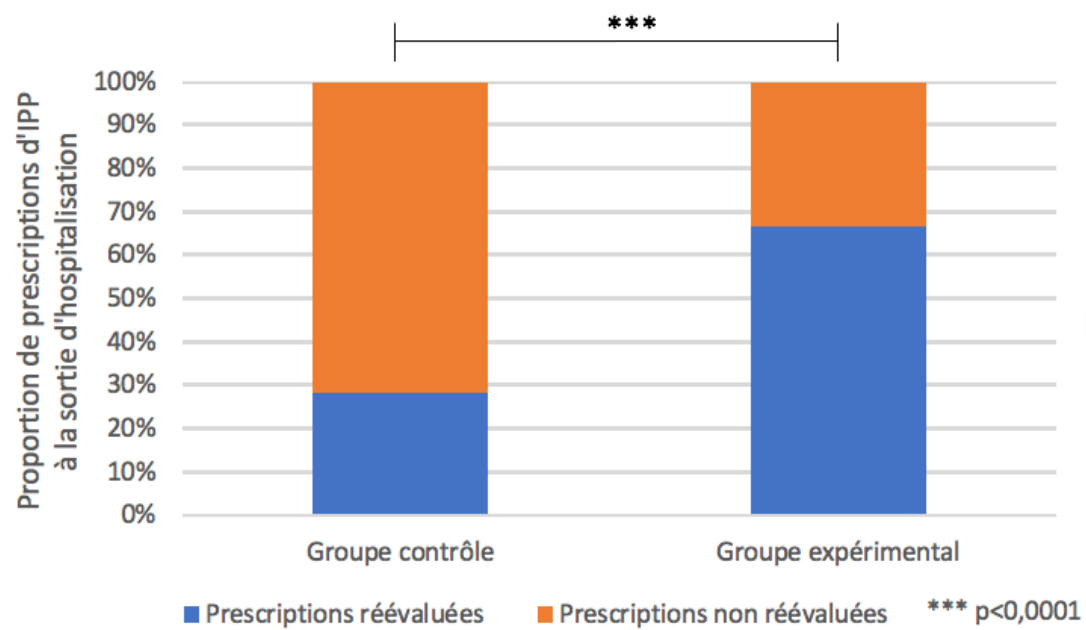


Figure 3 - Réévaluation des prescriptions non conformes d'IPP à la sortie d'hospitalisation

V. Discussion

A. Principaux résultats

Il est connu et admis que les IPP sont des médicaments bien tolérés et efficaces pour traiter les troubles du tractus gastro-intestinal supérieur. Le rapport d'étude portant sur l'utilisation des IPP publié par l'ANSM en décembre 2018 fait état de leur utilisation considérable, ainsi que de leur consommation croissante. Si leur profil de sécurité est excellent, les IPP peuvent néanmoins causer des effets secondaires graves et entraîner des interactions médicamenteuses à risque, et ils sont souvent utilisés dans des situations cliniques hors AMM. Parmi ces utilisations en dehors de toutes recommandations, les plus fréquentes sont les utilisations en prévention des lésions gastroduodénales dues à des traitements potentiellement gastro-toxiques tels que les antiagrégants plaquettaires, les anticoagulants, les corticoïdes à usage systématique ou encore certains traitements spécifiques des cancers (6).

Les traitements par IPP peuvent être initiés par un médecin spécialiste ou par un médecin généraliste. Quatre-vingt-dix pourcents des IPP sont prescrits par les médecins généralistes, tandis que les gastro-entérologues et les rhumatologues sont respectivement les deuxième et troisième prescripteurs d'IPP en médecine libérale (100). Néanmoins, leurs réévaluations incombent d'ordinaire aux médecins généralistes, consultés plus régulièrement par les patients. Cette réévaluation des prescriptions d'IPP par les omnipraticiens se révèle souvent absente, contribuant à la surutilisation de cette classe thérapeutique.

Par ailleurs, depuis le décret ministériel publié au Journal Officiel en 2008, plusieurs spécialités contenant une molécule inhibitrice de la pompe à protons sont disponibles sans ordonnance (l'oméprazole, l'ésoméprazole ou encore le pantoprazole). Cette disponibilité dite « *over the counter* » permet de réduire les dépenses publiques, au risque néanmoins d'accroître les mésusages, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses liés à l'automédication.

L'hospitalisation représente donc une opportunité pour réévaluer l'ensemble des traitements, notamment pour les sujets âgés, population à haut risque de iatrogénie. Cette

réévaluation est d'ailleurs préconisée dans la dernière mise à jour des critères STOPP/START, qui incluent l'utilisation d'un IPP à dose maximale pendant plus de 8 semaines sans justification en tant que prescription médicamenteuse potentiellement inappropriée chez la personne de 65 ans ou plus (101).

À ce jour, les prescriptions de ville d'IPP non conformes aux recommandations chez les sujets âgés et leur réévaluation pendant l'hospitalisation ont fait l'objet de plusieurs publications (102)(103). En 2017, la méta-analyse réalisée par Wilsdon *et al* a évalué différents types d'intervention menés sur la déprescription en général, et plus particulièrement celle des IPP. Les interventions telles que la mise en place de courriers de sortie d'hospitalisation adressés au médecin traitant incluant des recommandations concernant la réévaluation du traitement par IPP, ou encore l'analyse des traitements accompagnée d'un planning de déprescription se sont révélées peu concluantes ou inefficaces (104).

Ainsi, nous avons souhaité réaliser une étude visant à évaluer l'impact d'un programme de sensibilisation des prescripteurs au bon usage des IPP sur la réévaluation des prescriptions d'IPP au cours de l'hospitalisation, chez les patients âgés de 65 ans et plus, hospitalisés au sein du service de médecine interne.

Au cours de notre étude, nous observons que seuls 10,8 % (17/157) des prescriptions de ville des patients hospitalisés dans le service de médecine interne sont conformes aux recommandations nationales. Près de la moitié des patients (72/157) inclus dans l'étude utilise des IPP depuis plus d'un an. Cependant, la date de début de traitement n'est pas connue pour l'ensemble des patients et les prescripteurs de ville n'ont pas été contactés afin d'obtenir cette information, ni celle de l'indication si elle manquait au dossier patient.

La prévention ou le traitement des lésions gastroduodénales dues aux antiagrégants plaquettaires ou aux anticoagulants constitue l'indication de traitement par IPP de plus de 5 % des utilisateurs incidents d'IPP en 2015 (6). Dans notre étude, 8 patients sont traités par IPP en raison d'un traitement par antiagrégant plaquettaire, bien qu'aucun ne semblait être traité en raison d'un traitement anticoagulant. Dans le rapport de l'ANSM, on constate que 5 % des initiations de traitement concernaient la prévention ou le traitement des lésions

gastroduodénales dues aux corticoïdes à usage systémique. Nous dénombrons 10 patients dans cette situation dans notre étude. La Société Nationale Française de Gastro-Entérologie n'émet aucune recommandation particulière concernant l'utilisation d'IPP lors d'un traitement par antiagrégant plaquettaire ou par corticoïde, et renvoie aux recommandations de la HAS.

L'utilisation d'un IPP est justifiée par la présence d'une gastrite chez 21 patients dans notre étude. Cependant, une confusion existe et le terme de gastrite est parfois utilisé à tort pour désigner des douleurs épigastriques. Or, la gastrite chronique est le plus souvent asymptomatique. Elle correspond à une atteinte inflammatoire de la muqueuse de l'estomac. Cette large proportion de patients traités par IPP pour une gastrite interroge donc sur l'exactitude de la pathologie.

D'autre part, notre étude permet de démontrer que le taux de réévaluation spontanée des prescriptions d'IPP par les médecins hospitaliers est significativement plus élevé ($p=0,02$) dans le groupe expérimental que dans le groupe contrôle. Ces données sont encourageantes et montrent que le programme mis en place a entraîné un changement dans les pratiques des prescripteurs hospitaliers. Les discussions autour de cas observés dans le service permettent de sensibiliser davantage l'équipe médicale. L'absence d'indication est la principale raison qui a conduit à l'arrêt de l'IPP dans les deux groupes.

En ce qui concerne les ordonnances de sortie, une augmentation significative ($p<0,05$) des réévaluations d'ordonnances d'IPP de ville à la fin de l'hospitalisation est observée dans le groupe expérimental (66,6 %) par rapport au groupe contrôle (28,4 %).

Nous remarquons ainsi une diminution significative (-21,1 %) des ordonnances d'IPP réévaluées à la sortie dans le groupe contrôle par rapport aux ordonnances d'IPP réévaluées pendant l'hospitalisation dans le même groupe. En effet, sans données sur la réévaluation du traitement par IPP dans le dossier clinique informatisé du patient, un changement de médecin en cours d'hospitalisation peut conduire à la reprise du traitement administré avant l'admission du patient. La traçabilité des informations concernant l'optimisation de la prise en charge thérapeutique des personnes âgées est donc essentielle. Cette diminution n'est pas observée dans le groupe expérimental, suggérant une meilleure traçabilité de la réévaluation des

traitements IPP après l'intervention. Par ailleurs, la mention systématique de la réévaluation du traitement IPP dans le compte-rendu d'hospitalisation ou la lettre de liaison destinée au médecin généraliste peut permettre de limiter la reprise du traitement, ou la reprise à pleine dose.

Une telle expérience permet également de sensibiliser à nouveau les prescripteurs aux recommandations d'initiation des IPP, bien que l'initiation du traitement n'est pas évaluée au cours de l'étude. Par ailleurs, suite à l'observation de nombreuses prescriptions d'IPP le soir, il a également été rappelé qu'une prise le matin à jeun est recommandée.

Enfin, notre étude rapporte que 5 % des patients inclus manifestent un effet indésirable probablement lié à la prise d'IPP. Ces chiffres coïncident avec les données retrouvées dans la littérature (105)(106).

B. Limites de l'étude

Il convient de noter qu'il y a eu un changement d'internes entre l'inclusion des patients dans le groupe contrôle et l'inclusion des patients dans le groupe expérimental. Cependant, ce biais de confusion concernant la mesure de l'impact de notre intervention est probablement limité, car chaque réévaluation du traitement (spontanée ou après intervention du pharmacien) est réalisée après consultation des médecins seniors. Ces derniers étaient identiques pendant les deux périodes d'inclusion.

Il est également important de remarquer que, dans notre établissement, certaines molécules ou certains dosages ne sont pas disponibles. Nous avons observé un manque de connaissances de la part des prescripteurs sur l'équivalence des doses entre les différentes molécules d'IPP. Par exemple, la pleine dose d'oméprazole (c'est-à-dire 20 mg d'oméprazole) était souvent remplacée par erreur par une demi-dose d'ésoméprazole (c'est-à-dire 20 mg d'ésoméprazole). Ces changements involontaires ont été considérés dans notre étude comme une réévaluation des prescriptions d'IPP dans les deux groupes, car ils ont été maintenus dans la majorité des cas sur la prescription de sortie. Les réévaluations du traitement qui n'ont pas entraîné de modifications du traitement n'ont pas été prises en compte lorsqu'elles n'étaient pas indiquées dans les dossiers des patients.

