

MEMOIRE
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Soutenu publiquement le 26 juin 2015
Par M. WIART MARIE

Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990
tient lieu de
THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PRESCRIPTION EN MILIEU HOSPITALIER DES INHIBITEURS DE LA POMPE A
PROTONS : A TORT OU A RAISON ?

Membres du jury :

Président : M. le Professeur Pascal ODOU

Professeur des universités en pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie clinique.
Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Lille 2.
Pharmacien praticien hospitalier, Responsable de structure interne, Centre Hospitalier
Régional et Universitaire de Lille

Directeur de thèse : Mme le Docteur Justine LEMTIRI-FLOREK

Assistant spécialiste en pharmacie hospitalière, service de pharmacie, Centre Hospitalier de
Seclin

Assesseur(s) : M. le Professeur Jean-Marc CHILLON

Professeur des universités en pharmacologie clinique. Faculté des sciences pharmaceutiques
et biologiques, Amiens. Pharmacien praticien hospitalier attaché, Centre Hospitalier
Universitaire d'Amiens

Mme le Docteur Blandine LUYSSAERT

Pharmacien praticien hospitalier, Responsable de structure interne, service de pharmacie,
Centre Hospitalier de Seclin



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Eric KERCKHOVE
	Professeur Eric BOULANGER
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Damien CUNY
	Professeur Benoit DEPREZ
	Professeur Murielle GARCIN
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie

M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie

M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

REMERCIEMENTS

A Damien, mon futur mari,

Pas besoin de grand discours, tu sais déjà tout. Merci infiniment et à nous l'avenir. En passant, merci à l'IRIS de t'avoir permis de te défouler durant ces longs mois à me supporter !

A Justine,

Merci de m'avoir proposé ce sujet, et de m'avoir si bien encadrée et soutenue durant toute cette thèse, qui j'en suis sûre est la première d'une longue série pour toi ! Merci pour ton aide précieuse et pour ton amitié,

A Madame le Dr Blandine Luysaert,

Pour votre implication, vos conseils et votre énergie, du choix du sujet jusqu'à la relecture en passant par la réalisation du recueil, je vous remercie et vous en suis infiniment reconnaissante.

A Monsieur le Dr Emmanuel Diaz,

Je vous remercie pour votre aide précieuse depuis le début de cette étude au SSR, vos conseils avisés et votre relecture attentive. Vous tenez une grande place dans la réussite de ce travail.

Aux médecins du Centre Hospitalier de Seclin,

Parce que je n'aurais jamais obtenu ces résultats sans votre réceptivité et votre implication, un grand merci pour votre accueil et votre dévouement à la cause du patient.

A Monsieur le Professeur Pascal Odou,

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Recevez ici toute ma reconnaissance et mon respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Marc Chillon,

Merci de votre présence et de votre évaluation sur ce travail.

A Régis Beuscart et Alexandre Caron,

Un grand merci pour votre aide précieuse pour les calculs de statistiques, et ce malgré mes demandes toujours plus tardives !

A mes parents,

Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi et ce que vous m'avez apporté durant toutes ces années, à toutes ces étapes. J'aimerais vous rendre fiers comme je le suis de vous !

A Antoine et Elise,

Ça y est, c'est mon tour... Et on sera tous diplômés ! Malgré toutes nos péripéties, je n'en serais pas arrivée là sans vous. J'attends toujours nos retrouvailles avec impatience, où que ce soit autour du globe. Vous êtes des partenaires extraordinaires, je vous aime et je suis aussi fière de vous !

Au reste de ma famille,

Merci à tous, Réza, Raymonde et Marie inclus, et en particulier ma Françou toujours là pour moi, et mon Loulou à qui je pourrais bientôt dire : j'ai fini mes études ! La famille, c'est précieux.

A mes co-internes et amis,

Sophie, mes 3 Marion(s), Mathilde et Alex, Justine, Perrine, Naïs, Charlène, Amandine, et bien sûr ma Juliette, pour ces années lycée, pharma, ces DU, et ces à-côtés toujours plus joués.

A mes grands-parents,

Claudy, Ninou, Pap et Mam, cette thèse est pour vous. J'aime à penser que vous auriez été fiers de moi, particulièrement Pap qui, si j'en crois les souvenirs que l'on a pu me transmettre, aurait été sensible à ce sujet dédié à la cause du patient. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est aussi grâce à vous.

Je remercie également toutes les personnes que je n'ai pas citées mais qui ont contribué de près ou de loin à ce travail,

SOMMAIRE

INTRODUCTION	14
PARTIE 1: Généralités	15
I. Rappels de physiologie gastrique	15
1) L'estomac	15
a) Anatomie	15
b) Physiologie de la sécrétion gastrique	15
c) La pompe à protons	16
2) Pathologies gastriques	17
a) Le Reflux Gastro-Œsophagien	17
b) La hernie hiatale	18
c) L'ulcère	19
d) L'œsophage de Barrett ou endobrachyœsophage	20
e) Le syndrome de Zollinger-Ellison	21
3) Explorations gastriques	21
a) L'endoscopie digestive haute	21
b) La pHmétrie œsophagienne	22
c) Test respiratoire à l'uréase	22
4) Thérapeutiques à visée de protection gastrique	22
a) Les antiacides anioniques ou cationiques	22
b) Le sucralfate	23
c) Les antihistaminiques H ₂	23
II. Pharmacologie des inhibiteurs de la pompe à protons	23
1) Mécanisme d'action des IPP	23
2) Pharmacocinétique	24
3) Indications	25
4) Effets indésirables	27
a) Effets indésirables classiques	28
i Troubles digestifs et céphalées	28
ii Réaction d'hypersensibilité	28
iii Effet rebond de la sécrétion acide gastrique	29
b) Ostéoporose	29
c) Troubles électrolytiques et carences	30
i Hyponatrémie	30
ii Hypomagnésémie	30
iii Hyposidérémie	30
iv Carence en vitamine B12	31
d) Infections digestives	31
e) Infections pulmonaires	32
f) Néphrite tubulo-intersticielle	32
g) Thrombopénie et neutropénie	33
h) Développement de cancers digestifs	33
5) Interactions médicamenteuses	34
a) Modification de l'absorption des médicaments	34
b) Modification du métabolisme hépatique des médicaments	34
c) Modification de l'élimination rénale des médicaments : cas du méthotrexate	35
III. Bon usage des IPP et rôle du pharmacien hospitalier	35
1) Autour du bon usage des IPP	35
a) Définition du bon usage et problématique du mésusage	35

b)	Conséquences économiques	36
c)	Pharmacovigilance	37
2)	Evaluation de la prescription des IPP	38
a)	Pourquoi ?	38
b)	Quoi?	38
i	Indication justifiée : cas de la prévention de l'ulcère de stress aux soins intensifs	38
ii	Indications non justifiées	40
iii	Posologies non adaptées	41
iv	Durées de traitement excessives	42
c)	Comment?	42
d)	Par qui?	43
i	Gastroentérologue	43
ii	Rôle du pharmacien clinicien	43
1	Encadrement de la prescription	43
2	Les interventions pharmaceutiques	43
3	Activité de conciliation médicamenteuse	44

PARTIE 2: Présentation de l'étude 45

I. Focus sur le Centre Hospitalier de Seclin..... 45

1)	Présentation du Centre Hospitalier	45
2)	Consommation des IPP au Centre Hospitalier de Seclin	45
3)	Déclarations de pharmacovigilance.....	45

II. Contexte et objectifs de l'étude..... 46

III. Patients et méthode 46

1)	Présentation de l'étude: différentes phases	46
a)	Etude de faisabilité au SSR	46
i	1 ^{er} volet: avril 2014	46
ii	2 ^{ème} volet: août 2014.....	47
b)	Conclusion et extension de l'étude	47
2)	Démarches administratives et scientifiques.....	47
a)	Validation éthique	47
b)	Validation informatique (CNIL)	48
c)	Validation scientifique	48
3)	Population étudiée	48
a)	Critères d'inclusion.....	48
b)	Critères d'exclusion	48
4)	Recueil des données	49
a)	Recrutement	49
b)	Intervenant	49
c)	Elaboration de la grille de recueil et modulations	49
d)	Méthode de recueil des données.....	50
i	Prescription d'IPP en cours le jour de l'audit.....	51
ii	Absence de prescription d'IPP en cours le jour de l'audit.....	52
e)	Saisie des données	52
5)	Critères d'évaluation.....	52
a)	Définitions	52
b)	Critère de jugement principal	53
c)	Critères de jugement secondaires	53
d)	Eléments de comparaison.....	54
e)	Analyse des données	54
i	Analyse scientifique	54

ii	Analyse statistique	54
f)	Présentation des données	55
<i>PARTIE 3 : Description et analyse des Résultats</i>		56
I. Résultats de l'étude de faisabilité au SSR		56
II. Résultats de l'étude élargie à l'ensemble de l'hôpital		56
1)	Données générales	56
2)	Antécédents	59
3)	Effets indésirables	60
4)	Prescriptions d'IPP à domicile	61
5)	Prescriptions d'IPP dans les services	62
6)	Examen endoscopique et avis gastroentérologique	66
7)	Lieu d'instauration des IPP	66
8)	Conciliation médicamenteuse ciblée	67
9)	Pertinence des prescriptions	68
a)	Pertinence des prescriptions d'IPP à domicile	68
b)	Pertinence des prescriptions d'IPP durant l'hospitalisation	68
c)	Pertinence des prescriptions d'IPP dans les services	69
10)	Réévaluation des prescriptions	70
a)	Réévaluation avant audit	70
b)	Réévaluation après audit	71
c)	Avis pharmaceutique	72
d)	Impact de l'intervention pharmaceutique	72
i	Sur la réévaluation des prescriptions non pertinentes	72
ii	Sur l'arrêt des IPP avec indications non justifiées	73
11)	Prescriptions de sortie	75
<i>DISCUSSION</i>		77
<i>CONCLUSION</i>		86
<i>LISTE DES ABREVIATIONS</i>		87
<i>ANNEXES</i>		88
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>		93

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : L'estomac	15
Figure 2 : Anatomie de la muqueuse gastrique	16
Figure 3 : La pompe à protons	17
Figure 4 : Mécanisme du reflux gastro-œsophagien	17
Figure 5 : Hernie hiatale.....	18
Figure 6 : Ulcères gastroduodénaux.....	19
Figure 7 : Mécanisme d'action des AINS	20
Figure 8 : Endobrachyoesophage	20
Figure 9 : Action des antisécrétoires	23
Figure 10 : Mode d'action des inhibiteurs de la pompe à protons	24
Figure 11 : Evolution des consommations d'IPP en volume entre 2004 et 2008 (nombre d'UCD par habitant) ..	36
Figure 12 : Physiopathologie de l'ulcère de stress (102).....	39
Figure 13 : La roue de Deming	42
Figure 14 : Causes de l'impossibilité de prise par voie orale	59
Figure 15 : Répartition des IPP à domicile selon l'AMM	62
Figure 16 : Répartition des IPP selon l'AMM dans les services de MCO.....	64
Figure 17 : Répartition des IPP selon l'AMM dans les services de longs séjours	65
Figure 18 : Répartition des IPP nécessitant un appel au médecin traitant.....	67
Figure 19 : Arrêt des IPP avec indication non justifiée en MCO	73
Figure 20 : Arrêt des IPP non justifiés dans les services de longs séjours	74
Figure 21 : Répartition, à la sortie, des IPP présents au moment de l'audit	75

SOMMAIRE DES TABLEAUX

Tableau 1 : IPP disponibles sur le marché	23
Tableau 2 : Données pharmacocinétiques des IPP	25
Tableau 3 : Indications et posologies des IPP	26
Tableau 4 : Effets indésirables fréquents des IPP	28
Tableau 5 : Comparaison des consommations d'IPP en Europe.....	37
Tableau 6 : Indications non justifiées des IPP.....	40
Tableau 7 : Répartition de l'ensemble des prescriptions d'IPP de l'étude.....	57
Tableau 8 : Répartition des patients dans les services audités	57
Tableau 9 : Antécédents gastroentérologiques.....	60
Tableau 10 : Répartition selon le type d'effet indésirable	60
Tableau 11 : Dosage des prescriptions d'IPP à domicile.....	61
Tableau 12 : Indications des IPP à domicile	61
Tableau 13 : Liste des indications hors AMM à domicile.....	62
Tableau 14 : Dosages prescrits en MCO	63
Tableau 15 : Dosages prescrits en longs séjours	63
Tableau 16 : Indications des IPP en MCO au moment de l'audit.....	63
Tableau 17 : Indications des IPP en EHPADs et USLD au moment de l'audit	63
Tableau 18 : Liste des indications hors AMM en MCO et longs séjours.....	64
Tableau 19 : Réévaluation hospitalière des IPP avant audit.....	71
Tableau 20 : Réévaluation des IPP après audit en longs séjours.....	71

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Grille de recueil	89
Annexe 2 : Formulaire d'information et de non opposition du patient à l'étude.....	90
Annexe 3 : Attestation d'inscription au registre du CIL.....	91
Annexe 4 : Fiche de bon usage de l'Inexium.....	92

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments anti-sécrétoires gastriques très largement prescrits en France en raison de leur bonne efficacité et de leur tolérance, depuis leur mise sur le marché en 1987. Ceci a conduit au fil des années à une sur-prescription et une insuffisance de la réévaluation des IPP, et par conséquent de l'arrêt des traitements. Par ailleurs, de nombreuses études tendent à prouver que les IPP sont responsables d'effets indésirables, que l'on attribuait auparavant à d'autres médicaments voire au vieillissement physiologique. Nous pouvons citer par exemple l'ostéoporose, les hyponatrémies, l'augmentation du risque d'infection digestive et de pneumopathie.

Les indications des IPP peuvent concerner aussi bien des pathologies aiguës, comme l'ulcère, que chroniques telles que certains reflux gastro-œsophagiens (RGO). Les premières sont bien souvent prescrites sans durée précise, et la prise en charge médicamenteuse des dernières est transposable à toute autre maladie chronique. En cela, elle nécessite une réévaluation périodique et par conséquent une adaptation régulière du traitement en fonction de la clinique.

Dans ce contexte, l'équipe de la pharmacie du Centre Hospitalier de Seclin a recensé au début de l'année 2014 plusieurs déclarations de pharmacovigilance impliquant un IPP. En parallèle, on note de fortes consommations de tous les dosages d'Inexium® (ésoméprazole) ces 2 dernières années, ce dernier étant le seul IPP référencé au Centre Hospitalier de Seclin. Ces constatations ont conduit à une réflexion en concertation avec les gastro-entérologues sur les actions pouvant être réalisées au sein de l'établissement.

L'objectif primaire de cette étude est d'évaluer la pertinence des prescriptions d'IPP au Centre Hospitalier de Seclin. L'objectif secondaire est, lui, basé sur la réévaluation des prescriptions d'IPP et l'impact que peut avoir le pharmacien hospitalier sur celle-ci, via la conciliation médicamenteuse et l'émission d'avis pharmaceutiques.

Il a été décidé de mettre en place une Évaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) dans les différents services de Soins de Suite et Réadaptation (SSR) de l'établissement, validée à la Commission des Médicaments et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS), afin d'étudier la faisabilité de la méthode.

L'étude a ensuite été étendue à l'ensemble de l'hôpital, en se basant sur un modèle d'étude de prévalence prospective. Ceci a permis d'effectuer un recueil exhaustif des prescriptions et d'avoir un impact immédiat sur la réévaluation de ces dernières, de par l'émission d'avis pharmaceutiques après réalisation d'une conciliation médicamenteuse ciblée sur les IPP.

PARTIE 1: GÉNÉRALITÉS

I RAPPELS DE PHYSIOLOGIE GASTRIQUE

1) L'ESTOMAC

A) ANATOMIE

L'estomac est un organe creux, qui se situe entre l'œsophage et l'intestin grêle, dans la cavité abdominale. Il est délimité par 2 sphincters : le cardia et le pylore, et est constitué de 3 parties: le fundus, le corps et l'antré (figure 1).

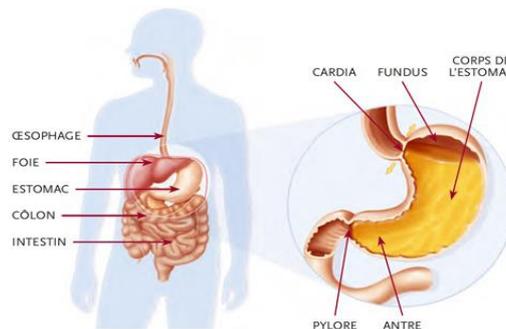


Figure 1 : L'estomac

L'estomac permet la digestion des aliments par ses fonctions mécanique de brassage et chimique de sécrétion d'acide chlorhydrique et d'enzymes indispensables au démarrage de la digestion (1).

B) PHYSIOLOGIE DE LA SECRETION GASTRIQUE

La physiologie de la sécrétion gastrique (1) (2) commence par la **phase psychique**, qui correspond à la pensée de la nourriture. Elle se poursuit par la **phase céphalique**, c'est-à-dire la vue, l'odeur et le goût des aliments via l'hypothalamus, le nerf vague et les plexus nerveux intrinsèques de l'estomac, et se termine par la **phase digestive** via la distension de l'estomac et la sécrétion des hormones digestives : gastrine, histamine et somatostatine. Ces hormones permettront la production d'1,5 à 2 litres de suc gastrique par jour, composé d'acide chlorhydrique, pepsinogène (transformé en pepsine en milieu acide), facteur intrinsèque, potassium, sodium, mucus et bicarbonates (3).

La muqueuse gastrique est constituée de nombreuses cellules endocrines et exocrines, qui se différencient par leurs capacités de sécrétion. Une glande endocrine va libérer directement ses sécrétions dans la circulation sanguine au niveau des capillaires sanguins, alors qu'une glande exocrine va sécréter des substances destinées à être excrétées dans une cavité naturelle (tube digestif, appareil ventilatoire) ou à l'extérieur de l'organisme (peau).

Les glandes endocrines déversent donc leurs produits directement dans le sang. Elles sont constituées :

- des cellules G dans l'antré, activées par la distension de l'estomac et la présence de nutriments contenus dans les aliments, et responsables de la sécrétion de **gastrine**. Celle-ci permet ensuite l'activation de la sécrétion gastrique et des cellules principales produisant le pepsinogène,
- des cellules D, sécrétant la **somatostatine**, présentes dans tout l'estomac et permettant l'inhibition de la sécrétion gastrique par un rétrocontrôle négatif,
- et des cellules entérochromaffines, sécrétant la **sérotonine** et l'**histamine** dans le fundus et l'antré (figure 2),

Les glandes exocrines, quant à elles, élaborent la sécrétion externe de l'estomac, et sont constituées de plusieurs types de cellules :

- les cellules principales qui sécrètent le **pepsinogène**, permettant le clivage des chaînes peptidiques,
- les cellules pariétales situées exclusivement au niveau du corps de l'estomac, qui sécrètent l'**acide chlorhydrique** (HCl), responsable de l'acidité gastrique indispensable à la digestion des aliments,
- les cellules à mucus, ce dernier étant constitué de glycoprotéines très hydrophiles et ayant un rôle protecteur physique et chimique. Sa synthèse est stimulée par les prostaglandines, expliquant les effets secondaires des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui inhibent leur synthèse.

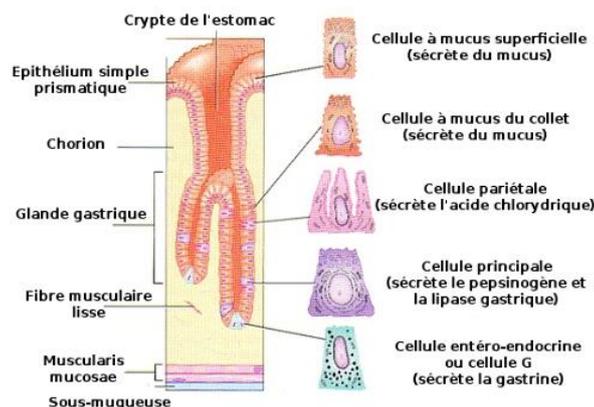


Figure 2 : Anatomie de la muqueuse gastrique

C) LA POMPE À PROTONS

La pompe à protons, ou pompe H^+/K^+ -ATPase, est une enzyme magnésium-dépendante présente sur la membrane des cellules pariétales de la muqueuse gastrique, au niveau de leur

pôle apical (4) (5). Elle est également présente au niveau du colon et du rein, mais est la plus active au niveau de l'estomac. La pompe $H^+/K^+-ATPase$ est principalement stimulée par la prise d'aliments qui induit la libération d'histamine, gastrine et acétylcholine (figure 3).

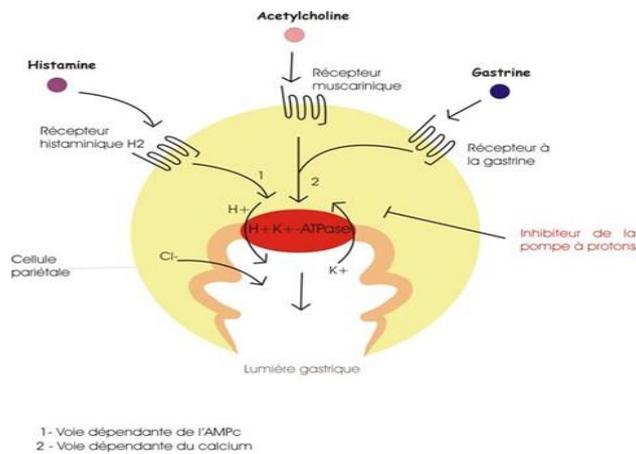


Figure 3 : La pompe à protons

L'hydrolyse d'une molécule d'ATP entraîne une libération d'énergie permettant à la pompe d'assurer l'échange d'un proton contre un ion potassium à travers la membrane. Au niveau de l'estomac, elle est donc à l'origine de la sécrétion de protons responsables de l'acidité du liquide gastrique.

2) PATHOLOGIES GASTRIQUES

A) LE REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est un réflexe physiologique induisant des remontées acides de l'estomac vers l'œsophage (2) (6) (7) (figure 4). Le RGO devient pathologique dès lors que ces remontées sont trop fréquentes et importantes, pouvant provoquer des lésions et ainsi une œsophagite peptique.

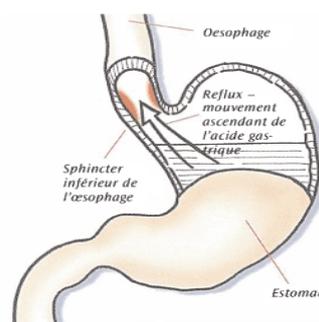


Figure 4 : Mécanisme du reflux gastro-œsophagien

Les signes typiques du RGO correspondent à des brûlures rétro sternales et des régurgitations acides, pouvant être associés à des signes atypiques (moins spécifiques) comme des douleurs thoraciques, toux, asthme ou érosions dentaires.

La prévalence du RGO est d'environ 10 à 20% dans les pays occidentaux pour environ 5% en Asie, et semblerait avoir une composante génétique.

Le RGO est favorisé par la position couchée ou penchée, et essentiellement le surpoids. Les autres facteurs favorisant sont l'alcool, le tabac, la grossesse, la présence d'une hernie hiatale et certains médicaments via différents mécanismes (acide ascorbique, alendronate, chlorure de potassium, tétracycline...).

Le diagnostic est clinique dans la plupart des cas, mais nécessite des examens complémentaires dans certaines situations (plus de 50 ans, rechute ou résistance au traitement anti sécrétoire, signes d'alarme comme amaigrissement ou altération de l'état général et dysphagie, et en cas de symptomatologie atypique). On réalise alors une fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) ou une pH-métrie œsophagienne.