Dans cette étude, les explorations digestives n'ont pas été prises en compte par manque d'information dans le dossier clinique informatisé. Selon une étude française publiée en 2019 portant également sur l'utilisation d'IPP chez des sujets hospitalisés âgés de plus de 65 ans, ces explorations sont réalisées seulement dans un tiers des cas (107).

C. Perspectives

Ces résultats prometteurs nous encouragent à répéter les séances de sensibilisation des prescripteurs à intervalles réguliers, pour que l'effet perdure et pour que d'autres internes puissent bénéficier de cette stratégie ciblée de sensibilisation. L'extension de ces séances à d'autres services de soin représente une des perspectives d'avenir pour ce projet de recherche.

Ce travail de recherche met également en valeur les activités de conciliation médicamenteuse à l'hôpital, qui permettent d'identifier les divergences non intentionnelles entre le bilan médicamenteux optimisé et les prescriptions hospitalières en cours. Le déploiement de la conciliation médicamenteuse à la majorité des services hospitaliers représente donc une ressource remarquable quant au bon usage des médicaments.

Afin d'améliorer le bon usage des IPP, il est important de sensibiliser les prescripteurs, comme nous l'avons fait au cours de cette étude, mais également les patients. Des approches non pharmacologiques sont parfois à privilégier avant de mettre en place un traitement par IPP. Ainsi, il peut être conseillé aux patients d'appliquer des mesures hygiéno-diététiques, telles qu'éviter de se coucher moins de 2 heures après les repas, surélever la tête de lit, ou envisager une perte de poids si besoin. Il est parfois possible d'identifier les aliments qui déclenchent les symptômes, à l'aide d'un calendrier où seront inscrits les repas et la manifestation ou non de symptômes liés à l'acidité. Les symptômes occasionnels peuvent être gérés par des antiacides, dont l'action sera plus rapide que celle d'un IPP. De nombreuses spécialités antiacides sont disponibles sur le marché (telles que Gaviscon®, Gelox®, Maalox®, Moxydar®, Xolaam®...).

Il est également important d'expliquer aux patients les risques liés à l'automédication, tels qu'une contre-indication vis-à-vis d'une pathologie, la survenue d'un effet indésirable, le risque d'engendrer une interaction médicamenteuse avec un traitement déjà en cours. Les informations et conseils peuvent être transmis par le pharmacien au cours d'un entretien avec le patient. À l'officine, cela peut se faire au cours de la dispensation des traitements, ou lors de la réalisation d'un bilan partagé de médication. À l'hôpital, l'entretien avec le patient peut avoir lieu à la suite de la conciliation médicamenteuse de sortie. Il s'agit en effet de moments privilégiés de dialogue entre le pharmacien et son patient.

VI. Conclusion

Cette étude démontre l'efficacité d'un programme de sensibilisation des prescripteurs proposé par l'équipe pharmaceutique sur la réévaluation des prescriptions d'IPP. La réévaluation de ces prescriptions est nécessaire afin d'améliorer le bon usage de cette classe pharmaceutique très largement prescrite. Cette réévaluation doit être associée à l'éducation des patients. En effet, les prescriptions d'IPP sont parfois renouvelées à la demande des patients, soucieux de la réapparition de symptômes à l'arrêt de l'IPP. La distribution aux patients lors de leur sortie d'hospitalisation de fiches rédigées par l'Omédit Centre-Val de Loire constitue un support intéressant de dialogue avec ces derniers.

En somme, nous avons démontré que les séances de sensibilisation multidisciplinaires sur le bon usage des IPP constituent un moyen efficace d'améliorer la conformité des prescriptions aux recommandations, sans nécessiter de temps de travail supplémentaire aux praticiens et pharmaciens au quotidien. Ainsi, la coopération entre pharmaciens et médecins est bénéfique à l'optimisation des prescriptions chez les patients âgés hospitalisés.

Nous suggérons que ce type de stratégie de sensibilisation soit mis en œuvre dans les soins standards, et répété à intervalles réguliers, afin qu'un maximum de prescripteurs soit sensibilisé et l'intègre à leur pratique.

À l'officine, la mise en place des bilans partagés de médication crée une porte d'accès à la réévaluation des traitements par IPP. Par ailleurs, l'absence des IPP du libre-accès et leur placement « *over the counter* » renforce le rôle de conseil du pharmacien d'officine. Cela lui confère l'opportunité de questionner le patient lors d'une demande spontanée d'IPP sur l'indication, sur ses traitements en cours et de lui expliquer la posologie et le mode d'administration. Il peut également le sensibiliser aux règles hygiéno-diététiques à appliquer en cas de RGO.

Ainsi, qu'il soit hospitalier ou officinal, le pharmacien est un acteur clé de la santé des populations, qui veille au bon usage des médicaments.

Bibliographie

1. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 [Internet]. [cité 8 sept 2017]. Disponible sur:
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
2. ameli.fr - Medic'AM [Internet]. [cité 18 déc 2018]. Disponible sur:
<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-mensuel-2018.php>
3. Résumé des caractéristiques du produit - INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 sept 2017]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64578892&typedoc=R>
4. Welage LS. Overview of pharmacologic agents for acid suppression in critically ill patients. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 15 mai 2005;62(10 Suppl 2):S4-10.
5. Książczyńska D, Szelańska A, Paradowski L. Overuse of proton pump inhibitors. *Pol Arch Intern Med*. 30 mars 2015;125(4):289-98.
6. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. Étude observationnelle à partir des données du SNDS, France, 2015 [Internet]. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur:
https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cd53a115d61537a049f16954c021313c.pdf
7. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. juill 2012;107(7):1001-10.
8. Jacob L, Hadji P, Kostev K. The use of proton pump inhibitors is positively associated with osteoporosis in postmenopausal women in Germany. *Climacteric J Int Menopause Soc*. oct 2016;19(5):478-81.
9. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, Camargo CA, Feskanich D, Chan AT. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ*. 31 janv 2012;344:e372.

10. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of Community-Acquired Pneumonia with Outpatient Proton-Pump Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Deshpande A, éditeur. PLOS ONE. 4 juin 2015;10(6):e0128004.
11. Yang Y, George KC, Shang W-F, Zeng R, Ge S-W, Xu G. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. *Drug Des Devel Ther.* 24 avr 2017;11:1291-9.
12. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci.* avr 2011;56(4):931-50.
13. Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. *Curr Opin Gastroenterol.* mars 2011;27(2):180-5.
14. Serbin MA, Guzauskas GF, Veenstra DL. Clopidogrel-Proton Pump Inhibitor Drug-Drug Interaction and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among PCI-Treated ACS Patients: A Meta-analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* août 2016;22(8):939-47.
15. Gjestad C, Westin AA, Skogvoll E, Spigset O. Effect of proton pump inhibitors on the serum concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram, escitalopram, and sertraline. *Ther Drug Monit.* févr 2015;37(1):90-7.
16. Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, Jappard D, Korvick J. Accumulating Evidence for a Drug–Drug Interaction Between Methotrexate and Proton Pump Inhibitors. *The Oncologist.* avr 2012;17(4):550-4.
17. ipp_adulte_juin_2009.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf
18. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ.* 3 janv 2008;336(7634):2-3.
19. 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.
20. Niklasson A, Bajor A, Bergendal L, Simrén M, Strid H, Björnsson E. Overuse of acid suppressive therapy in hospitalised patients with pulmonary diseases. *Respir Med.* oct 2003;97(10):1143-50.

21. Zink DA, Pohlman M, Barnes M, Cannon ME. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(10):1203-9.
22. Longitudinal analysis of the costs associated with inpatient initiation and subsequent outpatient continuation of proton pump inhibitor therapy for stress ulcer prophylaxis in a large managed care organization. [Internet]. [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: <https://read.qxmd.com/read/20178397/longitudinal-analysis-of-the-costs-associated-with-inpatient-initiation-and-subsequent-outpatient-continuation-of-proton-pump-inhibitor-therapy-for-stress-ulcer-prophylaxis-in-a-large-managed-care-organization>
23. Ramirez E, Lei SH, Borobia AM, Pinana E, Fudio S, Munoz R, et al. Overuse of PPIs in Patients at Admission, During Hospitalisation, and at Discharge in a Tertiary Spanish Hospital [Internet]. *Current Clinical Pharmacology.* 2010 [cité 28 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.eurekaselect.com/72762/article>
24. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician Med Fam Can.* mai 2017;63(5):354-64.
25. Nowbahari E, Bigot A, Maillot F, Antier D, Foucault-Fruchard L. Reassessment of inappropriate prescriptions of proton pump inhibitors in elderly in-patients: It's time to take action. *Ann Pharm Fr.* 1 mars 2020;78(2):150-7.
26. Fiche info - MOPRAL 10 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69606819>
27. Huber R, Hartmann M, Bliesath H, Lühmann R, Steinijans VW, Zech K. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. *Int J Clin Pharmacol Ther.* mai 1996;34(5):185-94.
28. Sachs G, Shin JM, Briving C, Wallmark B, Hersey S. The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺,K⁺ ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1995;35:277-305.
29. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology.* 1 févr 2000;118(2):S9-31.
30. Guérin M-J. Quel est le moment optimal pour administrer les IPP? *Pharmactuel* [Internet]. 2003 [cité 3 sept 2019];36(1). Disponible sur: <https://pharmactuel.com/pharmactuel/index.php/pharmactuel/article/view/438>

31. antisecretoire-gastrique-reco.pdf [Internet]. [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/sites/default/files/cours/antisecretoire-gastrique-reco.pdf>
32. argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf [Internet]. [cité 1 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf
33. Champagne Danielou A, Rohr S. Prophylaxie de l'ulcère de stress en chirurgie: quelle attitude en pratique? *J Chir (Paris)*. juill 2006;143(4):226-9.
34. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. juill 2012;107(7):1011-9.
35. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. sept 2007;102(9):2047-56; quiz 2057.
36. Eom C-S, Jeon CY, Lim J-W, Cho E-G, Park SM, Lee K-S. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 22 févr 2011;183(3):310-9.
37. Filion KB, Chateau D, Targownik LE, Gershon A, Durand M, Tamim H, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut*. avr 2014;63(4):552-8.
38. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int*. août 2006;79(2):76-83.
39. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 12 août 2008;179(4):319-26.
40. Eom C-S, Park SM, Myung S-K, Yun JM, Ahn J-S. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med*. juin 2011;9(3):257-67.
41. Chonan O, Takahashi R, Yasui H, Watanuki M. Effect of L-lactic acid on calcium absorption in rats fed omeprazole. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. juin 1998;44(3):473-81.

42. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: A randomized crossover trial. *Am J Med.* juill 2005;118(7):778-81.
43. Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E, et al. Low Fractional Calcium Absorption Increases the Risk for Hip Fracture in Women with Low Calcium Intake. *Ann Intern Med.* 7 mars 2000;132(5):345.
44. Heaney RP. Calcium, Dairy Products and Osteoporosis. *J Am Coll Nutr.* 1 avr 2000;19(sup2):83S-99S.
45. Jo Y, Park E, Ahn SB, Jo YK, Son B, Kim SH, et al. A Proton Pump Inhibitor's Effect on Bone Metabolism Mediated by Osteoclast Action in Old Age: A Prospective Randomized Study. *Gut Liver.* 23 sept 2015;9(5):607-14.
46. Farina C, Gagliardi S. Selective inhibition of osteoclast vacuolar H(+)-ATPase. *Curr Pharm Des.* 2002;8(23):2033-48.
47. Moayyedi P, Yuan Y, Leontiadis G, on behalf of the CAG Clinical Affairs. Canadian Association of Gastroenterology Position Statement: Hip Fracture and Proton Pump Inhibitor Therapy – a 2013 Update. *Can J Gastroenterol.* 2013;27(10):593-5.
48. McColl KEL. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol.* mars 2009;104 Suppl 2:S5-9.
49. Festen HP. Intrinsic factor secretion and cobalamin absorption. Physiology and pathophysiology in the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1991;188:1-7.
50. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency. *JAMA.* 11 déc 2013;310(22):2435-42.
51. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). FDA [Internet]. 18 juin 2019 [cité 6 nov 2019]; Disponible sur: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-low-magnesium-levels-can-be-associated-long-term-use-proton-pump>
52. Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. *Curr Opin Gastroenterol.* mars 2011;27(2):180-5.
53. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf).* août 2008;69(2):338-41.

54. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology*. 2017;152(4):821-829.e1.
55. Sharma VR, Brannon MA, Carlross EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med J*. sept 2004;97(9):887-9.
56. Paul LPS, Martin J, Buon M, Gaillard C, Fedrizzi S, Mosquet B, et al. Nouvel effet indésirable fréquent des inhibiteurs de la pompe à protons chez le sujet âgé : l'hyponatrémie modérée. *Thérapie*. 1 mars 2014;69(2):157-62.
57. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Nathanson D, Mannheimer B. Associations of proton pump inhibitors and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *Eur J Intern Med*. janv 2019;59:65-9.
58. Melville C, Shah A, Matthew D, Milla P. Electrolyte disturbance with omeprazole therapy. *Eur J Pediatr*. janv 1994;153(1):49-51.
59. Menecier D, Ceppa F, Gidenne S, Vergeau B. Hyponatremia with consciousness disturbance associated with esomeprazole. *Ann Pharmacother*. avr 2005;39(4):774-5.
60. Netgen. Les néphrites interstitielles aiguës [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2289/20361>
61. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 15 août 2007;26(4):545-53.
62. Wetscher GJ, Hinder RA, Smyrk T, Perdakis G, Adrian TE, Profanter C. Gastric Acid Blockade with Omeprazole Promotes Gastric Carcinogenesis Induced by Duodenogastric Reflux. *Dig Dis Sci*. 1 juin 1999;44(6):1132-5.
63. Havu N. Enterochromaffin-Like Cell Carcinoids of Gastric Mucosa in Rats after Life-Long Inhibition of Gastric Secretion. *Digestion*. 1986;35(Suppl. 1):42-55.
64. Mowat C, Carswell A, Wirz A, McColl KEL. Omeprazole and dietary nitrate independently affect levels of vitamin C and nitrite in gastric juice. *Gastroenterology*. avr 1999;116(4):813-22.

65. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HPM, Liedman B, et al. Atrophic Gastritis and *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Reflux Esophagitis Treated with Omeprazole or Fundoplication. *N Engl J Med*. 18 avr 1996;334(16):1018-22.
66. Zelter A, Fernández JL, Bilder C, Rodríguez P, Wonaga A, Dorado F, et al. Fundic gland polyps and association with proton pump inhibitor intake: a prospective study in 1,780 endoscopies. *Dig Dis Sci*. juin 2011;56(6):1743-8.
67. Brusselsaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: A nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 1 oct 2017;7:e017739.
68. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*. 1 janv 2018;67(1):28-35.
69. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sørensen HT. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Colorectal Cancer: A Population-Based, Case–Control Study. *Gastroenterology*. sept 2007;133(3):755-60.
70. Hunfeld NGM, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(1):39-46.
71. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. juill 2009;137(1):80-7, 87.e1.
72. Callus R, Felice T, Balzan D, Delicata L. Digoxin toxicity precipitated by *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Br J Hosp Med*. 2 avr 2019;80(4):228-9.
73. Oosterhuis B, Jonkman J, Andersson T, Zuiderwijk P, Jedema J. Minor effect of multiple dose omeprazole on the pharmacokinetics of digoxin after a single oral dose. *Br J Clin Pharmacol*. nov 1991;32(5):569-72.
74. Kiley CA, Cragin DJ, Roth BJ. Omeprazole-associated Digoxin Toxicity: *South Med J*. avr 2007;100(4):400-2.
75. Hollander D, Dadufalza VD, Fairchild PA. Intestinal absorption of aspirin. Influence of pH, taurocholate, ascorbate, and ethanol. *J Lab Clin Med*. oct 1981;98(4):591-8.

76. Anand B, Sanduja S, Lichtenberg L. Effect of omeprazole on the bioavailability of aspirin: a randomized controlled study on healthy volunteers. *Gastroenterology*. 1999;116.
77. The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease | Heart [Internet]. [cité 1 oct 2019]. Disponible sur: <https://heart.bmj.com/content/96/5/368>
78. Charlott M, Grove EL, Hansen PR, Olesen JB, Ahlehoff O, Selmer C, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ*. 11 mai 2011;342:d2690.
79. Iñarra P, Esteva F, Cornudella R, Lanás A. Omeprazole does not interfere with the antiplatelet effect of low-dose aspirin in man. *Scand J Gastroenterol*. mars 2000;35(3):242-6.
80. Van Der Meer JWM, Keuning JJ, Scheijgrond HW, Heykants J, Van Cutsem J, Bruggmans J. The influence of gastric acidity on the bio-availability of ketoconazole. *J Antimicrob Chemother*. 1980;6(4):552-4.
81. Böttiger Y, Tybring G, Götharson E, Bertilsson L. Inhibition of the sulfoxidation of omeprazole by ketoconazole in poor and extensive metabolizers of S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther*. oct 1997;62(4):384-91.
82. Krishna G, Moton A, Ma L, Medlock MM, McLeod J. Pharmacokinetics and Absorption of Posaconazole Oral Suspension under Various Gastric Conditions in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. mars 2009;53(3):958-66.
83. Zimmermann T, Yeates RA, Riedel KD, Lach P, Laufen H. The influence of gastric pH on the pharmacokinetics of fluconazole: the effect of omeprazole. *Int J Clin Pharmacol Ther*. sept 1994;32(9):491-6.
84. Johnson MD, Hamilton CD, Drew RH, Sanders LL, Pennick GJ, Perfect JR. A randomized comparative study to determine the effect of omeprazole on the peak serum concentration of itraconazole oral solution. *J Antimicrob Chemother*. févr 2003;51(2):453-7.
85. Etude de la prescription et de la consommation des antidépresseurs en ambulatoire [Internet]. [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b422fa2ce0f866ab59feea2e5ca590c6.pdf

86. Gilard M, Arnaud B, Cornily J-C, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLOpidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 22 janv 2008;51(3):256-60.
87. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 11 nov 2010;363(20):1909-17.
88. Vardi M, Cryer BL, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Lapuerta P, et al. The effects of proton pump inhibition on patient-reported severity of dyspepsia when receiving dual anti-platelet therapy with clopidogrel and low-dose aspirin: analysis from the Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial. *Aliment Pharmacol Ther*. août 2015;42(3):365-74.
89. Actualisation RCP Plavix [Internet]. ANSM. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/.../download/22456/284119/version/1/file/lp-091102-Plavix.pdf>
90. Christians U, Schmidt G, Bader A, Lampen A, Schottmann R, Linck A, et al. Identification of drugs inhibiting the in vitro metabolism of tacrolimus by human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;41(3):187-90.
91. Maguire M, Franz T, Hains DS. A clinically significant interaction between tacrolimus and multiple proton pump inhibitors in a kidney transplant recipient: Shared metabolism of PPIs and tacrolimus. *Pediatr Transplant*. sept 2012;16(6):E217-20.
92. Takahashi K, Yano I, Fukuhara Y, Katsura T, Takahashi T, Ito N, et al. Distinct effects of omeprazole and rabeprazole on the tacrolimus blood concentration in a kidney transplant recipient. *Drug Metab Pharmacokinet*. déc 2007;22(6):441-4.
93. Gugler R, Jensen JC. Omeprazole inhibits oxidative drug metabolism. Studies with diazepam and phenytoin in vivo and 7-ethoxycoumarin in vitro. *Gastroenterology*. déc 1985;89(6):1235-41.
94. Shadee RI. QUESTION THE EXPERTS. *J Clin Psychopharmacol*. déc 1993;13(6):459.
95. Prichard PJ, Walt RP, Kitchingman GK, Somerville KW, Langman MJ, Williams J, et al. Oral phenytoin pharmacokinetics during omeprazole therapy. *Br J Clin Pharmacol*. oct 1987;24(4):543-5.

96. Biotechnology S. OAT3 - Transporters - Solvo Biotechnology [Internet]. [cité 24 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.solvobiotech.com/transporters/oat3>
97. Narumi K, Sato Y, Kobayashi M, Furugen A, Kasashi K, Yamada T, et al. Effects of proton pump inhibitors and famotidine on elimination of plasma methotrexate: Evaluation of drug-drug interactions mediated by organic anion transporter 3. *Biopharm Drug Dispos.* déc 2017;38(9):501-8.
98. Evrard J, Farnier E, Carcel C, Lachenal F, Vial T, Pont E. [Proton Pump Inhibitor and High-dose Methotrexate: Two Cases Reports]. *Thérapie.* déc 2015;70(6):527-35.
99. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, Welch V, Moayyedi P, Rojas-Fernandez C, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 mars 2017;3:CD011969.
100. CCSS-RAPPORT-JUIN_2009.pdf [Internet]. [cité 12 févr 2020]. Disponible sur: https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/CCSS/2009/RAPPORT/CCSS-RAPPORT-JUIN_2009.pdf
101. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1627483015001373?token=3124B25B94E4CDA8F658BD8E421E517FC77CDD112BFBE5CBEB9636711F84CEC23E58B679911608EB9837C2938BE1A2F0>
102. Schonheit C, Petitcorps H, Pautas É. Appropriate proton pump inhibitors use in elderly outpatients according to recommendations. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 1 déc 2016;14:383-8.
103. Dipanda M, Pioro L, Buttard M, D'athis P, Asgassou S, Putot S, et al. Evaluation of the prescription of proton pump inhibitors in persons aged 75 years and older in a geriatric acute-care unit. *Thérapie.* déc 2017;72(6):669-75.
104. Wilsdon TD, Hendrix I, Thynne TRJ, Mangoni AA. Effectiveness of Interventions to Deprescribe Inappropriate Proton Pump Inhibitors in Older Adults. *Drugs Aging.* 2017;34(4):265-87.
105. Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol.* 21 mai 2010;16(19):2323-30.

106. Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(1):37-47.

107. Michelon H, Delahaye A, Fellous L, Davido B, Dinh A, Le Quintrec JL, et al. Proton pump inhibitors: why this gap between guidelines and prescribing practices in geriatrics? *Eur J Clin Pharmacol.* sept 2019;75(9):1327-9.