Le traitement de première intention est non médical et repose sur les règles hygiéno-diététiques, avec une limitation des excès alimentaires et des repas tardifs, et une perte de poids en cas de nécessité.

B) LA HERNIE HIATALE

La hernie hiatale est définie par le passage intermittent ou permanent d'une partie de l'estomac à travers l'orifice œsophagien du diaphragme ou hiatus œsophagien (2) (8).

Il existe deux types de hernie hiatale :

- hernie hiatale **par glissement** du cardia dans le thorax (85% des cas)
- hernie hiatale **par roulement** ou para-œsophagienne (10% des cas), lorsque l'estomac glisse le long de l'œsophage au-dessus du diaphragme, sans modification de la position du cardia (figure 5).

On retrouve dans 5% des cas des hernies hiatales **mixtes** (par roulement et glissement).



Figure 5 : Hernie hiatale

Il s'agit de la lésion la plus fréquente de l'appareil digestif, touchant 20 à 60% de la population en France, de bon pronostic et rarement compliquée. Celle-ci se déclenche lorsque les moyens de fixation de l'œsophage et de l'estomac sont défailants. Elle peut être asymptomatique ou provoquer des signes de RGO, dyspepsie ou dysphagie. Le traitement est en premier lieu

médical (identique à celui du RGO) puis chirurgical en cas d'échec, en tenant compte de la balance bénéfice/risque.

C) L'ULCÈRE

L'ulcère est une pathologie pouvant siéger au niveau gastrique ou duodénal, survenant dans les zones d'inflammation de la muqueuse, qualifiées de gastrite, duodénite ou bulbite. Elles sont diagnostiquées en endoscopie sur des signes d'œdème, rougeur et gonflement de la muqueuse, associés à un diagnostic histologique par biopsie (2) (9) (10) (11).

L'ulcère en lui-même correspond à une aggravation de ces zones d'inflammation avec une perte de substance de la muqueuse d'au moins 0,5 cm de diamètre atteignant la musculature muqueuse (figure 6). Ces lésions se produisent dans les deux tiers des cas dans l'estomac, mais peuvent aussi survenir dans l'ensemble du tube digestif.

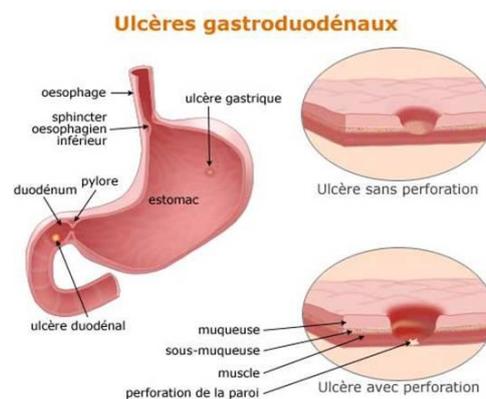


Figure 6 : Ulcères gastroduodénaux

Les manifestations cliniques sont classiquement représentées par des épisodes douloureux récurrents, siégeant dans le creux épigastrique, et peuvent aussi associer des nausées, vomissements et brûlures rétro-sternales. Lorsque l'ulcère se complique d'une perforation ou d'une hémorragie, il est associé à une douleur abdominale aiguë, une extériorisation par hématomèse ou méléna, une anémie, voire un état de choc hypovolémique.

La prévalence mondiale de la gastrite est étroitement liée à celle d'*Helicobacter pylori* (HP). Sa colonisation est presque systématiquement accompagnée d'une gastrite chronique qui ne régresse que 6 à 24 mois après l'éradication de la bactérie, et est présente dans la grande majorité des cas lors de la découverte d'un ulcère (85 à 95%). Pour autant, la plupart de ces patients ne présentera pas d'ulcère et le portage de la bactérie restera asymptomatique : 5 à 15% des sujets infectés par *H. pylori* développeront un ulcère, soit 3 à 8 fois plus que chez les patients *H. pylori* négatifs.

Les AINS constituent une autre cause fréquente d'ulcère gastroduodénal, de par leur mécanisme d'action inhibant la cyclo-oxygénase, enzyme intervenant dans la régulation

cellulaire normale. En effet, les AINS vont inhiber la production des prostaglandines jouant un rôle de protection de l'estomac. Ils exposent ainsi celui-ci aux agressions acides (figure 7).

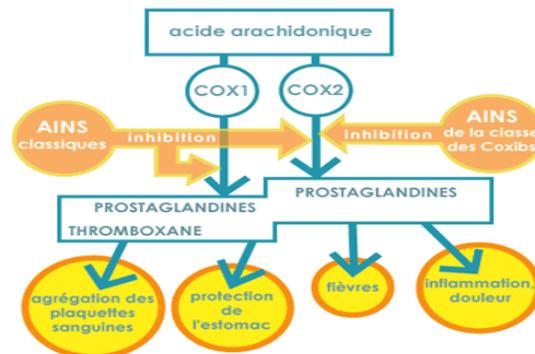


Figure 7 : Mécanisme d'action des AINS

H. pylori et les AINS sont responsables à eux seuls de 85 à 90% des ulcères.

Le traitement des ulcères est basé sur la prescription d'IPP pour une durée déterminée. Le schéma thérapeutique sera adapté en fonction de la présence ou non d'HP, nécessitant une co-prescription d'antibiotiques en cas de positivité. Les objectifs sont la suppression rapide des symptômes, la cicatrisation et la prévention des complications et des récurrences. Le pronostic des ulcères a été grandement amélioré depuis la découverte d'HP et des IPP.

D) L'ŒSOPHAGE DE BARRETT OU ENDOBRACHYŒSOPHAGE

L'endobrachyœsophage (EBO), aussi appelé œsophage de Barrett, correspond à une métaplasie de la muqueuse œsophagienne. Cette dernière est en temps normal de type épidermoïde et recouvre la totalité de l'œsophage. Elle est alors remplacée au niveau distal par une muqueuse glandulaire de type intestinal à la suite d'un processus de réparation (figure 8). Ce dernier est induit par les lésions inflammatoires provoquées par le RGO (2) (12).

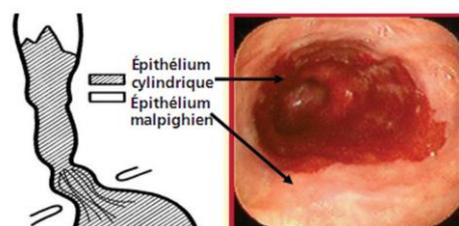


Figure 8 : Endobrachyoesophage

Cette transformation n'est pas anodine, et peut évoluer en dysplasie de haut grade puis en adénocarcinome avec une probabilité estimée entre 0,2 et 2% chez les patients atteints d'EBO. L'EBO est classiquement associé à une hernie hiatale, et est présent chez 5 à 15% des patients présentant un RGO symptomatique, indiquant la réalisation d'un examen endoscopique. Il peut également se développer chez des patients n'ayant aucun signe de reflux. Il n'est

diagnostiqué que par endoscopie, examen non réalisé de manière systématique ; raison pour laquelle la prévalence de l'EBO n'est pas connue avec précision.

Les facteurs de risque identifiés sont le reflux chronique et ancien, la consommation de tabac, l'âge, l'obésité de type androïde, et le sexe (prédominance chez les hommes d'âge moyen).

Enfin, les manifestations cliniques liées à l'EBO ne sont pas spécifiques et correspondent aux signes classiques du RGO souvent accentués. Il est donc compliqué de distinguer les patients dont le RGO est associé ou non à un EBO en se basant uniquement sur les signes cliniques.

Le diagnostic d'EBO est endoscopique et histologique, et le traitement sera différent en fonction de la présence ou non d'une dysplasie (13) (14) (15). Dans tous les cas, une surveillance rapprochée doit être mise en place.

E) LE SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

Le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) se développe à la suite de l'apparition d'un gastrinome. Il s'agit d'une tumeur endocrine qui provoque une augmentation de la sécrétion de gastrine et ainsi une hypersécrétion gastrique acide. Le gastrinome est généralement retrouvé dans le duodénum, le pancréas ou les ganglions lymphatiques abdominaux, et sera diagnostiqué par imagerie.

Ce phénomène très rare entraîne une maladie peptique sévère, qui se présente sous la forme d'ulcères graves multiples ou d'œsophagites. L'incidence est faible : 1-2/1 000 000 dans la population générale.

Le diagnostic de SZE est posé sur une gastrinémie à jeun supérieure à 10 fois la normale, associée à un pH gastrique inférieur à 2. Le traitement est symptomatique par les IPP et curatif dès que possible par une ablation chirurgicale du gastrinome.

3) EXPLORATIONS GASTRIQUES

Le diagnostic des pathologies gastriques repose en partie sur la clinique mais nécessite dans la grande majorité des cas une confirmation via les explorations fonctionnelles gastriques. Les méthodes les plus couramment utilisées sont l'endoscopie digestive haute, la pH-métrie et la recherche d'HP par test respiratoire. Il est important de préciser l'innocuité de ces examens.

A) L'ENDOSCOPIE DIGESTIVE HAUTE

L'endoscopie digestive haute, ou fibroscopie œsogastroduodénale (FOGD) permet une visualisation du tractus digestif haut jusqu'au deuxième duodénum (16) (17). Elle peut être réalisée sous anesthésie locale pharyngée ou sous anesthésie générale, et pourra aboutir à la pose ou à l'exclusion d'un diagnostic.

La FOGD permet également la réalisation de biopsies, afin d'effectuer différents examens anatomopathologiques à la recherche de dysplasies ou d'*Helicobacter pylori*.

B) LA PHMETRIE OESOPHAGIENNE

La pHmétrie est une méthode reconnue pour le diagnostic et la quantification du RGO acide (18), permettant de quantifier l'exposition acide de l'œsophage.

Elle consiste à enregistrer en continu le pH dans l'œsophage distal, généralement pendant 24 heures (19), à l'aide d'enregistreurs numériques portables, fixés à la ceinture ou portés en bandoulière. Ces derniers sont connectés à une électrode placée à environ 5 cm au dessus de l'extrémité supérieure du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO).

L'analyse des données recueillies permet ainsi de mesurer le pourcentage de temps passé en dessous de pH 4 dans l'œsophage, et de caractériser le nombre et la durée des épisodes de RGO.

C) TEST RESPIRATOIRE A L'UREASE

Il s'agit d'un test respiratoire permettant la recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* (HP), indispensable pour l'adaptation du traitement médicamenteux. Il est souvent utilisé pour la réalisation d'un contrôle de l'éradication de la bactérie lorsqu'une endoscopie n'est pas nécessaire (20) (21).

Le test repose sur l'ingestion d'urée marquée au carbone-13 (^{13}C). Chez les patients infectés par HP, l'urée sera hydrolysée en ammonium et CO_2 de par l'activité uréasique du germe. Le CO_2 marqué au ^{13}C ($^{13}\text{CO}_2$) diffusera ensuite dans le sang puis dans les alvéoles pulmonaires. L'augmentation du $^{13}\text{CO}_2$ dans l'air expiré signe l'infection gastrique à HP.

4) THERAPEUTIQUES A VISEE DE PROTECTION GASTRIQUE

Outre les IPP qui agissent en se fixant directement à la pompe à protons responsable de la production d'ions H^+ , d'autres classes thérapeutiques permettent le soulagement des douleurs avec une protection gastrique. Les IPP dominant cependant la thérapeutique compte tenu de leur efficacité supérieure.

A) LES ANTIACIDES ANIONIQUES OU CATIONIQUES

Ils agissent par neutralisation directe des ions H^+ dans l'estomac (citrates de bétaine, Maalox®, Geloxy®). Leur effet est bref (60 minutes environ) et il peut exister un effet rebond à l'arrêt. Ils génèrent de plus des problèmes d'interactions avec les autres médicaments en diminuant leur absorption. Ils sont en général utilisés lorsque la douleur et la fréquence des troubles sont peu élevés.

B) LE SUCRALFATE

Le Sucralfate est un topique antiulcéreux (Ulcacar®) agissant en formant un complexe avec le suc gastrique sous forme d'emplâtre, protégeant ainsi la paroi de l'estomac de l'acidité gastrique. Il n'a pas d'activité anti sécrétoire à proprement parler. Il est utilisé en cas de troubles digestifs de moyenne intensité.

C) LES ANTIHISTAMINIQUES H₂

Les antihistaminiques H₂, plus couramment appelés anti-H₂ (cimétidine Tagamet®, ranitidine Azantac®) inhibent la sécrétion de suc gastrique activée par la prise d'aliments, en se fixant sur les récepteurs de l'histamine des cellules pariétales gastriques (figure 9). Leur mise sur le marché dans les années 70 a été synonyme d'une grande avancée sur le plan du traitement des ulcères. Ils sont aujourd'hui supplantés en grande majorité par les IPP, car ils présentent une action antiacide moins complète mais surtout car ils induisent de nombreuses interactions médicamenteuses, par l'inhibition des cytochromes P450 hépatiques par la cimétidine (contrairement à la ranitidine).

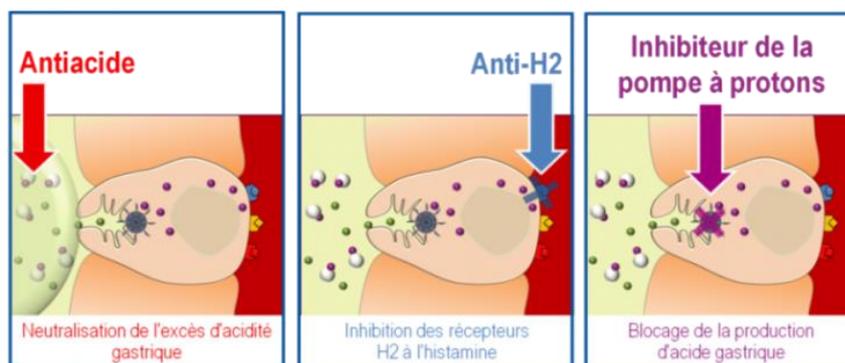


Figure 9 : Action des antisécrétoires

II PHARMACOLOGIE DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS

1) MÉCANISME D'ACTION DES IPP

5 molécules sont disponibles sur le marché (tableau 1) :

DCI	Principes	Demi-dose	Pleine dose
Oméprazole	Zoltum®, Mopral®	10 mg	20 mg
Esoméprazole	Inexium®	20 mg	40 mg
Lansoprazole	Ogast®, Lanzor®	15 mg	30 mg
Pantoprazole	Inipomp®, Eupanthol®	20 mg	40 mg
Rabéprazole	Pariet®	10 mg	20 mg

Tableau 1 : IPP disponibles sur le marché

Les IPP, bases faibles, ciblent directement les enzymes ATPase H⁺/K⁺ gastriques, ou pompes à protons. Ce sont tous des pro-drogues qui vont, pour être actifs, devoir subir une protonation après un contact acide (22).

Ils sont fabriqués de manière industrielle sous une forme gastro-résistante qui leur permet de traverser l'estomac sans être modifiés. Ils sont absorbés au niveau intestinal.

Ils sont ensuite sécrétés sous forme non ionisée dans la zone canaliculaire des cellules pariétales gastriques, où le pH est voisin de 2. Ceci entraînera leur protonation et ainsi la formation de sulfénamides tétracycliques cationiques. Les métabolites actifs ainsi formés vont alors créer une liaison covalente, via des ponts disulfure, avec un groupement SH des cystéines-cibles à la surface de la sous-unité alpha de la pompe à protons (figure 10). Cette activation par un pH très acide a un intérêt de sélectivité, permettant aux IPP d'être activés en majorité dans l'estomac.

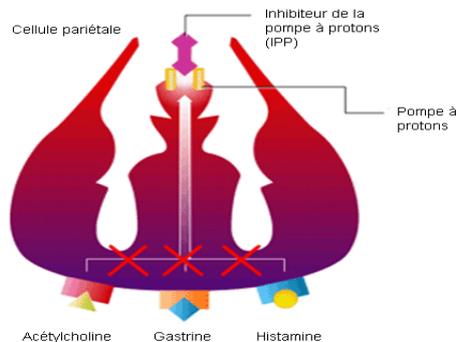


Figure 10 : Mode d'action des inhibiteurs de la pompe à protons

La liaison formée est, avec certaines molécules, irréversible, permettant une inhibition durable de la production acide. En effet celle-ci durera tant que les pompes ne sont pas renouvelées, soit entre 18 et 24 heures, contrairement à ce que laisserait penser leur temps de demi-vie qui n'est que d'une heure en moyenne pour tous les IPP.

De plus, les IPP possèdent une faculté d'accumulation et de concentration à la surface exoplasmique du canalicule sécrétoire de la cellule pariétale stimulée, ce qui augmente d'autant plus leur durée d'action.

2) PHARMACOCINÉTIQUE

Les données pharmacocinétiques des IPP varient selon les molécules, et sont résumées dans un tableau récapitulatif (tableau 2) :

Variable	Oméprazole	Esoméprazole	Lansoprazole	Rabéprazole	Pantoprazole
Biodisponibilité	30-40%	64%	91%	52%	77%
Tmax	0,5 à 3,5h	1 à 1,6h	1,5 à 3h	2 à 5h	2 à 2,5h
Cmax (mmol/l)	0,7	2,4	1,5	1,0	1,2
Distribution	L: 95% Vd: 0,35L/kg	L: 97% Vd: 16L/kg	L: 97% Vd: 0,39L/kg	L: 95 à 98%	L: 98% Vd: 11 à 23,6L/kg
Demi-vie	0,7h	0,9h	1,5h	1,0h	1,2h
Métabolisme	CYP450 2C19	CYP450 2C19 et 3A4	CYP450 2C19	CYP450 2C19	CYP450 2C19
Elimination	75% urines 20% fèces	80% urines 20% fèces	33% urines 67% fèces	90% urines 10% fèces	71% urines 18% fèces

Tableau 2 : Données pharmacocinétiques des IPP

L = Liaison aux protéines plasmatiques; Vd = Volume de distribution

La biodisponibilité après administration orale varie d'une molécule à l'autre. Celles de l'oméprazole et de l'esoméprazole augmentent jusque 65% et 90% avec la répétition des prises, probablement suite à une amélioration de l'absorption due à l'augmentation du pH gastrique. Le pantoprazole et le lansoprazole ont une biodisponibilité constante avec le temps et indépendante de la dose. Le délai d'apparition de l'effet anti-sécrétoire maximal est plus rapide avec le lansoprazole et le rabéprazole qu'avec les autres IPP.

L'action anti-sécrétoire des IPP est puissante et dose-dépendante. Le pH est maintenu au dessus de 4 durant 10 à 17 heures sur le nyctémère selon la molécule lorsque l'IPP est administré en une seule prise journalière. Un plateau est atteint en 3 à 5 jours de traitement, et se maintient en cas de traitement prolongé.

Les IPP n'inactivent que les pompes sécrétant de façon active, majoritaires au moment d'un repas. L'administration 30 minutes à 1h avant un repas permet d'obtenir un effet immédiat sur les pompes après leur activation. De plus, la prise le matin entraînerait une plus grande hausse du pH médian sur 24h. Il est donc recommandé d'administrer les IPP 30 minutes à 1 heure avant le premier repas de la journée (23). Cependant la prise le matin n'entraînant pas une différence majoritaire au niveau clinique, une administration avant le repas du soir est acceptée.

3) INDICATIONS

Les indications et posologies des IPP sont variables, et les plus courantes entrant dans le cadre de l'AMM sont résumées dans le tableau suivant (tableau 3) :

DCI	Lansoprazole	Oméprazole	Esoméprazole	Pantoprazole	Rabéprazole
Traitement symptomatique du RGO	<u>15 à 30 mg/j</u> 4 à 6 semaines	<u>10 à 20 mg/j</u> 4 à 6 semaines	<u>20 mg/j</u> 4 semaines puis à la demande après disparition des symptômes	<u>20 mg/j</u> 2 à 4 semaines puis à la demande après disparition des symptômes	<u>10 mg/j</u> 4 semaines puis à la demande après disparition des symptômes
Œsophagite par RGO	<u>30 mg/j</u> 4 à 8 semaines	<u>20 mg/j</u> 4 à 8 semaines <u>40 mg/j</u> en cas d'œsophagite sévère résistante après 4 semaines à 20 mg/j	<u>40 mg/j</u> 4 à 8 semaines	<u>Œsophagite légère</u> <u>20 mg/j</u> 2 à 4 semaines puis à la demande après disparition des symptômes <u>Œsophagite</u> <u>40 mg/j</u> 4 à 8 semaines	<u>20 mg/j</u> 4 à 8 semaines
Traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO	15 à 30 mg/j	10 à 20 mg/j	20 mg/j	20 mg/j 40 mg/j en cas de récurrence	10 à 20 mg/j
Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>	<u>Pendant 7 jours :</u> 2 x 30 mg/j associé à clarithromycine 1g/j + amoxicilline 2g/j ou métronidazole ou tinidazole 1g/j	<u>Pendant 7 jours :</u> 2 x 20 mg/j + clarithromycine 1g/j + amoxicilline 2 g/j ou métronidazole ou tinidazole 1g/j <u>Puis 20 mg/j</u> 3 semaines en cas d'UD ou 3 à 5 semaines en cas d'UG	<u>Pendant 7 jours :</u> 2 x 20 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et amoxicilline 2 g/j	<u>Pendant 7 jours :</u> 2 x 40 mg/j + clarithromycine 1g/j + amoxicilline 2g/j ou métronidazole ou tinidazole 1g/j OU 2 x 40 mg/j + 2 g/j d'amoxicilline et métronidazole ou tinidazole 1 g/j	<u>Pendant 7 jours :</u> 2 x 20 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et amoxicilline 2 g/j
Traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS	30 mg/j 4 à 8 semaines	20 mg/j 4 à 8 semaines	20 mg/j à 8 semaines		
Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risque	15 mg/j	20 mg/j	20 mg/j	20 mg/j	

Tableau 3 : Indications et posologies des IPP

Pour le traitement du SZE, la dose initiale recommandée décrite dans la monographie est de 40 mg deux fois par jour. Elle doit être ajustée individuellement et le traitement est poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement. La majorité des patients reçoit des doses quotidiennes de 80 à 160 mg d'ésoméprazole par jour en deux prises (24).

Les IPP par voie intraveineuse se sont également vu obtenir une extension d'indication après parution de l'avis de la commission de la transparence de l'HAS du 31 mars 2010 (25) : il s'agit de la prévention de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastrique ou duodénal. Après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodénal, une dose de 80 mg doit être administrée, sous forme d'un bolus en perfusion intraveineuse pendant 30

minutes, suivie par une perfusion intraveineuse continue de 8 mg/h pendant 72 heures. Le traitement parentéral doit être poursuivi par un traitement anti-sécrétoire par voie orale.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a réévalué les IPP en 2009 (26), rappelant les indications et posologies des IPP, notamment celles nécessitant des prescriptions au long cours :

- RGO avec œsophagite sévère en cas de rechute précoce ou après l'arrêt de l'IPP
- Prévention des récurrences, complications hémorragiques et perforation après un ulcère duodénal non lié aux AINS ou à *Helicobacter pylori*
- Syndrome de Zollinger-Ellison
- Protection gastrique en cas de traitement au long cours par AINS chez les personnes à risque.