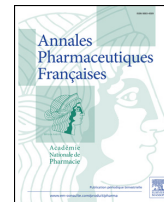
ANNEXE 1: Reassessment of inappropriate prescriptions of proton pump inhibitors in elderly in-patients: It's time to take action (Nowbahari E, et al.), Annales Pharmaceutiques Françaises, 2020

Annales Pharmaceutiques Françaises (2020) 78, 150–157



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ORIGINAL ARTICLE

Reassessment of inappropriate prescriptions of proton pump inhibitors in elderly in-patients: It's time to take action



Réévaluation des prescriptions inappropriées d'inhibiteurs de la pompe à protons chez les sujets âgés hospitalisés : il est temps d'agir

E. Nowbahari^{a,d}, A. Bigot^b, F. Maillot^{b,c}, D. Antier^{a,c},
L. Foucault-Fruchard^{a,c,*}

^a Department of pharmacy, Tours University Hospital, 37000 Tours, France

^b Department of internal medicine, Tours University Hospital, 37000 Tours, France

^c Inserm, UMR 1253, iBrain, Tours University, 37000 Tours, France

^d Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tours University, 37200 Tours, France

Received 26 September 2019; accepted 13 January 2020

Available online 17 January 2020

HIGHLIGHTS

- Many proton pump inhibitors prescriptions are in discordance with the guidelines.
- Hospitalisation can be an opportunity for global medication reassessment.
- Awareness sessions can improve proton pump inhibitors prescriptions.
- Collaboration between physicians and pharmacists optimizes the care of patients.

KEYWORDS

Proton pump inhibitors;
Inappropriate medications;
Pharmaceutical interventions;
Prescription reassessment;
Polypharmacy

Summary

Objectives. — To determine the impact of awareness sessions, proposed by the pharmaceutical team to the hospital physicians, on the reassessment of off-label non-hospital proton pump inhibitor prescriptions dedicated to hospitalized patients in the internal medicine department of a university hospital.

Methods. — We conducted a retrospective and comparative cohort study of in-patients aged 65 years old and older with a prescription including a proton pump inhibitor. Patients who were admitted before the implementation of the awareness sessions were enrolled in the control group; others were enrolled in the awareness experimental group. The awareness sessions relating to the appropriate use of proton pump inhibitors involved a presentation about the

* Corresponding author at: Department of pharmacy, Tours University Hospital, 37000 Tours, France.
E-mail address: laura.foucault@univ-tours.fr (L. Foucault-Fruchard).

national consensus guidelines, their side effects, the possible drug interactions with this therapeutic class, and recommendations about proton pump inhibitor discontinuation. Discussions took place around clinical cases during this multidisciplinary meeting.

Results. — In total, 105 patients were included in the control group, and 52 in the awareness experimental group. In total, 10.8% of the non-hospital prescriptions were in accordance with the guidelines. The spontaneous reassessment of non-hospital proton pump inhibitors prescriptions was significantly higher in the experimental group (55.6%) compared to the control group (35.8%) ($P=0.02$). At discharge, 66.7% of the off-label non-hospital proton pump inhibitor prescriptions were reassessed in the experimental group versus 28.4% in the control group ($P<0.01$).

Conclusions. — This multidisciplinary team meetings on the appropriate use of proton pump inhibitors were proved effective to improve prescription conformity to guidelines in older patients.

© 2020 Académie Nationale de Pharmacie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS

Inhibiteurs de la pompe à protons ; Traitements médicamenteux inappropriés ; Interventions pharmaceutiques ; Réévaluation des prescriptions ; Polypharmacie

Résumé

Objectifs. — Déterminer l'impact de séances de sensibilisation proposées par l'équipe pharmaceutique aux médecins hospitaliers sur la réévaluation des prescriptions inappropriées des inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients hospitalisés dans le service de médecine interne d'un hôpital universitaire.

Méthode. — Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective et comparative chez des patients âgés de 65 ans et plus et dont la prescription de ville comprenait un inhibiteur de la pompe à protons. Les patients admis avant la mise en place des séances de sensibilisation ont été inclus dans le groupe témoin, les autres patients ont été inclus dans le groupe expérimental. Ces séances de sensibilisation au bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons comportaient une présentation comprenant les recommandations nationales, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses possibles avec cette classe thérapeutique ainsi que les règles de déprescription à suivre en cas d'arrêt d'un traitement au long cours. Ces présentations ont été suivies d'une discussion autour de cas cliniques observés dans le service de soins.

Résultats. — Au total, 105 patients ont été inclus dans le groupe contrôle et 52 patients ont été inclus dans le groupe expérimental. Seulement 10,8 % des prescriptions de ville étaient conformes aux recommandations. La réévaluation spontanée des prescriptions de ville des inhibiteurs de la pompe à protons était significativement plus élevée dans le groupe expérimental (55,6 %) que dans le groupe contrôle (35,8 %) ($p=0,02$). À la sortie, 66,7 % des prescriptions inappropriées du groupe expérimental ont été réévaluées versus 28,4 % dans le groupe contrôle ($p<0,01$).

Conclusion. — Ces séances de sensibilisation multidisciplinaires sur l'utilisation appropriée des inhibiteurs de la pompe à protons ont montré leur efficacité pour améliorer la conformité des prescriptions vis-à-vis des recommandations nationales chez les sujets âgés.

© 2020 Académie Nationale de Pharmacie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

In 2015, proton pump inhibitors (PPIs) accounted for three of the top 30 drugs sold in France and about 85 million boxes were sold in community pharmacies in 2017 [1,2]. Because of their effectiveness, PPIs represent the gold standard therapy for gastric acid-related disorders. PPIs have an excellent safety profile for short-term treatment, with no contraindications and no restrictions for use in relation to renal or hepatic function [3]. Furthermore, they do not require biological monitoring and unlike histamine

H₂-receptor antagonists, they are not associated with the risk of tachyphylaxis [4].

All of these reasons may explain why PPIs are currently highly prescribed, particularly in older patients [5]. However, PPIs may be associated with serious side effects with long-term treatment, especially in polymedicated and elderly patients. The most commonly described side-effects are an increased risk of enteric *Clostridium difficile* infection due to hypochlorhydria, osteoporosis due to a decrease in calcium absorption and metabolic disorders such as hyponatremia or hypomagnesaemia [6–9]. Moreover, an increased

risk of community-acquired pneumonia has been found in patients treated with a PPI and PPI use could be a risk factor for acute kidney damage [10,11]. Finally, a risk of rebound hydrochloric acid hypersecretion has been described after long term treatment by PPI [12]. In addition to these adverse effects, PPIs may interact with other drugs like clopidogrel (particularly omeprazole and esomeprazole) or selective serotonin reuptake inhibitors, such as citalopram, escitalopram and sertraline, when concomitantly administered [13–16]. Despite these adverse reactions and drug-drug interactions, PPIs are still overused in elderly patients, which questions current prescriptive attitudes. In fact, this population presents a significant risk of iatrogenesis due to, among others, polypharmacy and pharmacokinetic or pharmacodynamic changes. To prevent the risk of adverse reactions, the lowest dose of PPI should be prescribed, the indication reviewed regularly, and the appropriate duration of treatment should be respected.

French consensus guidelines approve PPI prescriptions for the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) and esophagitis, the prophylaxis of duodenal and gastric lesions due to non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients at risk, helicobacter pylori eradication and the treatment of duodenal and gastric ulcers [17]. These guidelines also state that the use of PPI should be discontinued after 4 to 8 weeks or reassessed regularly if the symptoms persist. The same indications have been approved by the United States Food and Drug Administration [18]. However, despite the publication of these guidelines, PPIs are being prescribed off-label, at higher than recommended doses, for longer durations than recommended and without an identified indication [19].

The elderly population is at greater risk of an iatrogenic effect than the younger population. An iatrogenic condition can be an adverse effect caused by medical treatment. Polypharmacy is a well-known risk factor for adverse drug reactions. Polypharmacy, defined as "administration of more medications than clinically required or appropriate", particularly concerns older people in whom the rate of inappropriate use of PPI is estimated to be 50% [20–24]. Therefore, gradual deprescription of inappropriate PPI use in older patients is a recommended intervention for all physicians and pharmacists [25]. Hospitalization may be an opportunity for hospital doctors and pharmacists to reassess the ongoing need for PPI treatment, especially in cases of iatrogenic disease. In our establishment, awareness sessions on the appropriate use of PPIs in elderly in-patients were proposed to all physicians of internal medicine.

The aim of the present study was to evaluate prescription trends relating to the appropriate use of PPIs, before and after the implementation of awareness sessions, as well as the beneficial impact of hospitalization and the effectiveness of pharmaceutical intervention on the reassessment of off-label non-hospital PPI prescriptions dedicated to hospitalized patients over the age of 65.

Methods

We conducted a retrospective and comparative cohort study of all admitted patients aged 65 years old and older with

a prescription of oral or intravenous PPI at the internal medicine department of a university hospital. These drugs were prescribed by patients' general practitioners (GP) or specialists. Patients who were admitted from December 2016 to May 2017 (before the implementation of our experiment) were enrolled in the control group and patients admitted from July to August 2017 were enrolled in the PPI awareness experiment group.

The patient demographics (age, gender) and information about their PPI treatment (brand name, dosage, therapeutic indication, duration of treatment) were collected in the electronic health record (Millenium™, Cerner, Kansas City, USA). Any missing data were collected during the medication reconciliation which consisted of a pharmaceutical interview of the hospitalized patient and a telephone call to his community pharmacy. Full dose was considered as 20mg of omeprazole or rabeprazole, 40mg of esomeprazole or pantoprazole, and 30mg of lansoprazole. The criteria for appropriate use of PPIs were established according to the French national consensus guidelines [17]. The observed adverse events were attributed to PPIs when no other etiology has been highlighted by the medical team and when the adverse event regressed after treatment discontinuation. An intervention of the pharmacovigilance center was requested for the most uncertain cases in order to evaluate the cause of the adverse event.

Records of prescription modifications by hospital physicians during patient hospitalization were collected in the database. A pharmaceutical intervention is defined as a review of medicines and discussion about potentially inappropriate prescriptions with the hospital physician (including residents). Such interventions were carried out when an off-label, non-hospital PPI prescription was detected and not spontaneously re-evaluated by hospital physicians and no justification was found in the patient's electronic health record.

Patients enrolled in the awareness experiment group received the usual care offered by the hospital physicians but, unlike patients in the control group, all the hospital physicians (including residents) involved in their care participated in awareness sessions on the appropriate use of PPIs. Awareness sessions included a presentation given by pharmacists about the national consensus guidelines on PPIs (indication, dosage, duration); the side effects of PPIs; the possible drug-drug interactions with this therapeutic class; the proper method of PPI discontinuation; and, the cost of each drug. In addition to this presentation, a pocket sized guideline on the correct use of PPI was distributed. A patient handout relating to the appropriate use of PPIs was also distributed. Some non-appropriate PPI prescriptions were also highlighted and discussed during this multidisciplinary team meeting.

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study. This study was approved by the Ethics Committee of our hospital. Results were expressed as mean \pm standard error of mean (SEM). Chi² tests were performed using GraphPad™ Prism version 5 (Graphpad Software, San Diego, CA, USA) to compare the groups. The level of significance was $P < 0.05$.