Dans le cas particulier de la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS, le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chacun des IPP précise que ces derniers ne doivent être prescrits en prévention des lésions gastroduodénales induites par les AINS que chez les patients à risque. Cet item est rappelé dans l'argumentaire de la commission de la transparence de l'HAS de 2009 (26). L'assurance maladie publie la même année un mémo spécifique (27) qui rappelle que les IPP ne doivent pas être prescrits systématiquement avec un AINS. Cette décision repose sur plusieurs critères, définissant ainsi les sujets à risque :

- Âge supérieur à 65 ans
- Antécédent(s) d'ulcère gastroduodénal ou de complications ulcéreuses
- Association d'un AINS à un antiagrégant plaquettaire (notamment aspirine à faible dose et/ou clopidogrel), un anticoagulant ou un corticoïde

Il est également précisé que d'autres facteurs de risque comme le type et la dose d'AINS, le tabagisme, l'infection par *Helicobacter pylori* ou la sévérité des facteurs de comorbidité (terrain cardiovasculaire, polyarthrite rhumatoïde) peuvent justifier une prescription d'IPP lors d'un traitement par AINS.

4) EFFETS INDÉSIRABLES

Les IPP sont des médicaments généralement bien tolérés lors de traitements de courte durée, ce qui n'empêche pas certains effets indésirables classiques.

A contrario, de nombreuses études tendent à prouver les effets délétères des IPP lors de traitements prolongés, notamment en ce qui concerne les infections et les désordres nutritionnels. Plusieurs articles et revues de la littérature (28) (29) (30) (31) résument l'ensemble des risques liés aux IPP, détaillés dans les paragraphes suivants.

A) EFFETS INDÉSIRABLES CLASSIQUES

I TROUBLES DIGESTIFS ET CÉPHALÉES

Les effets indésirables les plus classiques des IPP se déclarent le plus souvent en début de traitement. L'étude anglaise de Martin et Al (32) a étudié les effets indésirables de trois IPP : oméprazole, lansoprazole et pantoprazole. Les principaux effets retrouvés sont résumés dans le tableau suivant (tableau 4), avec une incidence exprimée pour 1000 jours d'exposition :

Effet indésirable	Oméprazole	Lanzoprazole	Pantoprazole
Diarrhées	0,18	0,39	0,23
Douleurs abdominales	0,17	0,21	0,17
Nausées/vomissements	0,16	0,22	0,18
Céphalées	0,10	0,17	0,15

Tableau 4 : Effets indésirables fréquents des IPP

Ces effets se produisent généralement de manière transitoire, chez moins de 5% des patients, et régressent spontanément à l'arrêt du traitement. Une étude taïwanaise (33) retrouve un risque élevé de céphalées lors d'un traitement par IPP, plus particulièrement durant les 7 premiers jours de traitement (OR = 1,41) et chez les patients traités par ésoméprazole (OR = 1,79). Le risque serait non significatif avec l'oméprazole (OR = 1,05). Une vingtaine de cas a été recensée dans la base nationale de pharmacovigilance, avec un délai de survenue de 2 à 21 jours, notant une disparition des symptômes dès l'arrêt du traitement.

II RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ

On note comme avec tout médicament un risque rare de réaction d'hypersensibilité à type de fièvre, angio-œdème, ou choc anaphylactique. Elle est le plus souvent de type immédiate liée à l'immunité, et peut être diagnostiquée par la réalisation de tests cutanés comme le montre une étude publiée en 2013 (34), ce qui prouve la bonne spécificité du test.

Elle se manifeste majoritairement par des réactions cutanées de type rash maculopapuleux mais qui peuvent aller jusqu'à la nécrose toxique épidermique. Elle est décrite dans quelques cas cliniques publiés (35) (36) (37) ainsi que dans une étude cas-témoins de 2012 (38) ayant chiffré la prévalence des réactions cutanées entre 3 et 20 pour 100000, avec une cohorte de 64 patients et 65 témoins. 78% des réactions ont été attribuées à l'oméprazole.

Une étude publiée en 2013 par un centre de pharmacovigilance tunisien (39) a analysé tous les cas de réactions cutanées allergiques aux IPP entre 2000 et 2012, soit 37 patients, afin d'identifier le risque de réactions croisées. L'éruption maculo-papuleuse représentait 51% des cas, l'urticaire 9%. L'IPP le plus incriminé était l'oméprazole, dans 83% des cas. Il a été démontré via la réintroduction du traitement ou la réalisation de patchs-tests que le

lansoprazole ne provoquait que très peu de réactions et représentait une bonne alternative aux autres IPP, conclusion appuyée également par une autre étude publiée en 2009 (40).

III EFFET REBOND DE LA SECRETION ACIDE GASTRIQUE

On peut observer chez certains patients un effet rebond de la sécrétion acide à l'arrêt du traitement. On parle alors de pharmacodépendance aux IPP. Cet effet a été mis en évidence dès 1996, 14 jours après l'arrêt d'un traitement de 3 mois par IPP avec une hausse de 50% de la sécrétion acide (41). Par la suite, un essai randomisé en double aveugle, publié en 2009 (42), a inclus 120 volontaires sains chez 44% desquels un effet rebond a été constaté après seulement 8 semaines de traitement par IPP, contre 15% dans le groupe témoin. Une autre étude a montré que l'effet rebond durait plus de 8 semaines après l'arrêt de l'IPP (43).

B) OSTÉOPOROSE

Les monographies des IPP précisent que ces derniers, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (supérieure à 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés, précisant un risque global de fracture augmenté de 10 à 40%.

Une trentaine d'études cliniques ont étudié une possible association entre les IPP et le risque fracturaire (44), par action directe sur les ostéoclastes et par diminution de l'absorption digestive du calcium (45). Celle-ci est liée au fait que la hausse du pH gastrique empêche la libération de calcium ionisé provenant de l'alimentation. Il n'a pas été démontré de relation entre la dose administrée et le risque fracturaire.

L'étude suédoise WHILA publiée en août 2014 (46) conclue à une augmentation du risque de fracture chez les femmes ménopausées avec un odds-ratio (OR) égal à 2,53. Cependant, une méta-analyse réalisée en 2013 (47) avance des données contradictoires, avec une absence de lien direct entre les IPP et le risque de fracture, par manque de preuves suffisantes. En effet, les cohortes de patients sous IPP sont généralement plus à risque de fractures par rapport aux populations sans IPP, et la corrélation entre IPP et fractures est discutée.

Les différentes publications concluent toutes qu'en l'absence de preuves formelles, l'utilisation des IPP doit être limitée aux seules indications justifiées. Elles ne recommandent pas de traitement protecteur de type supplémentation en calcium ou vitamine D, ni de suivi particulier de la densité minérale osseuse en cas de traitement par IPP, en l'absence d'autre indication.

C) TROUBLES ÉLECTROLYTIQUES ET CARENCES

I HYPONATRÉMIE

Le risque d'hyponatrémie sous IPP est prouvé depuis leur mise sur le marché, et est décrit dans les monographies des IPP. Le mécanisme supposé est soit un effet antidiurétique des IPP, soit une sécrétion inappropriée d'ADH.

Une étude réalisée à Caen en 2014 (48) confirme l'existence d'un risque d'hyponatrémie modérée chez le sujet âgé traité par IPP depuis au moins un an, avec une prévalence située entre 18,7% et 46,3%, et un odds-ratio de 4,4.

II HYPOMAGNESEMIE

Le RCP des IPP mentionne que ces derniers peuvent interférer avec le système de transport actif du magnésium au niveau intestinal, provoquant ainsi des hypomagnésémies parfois sévères. Elles ont été décrites chez des patients traités par un IPP, quel qu'il soit, pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an minimum. Une hypomagnésémie doit être suspectée dès lors que le patient présente des signes cliniques tels qu'une tétanie, des bouffées délirantes, des spasmes musculaires, des troubles du rythme voire des convulsions.

Cette conclusion repose sur la publication de nombreuses études et case-reports depuis la mise sur le marché des IPP (49) (50) (51). La plupart ont été analysés dans une revue systématique de la littérature publiée en 2012 (52). Elle montre un délai d'apparition de l'hypomagnésémie de 5,5 ans après le début du traitement par IPP en moyenne (minimum 14 jours, maximum 13 ans). Il est à noter que la régression des symptômes n'a été observée qu'après l'arrêt de l'IPP dans tous les cas. Aucun facteur de risque particulier n'a été relié à l'hypomagnésémie.

Enfin, le RCP conclue que "chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement."

III HYPOSIDEREMIE

Il existerait un risque de carence martiale en cas de traitement au long cours par IPP. Ce constat est basé sur quelques cas cliniques avec une anémie ferriprive n'ayant pu être corrigée par la supplémentation ferrique qu'après arrêt du traitement par IPP, rapportés dans un article paru en septembre 2004 (53).

Une étude britannique publiée en 2007 (54) montre une diminution de l'absorption du fer chez les patients traités par IPP et souffrant d'hémochromatose, avec cependant un très faible risque de développement d'une anémie par carence martiale. Les données cliniques étant limitées, le niveau de preuve est faible et il n'est donc pas recommandé de suivi biologique particulier en ce qui concerne le fer chez les patients traités par IPP.

IV CARENCE EN VITAMINE B12

Le risque de carence en vitamine B12, déjà rapporté avec les anti-H₂, semble dû à une diminution de sa libération dans le tube digestif, de par la protéolyse des protéines auxquelles la vitamine est liée.

De nombreuses études ont établi un lien entre IPP et carence en vitamine B12 (55) (56). Ces résultats sont confortés par une étude épidémiologique américaine publiée en décembre 2013 (57), sur près de 26000 patients ayant une carence en vitamine B12 initiale comparés à 184000 contrôles. Elle conclue en un sur-risque de carence en vitamine B12 de 65% pour les patients sous IPP. Ce dernier est d'autant plus augmenté que la dose est élevée.

Enfin, une méta-analyse australienne publiée en janvier 2015 (58) confirme le lien entre traitement antiacide (IPP et anti-H₂) au long cours et carence en vitamine B12 (OR = 1,83). Elle conseille une limitation des prescriptions et une surveillance biologique si le traitement antiacide s'avère indispensable.

D) INFECTIONS DIGESTIVES

Les IPP, de par leur mécanisme d'action, vont entraîner une diminution du volume et de l'acidité du suc gastrique. Ce processus favorise le développement de bactéries intra-gastriques par modification de la flore du tractus gastro-intestinal supérieur, ce qui inhibe le rôle protecteur de l'acide gastrique de par l'altération des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires .

Ces effets combinés entraînent une augmentation du risque d'infection, notamment à *Clostridium difficile*. Plusieurs études soutiennent cette théorie (59) (60), avançant, de plus, une relation effet-dose des IPP avec le risque d'infection à *Clostridium difficile*.

Deux études réalisées dans des unités de soins intensifs (61) (62) prouvent l'existence dans ce contexte d'un risque encore plus élevé avec un odds-ratio de 2,03 et 3,11. Le risque est identifié comme particulièrement augmenté après au moins 2 jours de traitement.

Une étude américaine publiée en octobre 2014 (63) a également démontré in vitro l'existence d'un effet direct des IPP sur l'expression des gènes des cellules épithéliales du colon, induisant une augmentation de la sensibilité aux toxines de la bactérie.

Les autres pathogènes digestifs montrent des niveaux de tolérance à l'acidité gastrique variables, et leur prolifération via les traitements par IPP a été étudiée à de nombreuses reprises (64) (65). Une méta-analyse publiée en 2011 (66) rapporte une augmentation de la sensibilité à différents pathogènes sous IPP tels que *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae* et *Listeria*. Les conclusions les plus flagrantes concernent cependant *Salmonella* et *Campylobacter*, avec un risque relatif respectivement de 4,2 à 8,3 (deux études) et de 3,5 à 11,7 (quatre études).

E) INFECTIONS PULMONAIRES

La colonisation accrue de l'estomac par des bactéries provenant aussi bien du tube digestif que de la cavité buccale est due à la hausse du pH gastrique. Elle peut entraîner un envahissement des voies respiratoires via le carrefour aéro-digestif et donc des infections pulmonaires, particulièrement lors d'épisodes de reflux gastro-œsophagien. De nombreuses études décrivent ce lien entre infection pulmonaire et traitement par IPP (67) (68) (69).

Une méta-analyse publiée en 2011 a analysé 31 études sur le sujet publiées entre le début de la mise sur le marché des IPP et le mois d'août 2009 (études cas-témoins, de cohortes et essais randomisés contrôlés). Elle confirme l'augmentation du risque global de pneumopathie, qu'elle soit communautaire ou nosocomiale, chez les patients traités par IPP, avec un odds-ratio égal à 1,27 (70).

Plusieurs facteurs de risque de développer une pneumopathie sous IPP ont été identifiés : un âge supérieur à 65 ans, une intubation endotrachéale, un terrain de pneumopathie chronique, un traitement au long cours par corticoïdes ou immunosuppresseurs, et enfin des traitements antibiotiques répétés.

F) NEPHRITE TUBULO-INTERSTICIELLE

Une revue systématique de la littérature publiée en juin 2007 (71) retrouve 60 cas de néphrite tubulo-intersticielle liée à un traitement par IPP (articles publiés entre 1970 et 2006), sur la base d'un probable mécanisme immunologique. L'IPP est instauré en moyenne 13 semaines avant l'apparition des symptômes. Le temps de régression des symptômes a été de 35,5 semaines en moyenne, un seul patient ayant gardé des séquelles permanentes (dialyse).

La revue conclue en un risque de néphrite tubulo-intersticielle sous IPP présent mais rare et difficile à prévoir, de par sa faible prévalence et la difficulté d'établir une relation de cause à effet certaine entre la néphrite et l'IPP, mais avec un risque d'insuffisance rénale chronique.

Le message principal retenu est, lorsqu'une pathologie de ce type se déclare, de rechercher tout traitement par IPP et de l'arrêter.

G) THROMBOPENIE ET NEUTROPENIE

Le RCP des IPP mentionne un risque rare de leucopénie et thrombocytopénie, et un risque très rare d'agranulocytose et de pancytopénie.

On retrouve dans la littérature quelques cas cliniques de leucopénie ou de neutropénie voire agranulocytose lors d'un traitement par IPP (72) (73). On y incrimine principalement l'oméprazole, mais l'un des cas décrit une récurrence de la neutropénie après l'introduction de pantoprazole, un autre après traitement par ésoméprazole. Sont évoqués un mécanisme toxique ou médié par l'immunité, ce dernier étant l'hypothèse privilégiée. Il démontre par la même occasion le risque de réaction croisée entre les IPP, déjà prouvée dans le cas des réactions d'hypersensibilité.

Une revue de la littérature publiée en 2009 (74) conjointement entre un service de médecine interne et le CRPV alsacien rapporte le nombre de cas de thrombopénie où l'IPP est fortement suspecté, répertoriés dans la base nationale de pharmacovigilance. On en note 433 pour l'oméprazole et 111 pour l'ésoméprazole, chacun depuis leur date de mise sur le marché soit respectivement en 1987 et en 2000.

Une étude de cohorte américaine (75) n'a pas montré de différence significative entre le groupe sous IPP et le groupe témoin sur le seul critère de thrombopénie. Cependant, les résultats ont par la suite été traités avec comme critère une baisse supérieure à 20% de la numération plaquettaire par rapport au 1^{er} jour d'administration du pantoprazole, montrant cette fois-ci une différence significative (23% versus 11%, $p = 0,001$).

Les IPP présentent donc une toxicité hématologique à caractère exceptionnel qu'il faut avoir en mémoire en cas d'apparition inexplicée d'un trouble de ce type.

H) DÉVELOPPEMENT DE CANCERS DIGESTIFS

Un traitement au long cours par IPP expose à un risque indirect et faible, voire hypothétique, de cancérisation gastrique. En effet, de par la hausse du pH, on observe une augmentation de la sécrétion de gastrine. Cette dernière aura des effets trophiques sur la muqueuse gastro-intestinale, ayant pour conséquence un risque accru de développement d'un carcinome gastrique ou colique. Ce risque serait majoré en présence d'*Helicobacter pylori*, d'où l'importance du dépistage et de l'éradication de la bactérie.

Cependant ce risque reste théorique, comme le suggèrent deux études, l'une américaine (76) et l'autre anglaise (77), publiées en 2007, qui concluent toutes deux en un risque cliniquement non significatif de cancérisation (OR = 1,1 et 1,11).

Une autre théorie est avancée, jugeant que la réalisation d'une endoscopie serait différée à cause de la diminution des signes cliniques par un traitement IPP, et que ceci retarderait le diagnostic de cancer digestif.

5) INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le risque d'interactions médicamenteuses lors d'un traitement par IPP au long cours est encore insuffisamment évalué, bien que certains soient identifiés et mentionnés dans les RCP des IPP. Plusieurs mécanismes sont définis : conséquences de la modification du pH gastrique, compétition au niveau des systèmes de transport (glycoprotéines P) et inhibition des cytochromes P450 (CYP450).

A) MODIFICATION DE L'ABSORPTION DES MÉDICAMENTS

On observe une possible réduction de la dissolution et de la solubilisation de certains médicaments administrés par voie orale, de par l'augmentation du pH de l'estomac. Les médicaments affectés par ce mécanisme sont certains antirétroviraux comme l'atazanavir (78), l'indinavir (79) ou le nelfinavir (80), les antifongiques azolés type itraconazole (81), les immunosuppresseurs comme le mycophénolate mofétil (CellCept®) dont l'effet est bien démontré avec le pantoprazole (82). A l'inverse, les concentrations de saquinavir sont augmentées en cas de prise concomitante d'oméprazole (83).

Le RCP recommande, en cas d'association d'un IPP avec l'atazanavir jugée indispensable, d'augmenter les doses d'atazanavir et de limiter la prise d'IPP à une demi-dose journalière au maximum.

B) MODIFICATION DU METABOLISME HEPATIQUE DES MEDICAMENTS

Les IPP sont en grande partie métabolisés par les enzymes du foie, principalement le CYP450 2C19 et en plus faible mesure le CYP450 3A4 et 2C9. Ces derniers sont très fortement inhibés par le lansoprazole, fortement par l'oméprazole, l'ésoméprazole et le rabéprazole, et très faiblement par le pantoprazole (84). Ceci entraîne un risque d'interaction avec les médicaments métabolisés par ces isoenzymes.

Il a également été démontré que la prise d'oméprazole, en inhibant l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et la glycoprotéine P (responsable des mécanismes d'efflux), induit une augmentation de la biodisponibilité de la digoxine (85).

L'effet inhibiteur des IPP sur le clopidogrel a été maintes fois étudié ces dernières années. L'efficacité de ce dernier reposant sur sa bioactivation par le CYP 2C19, une interaction serait donc théoriquement observée avec une diminution de l'efficacité antiplaquettaire du clopidogrel. Pourtant, en clinique, cette interaction ne se manifeste pas significativement. Une

revue de la littérature publiée en 2012 (86) reprend les différentes études réalisées et avance que les résultats ne permettent pas de conclure en une diminution de l'efficacité du clopidogrel lorsqu'il est associé à un IPP, expliquant pourquoi les autorités de santé ont retiré l'alerte de 2009 (87) concernant cette interaction. Le RCP indique toutefois toujours qu' « une interaction entre le clopidogrel et l'ésoméprazole a été observée, avec une pertinence clinique incertaine, et que par précaution, l'utilisation concomitante d'ésoméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée. »

Une étude autrichienne publiée en juillet 2014 (88) a montré que les IPP, de par leur action inhibitrice sur le CYP450 2C9, entraînait chez les patients avec un génotype particulier une augmentation de l'effet anticoagulant des AVK.

C) MODIFICATION DE L'ELIMINATION RENALE DES MEDICAMENTS : CAS DU METHOTREXATE

Il est aujourd'hui prouvé que la prise d'IPP augmente les concentrations et donc la toxicité du méthotrexate avec un odds-ratio égal à 6,66 (89) (90) (91). Le mécanisme évoqué fait état d'une diminution de la sécrétion rénale de l'antifolate, de par le blocage du transporteur BCRP, ce qui induit un retard d'élimination. Il est donc recommandé d'arrêter tout traitement par IPP dès lors qu'un traitement par méthotrexate doit être instauré.

III BON USAGE DES IPP ET ROLE DU PHARMACIEN HOSPITALIER

1) AUTOUR DU BON USAGE DES IPP

A) DEFINITION DU BON USAGE ET PROBLEMATIQUE DU MESUSAGE

Le bon usage se définit comme l'ensemble des conditions qui, rassemblées, garantissent des rapports bénéfice/risque et coût/efficacité optimisés, pour un médicament ou une classe de médicaments, à l'échelle de la société et de l'individu.

Le bon usage implique donc 3 critères, permettant de différencier les prescriptions appropriées de celles inappropriées :

- Une prescription justifiée avec le médicament adapté,
- La prise en compte tous les paramètres liés au patient (contre-indications, autres prescriptions, état nutritionnel, comorbidités...),
- Le respect des conditions d'utilisation (dose, rythme, durée de traitement, surveillance...) en fonction des recommandations ou si nécessaire avec une adaptation au contexte en justifiant les modifications.

Une définition pragmatique se limitant aux indications décrites dans le RCP suffit pour servir de comparateur mais semble toutefois restreinte. En effet, les libellés sont imprécis, et la définition se limite aux dernières données actualisées de la science prises en comptes au niveau réglementaire, et ne s'attache pas aux cas particuliers justifiant dans certaines circonstances une sortie des recommandations. Ces inconvénients sont fréquemment rencontrés chez les personnes âgées, qui sont les plus consommateurs de médicaments, et chez les enfants, faute d'études adaptées.

Le mésusage des IPP est un problème majeur de santé publique en France. Il est à l'origine de surcoûts exagérément élevés et d'accidents iatrogènes très probablement encore sous-évalués, bien que les études publiées sur ce sujet soient de plus en plus nombreuses.

B) CONSEQUENCES ECONOMIQUES

Le rapport de la commission des comptes de la sécurité sociale publié en octobre 2009 (92) notifie entre juin 2008 et mai 2009 la vente de 58 millions de boîtes d'IPP en France, représentant 970 millions d'euros de remboursement. Elles sont prescrites dans 90% des cas par un médecin généraliste. 86% des prescriptions d'IPP sont adressées à des patients de 40 ans ou plus, et les médecins âgés de 50 ans ou plus sont davantage prescripteurs que les plus jeunes.

La comparaison européenne de l'évolution des consommations d'IPP montre une faible augmentation entre 2004 et 2008 (figure 11), pour atteindre ensuite une stabilité d'après le rapport de 2013 sur la surveillance et la promotion du bon usage réalisé par le Ministère des affaires sociales et de la santé (93). Le rapport d'activités du Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) de 2011 (94) note en parallèle une baisse de 8% des dépenses concernant les IPP entre 2010 et 2011.

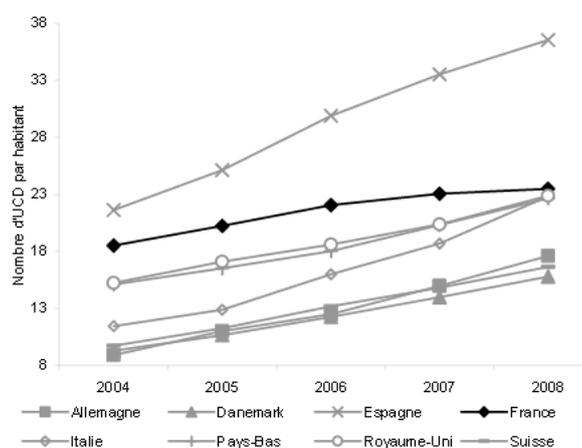


Figure 11 : Evolution des consommations d'IPP en volume entre 2004 et 2008 (nombre d'UCD par habitant)

Les rapports de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) d'octobre 2007 (95) et de la HAS de 2009 (26) ont comparé les pratiques françaises et européennes, montrant une surconsommation des IPP en augmentation en France : 23,5 comprimés par personne et par an en 2007, contre 19 en 2005, avec une croissance de 4,9% des prescriptions entre 2006 et 2007. La France se place au deuxième rang européen derrière l'Espagne (tableau 5).

Inhibiteurs de la pompe à protons	ESP	FRA	RU	ITA	ALL
Nombre de comprimés par habitant	29	23.5	20,5	18,9	12

Tableau 5 : Comparaison des consommations d'IPP en Europe

En parallèle de cette augmentation de consommation, on remarque paradoxalement une baisse des montants remboursés par la sécurité sociale, ce qui correspond à la diminution du coût unitaire au fur et à mesure de l'apparition des génériques.

La même étude réalisée entre 2010 et 2011 par la CPAM montre une augmentation des consommations d'IPP de 3,8%, avec une baisse du coût total de 6,2% passant de 885,2 à 830,4 millions d'euros, notamment en raison de la générication de l'Inexium® en mai 2011.

Les actions diverses réalisées dans les établissements de santé, bien qu'encore insuffisantes, les recommandations de la HAS, et les fiches de bon usage de l'assurance maladie contribuent à l'amélioration progressive des prescriptions et par conséquent à la baisse des consommations d'IPP en France. La baisse des coûts engendrés par les IPP est directement liée à l'apparition des génériques ainsi qu'à une diminution des consommations.

C) PHARMACOVIGILANCE

La pharmacovigilance est définie par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments (ANSM) comme la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré (96) (97) (98). Elle comprend 3 échelons :

- un échelon national : l'ANSM
- un échelon régional : les Centres Régionaux de PharmacoVigilance (CRPV)
- un échelon local : les professionnels de santé, patients, et entreprises du médicament.

Elle permet ainsi de lutter contre l'iatrogénie médicamenteuse à tous les niveaux, notamment en déclenchant la révision des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) dès lors qu'un effet indésirable devient trop fréquent, ou qu'un nouvel effet indésirable grave a été observé. Le système français est intégré dans l'organisation européenne de la pharmacovigilance et de l'évaluation du médicament via l'agence européenne du médicament (EMA), qui est elle-

même en lien avec les institutions internationales comme l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

La pharmacovigilance liée aux IPP est encore trop peu conséquente, car les effets observés sont peu souvent attribués aux IPP. Cependant le nombre de déclarations en hausse ces dernières années ainsi que les études cliniques sur les effets indésirables des IPP permettent la sensibilisation des prescripteurs, notamment via la publication de nombreux articles dans les lettres de diffusion des CRPV.

2) EVALUATION DE LA PRESCRIPTION DES IPP

A) POURQUOI ?

Les prescriptions d'IPP représentant un problème majeur de santé publique comme décrit ci-dessus. Il apparaît donc indispensable de les évaluer dans un premier temps afin de favoriser la réévaluation et d'avoir un impact positif sur les consommations. Plusieurs travaux ont été réalisés depuis quelques années, notamment des revues de la littérature sur les risques des prescriptions d'IPP au long cours (29) (99) (31), montrant la volonté des professionnels de santé de faire évoluer les bonnes pratiques de prescription, et ce quelque soit le domaine.

B) QUOI?

I INDICATION JUSTIFIEE : CAS DE LA PREVENTION DE L'ULCERE DE STRESS AUX SOINS INTENSIFS

Les patients hospitalisés dans une unité de soins intensifs, soumis à un stress physique et psychologique, présentent presque systématiquement des lésions superficielles de la muqueuse gastroduodénale à type d'érosion, apparaissant en quelques jours (100) (101). La fréquence d'ulcération de ces lésions est d'environ 5-10%, et est associée à une surmortalité importante (environ 40%). Depuis plusieurs années, l'amélioration de la prise en charge a permis de réduire considérablement l'incidence des ulcères de stress (actuellement 1 à 2% des patients à risque).

L'ulcère de stress, décrit depuis de nombreuses années, résulte d'un déséquilibre au niveau de l'estomac entre les facteurs d'agression, en particulier l'hyperacidité gastrique, et les facteurs protecteurs comme la microcirculation locale, qui permet la neutralisation de cette acidité par les bicarbonates. Ce déséquilibre est favorisé par certaines conditions comme un désordre circulatoire (ischémie), un état de choc, un sepsis, ce qui induit la libération de cytokines vasoconstrictrices (figure 12). L'estomac est le premier organe à souffrir d'une défaillance hémodynamique.

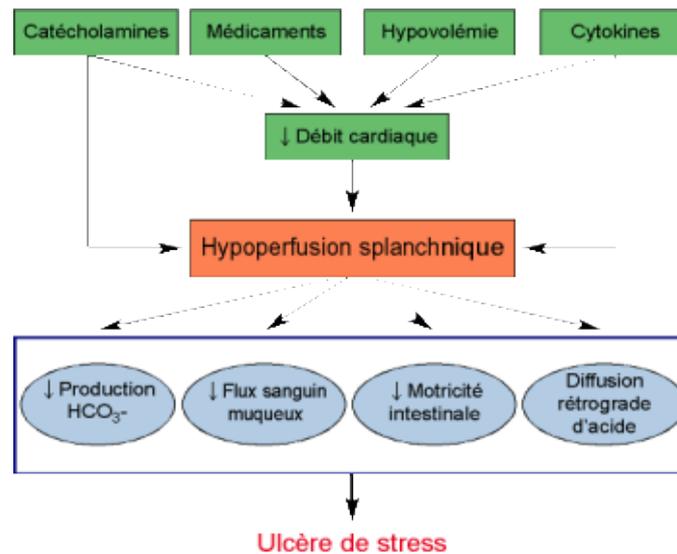


Figure 12 : Physiopathologie de l'ulcère de stress (102)

La conférence d'actualisation de la Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR), parue en 1998 (101), détaille les facteurs de risque non indépendants d'ulcère de stress. Sont listés le traumatisme crânien, les brûlures étendues (tous deux responsables d'une augmentation de gastrine), l'état de choc, le polytraumatisme, l'insuffisance respiratoire ou hépatique, les antécédents d'ulcère peptique récent, et le séjour de plus de 7 jours en réanimation. Les facteurs indépendants sont la ventilation mécanique pendant plus de 48h (OR=15,6, $p<0,001$), la coagulopathie (OR=4,3, $p<0,001$), l'insuffisance rénale (RR=1,6) et l'absence de prévention antiacide (RR=0,39) (101).

La prévention de l'ulcère de stress repose en premier lieu sur la stabilisation hémodynamique lorsque nécessaire par des médicaments vasoactifs (noradrénaline, dobutamine), ce qui augmente le flux sanguin splanchnique et réduit l'acidité gastrique. La nutrition entérale protégerait la muqueuse gastrique, hypothèse non confirmée en l'absence d'étude randomisée. La prévention symptomatique se fait par les antiacides de contact, les sucralfates ou les anti-H2 et IPP.

Une étude coût-efficacité franco-canadienne publiée en 2013 (103) a comparé l'utilisation des IPP et des anti-H2 et conclu en une supériorité des IPP en prévention primaire chez les patients à risque. Enfin, une revue systématique de la littérature publiée en 2013 (104) conclue en une insuffisance de données, due aux biais des études cliniques. L'efficacité des IPP, dont l'utilisation n'est pas remise en cause, est notée, mais ces biais ne permettent pas pour l'instant d'établir des recommandations précises.

II INDICATIONS NON JUSTIFIEES

La caisse primaire d'assurance maladie publie en 2010 un document, "4 points clés sur les IPP" (105), basé sur les recommandations de la HAS de 2009 (26). Il rappelle clairement les situations dans lesquelles les IPP ne sont pas justifiés :

- La dyspepsie fonctionnelle sans RGO associé. Il n'y a pas suffisamment d'arguments pour justifier l'efficacité des anti-sécrétoires dans les dyspepsies, définies comme douleur ou inconfort récurrent au niveau de l'abdomen supérieur, en relation ou non avec la prise alimentaire.
- La prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque, qui sont pour rappel les patients de moins de 65 ans sans antécédent ulcéreux qui ne sont traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïde.
- Les manifestations extra-digestives isolées telles que les symptômes ORL, la toux chronique, l'asthme ou les douleurs thoraciques d'origine non cardiaque. En effet, il n'y a aucune preuve d'efficacité des IPP dans le soulagement de ces symptômes.

La CPAM rappelle également en 2011 dans le mémo "prise en charge du reflux gastro-œsophagien sans œsophagite chez l'adulte" (106) les situations à éviter dans cette indication, résumées dans le tableau suivant (tableau 6) :

<i>Prescription non justifiée</i>	Pleine dose d'emblée en cas de symptômes typiques : débiter toujours à demi-dose	
	Test diagnostique en cas de symptômes extra-digestifs (toux, asthme...)	
	Sans endoscopie préalable (FOGD) dans les situations suivantes :	Patient âgé de plus de 60 ans
		Symptômes d'alarme (amaigrissement, dysphagie, anémie)
		Résistance au traitement médical
		Récidive rapide des symptômes
Endobrachyœsophage connu		
<i>Renouvellement non justifié</i>	Systématiquement en cas de traitement d'entretien d'un RGO typique	

Tableau 6 : Indications non justifiées des IPP

Dans le cas de la prévention des lésions digestives induites par l'aspirine à faible dose (Kardégic®), les données actuelles ne montrent aucun argument suffisant permettant de recommander l'association systématique d'un traitement IPP (26), même lorsque ce dernier est associé à un antiagrégant plaquettaire de type Plavix® (clopidogrel). En effet l'association des deux augmente le risque d'ulcération digestive mais il n'existe aucune preuve de l'efficacité des IPP dans ces situations.

Il est en revanche recommandé d'associer un traitement gastroprotecteur à l'aspirine ou au clopidogrel dès lors que le patient présente ou a présenté une hémorragie digestive avec ce

traitement (après recherche systématique d'une éventuelle infection par *Helicobacter pylori*, et traitement si nécessaire).

Il est indispensable pour le praticien de se poser les 3 questions suivantes à chaque renouvellement, ou au moins 2 fois par an :

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

Une réévaluation permanente par ces 3 questions simples permettrait certainement une diminution des prescriptions, avec notamment une grande proportion de patients qui pourraient être candidats à un traitement à la demande. En effet dans le cas du RGO, les symptômes cliniques ne sont pas constants et il serait plus bénéfique pour le patient de prendre un IPP uniquement lorsque des signes cliniques se présentent. Ceci limite ainsi les méfaits du traitement au long cours.

III POSOLOGIES NON ADAPTÉES

La plupart des traitements par IPP sont initiés en ville, en cas de symptomatologie de RGO, en première intention à demi-dose. La dose pleine est plus efficace que la demi-dose dans la cicatrisation des œsophagites, mais les deux dosages sont équivalents pour le traitement des symptômes. Les erreurs de posologie concernent souvent des dosages trop élevés, prescrits à pleine dose alors qu'une demi-dose serait suffisamment efficace.

En ce qui concerne la prévention des lésions induites par les AINS ou l'aspirine à dose supérieure à 300 mg/j, il arrive que l'IPP soit prescrit à dose pleine. Or il n'a pas été démontré de bénéfice clinique supplémentaire par rapport à la demi-dose.

L'utilisation d'une double dose n'est recommandée dans l'AMM que pour l'oméprazole, en cas d'œsophagite sévère résistante au bout de 4 semaines de dose pleine. Mis à part dans ce cas précis, l'intérêt d'une double dose n'a pas été démontré, mais il arrive que celle-ci soit prescrite lors d'un traitement d'ulcère ou d'œsophagite, sur l'argument que la prise unique journalière ne couvre pas la totalité du nycthémère (10 à 17h selon la molécule) (107). La double prise permettrait ainsi une meilleure cicatrisation. Cet argument est fondé sur le plan pharmacocinétique mais n'a pas été démontré cliniquement, il n'est donc aujourd'hui pas justifié.

IV DUREES DE TRAITEMENT EXCESSIVES

Les durées de traitement excessives sont la plupart du temps directement liées à l'omission de réévaluation des traitements par IPP, en ville comme à l'hôpital, souvent par crainte des récurrences ou des complications ainsi que par assurance supposée de la sécurité et de l'absence d'effets indésirables graves, à tort.

Le traitement d'un ulcère est ponctuel, permettant de traiter une pathologie aiguë. Le maintien systématique d'un IPP au long cours après un ulcère gastroduodénal n'a pas d'utilité, excepté dans certains contextes cliniques avec des facteurs de risque.

Le traitement du RGO, quant à lui, doit se faire à la demande, les symptômes n'étant généralement pas constants. On le voit encore bien trop souvent prescrit en systématique chez des patients non symptomatiques.

Il n'est pas recommandé de prolonger la prescription après l'arrêt du traitement AINS. Or certaines prescriptions ne sont pas arrêtées en même temps que l'AINS, souvent par simple oubli, non réévaluées et maintenues pendant parfois plusieurs années. Le constat est le même après une instauration d'IPP en prévention de l'ulcère de stress.

C) COMMENT?

Le management de la qualité est un sujet plus que jamais d'actualité dans les centres hospitaliers. Ce système, basé sur la méthode « PDCA » ou « Plan Do Check Act », amène à une amélioration continue de la qualité de la prise en charge globale des patients. Il est représenté par la roue de Deming, qui symbolise la remise en question permanente (figure 13).

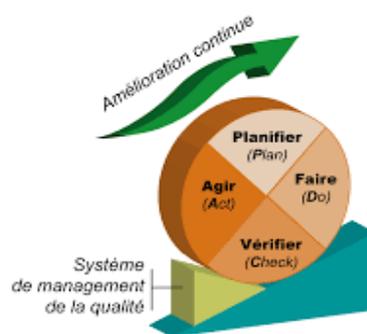


Figure 13 : La roue de Deming

Les deux critères 20a « Management de la prise en charge médicamenteuse du patient » et 20a bis « Prise en charge médicamenteuse du patient » du manuel de certification V2014 (108) sont classés comme Pratiques Exigibles Prioritaires (PEP). Ceci correspond aux thèmes sur lesquels un niveau d'exigence renforcé a été défini.

L'audit est une expertise professionnelle à partir des référentiels, permettant de faire le point sur l'existant afin d'en dégager les points faibles et les améliorations possibles. L'Évaluation des Pratiques Professionnelles (EPP), correspond quant à elle à une analyse en deux temps des pratiques professionnelles, auditant dans un premier temps et constatant les progrès après mise en place d'actions d'amélioration au moyen d'une deuxième évaluation. Ces méthodes d'analyse sont fréquemment utilisées pour évaluer les prescriptions d'IPP, de par leur facilité de mise en place et leur efficacité.

D) PAR QUI?

I GASTROENTÉROLOGUE

Le rôle du gastro-entérologue n'est pas à démontrer, il est indispensable et est à l'origine du diagnostic de la majorité des maladies gastroentérologiques, mais n'est souvent pas assez consulté notamment lorsque des symptômes gastriques de type RGO, même mineurs, persistent. Pour rappel, 90% des prescriptions d'IPP émanent des médecins généralistes. Les patients ne sont pas assez orientés vers des examens complémentaires, ou ces derniers refusent parfois les examens jugés trop invasifs ou désagréables comme la fibroscopie.

II ROLE DU PHARMACIEN CLINICIEN

1 ENCADREMENT DE LA PRESCRIPTION

Le rôle du pharmacien hospitalier a bien changé depuis de nombreuses années, s'orientant vers les prescriptions et se recentrant sur le patient, comme le démontre l'essor de la pharmacie clinique. Il constitue un appui pour le médecin, en particulier depuis l'informatisation des prescriptions. Ces dernières sont de ce fait plus encadrées, et les médecins disposent de protocoles et paramétrages. Ceci représente une aide et une sécurisation de la prescription, et leur permet aussi bien de gagner du temps que d'éviter des erreurs d'inattention liées à l'outil informatique.

L'informatisation récente de plusieurs services du CH Seclin, via le logiciel Crossway, et notamment la gastroentérologie, a permis la création de nombreux paramétrages, en collaboration entre pharmaciens, médecins, soignants et informaticiens.

2 LES INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES

La dispensation du médicament est définie dans le Code de la Santé Publique (art. R4235-48 CSP) (109) comme l'acte pharmaceutique associant à la délivrance du médicament l'analyse

pharmaceutique de l'ordonnance, la mise à disposition de conseils de bon usage, et la préparation éventuelle des doses à administrer.

La validation pharmaceutique des prescriptions constitue une obligation et une mission quotidienne pour de nombreux pharmaciens hospitaliers actuellement, en lien direct avec les critères de certification. L'émission d'avis pharmaceutiques permet ainsi d'éviter de nombreux effets indésirables, interactions et erreurs médicamenteuses et ainsi des ré-hospitalisations. Les avis émis par les pharmaciens du CH Seclin sont comptabilisés via l'outil de cotation en ligne mis en place par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC). Celui-ci permet d'explicitier les avis pour ensuite les extraire en vue d'une exploitation par thèmes. Un bilan est réalisé chaque année et présenté en COMEDIMS, aboutissant à des actions concrètes comme l'optimisation des paramétrages informatiques, de l'identification des thérapeutiques dans les services, ou la révision et la création de procédures diverses le cas échéant.

3 ACTIVITE DE CONCILIATION MEDICAMENTEUSE

La conciliation médicamenteuse est un processus interactif et pluri-professionnel qui garantit la continuité des soins, en intégrant à une nouvelle prescription les traitements en cours du patient (110). En pratique, la conciliation médicamenteuse se structure en 5 étapes :

- La recherche active des informations sur les traitements du patient, via les professionnels de ville (médecin et pharmacien), le patient lui-même ainsi que son entourage, et les logiciels et supports disponibles.
- La formalisation d'une liste exhaustive et complète des médicaments
- La comparaison de la liste avec la prescription hospitalière à l'admission
- La caractérisation des divergences observées
- La rédaction si nécessaire d'un complément d'information voire la proposition d'une nouvelle prescription

La conciliation permet ainsi d'améliorer la prise en charge médicamenteuse du patient de façon pluridisciplinaire en réduisant au maximum le risque d'erreur médicamenteuse. Plusieurs études et revues récentes ont démontré l'intérêt médical de la conciliation (111) (112) (113), avec la diminution des erreurs et des événements iatrogènes pour le patient, mais restent trop peu nombreuses. De plus, elles n'évaluent pas pour la plupart l'impact médico-économique, car ce dernier dépend de trop nombreux facteurs. Il est pourtant l'élément encore manquant à la justification de l'augmentation du temps pharmacien dédié à cette activité.

PARTIE 2: PRESENTATION DE L'ETUDE

I FOCUS SUR LE CENTRE HOSPITALIER DE SECLIN

1) PRÉSENTATION DU CENTRE HOSPITALIER

Le Centre Hospitalier de Seclin est un établissement comprenant 612 lits, proposant une offre de soins polyvalente : on y retrouve en effet diverses spécialités médicales (Médecine Interne, Gériatrie, Cardiologie, Pédiatrie, Obstétrique) et chirurgicales (Gastroentérologie, Chirurgie Viscérale, Orthopédie-Traumatologie, Urologie, Obstétrique, ORL et Chirurgie Plastique) ainsi que plusieurs unités de type EHPAD (126 lits) ou USLD (64 lits).

2) CONSOMMATION DES IPP AU CENTRE HOSPITALIER DE SECLIN

Les consommations d'ésoméprazole au CH Seclin sont particulièrement élevées, stables ces dernières années, avec près de 35 000 comprimés dosés à 20 mg par an, 32 000 comprimés à 40 mg et 7000 flacons de 40 mg pour administration IV.

3) DÉCLARATIONS DE PHARMACOVIGILANCE

En 2013, 2 déclarations mettant en cause les IPP ont été envoyées par le CH Seclin (une neutropénie et une hyponatrémie). Durant l'année 2014, suite à l'EPP et le début du recueil de thèse, 12 déclarations relatives à l'usage des IPP ont été faites. Parmi celles-ci, ont été cités une fois le pantoprazole et onze fois l'ésoméprazole, en raison du seul référencement de l'ésoméprazole au CH Seclin. Les déclarations concernaient pour 6 cas des hyponatrémies, 2 cas de thrombopénies, une pancytopenie, un syndrome confusionnel avec sécheresse buccale, une réaction cutanée et une notification de céphalées.

Les effets indésirables décrits sont dans la majorité des cas non graves. Certains ont tout de même entraîné une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, dans 3 cas sur 12 (hyponatrémie, syndrome confusionnel et pancytopenie). La plupart des déclarations concernent des personnes âgées. En effet, 9 déclarations sur 12 émanent des services de Court Séjour Gériatrique et de Soins de Suite et Réadaptation (SSR).

Le bilan global de la pharmacovigilance au centre hospitalier de Seclin sur l'année 2014 montre une nette hausse du nombre de déclarations (+ 61% entre 2013 et 2014, de 114 à 183 déclarations) avec une progression constante du nombre de déclarations spontanées par les médecins, internes en médecine et infirmiers. Ceci s'explique par la sensibilisation des équipes à la thématique « vigilances » par diverses actions comme la présentation de « cas

marquants » en COMEDIMS, ou encore le passage d'un externe en pharmacie dans la plupart des services afin de sensibiliser plus particulièrement les infirmiers. Nous interpellons également les médecins lors de la validation pharmaceutique des prescriptions, de par la détection des effets indésirables via les courriers de sortie ou les lignes de prescriptions. La présence pharmaceutique quasi quotidienne dans les services joue un rôle indispensable dans la sensibilisation des équipes médicales.

II CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Dans un contexte de surconsommation des IPP, avec un non respect des indications de l'AMM et des recommandations des différents organismes référents, il nous a paru indispensable de mettre en place une action concrète visant à améliorer les prescriptions d'IPP et inciter à la réévaluation des traitements. Ceci, dans l'optique d'une amélioration constante de la qualité de la prise en charge médicamenteuse au sein de l'établissement.

L'objectif primaire de cette étude est d'évaluer la pertinence des prescriptions d'IPP au CH Seclin, instaurées à l'hôpital comme en ville. L'objectif secondaire repose sur l'évaluation de l'intérêt d'une conciliation médicamenteuse et de l'émission d'avis pharmaceutiques, en vue de faciliter la réévaluation de la prescription par le médecin hospitalier.

III PATIENTS ET METHODE

1) PRESENTATION DE L'ETUDE: DIFFERENTES PHASES

Il s'agit d'une étude per-protocole prospective monocentrique de type audit menée au CH de Seclin via une étude de prévalence évaluant la pertinence des prescriptions d'IPP et objectivant l'intérêt des interventions pharmaceutiques en vue de favoriser leur réévaluation.

A) ETUDE DE FAISABILITÉ AU SSR

Afin d'évaluer la faisabilité de notre étude à l'échelle de l'établissement, nous avons décidé de réaliser dans un premier temps une Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) ciblée sur les 4 services de SSR de l'établissement : Polypathologie (2 services), Unité Cognitivo-Comportementale (UCC) et Médecine Physique et Réadaptation (MPR).

I 1^{ER} VOLET: AVRIL 2014

Le recueil de données a été effectué le 10 avril 2014 dans les différents services de SSR (83 lits) par une interne, un(e) externe et/ou un pharmacien. Ont été relevés :

- les données démographiques du patient,
- la molécule prescrite ainsi que la dose,

- la durée de traitement effective,
- la durée de traitement prévue
- l'indication,
- les effets indésirables éventuels,
- les résultats de l'entretien téléphonique avec le médecin traitant lorsque nécessaire.