Results

A total of 157 patients were included in this study as follows: control group ($N = 105$; 78.1 ± 6.8 years old) and awareness experimental group ($N = 52$; 78.6 ± 7.4 years old). The average age of patients and gender distribution were identical in both populations. All patients were treated with an oral PPI.

Non-hospital prescription

Seventy-two patients (45.9%) were treated with a PPI for over 1 year and the total duration of therapy was unknown for 69 patients (43.9%). Seventy patients (44.6%) were treated with a full dose of PPI (see Table 1). Only 42 PPI prescriptions (26.8%) were appropriately indicated according to the French consensus guidelines while an indication could not be retrieved in 65 PPI prescriptions (41.4%). In 13 cases, 2 or more indications were mentioned. Among non-appropriate uses, the presence of gastritis (21/65) and co-prescriptions with corticotherapy (10/65) or anti-platelet agents (8/65) were the most frequently observed indications. Overall, 17 non-hospital PPI prescriptions (10.8%) were in accordance with the guidelines in terms of duration, dose and indication. Whatever the criterion studied, no statistical difference was observed between the control and experimental groups for PPI prescriptions on admission.

Impact of the PPI awareness sessions on spontaneous reassessment at patient admission

In the control group, 34 of the 95 off-label non-hospital PPI prescriptions (35.8%) were spontaneously reassessed by hospital physicians during hospitalization. Spontaneous reassessment significantly increased to 55.6% (25/45, $P = 0.02$) in the experimental group (Table 2).

Impact of the PPI awareness sessions on the acceptance of pharmaceutical intervention

For each off-label and non-reassessed PPI prescription in elderly patients at admission, a pharmaceutical intervention was realized. In the control group, 13 pharmaceutical interventions were accepted out of 33 carried out (40%), while 4 pharmaceutical interventions were accepted out of the 11 carried in the experimental group (36.4%). No significant difference ($P = 0.4$) was observed between the two groups on the pharmaceutical intervention acceptance rate. Taking into account the spontaneous reassessment and the pharmaceutical interventions during hospitalization, 47 PPI prescriptions (49.5%) were reassessed in the control group versus 29 PPI prescriptions (64.4%) in the experimental group ($P = 0.09$).

PPI interactions and side effects

A moderate PPI drug-drug interaction risk was observed for 20 patients, particularly with clopidogrel, escitalopram and digoxine. PPI treatment was stopped for 5 of these patients, dosage was reduced for 2 of them, and a switch to another

PPI was made for 3 patients. Clinical outcomes potentially induced by PPI were also identified, including 6 cases of hyponatremia, 1 case of neutropenia and 1 case of *Clostridium difficile* infection. Seven of these 8 patients did not have a proper indication for a PPI prescription and their treatment was stopped. Recurrence of gastrointestinal symptoms during hospitalization was notified for 3 of 69 patients (2 of the control group, 1 of the awareness experiment group) whose treatment had been interrupted or decreased, leading to a resumption of PPI, or a resumption of the full dose.

Reassessment on discharge prescription

From review of the internal medicine department discharge prescriptions, it appears that 27 of the 95 off-label, non-hospital PPI prescriptions were re-evaluated in the control group (28.4%) versus 30 of the 45 off-label non-hospital PPI prescriptions in the experimental group (66.7%). Compared to the control group, a significantly greater number of re-evaluations of off-label non-hospital PPI prescriptions was observed in the awareness experimental group ($P < 0.0001$) (Fig. 1).

Discussion

PPIs are well known for being effective medications, with good tolerance in treating upper gastrointestinal tract disorders. Although PPIs can be responsible for serious side effects and unsafe drug-drug interactions, they are often used in discordance with official guidelines. Five percent of the patients included in the study experienced an adverse event likely related to PPI intake, in accordance with data found in the literature [26,27].

In elderly patients, the non-reassessment of PPI prescriptions by GPs contributes to their overconsumption. Moreover, some PPIs are available over-the-counter. Thus, for this population at high risk of iatrogenic disease, hospitalization can be an opportunity for global medication reassessment. To date, several articles have focused on off-label non-hospital PPI prescriptions in elderly patients and their re-evaluation during hospitalization [28,29]. According to the review of Wilsdon et al. (2017), interventions such as discharge letters to the GP including guideline-aligned instructions concerning the review of PPI therapy, medication review with a general deprescribing plan have been evaluated, but were proved inconclusive or ineffective on the appropriate prescription of PPI by hospital prescribers (senior physicians or residents) and GPs [30].

Thus, we carried out a study to evaluate the impact of an original awareness experiment dedicated to hospital physicians on the appropriate use of PPIs. To guide hospital prescribers, recommendations concerning relevant PPI discontinuation practices were exposed during multidisciplinary staff meetings (i. e., dose reduction, on-demand dosing, etc) [31]. A gradual decrease in dose or close clinical monitoring several months after PPI discontinuation was advised to prevent risk of rebound hydrochloric acid hypersecretion. Characteristics of patients and PPI prescriptions before admission to the care service were identical between the control group and the experimental group. However, these two cohorts were recruited at different time and with

Table 1 Characteristics of patients and PPI prescriptions before admission to the department of internal medicine. *Caractéristiques des patients et des prescriptions d'IPP avant admission dans le service de médecine interne.*

Outcome measures	Control group (N = 105)	Experimental group (N = 52)	P-value
Age	78.1 ± 6.8	78.6 ± 7.4	> 0.05
Sex (N, %)			> 0.05
Male	46 (43.8)	32 (61.5)	
Female	59 (56.2)	20 (38.5)	
Duration of therapy (N, %)			> 0.05
≥ 1 year	50 (47.6)	22 (42.3)	
< 1 year	7 (6.7)	9 (17.3)	
Unknown	48 (45.7)	21 (40.4)	
Dose (N, %)			
Half dose	54 (51.4)	32 (61.5)	
Full dose	50 (47.6)	20 (38.5)	
Over full dose	1 (1.0)	0	
PPI indications (N, %)			> 0.05
Rational Indications	26 (24.8)	16 (30.7)	
GERD	10	8	
Peptic ulcer	8	3	
Esophagitis	5	3	
Helicobacter pylori infection	2	0	
Prevention of lesions due to NSAIDs	1	2	
No rational indication	32 (30.5)	33 (63.5)	
Unknown	51 (48.6)	14 (26.9)	
Prescriptions in accordance with the recommendations (duration, dose, indications) (n, %)	10 (9.5)	7 (13.4)	> 0.05

GERD: gastroesophageal reflux disease; NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Table 2 Evaluation of the impact of hospitalization on the spontaneous reassessment of off-label non-hospital PPI prescriptions by hospital physicians. *Évaluation de l'impact de l'hospitalisation sur la réévaluation spontanée des prescriptions de ville non conformes d'IPP par les médecins hospitaliers.*

Reasons for the reassessment of PPI prescriptions	Number of off-label non-hospital PPI prescriptions reassessed in control group (N = 95)	Number of off-label non-hospital prescriptions reassessed in experimental group (N = 45)	P-value
Unknown indication	16	10	
No rational indication	10	7	
No rational duration	3	1	
No rational dosage	4	2	
Re-evaluation of conform prescriptions but with a risk-to-benefit ratio unfavorable	1	5	
Total	34	25	0,02

a different sample size, which can generate a selection bias. During our study, only 10.8% (17/157) of the prescriptions of the patients hospitalized in the department of internal medicine were in accordance with the national guidelines. Nearly half of the patients included in the study had been

using PPIs for more than a year. However, treatment start dates were sometimes missing and contact with non-hospital prescribers was not made to obtain details on the PPI prescriptions, particularly to know the indication. Nevertheless, we showed that the spontaneous reassessment of

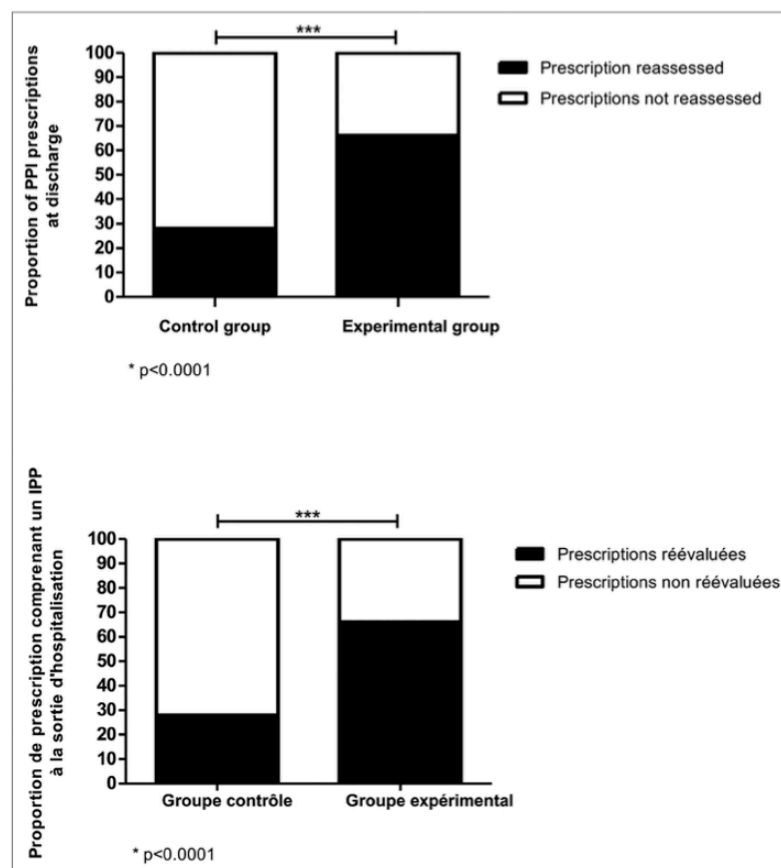


Figure 1. Synthesis of the reassessment of off-label PPI prescriptions at discharge before and after the implementation of awareness sessions on the rational use of PPI.

Synthèse des réévaluations des prescriptions non conformes d'IPP à la sortie d'hospitalisation avant et après la mise en œuvre d'un programme de sensibilisation au bon usage des IPP.

PPI prescriptions by hospital physicians at patient admission was significantly ($P=0.02$) higher in the experimental group than in the control group. These data are very encouraging and demonstrate that these awareness sessions have led a change in the practices of hospital prescribers. Thus, the discussion of cases observed in this service helped increase the awareness of the prescribers. It should be noted that there has been a change in residents before and after the intervention. However, this confusion bias for the measure of the impact of our intervention is probably limited because each treatment reassessment (spontaneous or after pharmacist intervention) is carried out after consultation with the senior physicians. These senior physicians were identical during both periods of inclusion. Absence of indication was the main reason that led to PPI discontinuation in both groups. In a few cases, the prescribers did not intend to modify a prescription from the GP even in the absence of indication in the electronic health record.

It is noteworthy that in our university hospital, certain molecules and drug dosages are not in the drugs formulary.