Les prescriptions soulevant des interrogations ont été reprises pour étude par un binôme pharmacien-médecin gastroentérologue, aboutissant à l'émission de conseils à destination des prescripteurs et de propositions d'amélioration de la prise en charge des patients (exploration fibroscopique, arrêt de l'IPP, baisse de posologie...). Nous avons également suggéré aux prescripteurs de renseigner la raison de la poursuite ou de l'arrêt de l'IPP dans le dossier ainsi que dans le courrier de sortie du patient.

Les données de réévaluation et de mention dans le courrier de sortie ont été recueillies a posteriori, au fur et à mesure des sorties des patients.

II 2^{ÈME} VOLET: AOÛT 2014

La deuxième phase de recueil a été réalisée le 19 août 2014, dans les mêmes services de soins et en utilisant la même méthode.

B) CONCLUSION ET EXTENSION DE L'ETUDE

La faisabilité de notre étude étant validée par la précédente EPP, l'étude a été étendue à l'ensemble des services de l'hôpital. Nous avons donc décidé de mener une étude per-protocole prospective monocentrique de type audit, basée sur la méthode d'étude de prévalence définie lors de l'étude de faisabilité au SSR.

2) DÉMARCHES ADMINISTRATIVES ET SCIENTIFIQUES

A) VALIDATION ÉTHIQUE

Notre étude repose sur l'évaluation des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons dans l'ensemble de l'établissement. Nous sommes donc amenés à influencer les prescriptions de par notre action d'incitation à la réévaluation des prescriptions. Dans le but de répondre aux règles en vigueur en matière d'éthique, se pose la question de la soumission de notre étude au Comité de Protection des Patients (CPP).

Selon la définition de la loi Huriez-Sérusclat (114), notre étude est interventionnelle sans être assimilable à un essai clinique, elle ne nécessite donc pas d'avis du CPP. Aucun avis n'a été déposé au sein du CH de Seclin, celui-ci ne disposant pas de comité d'éthique.

Nous avons donc rédigé et affiché dans les salles de soins une fiche d'information et de non-opposition (annexe 2) pendant la durée de l'étude.

B) VALIDATION INFORMATIQUE (CNIL)

Des données personnelles concernant les patients ont été recueillies, impliquant la question de leur stockage et donc celle de l'obligation ou non de déclarer notre étude auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Les données ont d'abord été recueillies en totalité en version papier, puis saisies de manière anonymisée sur un fichier Excel. Notre étude a donc été déclarée auprès du Correspondant Informatique et Libertés (CIL) des Centres Hospitaliers de Seclin et Carvin, Monsieur Jérôme DEBAY, et inscrite au registre de l'établissement (annexe 3).

C) VALIDATION SCIENTIFIQUE

La validation scientifique de ce projet s'est faite en plusieurs étapes : le projet initial réalisé dans les services de SSR a tout d'abord été présenté à la COMEDIMS le 18 avril 2014. Les résultats ont, par la suite, été validés devant cette même commission le 4 septembre 2014, initiant également la validation du projet d'extension de l'étude. La méthode de l'étude étendue a été présentée le 9 octobre 2014, et le lancement du recueil réalisé le 17 novembre 2014. Les résultats de l'étude à l'échelle de l'établissement ont été présentés à la COMEDIMS du 16 avril 2015.

3) POPULATION ETUDIEE

A) CRITERES D'INCLUSION

Tout patient présent, entrant ou sortant le jour de l'étude était inclus. Les services concernés étaient les deux ailes de Court Séjour Gériatrique, la Cardiologie, Pneumologie, Médecine Interne, Chirurgie, Gastroentérologie, les Soins Intensifs, l'USLD « au fil de l'eau » et les deux services d'EHPAD du CH Seclin : « Les Augustines » et l'EHPAD de Wattignies.

B) CRITÈRES D'EXCLUSION

Les critères d'exclusion ont été définis comme suit :

- La présence d'un doublon dans un autre service, lorsqu'un patient était transféré d'un service à un autre et était présent à chaque fois au moment de l'audit. Dans ce cas, une seule fiche de recueil, la plus pertinente, était retenue.
- L'hospitalisation programmée pour une journée au bloc opératoire, aucune prescription n'étant reconduite dans ce cas. Un seul patient s'est avéré être concerné, dans le service de Gastroentérologie.

- L'hospitalisation dans un service de Maternité/Obstétrique, Gynécologie, Pédiatrie, Néonatalogie, Urgences.

4) RECUEIL DES DONNEES

A) RECRUTEMENT

Une période de 5 mois nécessaire au recueil et à l'exploitation des données a été déterminée avant le commencement de l'étude et a été respectée, ce dernier ayant été mené entre le 17 novembre 2014 et le 27 mars 2015. La dernière phase de réévaluation s'est terminée le 9 avril 2015.

B) INTERVENANT

La totalité des informations a été recueillie par une seule et même personne afin de limiter les biais lors du recueil de données.

C) ELABORATION DE LA GRILLE DE RECUEIL ET MODULATIONS

La grille de recueil (annexe 1) a été initiée lors de la première étude réalisée au SSR en avril 2014. Celle-ci était basée sur les recommandations en vigueur. Elle a été améliorée et remise à jour après l'étude de faisabilité au SSR, afin qu'elle soit adaptée à tous les services audités.

Les informations recueillies ont été structurées comme suit :

- Données générales
 - Date d'audit et service d'hospitalisation
 - Âge et sexe du patient
 - Provenance : domicile, autre service, Urgences, ou autre hôpital
 - Date d'entrée et transferts éventuels, date de première entrée pour les longs séjours
 - Antécédents gastroentérologiques
 - Présence d'un IPP ou non dans le service et à domicile
- Prescription d'IPP dans le service
 - Molécule, posologie et voie d'administration
 - Relevé des modifications de prescriptions éventuelles lors de l'hospitalisation (modification de posologie, changement de voie d'administration...)
 - Possibilité d'avaler ou non pour le patient
 - Indication
 - Présence d'effets indésirables ou non
- Données sur l'instauration du traitement
 - Lieu d'instauration : ville ou hôpital

- Prescripteur : médecin traitant, gastroentérologue ou médecin hospitalier
- Durée de traitement prévue, effective, et date de début
- Conciliation médicamenteuse
 - Sources d'information : dossier, médecin, patient, prescriptions, courriers
 - Appel au médecin traitant : divergences ou non et commentaires
- Réévaluation du traitement
 - Réévaluation lors de l'hospitalisation, soit avant l'audit
 - Réévaluation après l'audit, soit après avis pharmaceutique et conciliation médicamenteuse ciblée, et description des modifications effectuées.

D) METHODE DE RECUEIL DES DONNEES

Pour tous les services, la liste des patients a été extraite le matin du jour de l'audit via le logiciel Crossway. La liste définitive permettant de fixer les numéros de dossiers était extraite le soir même, incluant ainsi les entrées du jour. Les dossiers ont été classés par service puis par ordre alphabétique.

- Analyse du dossier informatisé, en utilisant les onglets « prescription », « synthèse » et « séjours » du logiciel Crossway. La présence d'une prescription d'IPP a ainsi pu être relevée, permettant un premier tri. Les dossiers des patients recevant des IPP étaient traités en priorité.
- Analyse des courriers de sortie des hospitalisations précédentes lorsque présents, à la recherche d'informations quant à la présence d'un IPP à l'entrée et à la sortie, ainsi que son indication. Cette dernière est généralement renseignée lorsque l'IPP a été instauré au cours d'une hospitalisation antérieure, ceci permettant également d'obtenir la date d'instauration.
- Etude des comptes rendus des examens à visée d'exploration digestive (FOGD) et vérification de la présence d'*Helicobacter pylori* via les comptes rendus d'anatomopathologie lorsqu'une biopsie a été réalisée. Les antécédents gastroentérologiques ont été relevés en sélectionnant le fichier adapté dans l'onglet « synthèse ». A noter que ces derniers étaient en grande majorité mieux remplis dans les services de long séjour. Ils étaient également retrouvés dans les courriers de sortie.

La méthode a ensuite été différente selon la présence d'un IPP ou non, détaillée ci-après.

- Etude du dossier papier

Le dossier papier est parcouru, en commençant par la synthèse d'entrée, qui nous renseigne sur la présence ou non d'un IPP à domicile, son dosage et sa posologie. Elle permet également la vérification des antécédents de type gastroentérologique relevés sur le logiciel Crossway. Ensuite, les notes médicales sont étudiées, à la recherche de la notion de signes cliniques gastriques pouvant justifier la prescription d'IPP.

La seule différence de méthodologie entre le MCO et les longs séjours repose sur le fait que les dossiers papiers n'ont pas systématiquement été étudiés pour les longs séjours, contrairement au MCO, du fait du critère très chronophage et du faible intérêt scientifique. De ce fait, seuls les dossiers des quelques patients pour lesquels persistaient des interrogations ont été analysés en longs séjours.

- Relevé des effets indésirables éventuels

Les effets indésirables pouvant être liés aux IPP ont été recherchés lors de l'analyse du dossier papier, via les notes médicales à la recherche de la mention d'effet indésirable. Les médecins et internes ont également été questionnés. Quant aux effets purement biologiques de type anémie ou hyponatrémie, ils ont été recherchés dans les résultats du laboratoire dans l'onglet « labo » du logiciel Crossway.

- Conciliation médicamenteuse ciblée

Lorsqu'un IPP est présent à domicile, les coordonnées du médecin traitant sont relevées. Ce dernier est contacté afin d'obtenir les informations complémentaires nécessaires à la conciliation médicamenteuse, ciblant dans notre étude uniquement les IPP, à savoir :

- Confirmation de la prescription : posologie et dosage
- Dans quelle indication l'IPP a-t-il été prescrit ?
- Depuis quand la prescription est-elle en cours ?
- En fonction du contexte (RGO), un essai d'arrêt de l'IPP a-t-il été tenté ou envisagé ?

Les notions d'effets indésirables au long cours et de réévaluation des prescriptions ont été rappelées aux médecins traitants. Si besoin, la pharmacie d'officine était contactée afin d'obtenir plus d'informations notamment sur la durée de prescription.

- Emission d'avis pharmaceutique

Un entretien court avec les médecins hospitaliers a ensuite été réalisé. Les informations recueillies leur ont été transmises, et une conduite à tenir a été proposée, en concertation avec

ces derniers et le gastroentérologue. La décision finale a bien évidemment été émise par le prescripteur. Il leur a, par la même occasion, été rappelé l'importance de la traçabilité de l'évolution de la prescription. Celle-ci implique la mention succincte de l'arrêt, baisse ou augmentation de posologie dans le dossier papier ainsi que dans le courrier de sortie.

- Notion de réévaluation du traitement

La notion de réévaluation de l'IPP a été relevée, en distinguant l'avant de l'après audit, ainsi que l'association à un avis pharmaceutique éventuel.

II ABSENCE DE PRESCRIPTION D'IPP EN COURS LE JOUR DE L'AUDIT

La totalité des prescriptions du séjour a été vérifiée pour chaque patient sans IPP en cours le jour de l'audit, sur le dossier informatisé sur le logiciel Crossway. L'historique a été retracé et les mentions d'arrêt ou de modifications d'un éventuel traitement IPP antérieur, et donc d'une réévaluation, ont été recherchées. En cas d'antécédent de prescription d'IPP, la recherche a été limitée à la dernière en date si le patient en avait déjà reçu plusieurs fois de façon discontinuée.

Pour les services de MCO, le dossier papier a été étudié afin de vérifier la présence ou non d'un IPP à domicile (dans le listing des traitements d'entrée). Comme pour les patients avec un IPP en cours, la recherche s'est limitée au dossier informatisé pour les longs séjours. La pertinence de la non-prescription d'IPP a également été recherchée dans la limite du faisable, via les notes cliniques du dossier papier et les courriers de sortie.

E) SAISIE DES DONNEES

Toutes les données ont été saisies au fur et à mesure du recueil de façon anonymisée dans un tableau Excel adapté. Ce dernier a ensuite servi de support pour la réalisation d'un deuxième tableau de données Excel utilisé pour les calculs statistiques.

5) CRITERES D'EVALUATION

A) DEFINITIONS

- L'indication justifiée correspond à une indication entrant dans le cadre de l'AMM, ou suivant les recommandations en vigueur, avec une durée de traitement effective appropriée. Un avis spécialisé a été demandé en cas de prescription litigieuse.
- La posologie adaptée correspond à celle définie par l'AMM en fonction de l'indication, et par les recommandations de la SFAR (101) et des groupes d'experts (115) en cas d'écart de l'AMM.

- Le traitement à la demande équivaut à un traitement intermittent, avec des prises d'IPP limitées aux jours où le patient ressent des symptômes gastriques. Ce dernier est donc acteur de son traitement. Ce type de traitement permet de réduire les effets néfastes des traitements au long cours. Il s'agit de la méthode de traitement la plus adaptée dans le RGO.
- La durée de traitement adaptée correspond également à celle décrite dans l'AMM en fonction de la pathologie traitée. La durée de traitement prévue est la durée du traitement IPP définie par le médecin prescripteur, au moment de la prescription. La durée effective, quant à elle, est la durée de prescription de l'IPP au moment de l'audit, ou la durée totale de la prescription lorsque l'IPP a été arrêté avant l'audit.
- La voie d'administration adéquate est définie sur la base de l'AMM et de l'état clinique du patient, notamment sa capacité à prendre des médicaments par voie orale.
- La **pertinence de la prescription** correspond à la combinaison des facteurs que sont une indication justifiée associée à une durée de traitement adaptée, une posologie et une voie d'administration optimales.
- La réévaluation des traitements IPP correspond à une modification de la prescription, quelle qu'elle soit (substitution, arrêt, modification de dosage, posologie, voie d'administration...). Les réévaluations ayant amené à conserver le traitement actuel ont également été comptabilisées, à partir du moment où elles étaient consignées dans le dossier du patient.

B) CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le critère de jugement principal repose sur l'évaluation de la proportion de prescriptions d'IPP justifiées (indication/durée, posologie, voie), à domicile et en hospitalisation, à l'échelle de tout l'hôpital.

C) CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

Les critères de jugement secondaires reposent sur l'évaluation de :

- la proportion d'antécédents gastroentérologiques dans la population générale étudiée
- la proportion d'effets indésirables potentiellement liés aux IPP
- la proportion de prescriptions d'IPP avec une posologie non adaptée
- la proportion de réévaluation spontanée des traitements IPP par le médecin hospitalier,
- l'impact de la conciliation pharmaceutique ciblée et des avis pharmaceutiques, basé sur une évaluation de l'augmentation de la pertinence des prescriptions d'IPP, et de l'arrêt des IPP ayant une indication non justifiée.

D) ELEMENTS DE COMPARAISON

Les prescriptions ont été évaluées en se basant sur les documents officiels, à savoir :

- le RCP des différents IPP sur le marché
- les mises à jour de l'HAS (116) et de l'ANSM (117)
- les fiches de bon usage rédigées par l'Assurance Maladie (105) (27) (106)
- les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR)
- les recommandations de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE).

Il n'existait pas à ce jour de protocole ou de fiche de bon usage, interne à l'établissement, spécifique sur les prescriptions d'IPP.

Le travail a été réalisé en collaboration directe avec l'un des médecins du service de Gastroentérologie, restant en appui afin de fournir un avis spécialisé lorsque nécessaire.

E) ANALYSE DES DONNÉES

I ANALYSE SCIENTIFIQUE

L'évaluation de la conformité des prescriptions était analysée par un même binôme interne en pharmacie/pharmacien, en collaboration directe avec le médecin gastroentérologue qui a été consulté à plusieurs reprises lorsque les indications ne correspondaient pas aux recommandations et/ou nécessitaient un avis spécialisé.

II ANALYSE STATISTIQUE

Plusieurs logiciels ont été utilisés pour l'analyse statistique. La saisie des données a été réalisée à l'aide du logiciel Excel de la suite Microsoft Office 2010, et l'analyse de données a été réalisée avec le logiciel R version 3.1.2 (118).

Pour ce qui est de l'analyse univariée descriptive, les variables quantitatives sont décrites grâce à leurs paramètres de position et de dispersion ainsi qu'un intervalle de confiance à 95%. Elles sont représentées lorsque nécessaire à l'aide d'un histogramme et/ou d'une boîte à moustache. Les variables qualitatives sont décrites par l'effectif, le pourcentage et l'intervalle de confiance à 95 % de chaque modalité. Un diagramme en barre ou un diagramme circulaire est réalisé en fonction du nombre de modalités.

Enfin, en ce qui concerne l'analyse univariée exploratoire, l'association des variables qualitative est réalisée par un test du Chi2 lorsque les conditions d'application sont réunies. Ce dernier a été utilisé pour montrer l'intérêt de l'intervention pharmaceutique dans l'arrêt des traitements IPP non justifiés.

F) PRÉSENTATION DES DONNÉES

Les résultats sont présentés ci-après en utilisant différentes sous-catégories :

- IPP à domicile : représente toutes les prescriptions d'IPP qui étaient en cours à domicile avant l'hospitalisation des patients concernés
- IPP dans le service : représente les prescriptions d'IPP en cours dans le service au moment de l'audit
- IPP durant l'hospitalisation : représente toutes les prescriptions d'IPP confondues, ayant été instaurées, arrêtées ou modifiées pendant l'hospitalisation avant l'audit.

PARTIE 3 : DESCRIPTION ET ANALYSE DES RESULTATS

I RESULTATS DE L'ETUDE DE FAISABILITE AU SSR

Pour rappel, l'étude de faisabilité a été réalisée au moyen d'une EPP dans les services de SSR en avril et août 2014.

Les résultats ont été analysés par des tests de comparaison de proportions, dont la variable de décision suit la loi normale centrée réduite.

74 dossiers ont été analysés lors du premier tour, 70 lors du deuxième. Les antécédents de type gastrique concernent 23 versus 16% des patients ($p=0,209$). 39% des patients sont sous IPP à domicile au 1^{er} tour contre 33% au 2^{ème} tour ($p=0,45$), et 51% versus 41% ont une prescription d'IPP dans le service ($p=0,23$), principalement à demi-dose. Moins de traitements ont été instaurés lors du 2^{ème} tour (20% vs 17%, $p=0,64$).

Les indications se sont avérées justifiées dans 34% contre 31% des cas ($p=0,70$), et la posologie adaptée dans 73 versus 72% des cas ($p=0,89$). La proportion d'effets indésirables s'est montrée équivalente lors des 2 tours (20% versus 17%, $p=0,64$), principalement des hyponatrémies, anémies et infections à *Clostridium difficile*. La durée de traitement effective est pour la grande majorité des traitements supérieure à 6 mois.

La réévaluation a mené à un arrêt de l'IPP pendant l'hospitalisation dans 11% des cas versus 38% au 2ème tour ($p=0,001$). Au 1er tour, seulement 9% des courriers de sortie des patients sous IPP mentionnent la raison de la poursuite ou de l'arrêt de l'IPP, contre 19% au 2^{ème} tour ($p=0,08$).

II RESULTATS DE L'ETUDE ELARGIE A L'ENSEMBLE DE L'HOPITAL

1) DONNEES GENERALES

435 dossiers ont été analysés, dont 140 avaient une prescription d'IPP en cours au moment de l'audit, soit 32% des patients (69 en MCO + 71 en longs séjours, sur 435). La répartition des prescriptions d'IPP est résumée dans le tableau suivant (tableau 7), et les résultats sont détaillés à la suite.

		MCO	Longs séjours
Répartition des IPP	1 - IPP à domicile et en hospitalisation	22% (43)	14% (35)
	2 - IPP à domicile, arrêté pendant l'hospitalisation	9% (18)	10% (23)
	3 - Pas d'IPP à domicile, instauration hospitalière	14% (26)	15% (36)
	4 - Instauration et arrêt pendant l'hospitalisation, avant audit	3% (6)	8% (20)
	5 - Pas d'IPP ni à domicile, ni en hospitalisation	52% (101)	53% (127)
	Total avec IPP au moment de l'audit (1+3)	36% (69/194)	29% (71/241)
	Total avec IPP durant l'hospitalisation (1+2+3+4)	48% (93/194)	47% (114/241)

Tableau 7 : Répartition de l'ensemble des prescriptions d'IPP de l'étude

Le total des prescriptions d'IPP en cours ou ayant été arrêtées durant l'hospitalisation s'élève pour toute l'étude à 207 prescriptions (soit 93 en MCO + 114 en longs séjours, sur 435) ; 46% des patients (207/435) ont donc reçu un IPP durant leur hospitalisation.

Les 435 dossiers ont été étudiés dans 11 services différents, répartis comme suit (tableau 8) :

		Effectif	Pourcentage	IC à 95%
MCO	Cardiologie	23	5	[3.46-7.94]
	Chirurgie	38	9	[6.33-11.89]
	CSG nord	21	5	[3.09-7.4]
	CSG sud	24	6	[3.64-8.21]
	Gastroentérologie	30	7	[4.78-9.81]
	Médecine interne	24	6	[3.64-8.21]
	Pneumologie	21	5	[3.09-7.4]
	Soins intensifs	13	3	[1.67-5.19]
	Longs séjours	EHPAD de Wattignies	60	14
EHPAD les Augustines		123	28	[24.14-32.8]
USLD		58	13	[10.36-16.98]
Total.valides		435	100	-

Tableau 8 : Répartition des patients dans les services audités

Ils ont été regroupés en 2 catégories distinctes, en fonction du type de service, pour l'analyse de certains résultats :

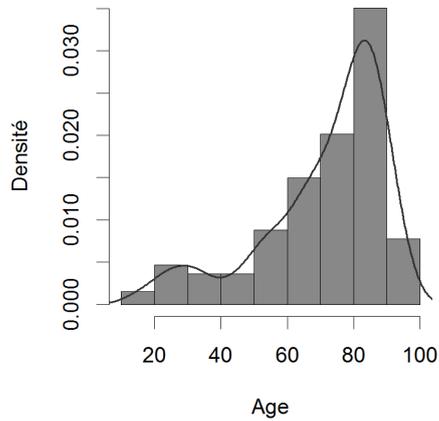
- Médecine/Chirurgie/Obstétrique (MCO) : 194 dossiers dont 69 sous IPP soit 36%
- Services de longs séjours (USLD et EHPAD) : 241 dossiers dont 71 sous IPP soit 29%

Les données ont été analysées en plaçant en parallèle les services de MCO et les services de longs séjours, à l'exception de celles concernant les antécédents, les effets indésirables et les prescriptions d'IPP à domicile. Ces critères n'étant pas influencés par le type de séjour, ils ont été analysés conjointement.

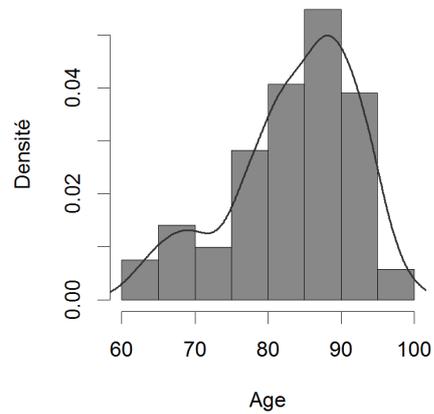
La répartition homme/femme est largement en faveur des femmes, avec un sex-ratio sur la population globale calculé à 0,47 soit 68% de femmes (296/435), s'accroissant d'autant plus

en longs séjours : 0,35 contre 0,66 en MCO, soit respectivement 74% (179/241) et 60% (117/194) de femmes.

L'âge moyen des patients est élevé, comme on peut s'y attendre, avec une moyenne de 71 ans pour les services de MCO et de 83,6 ans pour les services de long séjour, pour une moyenne globale, sur l'ensemble de la population, de 78 ans (graphiques 1 et 2).

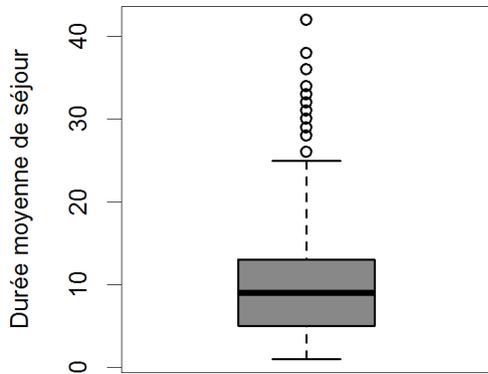


Graphique 1 : Age des patients en MCO

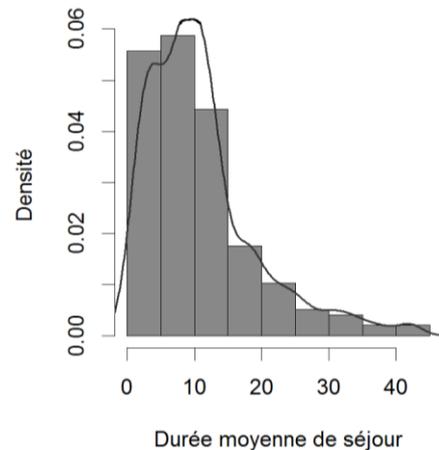


Graphique 2 : Age des patients en EHPAD et USLD

La durée moyenne de séjour (DMS) dans les services de MCO a été calculée à 10,9 jours (graphiques 3 et 4).

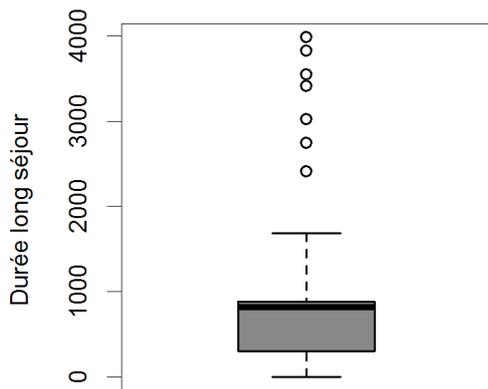


Graphique 3 : Durée moyenne de séjour en MCO

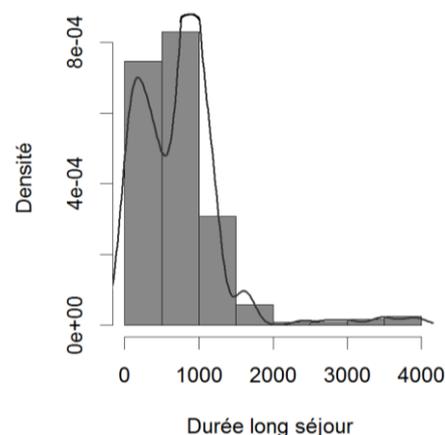


Graphique 4 : Durée moyenne de séjour en MCO

La DMS dans les services de long séjour est de 740 jours, soit 24,3 mois, en cohérence avec le type de service concerné (graphiques 5 et 6).



Graphique 5 : Durée moyenne de séjour en EHPADs et USLD (en jours)



Graphique 6 : Durée moyenne de séjour en EHPAD et USLD

3% (15/435) des patients inclus dans notre étude, tous services confondus, étaient incapables d'avaler les comprimés, 13 dans les services de MCO et 2 dans les services de long séjour. Cette différence s'explique aisément par le caractère aigu des pathologies traitées dans les services de MCO comparativement aux EHPADs et USLD.

Quant aux causes de l'impossibilité de prise par voie orale, nous notons que plus de la moitié des patients dans ce cas étaient porteurs d'une sonde gastrique (soit 9 patients sur 15 : 60%), 3 étaient inconscients (3/15 : 20%), 2 souffraient de vomissements incoercibles (2/15 : 13%) et un de gros troubles de déglutition (1/15 : 7%), empêchant toute prise orale (figure 14).

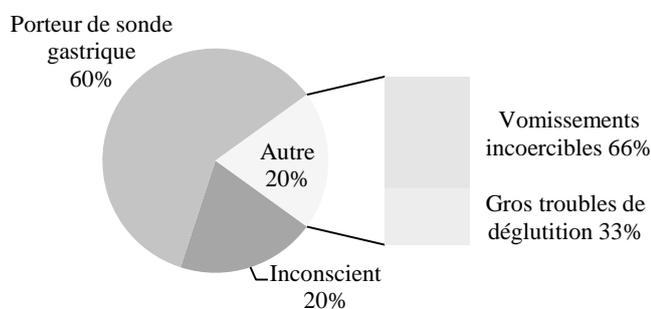


Figure 14 : Causes de l'impossibilité de prise par voie orale

2) ANTECEDENTS

Des antécédents de type gastroentérologiques ont été recensés chez 118 patients sur 435, soit un total de 27%. Les résultats ci-dessous détaillent les différents types d'antécédents retrouvés et leur proportion. Il est à noter que le total des pourcentages est supérieur à 27%, car certains patients cumulaient plusieurs antécédents (tableau 9). Si l'on ne regarde que la population des patients ayant un IPP en cours le jour de l'audit, soit 140 patients (69 en MCO et 71 en longs séjours), le taux d'antécédents gastroentérologiques passe alors à 50% (70/140).

	Effectif	Pourcentage	IC à 95%
Ulcère	35	8	[5.74-11.11]
RGO	31	7	[4.97-10.07]
Hernie hiatale	31	7	[4.97-10.07]
Gastrite	19	4	[2.72-6.86]
Œsophagite	15	3	[2.01-5.75]
Antrite	8	2	[0.86-3.74]
Adénocarcinome colique	8	2	[0.86-3.74]
Colite à Clostridium difficile	7	2	[0.71-3.44]
Autres antécédents gastro	9	2	[1.01-4.03]
Bulbite	4	1	[0.25-2.34]
Carcinome de l'œsophage	3	1	[0.14-2]
Endobrachyœsophage	3	1	[0.14-2]
Saignements digestifs	5	1	[0.42-2.82]
Total.valides	178	41	-

Tableau 9 : Antécédents gastroentérologiques

3) EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables ont été évalués sur la population regroupant tous les patients ayant reçu un IPP durant l'hospitalisation, soit 207 patients. L'information sur la présence d'effets indésirables n'est pas retrouvée chez 18 patients, par manque de données. Les proportions d'effets indésirables sont donc calculées sur un total de 189 patients.

On dénombre un taux de 23% (44/189) des patients avec au moins un effet indésirable, parmi lesquels arrivent en première position les anémies, les hyponatrémies et les carences en vitamines B12, effets bien décrits dans la littérature liée aux IPP (tableau 10). Le nombre total d'effets indésirables est supérieur au nombre de patients, certains d'entre eux ayant présenté plusieurs effets différents.

	Effectif	Pourcentage	IC à 95%
Anémie	22	12	[7.6-17.3]
Hyponatrémie	11	6	[3.09-10.44]
Carence en vitamine B12	7	4	[1.63-7.79]
Sécheresse buccale	3	2	[0.33-4.57]
Ostéoporose	3	2	[0.33-4.57]
Colite à Clostridium difficile	3	2	[0.33-4.57]
Diarrhées	2	1	[0.13-3.77]
Nausées	2	1	[0.13-3.77]
Céphalées	2	1	[0.13-3.77]
Total.valides	52	31	-

Tableau 10 : Répartition selon le type d'effet indésirable

4) PRESCRIPTIONS D'IPP A DOMICILE

Cette partie décrit les prescriptions d'IPP qui étaient en cours à domicile, avant l'entrée du patient dans le service. La totalité des prescriptions est ici analysée, sans distinction entre MCO et longs séjours. 27% des patients ont une prescription d'IPP à domicile (119/435).

Chez ces 119 patients, la molécule la plus prescrite est l'ésoméprazole dans 70% des cas (83/119), devant l'oméprazole et le pantoprazole (12% chacun, 14/119).

La voie d'administration était dans 100% des cas (119/119) la voie orale. Seuls deux patients sur les 119 avec IPP (2%) avaient une prescription à la demande. La proportion entre demi-dose (59/119 : 50%) et pleine dose (58/119 : 49%) était également répartie, et 2 patients (2/119 : 2%) avaient une double dose soit 80 mg/j pour l'ésoméprazole (Tableau 11).

	Effectif Pourcentage		IC à 95%
Demi-dose	59	50	[40.35-58.84]
Double dose	2	2	[0.2-5.94]
Pleine dose	58	49	[39.53-58.03]
Total.valides	119	100	-

Tableau 11 : Dosage des prescriptions d'IPP à domicile

Sur les 119 prescriptions à domicile, 27 indications n'ont pas été retrouvées, soit 23%. L'analyse porte donc sur 92 prescriptions. Nous retrouvons, pour les IPP à domicile, 52% (48/92) de prescriptions dans le cadre de l'AMM, parmi lesquelles la plus retrouvée est le traitement symptomatique du RGO (26/92 : 28%). Le nombre de prescriptions hors AMM atteint 48% (44/92). Les indications sont détaillées dans le tableau ci-dessous (tableau 12).

	Effectif Pourcentage	
Eradication d'HP et prévention de la récurrence	2	2
Œsophagite par RGO	3	3
Prévention des récurrences d'UGD	10	11
Prévention des UGD sous AINS	2	2
Prévention récurrence œsophagite	4	4
RGO symptomatique	26	28
Traitement des ulcères	1	1
Hors AMM	44	48
Total.valides	92	100

Tableau 12 : Indications des IPP à domicile

Les 44 indications hors AMM recensées sont détaillées dans le tableau suivant (tableau 13) :

	Effectif	Pourcentage
Protection gastrique sous AAP (Kardégic et/ou clopidogrel)	20	45
Anémie ferriprive avec refus de FOGD	8	18
Protection gastrique sous AVK	4	9
Antécédents d'épigastralgies, rectorragies ou RGO aujourd'hui asymptomatiques	4	9
Protection gastrique sous AINS non arrêtée après la fin du traitement AINS	2	5
IPP non arrêté après traitement des ulcères et œsophagites	2	5
Protection gastrique sous corticoïdes	1	2
Gastrite sur exogénose	1	2
Protection gastrique sous NACO	1	2
Maintien IPP suite à une antrite avec prélèvements HP négatifs	1	2
Total	44	100

Tableau 13 : Liste des indications hors AMM à domicile

Seules 4 de ces indications sont justifiées, soit 9% (4/44) (figure 15).

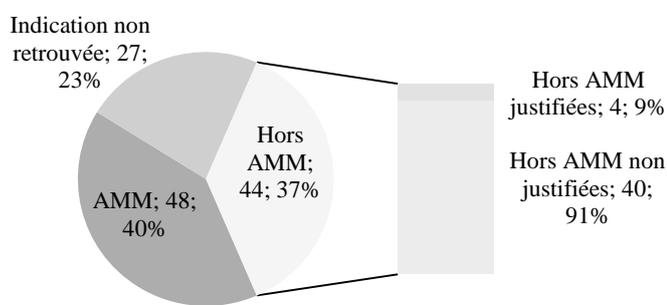


Figure 15 : Répartition des IPP à domicile selon l'AMM

5) PRESCRIPTIONS D'IPP DANS LES SERVICES

Cette partie décrit les prescriptions d'IPP en cours dans le service au moment de l'audit, qui sont pour rappel au nombre de 194 en MCO et 241 en longs séjours. La proportion d'IPP est de 36% (69/194) en MCO et de 29% (71/241) en longs séjours.

De par le seul référencement de l'ésoméprazole au CH Seclin, 100% (71/71) des prescriptions d'IPP sont faites avec cette molécule dans les services de long séjour, et 97% (67/69) en MCO. Les 3% restant concernent 2 prescriptions de Rabéprazole, qui ont été reprises du domicile et qui n'étaient pas encore substituées au moment de l'audit, de par l'entrée récente du patient.

On note entre longs séjours et MCO une disparité en ce qui concerne le dosage. En effet, les longs séjours utilisent préférentiellement la demi-dose (dans 66% des cas, 47/71), contre 35% (24/69) pour les services de MCO, qui utilisent plus fréquemment la dose pleine (38/69 : 55%), voire même la double dose dans 10% des cas (7/69) (tableaux 14 et 15).

	Effectif	Pourcentage	IC à 95%
Demi-dose	24	35	[23.98-47.29]
Double dose	7	10	[4.52-20.37]
Pleine dose	38	55	[42.68-66.9]
Total.valides	69	100	-

Tableau 14 : Dosages prescrits en MCO

	Effectif	Pourcentage	IC à 95%
Demi-dose	47	66	[53.9-76.73]
Double dose	0	0	[0-5.06]
Pleine dose	24	34	[23.27-46.1]
Total.valides	71	100	-

Tableau 15 : Dosages prescrits en longs séjours

La voie d'administration était la voie orale dans 100% des cas en longs séjours, et 87% (60/69) en MCO, ce qui correspond également à une logique de traitement en aigu.

Pour rappel, 69 IPP sont prescrits dans les services de MCO lors de notre audit. Sur ces 69 prescriptions, 5 indications n'ont pas été retrouvées, soit 7%. La proportion de chaque indication est donc calculée en excluant ces 5 dernières des 69 de départ, soit sur un total de 64 prescriptions. Les prescriptions hors AMM sont majoritaires, s'élevant à 52% (33/64) dans les services de MCO, et les prescriptions dans l'AMM représentent 48% des prescriptions (31/64). Le détail des indications est détaillé dans le tableau ci-dessous (tableau 16).

	Effectif	Pourcentage
Hors AMM	33	52
Œsophagite par RGO	2	3
Prévention de la récurrence des œsophagites	3	4
Prévention des récurrences d'UGD	3	4
Prévention des UGD sous AINS	1	1
Relai per os : prévention de la récurrence hémorragique d'un UGD	1	1
RGO symptomatique	16	25
Traitement des ulcères	5	7
Total.valides	64	100

Tableau 16 : Indications des IPP en MCO au moment de l'audit

En EHPAD et USLD, 71 patients sont sous IPP le jour de notre étude. Parmi ces prescriptions, 9 indications ne sont pas retrouvées (9/71 : 13%), amenant à un total de 62 indications renseignées. 31% d'entre elles suivent une indication de l'AMM (19/62), détaillées ci-après (tableau 17), et 43 prescriptions sont hors AMM, soit 69% (43/62).

	Effectif	Pourcentage
Hors AMM	43	69
Prévention de la récurrence des œsophagites	3	5
Prévention des récurrences d'UGD	8	13
RGO symptomatique	8	13
Total.valides	62	100

Tableau 17 : Indications des IPP en EHPADs et USLD au moment de l'audit

Les indications hors AMM recensées en MCO et longs séjours sont nombreuses, et quelque peu différentes de celles à domicile. Elles sont listées dans le tableau suivant (tableau 18) :

	MCO		Longs séjours	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
IPP non arrêté après prescription en prévention de l'ulcère de stress aux SI	9	27	3	7
Prévention de l'ulcère de stress aux SI	7	21	0	0
Protection gastrique sous AAP (Kardégic et/ou clopidogrel)	2	6	14	33
Anémie ferriprive avec refus de FOGD	0	0	9	21
Gastrite	3	9	4	9
Tumeur sténosante de l'œsophage	2	6	0	0
Protection gastrique sous AVK	2	6	0	0
Suspicion pathologie gastrique en attente d'une FOGD	2	6	0	0
Protection gastrique sous corticoïdes	1	3	3	7
Anémie et rectorragies avec FOGD normale	1	3	3	7
Protection gastrique sous AINS non arrêtée après la fin du traitement AINS	1	3	2	5
Antécédents d'épigastralgies et/ou RGO aujourd'hui asymptomatiques	1	3	0	0
Protection gastrique sous AINS chez un patient non à risque	1	3	0	0
Troubles du transit non étiquetés	1	3	0	0
Douleur gastrique avec refus de FOGD	0	0	2	5
Toux avec suspicion de RGO	0	0	1	2
Douleur rétrosternale chez un patient dément	0	0	1	2
Vomissements sur AEG et suspicion de RGO	0	0	1	2
Total	33	100	43	100

Tableau 18 : Liste des indications hors AMM en MCO et longs séjours

Les patients ayant un IPP en protection gastrique sous Kardégic et/ou clopidogrel en MCO avaient des antécédents gastroentérologiques dans la moitié des cas (1/2 : 50%), mais sur un effectif faible, contre seulement 21% en longs séjours (3/14).

En MCO, 39% des indications hors AMM (13/33) étaient justifiées, contre 14% en longs séjours (6/43) (figures 16 et 17).

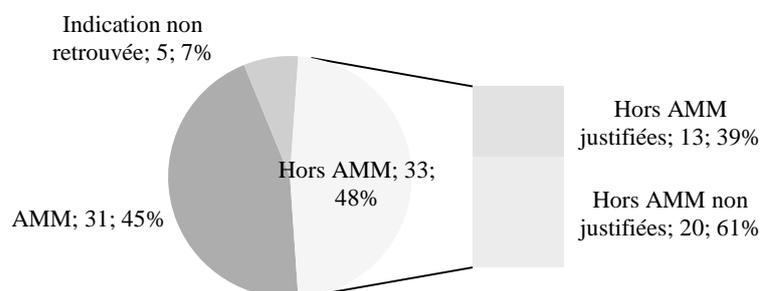


Figure 16 : Répartition des IPP selon l'AMM dans les services de MCO

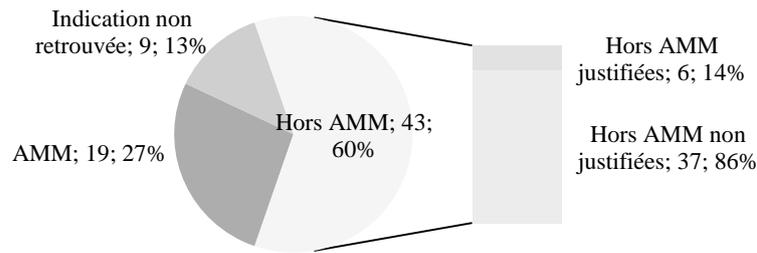


Figure 17 : Répartition des IPP selon l'AMM dans les services de longs séjours

La notion de prévision de la durée du traitement a été recherchée dans les dossiers, que les prescriptions soient nouvellement instaurées ou déjà présentes à domicile. L'effectif étudié correspond donc à la totalité des IPP durant l'hospitalisation, soit 93 en MCO et 114 en longs séjours. L'information n'est pas retrouvée chez 1 patient en MCO, et 10 en longs séjours, amenant à des totaux de 92 et 104 prescriptions respectivement. La durée de traitement est déterminée en début de traitement dans 61% des cas en MCO (56/92), contre seulement 31% (32/104) en longs séjours.

Lorsque la durée était déterminée au départ, nous avons relevé si celle-ci était précise et donc transitoire, ou définie comme étant au long cours. Cette donnée est superposable entre MCO et longs séjours. Elle est majoritairement basée sur du long cours (44/56 soit 79% en MCO et 25/32 soit 78% en longs séjours), et n'est donc fixée pour une période transitoire précise que dans 21% (12/56) et 22% des cas (7/32).

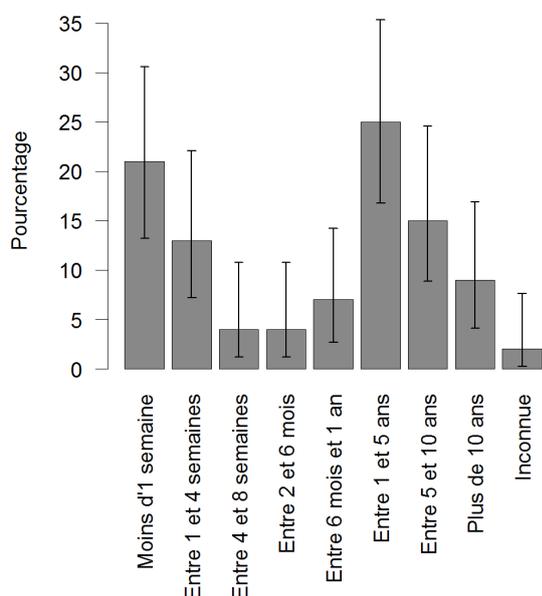
La durée effective du traitement n'était généralement que peu précise. Celle-ci a donc été classée par catégories afin de faciliter le recueil des données ainsi que l'analyse. Pour rappel, 93 prescriptions d'IPP ont été recensées durant l'hospitalisation en MCO. La durée de traitement n'a pas été retrouvée chez 3 de celles-ci, amenant à un total de 90 durées de traitement renseignées. En ce qui concerne les services de longs séjours, sur les 114 prescriptions d'IPP décomptées au cours de l'hospitalisation, 10 durées de traitement n'ont pas été retrouvées, soit un total de 104 durées renseignées.

L'intervalle de 1 à 5 ans est le plus retrouvé aussi bien en MCO avec 26% des prescriptions (23/90) qu'en longs séjours avec 55% (57/104) (graphiques 7 et 8).

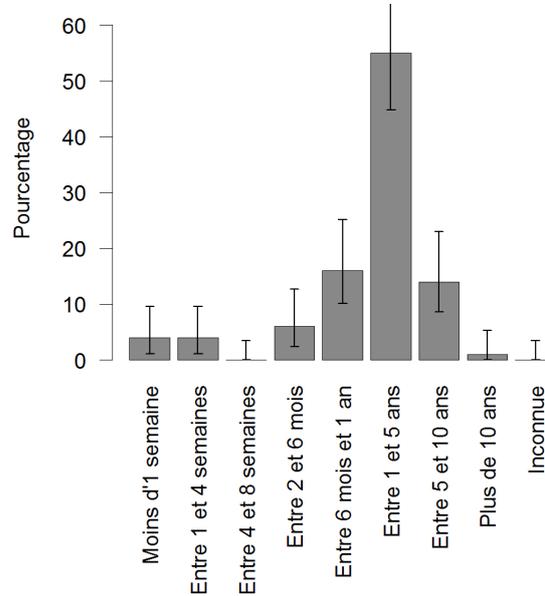
Suivent en MCO les prescriptions de moins d'une semaine (19/90 : 21%) et de 1 à 4 semaines (12/90 : 13%), correspondant aux instaurations lors de l'hospitalisation, et les durées de 5 à 10

ans (14/90 : 16%) et de plus de 10 ans (8/90 : 9%). La prescription la plus ancienne remontait à 1992, soit 23 ans.

En longs séjours, 16% des prescriptions sont instaurées depuis 6 mois à 1 an (17/104), et 14% le sont depuis 5 à 10 ans (15/104). 4% des prescriptions sont instaurées depuis moins d'une semaine et depuis 1 à 4 semaines (4/104 pour chaque catégorie).



Graphique 7 : Durée de traitement effective en MCO



Graphique 8 : Durée de traitement effective en longs séjours

6) EXAMEN ENDOSCOPIQUE ET AVIS GASTROENTEROLOGIQUE

Un avis gastroentérologique a été émis pour 19% des prescriptions d'IPP (39/207), et une fibroscopie œsogastroduodénale a été réalisée dans 28% des cas (58/207).

La biopsie à la recherche d'*Helicobacter pylori* (HP) a été réalisée chez 6 patients sur les 58 FOGD réalisées soit 20%. Une seule biopsie est revenue positive à HP (17%).