We observed a lack of knowledge on the part of prescribers about the equivalence of doses between the different PPI molecules. For example, omeprazole double-standard dose (e.g. omeprazole 20 mg) was mistakenly substituted by a standard dose of esomeprazole (e.g. esomeprazole 20 mg). These unintended changes were considered in our study as a reassessment of the PPI prescriptions in both groups because they were maintained in the majority of cases on the discharge prescription. Re-evaluations of treatment that did not result in treatment changes were not taken into account when they were not indicated in patient files.

Finally, regarding discharge prescriptions, a significant increase ($P<0.0001$) of non-hospital PPI prescription reassessments at the end of the hospitalization was observed in the experimental group (66.7%) versus the control group (28.4%).

We also noticed a significant decrease (-21%) of PPI prescriptions reassessed at discharge in the control group compared to PPI prescriptions reassessed during hospitalization in the same group. Indeed, without information in

the electronic health record, a change of physicians during hospitalization can lead to the resumption of the treatment administered before patient admission. The traceability of information concerning the optimization of the therapeutic care of the elderly is therefore essential. This decrease was not observed in the experimental group, suggesting a better traceability of the re-evaluation of PPI treatments. Indeed, the systematic mention of the re-evaluation of PPI treatment in the hospitalization report or the letter sent to the GP would prevent the resumption of treatment or the resumption at full dose after the hospitalization. Such an experiment also allows prescribers to be aware of PPI initiation recommendations, even though treatment initiation has not been evaluated during the study.

These encouraging results led us to repeat the awareness sessions at regular intervals to continue the effect over time and to allow new resident physicians to benefit from this targeted in-hospital awareness and educational strategy. These awareness sessions related to the appropriate use of PPI are being set up in the other care services of our establishment.

Conclusion

This study has demonstrated the effectiveness of awareness sessions proposed by the pharmaceutical team on the reassessment of PPI prescriptions. Reassessment of PPI prescriptions in the elderly is necessary to improve the correct use of these widely-prescribed drugs. This prescription reassessment should be associated with patient education in order to prevent serious adverse effects related to PPIs. Indeed, PPI prescriptions are sometimes renewed under the pressure of patients who are concerned about the recurrence of their symptoms after PPI discontinuation. One of the considerations to improve the appropriate use of PPIs is patient education at the time of discharge. In this event, an awareness sheet relating to the appropriate use of PPIs was distributed to patients.

Overall, we have demonstrated that multidisciplinary awareness sessions on the appropriate use of PPIs are an effective way to improve prescription conformity to guidelines, without requiring additional daily clinician or pharmaceutical time. Thus, pharmacist and physician cooperation is beneficial to prescription optimization in elderly in-patients. We suggest this type of awareness strategy be implemented in standard care, and repeated at regular intervals, to guarantee optimal coverage and retention among prescribers.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013; 2014, ANSM, France, p. 13-14 [http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf]. Accessed 30 July 2018].
- [2] Ameli. Données mensuelles et annuelles sur les médicaments remboursés par l'Assurance Maladie; 2018, ANSM, France, p. 14 [https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cd53a115d61537a049f16954c021313c.pdf]. Accessed 15 December 2018].
- [3] Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments, 2018, Ministère des solidarités et de la santé, France, <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64578892&typedoc=R>. Accessed 8 July 2018.
- [4] Welage LS. Overview of pharmacologic agents for acid suppression in critically ill patients. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(10 Suppl 2):S4–10.
- [5] Książczyńska D, Szeląg A, Paradowski L. Overuse of proton pump inhibitors. *Pol Arch Med Wewn* 2015;125:289–98.
- [6] Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1001–10.
- [7] Jacob L, Hadji P, Kostev K. The use of proton pump inhibitors is positively associated with osteoporosis in postmenopausal women in Germany. *Climacteric* 2016;19:478–81.
- [8] Peyro Saint Paul L, Martin J, Buon M, Gaillard C, Fedrizzi S, et al. New frequent adverse reaction of PPI in older adults: mild hyponatremia. *Therapie* 2014;69:157–62.
- [9] Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:180.
- [10] Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, et al. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0128004.
- [11] Yang Y, George KC, Shand WF, Zeng R, Ge SW, et al. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. *CMAJ Open* 2015;3(2):E166–71.
- [12] Fossmark R, Johnsen G, Johanessen E, Waldum HL. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:149–54.
- [13] Vaduganathan M, Bhatt DL. Revisiting the Clopidogrel–Proton pump inhibitor interaction: from bench to bedside. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e003208.
- [14] Pezalla E, Day D, Pulliath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1038–9.
- [15] Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, Abgrall JF, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost* 2006;4:2508–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02162.x>.
- [16] Gjestad C, Westin AA, Skogvoll E, Spigset O. Effect of proton pump inhibitors on the serum concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram, escitalopram, and sertraline. *Ther Drug Monit* 2015;37:90–7.
- [17] Bon usage du médicament. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. HAS, France, p. 1; 2009 [<https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp-adulte-juin.2009.pdf>]. Accessed 23 July 2018].
- [18] Proton Pump Inhibitors: Use in Adults. CMS; 2013, United States of America, CMS, p. 2 [<https://www.cms.gov/Medicare-Medicaid-Coordination/Fraud-Prevention/Medicaid-Integrity-Education/Pharmacy-Education-Materials/Downloads/ppi-adult-factsheet11-14.pdf>]. Accessed 17 January 2019].
- [19] Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008;336:2–3.
- [20] Parente F, Cucino C, Gallus S, Bargiggia S, Greco 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;17:1503–6.

- [21] Niklasson A, Bajor A, Bergendal L, Simrén M, Strid H, et al. Overuse of acid suppressive therapy in hospitalised patients with pulmonary diseases. *Respir Med* 2003;97:1143–50.
- [22] Zink DA, Pohlman M, Barnes M, Cannon ME. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1203–9.
- [23] Thomas L, Culley EJ, Gladowski P, Goff V, Fong J, et al. Longitudinal analysis of the costs associated with inpatient initiation and subsequent outpatient continuation of proton pump inhibitor therapy for stress ulcer prophylaxis in a large managed care organization. *J Manag Care Pharm* 2010;16:122–9.
- [24] Ramirez E, Lei SH, Borobia AM, Pinana E, Fudio S, et al. Overuse of PPIs in patients at admission, during treatment, and at discharge in a tertiary Spanish hospital. *Curr Clin Pharmacol* 2010;5:288–97.
- [25] Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017;63:354–64.
- [26] Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010;16:2323–30.
- [27] Brunner G, Athmann C, Schneider A. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:37–47.
- [28] Schonheit C, Le Petitcorps H, Pautas É. Appropriate proton pump inhibitors use in elderly outpatients according to recommendations. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2016;14:383–8.
- [29] Dipanda M, Pioro L, Buttard M, d'Athis P, Asgassou A, et al. Evaluation of the prescription of proton pump inhibitors in persons aged 75 years and older in a geriatric acute-care unit. *Thérapie* 2017;72:669–75.
- [30] Wilsdon TD, Hendrix I, Thynne TR, Mangoni AA. Effectiveness of interventions to deprescribe inappropriate proton pump inhibitors in older adults. *Drugs Aging* 2017;34:265–87.
- [31] Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, Welch V, Moayyedi P, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD011969.

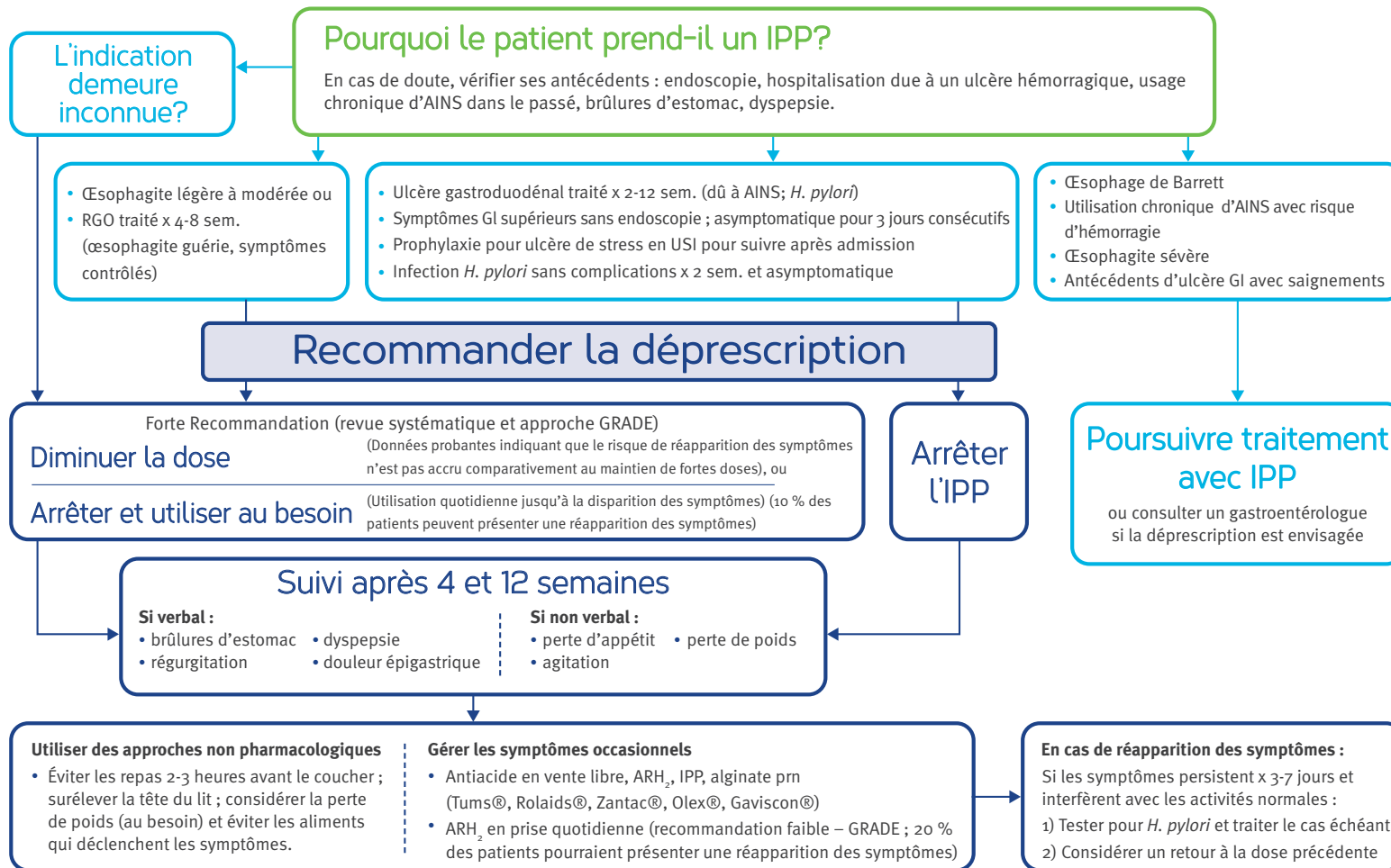
ANNEXE 2 : Algorithme de déprescription des IPP (deprescribing.org)

Mars 2016



deprescribing.org

Algorithme de déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)



© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.



Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commercial-ShareAlike 4.0.

Contact : deprescribing@bruyere.org ou visiter le site deprescribing.org pour de plus amples renseignements.

Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. *Can Fam Physician* 2017;63:354-64 (ang). e253-65 (fr).



deprescribing.org

INSTITUT DE RECHERCHE

Bruyère
RESEARCH INSTITUTE

open
OPEN PHARMACY RESEARCH COLLABORATION



Disponibilité de l'IPP

IPP	Dose standard (guérison) (1 fois/jour)*	Faible dose (maintien) (1 fois/jour)
Oméprazole (Losec®) - Gélule	20 mg ^a	10 mg ^a
Esoméprazole (Nexium®) - Comprimé	20 ^a ou 40 ^b mg	20 mg
Lansoprazole (Prevacid®) - Gélule	30 mg ^a	15 mg ^a
Dexlansoprazole (Dexilant®) - Comprimé	30 ^c ou 60 ^d mg	30 mg
Pantoprazole (Tecta®, Pantoloc®) - Comprimé	40 mg	20 mg
Rabéprazole (Pariet®) - Comprimé	20 mg	10 mg

Légende

- a** Reflux gastro-œsophagien non érosif
b Œsophagite secondaire au reflux
c Reflux gastro-œsophagien symptomatique non érosif
d Œsophagite érosive en voie de guérison
+ Peut être saupoudré sur les aliments
- * Dose standard d'IPP à prise BID seulement indiqué pour le traitement de l'ulcère peptique causé par *H. pylori*; la prise d'IPP devrait généralement être arrêtée lorsque la thérapie d'éradication est complétée, à moins de présence de facteurs de risque nécessitant la poursuite de la prise d'IPP (consulter les lignes directrices pour les détails).

Acronymes

- RGO** : reflux gastro-oesophagien
AHR₂ : Antagoniste du récepteur H₂
- GRADE** : Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

Participation des patients et soignants/aidants naturels

Les patients et/ou les soignants seront plus aptes à s'engager dans la déprescription s'ils en comprennent les raisons (risques liés à l'usage continu de l'IPP ; thérapie à long terme non nécessaire) et le processus.

Effets secondaires des IPP

- Lorsque l'indication n'est pas claire, les risques d'effets secondaires peuvent surpasser les bénéfices potentiels.
- Les IPP ont été associés à un risque accru de fractures, infections à *C. difficile* et diarrhées, pneumonie d'origine communautaire, carence en vitamine B12 et hypomagnésémie.
- Les effets secondaires courants incluent : maux de tête, nausées, diarrhées, éruptions cutanées.

Réduction des doses

- Aucune donnée n'indique qu'une approche de réduction des doses est supérieure à une autre.
- La réduction des doses d'IPP (p.ex. de 2x à 1x/jour, moitié de dose, prise un jour sur deux) OU l'arrêt de l'IPP et son utilisation au besoin sont toutes des options fortement recommandées.
- Choisir ce qui convient le mieux au patient, ce qui lui paraît le plus acceptable.

Prise au besoin : définition

La prise quotidienne de l'IPP pendant une période suffisante à la disparition des symptômes liés au reflux, après quoi la prise d'IPP par l'individu est arrêtée. Si les symptômes réapparaissent, recommencer la prise quotidienne du médicament jusqu'à disparition des symptômes.

© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.



Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.
 Contact : deprescribing@bruyere.org ou visiter le site deprescribing.org pour de plus amples renseignements.

Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. *Can Fam Physician* 2017;63:354-64 (ang), e253-65 (fr).



deprescribing.org

INSTITUT DE RECHERCHE

Bruyère
RESEARCH INSTITUTE



ANNEXE 3 : Fiche de bonne pratique et bon usage des IPP *per os* chez la personne âgée (Omédit Centre-Val de Loire)



Observatoire des
Médicaments
Dispositifs médicaux
Innovations Thérapeutiques

FICHE DE BONNE PRATIQUE & BON USAGE

Commission Gériatrie

Mise à jour : Mai 2017

Validation Comité stratégique : Juin 2016

LES IPP *PER OS* CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE

CONTEXTE

- Les excès de prescriptions des Inhibiteurs de la Pompe à Proton (IPP) dans la population gériatrique sont estimés entre 25% et 86% selon les études^{1,2,3}.
- Les IPP au long cours sont responsables d'effets indésirables potentiellement graves : fracture ostéoporotique, carence en vitamine B12, hyponatrémie, hypomagnésémie, infection gastro-intestinale en particulier à *Clostridium difficile*, atteintes rénales et pneumonie^{1,4,6}.
- L'arrêt d'un traitement par IPP donné plus de 8 semaines consécutives peut s'accompagner d'un **effet rebond** lié à la sécrétion d'acidité gastrique : il nécessite un arrêt progressif^{4,6}.
- Les interactions médicamenteuses doivent être prises en compte chez un sujet polymédiqué¹⁰ (ex : avec le clopidogrel, citalopram, la digoxine, des antifongiques azolés, ibrutinib, pazopanib, vitamine B12 (cyanocobalamine)...)
- La prise d'IPP en automédication peut aussi être source d'effet indésirable.

INDICATIONS RECOMMANDÉES DES IPP⁵ ET DOSES QUOTIDIENNES

	Durée du traitement	Pantoprazole	Lansoprazole	Oméprazole	Esoméprazole	Rabéprazole
Reflux gastro-œsophagien (RGO) et œsophagite par reflux						
Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien sans œsophagite	4 semaines, puis éventuellement traitement d'entretien (à long terme, si rechute fréquente ou précoce)	Dose standard	Dose standard Dose forte si réponse insuffisante	Dose standard Dose forte si réponse insuffisante	Dose standard	Dose standard
Cicatrisation de l'œsophagite par RGO	4 semaines à 8 semaines (si sévère)	Dose forte Dose standard en cas d'œsophagite légère	Dose forte	Dose forte Double dose en cas d'œsophagite sévère résistante après 4 semaines	Dose forte	Dose forte
Prévention des récurrences d'œsophagite par RGO	au long cours	Dose forte	Dose minimale efficace**	Dose minimale efficace**	Dose standard	Dose minimale efficace**
Lésions gastroduodénales dues aux AINS						
Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risques*	Jusqu'à la fin du traitement par AINS	Dose standard	Dose standard	Dose standard	Dose standard	
Traitement des lésions dues aux AINS	4 à 8 semaines		Dose forte	Dose forte	Dose standard	
Ulcère gastrique et duodénal						
Eradication d' <i>Helicobacter pylori</i> (non compliquée), en association à l'antibiothérapie	7 jours	Dose forte x 2	Dose forte x 2	Dose forte x 2	Dose standard x 2	Dose forte x 2
Eradication d' <i>Helicobacter pylori</i> compliquée*, en association à l'antibiothérapie	3 à 7 semaines (selon les symptômes)	Dose forte	Dose forte	Dose forte	Dose forte	Dose forte
Traitement de l'ulcère gastrique évolutif sans infection à <i>H. pylori</i>	4 à 8 semaines	Dose forte	Dose forte	Dose forte 4 à 6 semaines		Dose forte 6 à 12 semaines
Traitement de l'ulcère duodénal évolutif sans infection à <i>H. pylori</i>	4 semaines	Dose forte	Dose forte 2 semaines si cicatrisation complète	Dose forte		Dose forte 4 à 8 semaines
Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal	au long cours			Dose minimale efficace**		
Syndrome de Zollinger-Ellison	Selon les besoins cliniques	Dose forte x 2	Dose forte	Dose forte x3 en 1 prise	Dose forte x 2	Dose forte x3 en 1 prise

* Eradication *H. pylori* compliquée = avec un ulcère duodénal compliqué d'une hémorragie ou perforation ; ou associé à un traitement par AINS, corticoïdes ou antiagrégant ; ou avec un ulcère gastrique.

Correspondance de dose entre IPP :

Pantoprazole (Eupantol®, Inipomp®, Pantozol Control®, génériques)	20 mg	40 mg	
Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Ogastoro®, génériques)	15 mg	30 mg	
Oméprazole (Mopral®, Zoltum®, génériques)	10 mg	20 mg	
Esoméprazole (Inexium®, génériques)	20 mg	40 mg	
Rabéprazole (Pariet®, génériques)	10 mg	20 mg	

Dose standard* (= 1/2 dose)
Dose forte* (= pleine dose)
Spécialité ne disposant pas de l'AMM pour cette indication

- Pour une même indication il y a une **bioéquivalence** entre les DCI (même efficacité et même tolérance d'une DCI à l'autre) -> s'assurer de la correspondance de dose entre les différents IPP.

BONNES PRATIQUES DE PRESCRIPTION DES IPP

Sujets à risques = patients sous AINS de plus de 65 ans, ou ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal, ou traités par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde.(HAS)

Recommandations SFGG 2015 : ce qui doit **être évité ou proscrit** (rapport bénéfice-risque faible) : maintien et reconduction d'un traitement par IPP chez la personne âgée prescrit :

- sans preuve endoscopique,
- pour un ulcère gastro-duodéal documenté il y a plusieurs années,
- pour la prévention des lésions par antiagrégant plaquettaire sans facteur de risque et sans recherche d'infection à *H. pylori*.
- L'initiation d'un traitement par IPP doit respecter les recommandations de l'HAS (indication, dose et durée)⁵.
- Devant une symptomatologie de reflux gastro œsophagien (RGO) préconiser les règles hygiéno-diététiques et l'usage d'alginates (anti-reflux) avant d'initier un traitement par IPP⁶.
- Dose minimale efficace : au long cours, dans une indication bien définie, proposer une diminution de dose (dose minimale suffisante pour contrôler l'apparition des symptômes).
- La coprescription préventive d'antiagrégant plaquettaire et d'IPP **ne doit pas être systématique**.
- Ne pas renouveler systématiquement un traitement par IPP.
- Réévaluer au moins tous les 3 mois l'indication d'un traitement au long cours par IPP.
- Penser à interroger le patient ou la famille au sujet de l'automédication.
- Informer le patient sur la gestion de ce traitement et les risques au long cours⁸.
- L'information donnée au patient doit être tracée dans le dossier patient.

BONNES PRATIQUES D'ARRET (DEPRESCRIPTION) DES IPP

- En l'absence de toute recommandation officielle, lors de l'identification d'une prescription inappropriée (indication non recommandée, durée excessive), envisager un arrêt direct de l'IPP⁹.
- Au vu des risques d'effet rebond à l'arrêt du traitement^{4,6}, les précautions suivantes doivent être prises :
 - **informer le patient** sur ce risque à l'arrêt du traitement⁸ ;
 - arrêter (déprescrire) et surveiller la réapparition des symptômes ou diminuer progressivement les doses lorsqu'une antériorité d'effet rebond est retrouvée dans le dossier patient⁹ ;
 - **informer le médecin traitant** (par la lettre de liaison) en préconisant une **surveillance** de la réapparition des symptômes dans les semaines suivant l'arrêt ;
 - **préconiser une prise en charge des alternatives** des symptômes occasionnels (règles hygiéno-diététiques, alginates (anti-reflux)...))

NON INDICATION DES IPP⁵ CHEZ LA PERSONNE AGÉE

De nombreuses prescriptions d'IPP sont injustifiées, notamment dans :

- le dyspepsie fonctionnelle en l'absence de RGO associés,
- le soulagement des manifestations extradiigestives isolées sans RGO documenté (toux chronique sans étiologie, asthme),
- la prévention des saignements digestifs au cours d'un traitement par antiagrégant ou anticoagulant sans facteur de risque.