7) LIEU D'INSTAURATION DES IPP

Pour ce critère, les IPP ont été analysés tous services confondus et toutes prescriptions confondues, soit pour rappel tous les IPP durant l'hospitalisation, ce qui représente un total de 207 prescriptions. L'instauration des IPP s'est faite à l'hôpital dans 59% des cas (122/207) contre 36% (74/207) en ville. Nous n'avons pas retrouvé cette information pour 5% des patients (11/207).

Les prescriptions initiées en ville l'ont été dans la grande majorité des cas par le médecin traitant (72/74 : 97%), et dans 3% des cas (2/74) par un cardiologue. Aucun autre spécialiste de ville (gastroentérologue notamment) n'a été mentionné.

8) CONCILIATION MEDICAMENTEUSE CIBLEE

58 prescriptions sur les 119 IPP présents à domicile concernaient des patients de longs séjours et n'impliquaient par conséquent pas d'appel au médecin traitant, ce dernier étant en réalité le médecin hospitalier. 61 patients étaient donc concernés par la conciliation.

Sur ces 61 prescriptions, 8 concernaient des IPP instaurés initialement à l'hôpital et pour lesquels toutes les informations nécessaires avaient été retrouvées dans le dossier, ne nécessitant par conséquent pas d'appel au médecin traitant. Les 53 restants en impliquaient donc un pour l'obtention des informations, et se sont avérés être répartis comme suit :

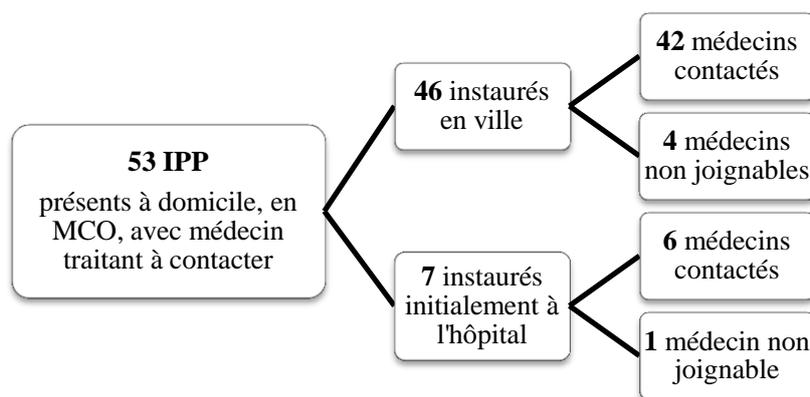


Figure 18 : Répartition des IPP nécessitant un appel au médecin traitant

Au total, 91% des médecins traitants (48/53) ont donc pu être contactés. Les 9% restant sont restés injoignables pour plusieurs raisons : pas de réponse après plusieurs tentatives, médecin traitant renseigné dans le dossier et qui en réalité ne suivait pas le patient concerné, et fermeture définitive du cabinet à la suite d'un départ en retraite non remplacé.

On relève ensuite lors de la conciliation médicamenteuse ciblée uniquement sur l'IPP que 56% des traitements (27/48) présentent une ou plusieurs divergence(s) entre le traitement IPP de ville et le traitement en place en hospitalisation.

Les divergences relevées étaient dans la majorité des cas intentionnelles (23/27 : 85%). Les divergences non intentionnelles concernaient une augmentation de posologie sans raison retrouvée, ainsi que 3 arrêts de traitement non voulus. Sur ces 3 arrêts, un IPP a été repris en hospitalisation et les deux autres à la sortie.

Les divergences intentionnelles recensées étaient dans la majorité des cas des changements de molécule, pour correspondre au livret thérapeutique de l'établissement (10/23 : 43%) et des arrêts de traitement (8/23 : 35%). 17% de ces divergences (4/23) concernaient un changement

de posologie, et 4% (1/23) un changement de voie d'administration (passage de la voie orale à la voie intraveineuse).

9) PERTINENCE DES PRESCRIPTIONS

A) PERTINENCE DES PRESCRIPTIONS D'IPP A DOMICILE

- Posologie et voie d'administration adaptées ?

A domicile, sur les 119 prescriptions d'IPP, la posologie est adaptée dans 59% des cas (70/119). Les posologies non adaptées correspondent dans 100% des cas (49/49) à des posologies trop élevées, avec des doses pleines ou doubles quand une dose simple serait suffisante. La voie d'administration est justifiée dans 100% des cas (119/119).

- Pertinence de l'indication des IPP en cours à domicile

La pertinence de l'indication est jugée sur les 119 prescriptions d'IPP recensées à domicile et prend aussi en compte la durée effective du traitement. L'indication n'a pas été retrouvée par manque d'informations dans 23% des cas soit 27 prescriptions sur 119. Nous ne pouvions donc pas juger objectivement de la pertinence de ces indications. L'analyse porte donc sur 92 prescriptions. Seules 40 indications étaient justifiées soit un total global de 43% (40/92).

Le taux de pertinence globale des prescriptions à domicile est donc de 34% (31/92).

- Pertinence de l'indication initiale des IPP à domicile

La pertinence des indications a été évaluée en distinguant celle de l'IPP au moment de l'audit, de l'indication initiale. En effet, certains IPP ont été instaurés sur une indication justifiée, qui ne le sera plus une fois la durée de traitement recommandée dépassée. La pertinence est évaluée sur la même population que précédemment, soit les 92 prescriptions à domicile interprétables, que l'IPP ait été instauré à domicile ou à l'hôpital. La prescription initiale d'IPP est justifiée dans 74% des cas (68/92).

Finalement, à domicile, la prescription des IPP était initialement justifiée dans 74% (68/92) des cas pour atteindre 43% (40/92) de prescriptions avec une indication justifiée lors de notre audit, en raison d'un grand nombre de prescriptions trop longues.

B) PERTINENCE DES PRESCRIPTIONS D'IPP DURANT L'HOSPITALISATION

- Posologie et voie d'administration adaptées ?

La pertinence des posologies est évaluée sur la totalité des IPP durant l'hospitalisation, soit 93 prescriptions en MCO et 114 dans les services de longs séjours. La posologie est adaptée au patient et à la pathologie traitée dans 66% (61/93) des cas en MCO et 69% (79/114) dans les services de longs séjours. La voie d'administration est adaptée dans 100% des cas.

- Pertinence de l'indication des IPP durant l'hospitalisation

En MCO, l'indication n'a pas été retrouvée par manque d'informations pour 8 prescriptions (8/93 : 9%). Ces derniers sont donc exclus pour la mesure de la pertinence de l'indication, menant à un total de 85 prescriptions. 43 indications étaient justifiées, soit 51% (43/85).

Concernant les services de longs séjours, le contexte est différent. En effet, le médecin hospitalier est en réalité le médecin traitant, et nous n'avons donc pas eu d'informations manquantes. Les « indications non retrouvées » sont également inconnues pour le médecin hospitalier, et sont donc logiquement incluses en tant qu'indications non justifiées. Le nombre d'indications justifiées s'élève alors à 24 prescriptions, soit 21% (24/114).

Le taux de pertinence globale des prescriptions durant l'hospitalisation avant l'audit est donc de 40% (34/85) en MCO et de 12% (14/114) en longs séjours.

- Pertinence de l'indication initiale hospitalière

Sur les 207 IPP recensés durant l'hospitalisation (93 en MCO et 114 en longs séjours), nous n'avons pris en compte que les IPP instaurés à l'hôpital et ceux sans information sur le lieu d'instauration. Ceci représente 45 prescriptions sur 93 (48%) en MCO et 82 IPP sur 114 (72%) en longs séjours. L'indication initiale hospitalière est justifiée en MCO dans 78% des cas (35/45), et 59% (48/82) dans les services de longs séjours.

C) PERTINENCE DES PRESCRIPTIONS D'IPP DANS LES SERVICES

- Posologie et voie d'administration adaptées ?

En MCO et longs séjours, la posologie est adaptée au patient et à la pathologie traitée dans respectivement 65% (45/69) et 66% des cas (47/71). Les posologies non justifiées correspondaient à des doses trop élevées (pleine ou double doses au lieu de simple dose) dans 100% des cas en longs séjours, et 96% en MCO. Les 4% restants représentent une seule prescription avec une posologie trop faible, de 20 mg par jour au lieu de 40 dans la poursuite par voie orale du traitement d'une hémorragie digestive, après traitement intraveineux. La voie d'administration est adaptée dans 100% des cas.

- Pertinence de l'indication des IPP en cours dans les services

Les mêmes évaluations de pertinence ont été effectuées sur les indications des IPP en cours au moment de l'audit. On exclut de la même manière les indications non retrouvées par manque d'informations, pour lesquelles la pertinence ne peut pas être évaluée. Pour rappel, ceci représente en MCO 5 indications sur les 69 prescriptions d'IPP en cours le jour de l'audit, soit 7%. Le total des prescriptions analysables est donc de 64 en MCO.

Pour les longs séjours, la problématique est la même que pour les IPP durant l'hospitalisation. 9 indications n'étaient pas retrouvées par le médecin hospitalier. Elles ont donc logiquement été incluses comme indications non justifiées, laissant le total à 71 prescriptions interprétables. Nous constatons une différence notable entre MCO et longs séjours, avec un taux d'indications justifiées de 58% (37/64) et 27% (19/71) respectivement.

Le taux de pertinence globale des prescriptions en cours lors de l'audit est donc de 44% (28/64) en MCO et de 13% (9/71) en longs séjours. On passe donc d'une proportion d'IPP justifiés de 40% et 12% en MCO et longs séjours durant l'hospitalisation à 44 et 13% après la réévaluation dans le service par les médecins hospitaliers.

10) REEVALUATION DES PRESCRIPTIONS

A) REEVALUATION AVANT AUDIT

Sur les 207 prescriptions d'IPP, soit toutes les prescriptions de l'étude, (93 en MCO et 114 en longs séjours) 58% (54/93) et 63% (72/114) ont été réévaluées en hospitalisation avant audit respectivement en MCO et longs séjours. Toutes les réévaluations, que ce soit en MCO ou longs séjours, n'ont pas forcément conduit à un arrêt de traitement.

Les réévaluations avant audit ont donc principalement mené à :

- un arrêt de l'IPP (22/54 : 41% en MCO ; 43/72 : 60% en longs séjours).
- l'ajout d'un IPP (11/54 : 20% en MCO ; 22/72 : 31% en longs séjours).
- Une diminution de posologie (4/54 : 7% en MCO ; 9/72 : 12% en longs séjours)

L'ensemble des modifications est listé dans le tableau ci-après (tableau 19). Les changements de molécule pour correspondre au livret thérapeutique à l'entrée du patient n'ont pas été comptabilisés comme une réévaluation, excepté lorsque la molécule hors livret a été prescrite dans le service puis modifiée. Ce cas ne concerne qu'un seul patient, en MCO (1/54 : 2%).

	MCO			Longs séjours		
	Effectif	Pourcentage	IC à 95%	Effectif	Pourcentage	IC à 95%
Arrêt de l'IPP	22	41	[27.86-54.94]	43	60	[47.49-70.91]
Ajout d'un IPP	11	20	[11.07-33.92]	22	31	[20.53-42.67]
Changement de voie d'administration	11	20	[11.07-33.92]	0	0	[0-4.99]
Diminution de posologie	4	7	[2.06-17.89]	9	12	[6.22-22.9]
Augmentation de posologie	4	7	[2.06-17.89]	4	6	[1.53-13.62]
Pas de modification	2	4	[0.45-12.75]	1	1	[0.04-7.5]
Changement de molécule	1	2	[0.05-9.89]	0	0	[0-4.99]
Total.valides	54	100	-	72	100	-

Tableau 19 : Réévaluation hospitalière des IPP avant audit

B) RÉÉVALUATION APRÈS AUDIT

Pour évaluer ce critère, nous partons tout d'abord du nombre total de prescriptions pouvant être potentiellement réévaluées après audit. Celui-ci inclue les 140 IPP en cours au moment de l'audit (69 en MCO et 71 en longs séjours).

La réévaluation après audit des prescriptions d'IPP en cours a été réalisée dans 100% des cas (71/71) dans les services de longs séjour, et 88% en MCO (61/69), ce qui amène à une réévaluation globale de 94% (132/140). Les 12% restants en MCO (8/69) correspondent aux patients sortis de l'hôpital le jour-même ou le lendemain de l'audit, donc avant d'avoir pu effectuer la réévaluation avec les médecins.

Le détail des modifications effectuées est décrit dans le tableau ci-dessous (tableau 20). Les 68 modifications en MCO et 73 en longs séjours correspondent aux 61 et 71 IPP réévalués, certains ayant eu plusieurs modifications (par exemple diminution de posologie et changement de voie d'administration). 5 IPP ont par ailleurs été ajoutés après concertation.

	MCO			Longs séjours		
	Effectif	Pourcentage	IC à 95%	Effectif	Pourcentage	IC à 95%
Arrêt de l'IPP	27	41	[29.18-53.7]	36	49	[37.52-61.18]
Pas de modification	20	30	[19.91-43]	16	22	[13.41-33.42]
Diminution de posologie	12	18	[10.14-29.99]	15	21	[12.32-31.93]
Prescription en "si besoin"	1	2	[0.04-8.16]	4	5	[1.51-13.44]
Ajout d'un IPP	3	5	[0.95-12.71]	2	3	[0.33-9.55]
Augmentation de posologie	1	2	[0.04-8.16]	1	1	[0.03-7.4]
Changement de voie d'administration	3	5	[0.95-12.71]	0	0	[0-4.93]
Changement de molécule	1	2	[0.04-8.16]	0	0	[0-4.93]
Total.valides	68	2	[0.04-8.16]	73	100	-

Tableau 20 : Réévaluation des IPP après audit en longs séjours

Dans un second temps, nous partons de la proportion des prescriptions non réévaluées avant audit, soit pour rappel 42% (39/93) en MCO et 37% (42/114) en longs séjours. En MCO, 77% d'entre elles (30/39) ont été réévaluées après audit, et 100% (42/42) en longs séjours.

C) AVIS PHARMACEUTIQUE

La proportion d'avis pharmaceutiques a été mesurée sur la population de patients pour lesquels la pharmacie peut potentiellement avoir un impact, c'est-à-dire les 140 IPP prescrits au moment de l'audit (69 en MCO et 71 en longs séjours). Sont additionnés les 5 IPP nouvellement prescrits suite à une intervention pharmaceutique (3 en MCO et 2 en longs séjours), amenant à une analyse de 72 prescriptions d'IPP en MCO et 73 en longs séjours.

Les avis pharmaceutiques sont variés et peuvent proposer un arrêt, une diminution de posologie, un ajout de prescription, un changement de voie d'administration,... Le maintien de l'IPP tel quel peut également être confirmé, lorsque ce dernier est bien prescrit. Les avis ne concernent donc pas uniquement les IPP non justifiés. Ils ne sont pas systématiquement précédés d'une conciliation médicamenteuse avec appel au médecin traitant, des avis ayant été émis pour des IPP instaurés à l'hôpital.

En MCO, **57 avis pharmaceutiques ont été émis après l'audit, soit 79% (57/72)**. En effet, certaines prescriptions ont été réévaluées sans l'intervention de la pharmacie. 52 propositions sur les 57 ont été suivies, soit un total de 91% d'acceptation des avis.

Concernant les longs séjours, **70 avis ont été proposés après l'audit, soit 96% (70/73)**. 58 d'entre eux ont été acceptés, soit un taux d'acceptation de 83% (58/70).

D) IMPACT DE L'INTERVENTION PHARMACEUTIQUE

I SUR LA REEVALUATION DES PRESCRIPTIONS NON PERTINENTES

Pour rappel, la pertinence des prescriptions au moment de l'audit est de 44% (28/64) en MCO. Nous partons ici de la population d'IPP non pertinents, soit 56% (36/64). 29 d'entre eux ont été réévalués à la suite de l'audit, soit 81% (29/36). 27 avis ont été émis pour ces prescriptions (27/29 : 93%), dont 25 ont été acceptés (25/27 : 95%). Après l'intervention pharmaceutique, 42 IPP sont toujours en cours, et 11 d'entre eux demeurent non justifiés, soit une pertinence de 74% (31/42).

Nous passons donc, à la suite des actions pharmaceutiques (conciliation et avis pharmaceutiques), d'un taux de pertinence des prescriptions de 44% à un taux de 74% en MCO (p=0,004411).

Concernant les longs séjours, la pertinence des IPP lors de l’audit est de 13% (9/71). Par conséquent la proportion d’IPP non pertinents est de 87% (62/71). La totalité d’entre eux a été réévaluée après l’audit (62/62). Un avis pharmaceutique a été émis pour chacun d’eux, dont 54 ont été acceptés (54/62 : 87%). Après ces avis, 35 prescriptions sont toujours en cours, dont 13 non justifiées (13/35 : 37%).

A la suite de l’intervention pharmaceutique, le taux de pertinence des prescriptions en longs séjours passe donc de 13% à 63% ($p=3,15e^{-7}$).

II SUR L’ARRET DES IPP AVEC INDICATIONS NON JUSTIFIEES

L’impact de l’intervention pharmaceutique sur l’arrêt des prescriptions ayant une indication non justifiée a été évalué en réalisant un test du Chi-2.

- Impact des avis pharmaceutiques dans les services de MCO

Nous partons pour rappel des 93 prescriptions durant l’hospitalisation, auxquelles nous retranchons les 8 indications non retrouvées, soit 85 prescriptions interprétables. 49% (42/85) d’entre elles avaient une indication non justifiée. 10 sont arrêtées spontanément dans le service, soit 24% (10/42). Il restait donc au moment de l’audit 32 indications non justifiées.

Par la suite, l’intervention pharmaceutique a induit un arrêt de 23 prescriptions supplémentaires, représentant un taux de 72% (23/32), significativement plus important qu’avant l’intervention pharmaceutique ($p=0,0001024$) (figure 19).

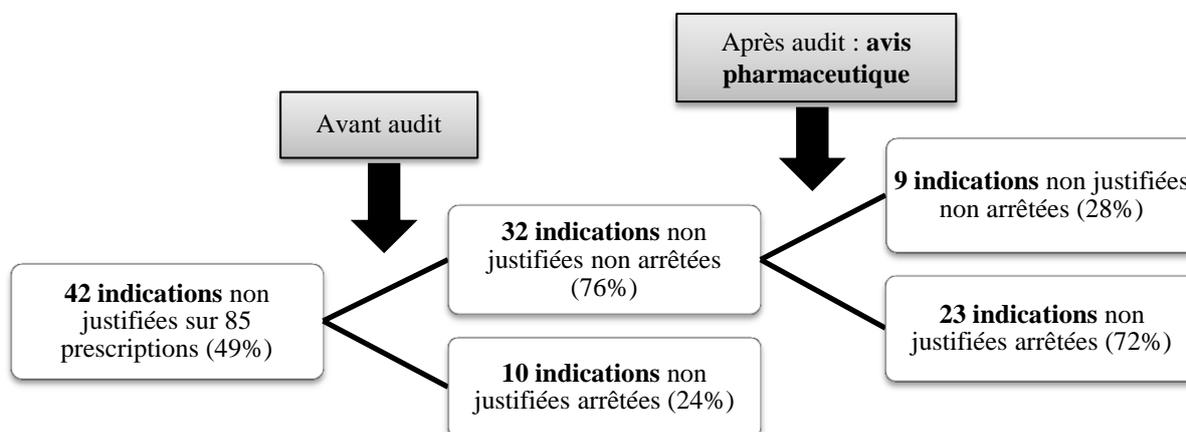


Figure 19 : Arrêt des IPP avec indication non justifiée en MCO

L’intervention de la pharmacie a donc permis de passer d’un taux de 24% d’arrêt des IPP avec indication non justifiée avant audit à un taux de 79% (soit 10 + 23 = 33 IPP arrêtés sur les 42 indications non justifiées).

- Impact des avis pharmaceutiques dans les services de longs séjours

Nous partons donc ici des données sur la pertinence des indications dans les services de longs séjours. Pour rappel, les 114 prescriptions d'IPP recensées durant l'hospitalisation étaient concernées, et 86 d'entre elles avaient une indication non justifiée soit 75% (86/114). 34 ont été arrêtées avant l'audit, donc avant l'intervention de la pharmacie, soit 40% (34/86). Il restait donc au moment de l'audit 52 IPP avec une indication non justifiée. Après avis pharmaceutique, 36 d'entre eux sont arrêtés, soit un total de 69% (36/52), significativement plus important qu'avant l'intervention de la pharmacie ($p=0,001348$) (figure 20).

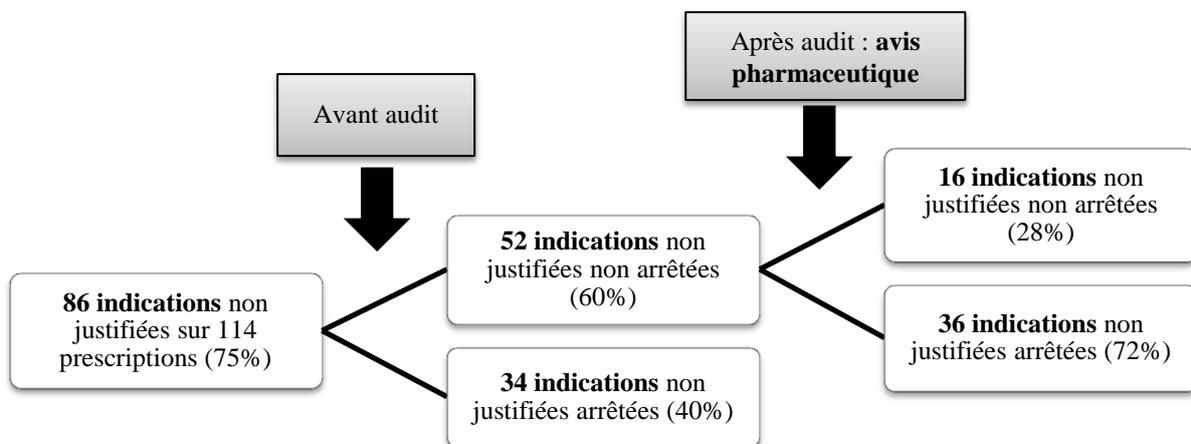


Figure 20 : Arrêt des IPP non justifiés dans les services de longs séjours

L'intervention pharmaceutique a dans les longs séjours permis de passer d'un taux de 40% d'arrêt des IPP avec indication non justifiée à un taux de 81% (soit $34 + 36 = 70$ IPP arrêtés sur 86 avec indication non justifiée).

La différence numérique concernant les avis pharmaceutiques (32 IPP ici pour 57 avis au total en MCO, et 52 IPP ici pour 70 avis au total en longs séjours) tient au fait, comme expliqué précédemment, que des avis ont été émis pour certains IPP avec indication justifiée. Nous pouvons citer par exemple les IPP avec indication justifiée mais pour lesquels la posologie était trop élevée : nous avons par conséquent proposé une diminution de posologie. Quelques IPP ont également été arrêtés par mégarde alors que leur indication était justifiée (traitement des ulcères) : nous avons alors proposé la re-prescription.

En conclusion, la proportion d'arrêt des IPP avec indication non justifiée est significativement plus importante après intervention pharmaceutique, passant de 24 à 79% en MCO ($p=0,0001024$) et de 40 à 69% en longs séjours ($p=0,001348$).

11) PRESCRIPTIONS DE SORTIE

Cette partie ne concerne par définition que le MCO, donc les 194 patients hospitalisés durant l'audit. Une lettre de sortie a été rédigée pour 100% des patients (194/194). 9 sont décédés (9/194 : 5%) et 185 sont sortis (185/194 : 95%).