SOURCES DOCUMENTAIRES

1. A. Delcher et al, Multimorbidities and Overprescription of Proton Pump Inhibitors in Older Patients, 2015
 2. R. Nawabzad, P. Friocourt, Prescription inappropriée en gériatrie, faisabilité et utilité d'une démarche d'optimisation structure, juin 2015, La Revue de Gériatrie
 3. Overprescribing proton pump inhibitors. Is expensive and not evidence based, janvier 2008, BMJ
 4. O. Reinberg, Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : peut-être pas si inoffensifs que cela, septembre 2015, Revue Médicale Suisse
 5. HAS, Les inhibiteurs de la pompe à proton chez l'adulte, juin 2009
 6. M. Vanmeerbeek, E. Louis, Les IPP au très long cours : le problème est-il uniquement économique, 2006, Revue Médicale Liège
 7. Guide « Prescriptions Médicamenteuses Adaptées aux Personnes Agées » SFGG (Société Française de Gériatrie et Gérologie)
 8. Des fiches d'information-patient sur l'initiation ou l'arrêt d'un IPP, sont disponibles en libre accès sur www.omedit-centre.fr
 9. B.Farell et al., Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons – lignes directrices de pratiques cliniques fondées sur les données probantes, Vol.63 : Mai 2017 – *Canadian Family Physician*
 10. Thésaurus des interactions médicamenteuses – septembre 2016 - ANSM
- Pour toute informations complémentaires voir sur www.omedit-centre.fr : la présentation du Dr Eudo « Les IPP chez le sujet âgé : des médicaments pas si anodins » (15^{ème} journée plénière OMÉDIT Centre VdL du 17 novembre 2016).
- * Les termes employés ont été choisis par la Commission Gériatrie afin de favoriser la juste prescription des IPP.
- **Dose minimale efficace : au long cours, dans une indication bien définie, proposer une diminution de dose (dose minimale suffisante pour contrôler l'apparition des symptômes).

ANNEXE 4 : Fiche patient « Votre médecin vous a prescrit un IPP » (Omédit Centre-Val de Loire)



VOTRE MÉDECIN VOUS A PRESCRIT UN MÉDICAMENT INHIBITEUR DE LA POMPE À PROTONS (IPP)

- COMMENT BIEN LE PRENDRE ?
- QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES QUE VOUS POUVEZ RENCONTRER ?



COMMENT BIEN PRENDRE MON IPP ?

Lequel ?	Pantoprazole	Lansoprazole	Oméprazole	Esoméprazole	Rabéprazole
	Eupantol® Inipomp® Pantozol Control® et génériques	Lanzor® Ogast® et génériques	Mopral® Zoltum® et génériques	Inexium® et génériques	Pariet® et génériques
Pour quoi ? 	Diminuer l'acidité de l'estomac				
Quand ? 	Le matin, avant le repas				
	Toujours à la même heure				
Comment ? 	Sans croquer ni écraser ni mâcher				
	Avec un peu d'eau plate				

Ne pas retirer les médicaments de l'emballage à l'avance car ils sont sensibles à l'humidité

En cas de doute, se référer à la notice du médicament ou aux conseils du médecin ou du pharmacien.

Si vous n'arrivez pas à avaler vos médicaments, demandez à votre médecin ou votre pharmacien de vous proposer une solution adaptée.



Respectez la durée prescrite !

Ce traitement vous est prescrit pour une durée limitée et son efficacité sera régulièrement évaluée par votre médecin.



PRIS AU LONG COURS, MON TRAITEMENT PEUT ENTRAÎNER LES EFFETS INDÉSIRABLES SUIVANTS :

- Manque de **vitamine B12** : fatigue, pâleur (anémie)
- Manque de **magnésium** : fatigue, crampes, contractures, fourmillements, anxiété, irritabilité
- Manque de **sodium**
- Fragilité** des os
- Infections** pulmonaires et gastro-intestinales
- Inflammation des **reins**
- Sensation de **manque** à l'arrêt
- Possible risque de **cancers** digestifs : estomac, œsophage

✓ Je suis conscient que ces effets n'apparaissent pas chez tous les patients.

✓ Je n'hésite pas à en parler avec mon médecin ou mon pharmacien.

LES IPP, CE N'EST PAS POUR L'ÉTERNITÉ



MES NOTES

ANNEXE 5 : Fiche



ARRÊTER MON MÉDICAMENT INHIBITEUR DE LA POMPE À PROTONS (IPP), C'EST POSSIBLE !

Lequel ?	<input type="checkbox"/> Pantoprazole	<input type="checkbox"/> Lansoprazole	<input type="checkbox"/> Oméprazole	<input type="checkbox"/> Esoméprazole	<input type="checkbox"/> Rabéprazole
	Eupantol® Inipomp® Pantozol Control® et génériques	Lanzor® Ogast® et génériques	Mopral® Zoltum® et génériques	Inexium® et génériques	Pariet® et génériques
Pour quoi ? 	<input type="checkbox"/> Traitement du Reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par reflux <input type="checkbox"/> Prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque <input type="checkbox"/> Éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> et traitement des ulcères gastroduodénaux <input type="checkbox"/> Autre indication moins fréquente : _____ <input type="checkbox"/> Je ne sais pas				



QUIZ

Je prends un IPP : ☐ sur prescription depuis plusieurs mois.
☐ de ma propre initiative régulièrement.

- Si vous avez coché une des affirmations ci-dessus, parlez-en avec votre médecin ou pharmacien.
- La prescription d'IPP doit le plus souvent être limitée dans le temps. Seules certaines situations justifient une durée de traitement supérieure à 8 semaines.
- L'automédication doit être de courte durée. Si les symptômes persistent, parlez-en avec votre médecin ou pharmacien.



POUR LIMITER LE RISQUE D'ACIDITÉ GASTRIQUE, JE DOIS :

- ✓ Éviter les aliments et boissons **acides et gazeuses** (ex : agrumes, tomates, sodas, café)
- ✓ Éviter les aliments **trop sucrés** (ex : miel, bonbons)
- ✓ Éviter les repas **trop gras et trop copieux**
- ✓ Éviter l'**alcool** et le **tabac**
- ✓ Manger **au calme**, à **heure fixe et régulièrement**
- ✓ Manger plus de **fibres** (ex : fruits, légumes verts)
- ✓ **Ne pas m'allonger** dans les 30 minutes suivant le repas
- ✓ En cas de surcharge pondérale, perdre du poids si possible

Si les symptômes persistent, des traitements symptomatiques peuvent être utilisés. Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.



SI J'ARRÊTE, J'AI :

- 1 médicament en moins à prendre par jour
- Une diminution du risque d'effets néfastes à long terme :



Fragilité des os



Manque en magnésium, sodium et vitamine B12




Inflammation des reins



Cancers de l'estomac ou de l'œsophage



Infections pulmonaires et gastro-intestinales

- Une diminution des interactions avec d'autres médicaments (ex : citalopram (Seropram® et génériques), clopidogrel (Plavix® et génériques))
- Une diminution du risque d'addiction au traitement 



MAIS JE PEUX RENCONTRER CES EFFETS TEMPORAIRES :

- Possible augmentation de l'acidité de l'estomac à l'arrêt
→ peut être **SOULAGÉ** en suivant des règles simples (voir devant)
- Possible sensation de manque à l'arrêt du traitement
- Ces effets sont **temporaires**, ils vont disparaître rapidement.
- **VOTRE TRAITEMENT PEUT ÊTRE ARRÊTÉ PROGRESSIVEMENT AFIN DE LIMITER CES EFFETS.**

LES IPP, CE N'EST PAS POUR L'ÉTERNITÉ

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Elodie Nowbahari,

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21103932

N° Thèse : 36

Nom et Prénom : NOWBAHARI Elodie

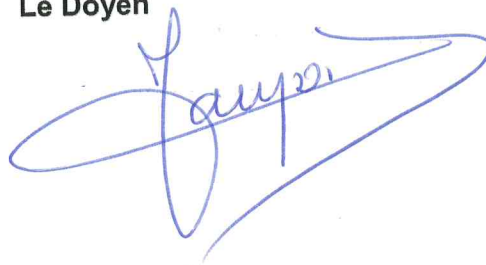
Sujet :
Réévaluation des prescriptions inappropriées d'inhibiteurs de la pompe à protons
chez les sujets âgés hospitalisés

Tours, le : 21/09/2020

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen



**RÉÉVALUATION DES PRESCRIPTIONS INAPPROPRIÉES
D'INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS
CHEZ LES SUJETS ÂGÉS HOSPITALISÉS**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Objectifs : Déterminer l'impact de séances de sensibilisation proposées par l'équipe pharmaceutique aux médecins hospitaliers sur la réévaluation des prescriptions inappropriées des inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients hospitalisés dans le service de médecine interne d'un hôpital universitaire.

Méthode : Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective et comparative chez des patients âgés de 65 ans et plus et dont la prescription de ville comprenait un inhibiteur de la pompe à protons. Les patients admis avant la mise en place des séances de sensibilisation ont été inclus dans le groupe témoin, les autres patients ont été inclus dans le groupe expérimental. Ces séances de sensibilisation au bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons comportaient une présentation comprenant les recommandations nationales, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses possibles avec cette classe thérapeutique ainsi que les règles de déprescription à suivre en cas d'arrêt d'un traitement au long cours. Ces présentations ont été suivies d'une discussion autour de cas cliniques observés dans le service de soins.

Résultats : Au total, 105 patients ont été inclus dans le groupe contrôle et 52 patients ont été inclus dans le groupe expérimental. Seulement 10,8 % des prescriptions de ville étaient conformes aux recommandations. La réévaluation spontanée des prescriptions de ville des inhibiteurs de la pompe à protons était significativement plus élevée dans le groupe expérimental (55,6 %) que dans le groupe contrôle (35,8 %) ($p = 0,02$). À la sortie, 66,7 % des prescriptions inappropriées du groupe expérimental ont été réévaluées versus 28,4 % dans le groupe contrôle ($p < 0,01$).

Conclusion : Ces séances de sensibilisation multidisciplinaires sur l'utilisation appropriée des inhibiteurs de la pompe à protons ont montré leur efficacité pour améliorer la conformité des prescriptions vis-à-vis des recommandations nationales chez les sujets âgés.

Mots-clés : inhibiteurs de la pompe à protons, prescriptions inappropriées, interventions pharmaceutiques, réévaluation des prescriptions, polymédication

JURY

PRÉSIDENT :

Mme VIAUD-MASSUARD Marie-Claude, Professeur, Faculté de Pharmacie, Tours

MEMBRES :

Mme FOUCAULT-FRUCHARD Laura, Pharmacien assistant hospitalo-universitaire, CHRU Bretonneau, Tours

M. MAILLOT François, Praticien hospitalier, chef de service de médecine interne, CHRU Bretonneau, Tours

Mme HAIRAULT Valérie, Pharmacien titulaire, Montlouis-sur-Loire

SOUTENUE LE 15 SEPTEMBRE 2020
À LA FACULTÉ DE PHARMACIE « PHILIPPE MAUPAS »
DE TOURS