- Prescriptions à la sortie pour les IPP en cours au moment de l'audit

Pour rappel, 69 patients en MCO avaient un IPP dans le service le jour de l'audit. A la sortie, ces derniers se sont répartis de la manière suivante (figure 21) :

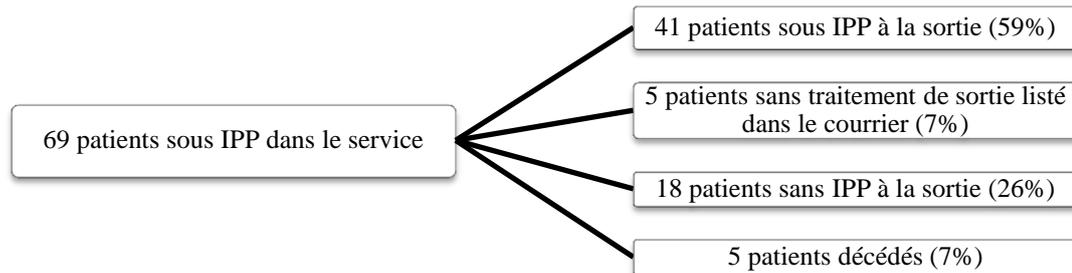


Figure 21 : Répartition, à la sortie, des IPP présents au moment de l'audit

- Prescriptions à la sortie pour les IPP réévalués après l'audit

Si l'on ne prend en compte que les IPP réévalués après l'audit, soit pour rappel 61 prescriptions sur les 69 en cours lors de l'audit, on constate que 34 patients sortent avec un IPP (34/61 : 56%), 17 sortent sans IPP (17/61 : 28%), 5 patients sont décédés et 5 patients n'ont aucun traitement de sortie listé dans leur courrier.

- Prescriptions à la sortie pour les patients sans IPP au moment de l'audit

En ce qui concerne les patients qui n'avaient pas d'IPP au moment de l'audit, soit 125 IPP (194-69), 8 sont sortis sous IPP (8/125 : 6%), correspondant à 5 nouvelles prescriptions initiées après l'audit (dont 2 seulement sont explicitées dans le courrier), et 3 IPP du domicile n'ayant pas été prescrites en hospitalisation, mais reprises à la sortie.

- Prescriptions à la sortie pour les IPP avec indication non justifiée arrêtés

Enfin, en dernière partie, on ne regarde que la catégorie des IPP avec indication non justifiée ayant été arrêtés avant ou après audit, comprenant pour rappel 33 IPP sur les 42 indications non justifiées au départ. On observe alors les résultats suivants :

- ✓ 3 IPP sont re-prescrits à la sortie (3/33 : 9%),
- ✓ 4 courriers ne comportent aucun traitements de sortie (4/33 : 12%),
- ✓ 4 patients sont décédés (4/33 : 12%),
- ✓ 22 patients sortent sans prescription d'IPP (22/33 : 67%).

On observe cependant que seuls 3 d'entre eux sont mentionnés dans le courrier de sortie, soit 9% (3/33).

- Justification de l'IPP dans le courrier de sortie

Nous prenons en compte pour l'évaluation de ce critère tous les patients sous IPP confondus en MCO durant l'hospitalisation, soit pour rappel 93 IPP. Seul 18% d'entre eux (17/93) sont mentionnés dans le courrier de sortie, c'est-à-dire incluant une justification de la prescription. Les IPP uniquement listés dans le traitement de sortie ne sont donc pas comptabilisés. Sur ces 17 IPP, 6 correspondent à des arrêts de traitement (35%) et 11 à des ajouts (65%).

DISCUSSION

- Méthode et biais

Notre audit, réalisé sur le modèle d'une étude de prévalence, a permis de visualiser les prescriptions d'IPP un jour donné. Cette méthode a également, de par son caractère ponctuel, induit des exclusions et des impossibilités de réévaluation, pour les patients sortants le jour même ou le lendemain. Il s'agit donc d'une étude per-protocole. Les informations ont été recueillies dans leur totalité par une seule et même personne, permettant ainsi de limiter les biais lors du recueil de données.

Nous pouvons noter également la similarité des données par rapport à celles relevées au SSR en 2014 concernant les effets indésirables (20% au premier tour, 17 au 2^{ème}, et 23% sur tout l'hôpital), les antécédents gastroentérologiques (23%, 16% et 27%) et les différentes proportions d'IPP en hospitalisation en MCO (prescriptions à domicile : 39, 33 et 27%, posologies adaptées : 73, 72 et 65%, indications justifiées : 34, 31 et 42%). Ces constats confirment la représentativité des données de notre étude de faisabilité.

Les services de SSR ont été exclus, de par l'EPP réalisée en 2014. Les résultats auraient, en effet, été biaisés de par la dynamique de réévaluation mise en place à la suite de l'EPP, comme en atteste l'augmentation significative des arrêts de traitement au moment du 2^{ème} tour d'EPP ($p=0,001$). La Maternité, Pédiatrie, Gynéco-obstétrique et la Néonatalogie ont également été exclus, afin de ne pas sous-évaluer la proportion des IPP, ceux-ci étant logiquement très minoritaires dans ces services. Enfin, le service des Urgences a été exclu. Les patients y restent trop peu de temps et le fonctionnement de ce type de service n'est pas adapté aux réévaluations de traitement.

La DMS dans les services de MCO a été calculée à 10,9 jours, soit presque le double de la moyenne nationale qui était de 5,3 jours en 2013 d'après l'annexe 1 du projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) 2015 (119). Ce résultat pourrait s'expliquer par l'exclusion de plusieurs services pourvoyeurs de très courts séjours tels que les urgences, la pédiatrie et la maternité.

La durée moyenne depuis la première hospitalisation dans les services de longs séjours a été calculée à 24,3 mois. Ce résultat est cependant biaisé et la durée d'hospitalisation sous-estimée. Nous sommes en effet tributaires du système informatique via le logiciel Crossway, qui ne prend en compte les séjours que depuis le début de l'informatisation en 2012. Or une

partie des patients étaient déjà hospitalisés bien avant cette date. Nous avons décidé de ne pas rechercher cette information plus précisément dans les dossiers patients, celle-ci n'apportant pas d'argument pertinent dans notre étude.

Le recueil des effets indésirables a été fait de façon non exhaustive et ne comptabilise que les effets n'étant pas liés à une cause évidente, comme par exemple une anémie secondaire à une hémorragie. L'imputabilité de l'IPP dans les situations relevées est bien évidemment incertaine et nécessiterait une évaluation plus approfondie. Cette dernière a simplement été estimée, en fonction des autres pathologies et des autres traitements en cours. Le biais est cependant limité de par la réalisation du recueil par une seule et même personne.

Les médecins traitants contactés ont été dans la majorité des cas très réceptifs et coopératifs. De nombreuses informations ont été recueillies, pour lesquelles il existe nécessairement un biais lié à l'humain, les informations ayant souvent été transmises sur la base de la mémoire du médecin traitant, dans le cas où celles-ci n'étaient pas renseignées dans le dossier de ville. Ce biais porte notamment sur les durées de traitement et les dates d'instauration des IPP.

- **Résultats : état des lieux des prescriptions d'IPP au CH Seclin**

o **SSR**

En réalisant l'analyse des résultats de l'étude de faisabilité au SSR, nous avons pu confirmer le nombre important de prescriptions non justifiées, associées à des effets indésirables non négligeables et à des durées de traitement excessives, ce qui conforte la nécessité d'une réévaluation régulière des traitements.

L'intervention du pharmacien hospitalier a permis de rappeler les dangers liés aux IPP et d'apporter des informations aux prescripteurs par la conciliation médicamenteuse. On note entre les deux tours une augmentation significative de l'arrêt des traitements non justifiés ($p=0,001$) ainsi qu'une plus fréquente mention de cette réévaluation dans le courrier de sortie. Ce travail a permis d'aboutir à la décision en concertation avec les médecins du SSR, d'inclure à l'entretien téléphonique des externes/internes de médecine des services avec le médecin traitant la recherche des informations nécessaires à la réévaluation de l'IPP. Nous avons évalué au SSR la proportion d'arrêts des IPP en cas d'indication non justifiée, et nous avons choisi pour l'étude sur l'ensemble de l'hôpital d'étudier également la pertinence globale.

○ **Etude générale**

Les données générales comme l'âge des patients sous IPP ne sont pas comparables avec les données de la CPAM, car la population à l'hôpital est nécessairement plus âgée. De même, les données de ville relèvent 90% de prescriptions réalisées par le médecin traitant, contre seulement 36% dans notre étude. Cette différence est due au fait que notre recueil s'intéresse aux prescriptions hospitalières et émanant de la ville, tout en étant réalisé à l'hôpital. Nous relevons donc un taux d'initiation hospitalière plus élevé que dans la population générale.

On note une proportion d'effets indésirables de 23% (44/189), avec en tête les effets les plus fréquemment décrits dans la littérature que sont l'hyponatrémie, l'anémie et la carence en vitamine B12. Nous pouvons émettre une limite quant à cette dernière, la vitamine B12 n'étant pas dosée de façon systématique.

La majorité des patients traités en ville recevaient de l'ésoméprazole (70%). Ce résultat ne reflète probablement pas complètement la population générale. En effet, l'ésoméprazole est le seul IPP référencé au CH Seclin, et les patients arrivant à l'hôpital avec un IPP quel qu'il soit en ressortent souvent avec de l'ésoméprazole. De ce fait, s'ils sont ré-hospitalisés, ils arrivent déjà sous ésoméprazole.

46% des patients ont reçu un IPP durant leur hospitalisation. Ce chiffre élevé serait à comparer à d'autres services et hôpitaux de la région, mais ceci n'est pas réalisable en l'absence de données disponibles.

Nous retrouvons également la problématique de la dose d'IPP, celle-ci restant majoritairement adaptée (59%) mais restant trop souvent surévaluée. Les deux prescriptions à double dose se sont avérées être non volontaires, accentuant d'autant plus l'importance de la réévaluation. Seuls 2 patients ayant une prescription pour RGO prennent des IPP à la demande. En effet tous les autres sont prescrits en prise journalière systématique, ce qui est contradictoire avec les recommandations et les avis gastroentérologiques. On retrouve durant l'hospitalisation des doses prescrites plus élevées dans les services de MCO, où la dose pleine est majoritaire (55%). Ce constat s'explique aisément par le caractère aigu des pathologies traitées dans ces services, contrairement aux longs séjours où la demi-dose est logiquement majoritaire.

L'indication la plus fréquemment retrouvée parmi celles de l'AMM dans les prescriptions à domicile et dans les services de MCO est le traitement symptomatique du RGO, ce qui semble cohérent de par la prévalence de cette pathologie dans la population générale. En revanche, en longs séjours, cette indication est retrouvée à part égale (11%) avec la prévention des

récidives d'ulcères gastroduodénaux, avec également 4% des prescriptions ayant pour indication la prévention des récurrences d'œsophagite. L'argument principal de ces prescriptions était la fragilité et parfois la précarité de l'état général des patients concernés, mais ces dernières n'étaient pas toujours justifiées.

Les prescriptions dans le cadre de l'AMM se chiffrent donc à 52% à domicile, 48% en MCO et 31% en longs séjours, ce qui est clairement insuffisant, notamment en longs séjours, et appuie une fois de plus la nécessité de re-sensibilisation des prescripteurs, que ce soit pour l'indication de départ ou la réévaluation.

Certaines indications ont été encadrées par des paramétrages, réalisés en collaboration avec les médecins et les IDE du service de gastroentérologie, en vue de sécuriser un maximum les prescriptions. Ces derniers concernent notamment certaines prescriptions particulières comme la seringue auto-pulsée (SAP) d'ésoméprazole à 8 mg/h, et le protocole d'éradication d'HP.

Les indications des IPP se sont avérées variables en fonction du lieu, c'est-à-dire en hospitalisation ou à domicile, mais également en fonction du type de service. En effet nous retrouvons dans les EHPADs et USLD un nombre plus important de prescriptions hors AMM (69% contre 52% en MCO) et d'indications non retrouvées (13% contre 7%). Les résultats se rapprochent plus de ceux du domicile, les patients étant hospitalisés au long cours. La plupart des indications non retrouvées correspondaient en effet à des traitements du domicile qui avaient été repris à l'entrée et n'avaient pas été réévalués.

En ce qui concerne les indications hors AMM, on note de fortes disparités entre les prescriptions du domicile (44/92 : 48%), celles du MCO (33/64 : 52%) et celles des longs séjours (43/62 : 69%). La plus retrouvée à domicile est la protection gastrique sous antiagrégant plaquettaire (Kardégic® plus particulièrement, et clopidogrel), majoritairement chez des patients sans antécédents.

L'indication hors AMM la plus fréquente en MCO est la poursuite de l'IPP après instauration en prévention de l'ulcère de stress dans les services de Soins Intensifs (SI). Celle-ci se retrouve dans la majorité des cas dans les services de Chirurgie. En effet, les patients ayant subi une opération compliquée sont souvent admis en surveillance aux SI ou Soins Continus en post-opératoire. Un traitement IPP est souvent mis en place, hors AMM également, de façon justifiée dans la majorité des cas. Les patients sont donc par la suite transférés avec leur traitement IPP, souvent en Chirurgie. Or le traitement IPP n'est plus justifié dès lors que le patient n'est plus hospitalisé aux SI.

La présence bihebdomadaire d'un pharmacien au tour médical durant l'année 2014 aux SI témoigne des relations facilitées entre la pharmacie et ce service, dans un objectif commun de prescription médicamenteuse optimale. Dans la littérature, l'impact médico-économique de la présence d'un pharmacien clinicien est particulièrement documentée (112) (120). A notre échelle, cette présence pharmaceutique a permis de renforcer ce lien existant, facilitant les échanges ultérieurs, mais aussi d'améliorer la pertinence des avis pharmaceutiques et d'augmenter le nombre de déclarations de pharmacovigilance.

La possibilité d'arrêter les traitements IPP à la sortie du service dans le cas de la prévention de l'ulcère de stress a été discutée avec les médecins des SI. Ces derniers sont réceptifs à notre problématique mais argumentent sur le fait que le stress physique engendré par le séjour aux SI ne « s'arrête pas du jour au lendemain » lorsque le patient est transféré dans un autre service. Il faudrait selon eux quelques jours de battement. Nous avons donc en concertation avec eux proposé d'ajouter une mention « à réévaluer » aux côtés du traitement IPP listé dans le courrier de sortie, de sorte que les médecins qui prennent en charge le patient par la suite se posent la question de la poursuite de l'IPP.

Ce constat prouve l'intérêt de la réévaluation permanente des prescriptions, ainsi que le rôle que le pharmacien peut jouer lors de la validation pharmaceutique des prescriptions. En effet, nous avons constaté la volonté des médecins de ne pas poursuivre ces traitements inutilement dans les services à la sortie des SI. Cependant, ces derniers ne prennent pas forcément le temps de réévaluer les IPP, de par leur caractère a première vue « inoffensif ». Le pharmacien peut alors, lorsqu'il remarque qu'un IPP est instauré aux SI, proposer un arrêt de ce dernier, éventuellement après 2 ou 3 jours si le patient vient d'être transféré. Ces deux actions associant la mention « à réévaluer » et les avis pharmaceutique permettront de stopper une partie des IPP non justifiés, comme le montre le résultat de la réévaluation dans ces services.

Une autre indication hors AMM retrouvée à plusieurs reprises, notamment dans les services de longs séjours, est la prescription sur anémie ferriprive avec refus de FOGD. Après discussion en COMEDIMS, il en est ressorti que cette indication semble justifiée pour de nombreux médecins. Le traitement serait utile s'il s'agissait d'un saignement digestif, et de toute façon inoffensif s'il s'agissait d'un autre diagnostic. Cependant, les gastroentérologues avancent plusieurs arguments contraires. En effet, l'IPP peut masquer des symptômes sans traiter la cause, le diagnostic le plus fréquent en cas d'anémie ferriprive chez une personne âgée étant le cancer colorectal et non l'ulcère gastroduodéal. Un traitement bien conduit ne peut se faire qu'en présence d'un diagnostic solide, qui ne pourra être obtenu qu'après

réalisation des examens adéquats, ici en l'occurrence la FOGD. Le problème viendrait en partie de la manière dont est présenté l'examen au patient, sans avancer en premier lieu l'intérêt diagnostique.

Une FOGD a été réalisée chez 28% des patients sous IPP. Ce chiffre est probablement un peu sous-estimé de par les quelques fibroscopies réalisées à l'extérieur du CH Seclin, pour lesquelles nous n'avons pas cette information dans le dossier. On observe également une différence de résultats entre avis gastroentérologique et FOGD (19% d'avis pour 28% de FOGD réalisées). Celle-ci est due au fait que les médecins gastroentérologues réalisant la FOGD ne renseignent pas systématiquement une conduite à tenir concernant les IPP. De plus, certains avis sont donnés sans réalisation de la fibroscopie ce qui réduirait la différence et sous-estimerait l'insuffisance des avis dans les comptes rendus de FOGD.

La durée de traitement est dans la majorité des cas indéterminée en longs séjours (61%), contrairement aux services de MCO (31%). Les médecins d'EHPAD et USLD prescrivent en effet fréquemment sans renseigner de durée de traitement, chez les patients ayant des traitements au long cours. Cette habitude de prescription pose problème au niveau du système informatique, l'interface entre les logiciels de prescription (Crossway®) et validation pharmaceutique (Pharma®) ne faisant pas correctement le lien en cas de prescription sans durée. Cet item représente l'un des axes de travail prioritaires de la pharmacie.

La période de traitement, lorsqu'elle est déterminée, est majoritairement basée sur du long cours, sans être pour autant toujours justifiée. Les IPP devraient pourtant être rarement prescrits au long cours d'après les diverses recommandations. Cette notion de durée de traitement a été rappelée aux prescripteurs.

Ce critère se retrouve lorsque l'on analyse la durée effective des traitements. La fourchette majoritaire est de 1 à 5 ans, en MCO et longs séjours. Celle-ci est probablement même surestimée aux dépens de l'intervalle de 5 à 10 ans, les médecins traitants ne retrouvant pas toujours d'informations précises. Cette notion de durée de traitement effective est totalement intégrée au critère de conformité globale dans l'évaluation de la pertinence de l'indication.

La conciliation médicamenteuse a été très bien perçue et accueillie par les médecins traitants et hospitaliers. 91% des médecins traitants ont pu être contactés et ont fourni les principales informations. Dans quelques rares cas, le médecin était nouvellement arrivé dans le cabinet, reprenant la patientèle d'un médecin en retraite et ne retrouvant pas les informations dans les dossiers. 4 prescriptions présentaient par une divergence non intentionnelle (4/27 : 15%), dont

3 concernaient la non prescription d'un IPP présent à domicile, dans le service de Chirurgie. Un avis pharmaceutique a été émis pour l'une d'elles, et les 2 autres patients sont sortis d'hospitalisation avant la réalisation de la conciliation. L'IPP a été re-prescrit à la suite de l'avis, le patient souffrant d'un ulcère nouvellement diagnostiqué. La dernière divergence concernait une augmentation de posologie sur un IPP non justifié, qui a été arrêté.

La pertinence des prescriptions a été évaluée à 34% pour les IPP à domicile. En hospitalisation, on note une pertinence de 40% en MCO et 12% en longs séjours, passant après la réévaluation par le médecin hospitalier à 44% et 13%. Le taux de pertinence des IPP n'est donc pas amélioré par la réévaluation par le médecin hospitalier. Ces chiffres s'expliquent par la présence en MCO de pathologies plus souvent diagnostiquées, et par conséquent de traitements plus souvent justifiés. En revanche, l'indication initiale est plus majoritairement pertinente, passant à 74% à domicile pour 78 et 59% en MCO et longs séjours. Ceci s'explique encore une fois par le manque de réévaluation. En effet, les prescriptions sont initiées pour une bonne raison, mais ces dernières ne sont pas souvent arrêtées. Les conséquences se retrouvent donc aussi bien sur les durées de traitement que sur la justification des indications.

L'instauration du traitement et sa réévaluation sont très peu réalisés par les gastroentérologues, notamment pour les IPP présents au domicile. Nous ne retrouvons aucune donnée dans la littérature estimant la part d'IPP prescrits suite à un avis gastroentérologue.

- Implication du pharmacien hospitalier dans la dynamique de réévaluation des prescriptions

Seuls 9% (4/44) des indications hors AMM à domicile sont justifiées. Il en découle que 91% de ces indications hors AMM ne sont pas justifiées. A l'hôpital, on note une différence entre MCO et longs séjours. Les prescriptions hors AMM sont justifiées dans 39% (13/33) des cas en MCO, contre 14% (6/43) en longs séjours. Ces données constituent la marge de progression dans le bon usage des IPP, en ville comme à l'hôpital.

La réévaluation des 207 IPP totaux concerne avant l'audit 58% (54/93) et 63% (72/114) des prescriptions, en MCO et longs séjours respectivement. Il est important de noter que ces chiffres ne signifient pas forcément que l'indication en elle-même de ces IPP a été réévaluée, dans le sens où toutes les modifications de traitement ont été comptabilisées. Après l'audit, le taux de réévaluation passe logiquement à 100% dans les services de longs séjours, les patients étant par définition « à domicile ». En MCO, le taux de réévaluation après audit est de 88%

(61/69), ce qui est correct étant donné le roulement dans les services, même sur une seule journée donnée. La modification majoritaire est l'arrêt des IPP dans 41 et 49% des cas en MCO et longs séjours, la non modification (30 et 22%) et la diminution de posologie (18 et 21%). Ceci suit la logique des résultats précédents constatant une forte proportion d'IPP non justifiés et des posologies parfois non adaptées. La non modification des prescriptions peut être due soit à un refus de l'avis pharmaceutique par le prescripteur, soit au fait que la prescription est déjà justifiée et à une bonne posologie donc ne nécessitant pas de modification.

L'intervention pharmaceutique est réalisée en collaboration étroite avec les prescripteurs, et les avis sont toujours faits à l'oral et non via un logiciel ou téléphone. La communication est en effet très importante lors de la validation pharmaceutique, et les bonnes relations avec les prescripteurs facilitent grandement les échanges et la discussion. La pertinence des prescriptions d'IPP a été augmentée de façon significative à la suite de l'intervention pharmaceutique, passant de 44 à 74% en MCO ($p=0,004411$) et de 13 à 63% en longs séjours ($p=3,15e^{-7}$).

L'avis pharmaceutique concernant spécifiquement les IPP avec une indication non justifiée s'est soldé par une augmentation significative de la proportion d'arrêt des IPP ; en effet celle-ci était en MCO de 24% avant l'audit, et est passée à 72% après l'intervention de la pharmacie ($p=0,0001024$), passant à une réévaluation globale, menant à l'arrêt des IPP, de 79%. En longs séjours, elle était de 40%, et est après l'audit de 69% ($p=0,001348$), pour une réévaluation globale, avec arrêt des IPP, de 81%. Ces résultats montrent donc l'impact que peut avoir l'intervention pharmaceutique sur les prescriptions non justifiées, par l'émission d'avis et notamment la proposition d'arrêt lorsque l'indication n'est pas justifiée. Concernant les prescriptions non justifiées restantes, elles n'ont pas été arrêtées par refus du prescripteur, mais certaines, prescrites à des posologies trop élevées, ont tout de même été diminuées. A noter, 4 prescriptions d'IPP passées à une posologie « à la demande » en EHPAD.

La proportion initiale d'arrêt des IPP non justifiés en longs séjours était au départ plus élevée qu'en MCO (40% versus 24%), de par la présence d'un médecin convaincu par la déprescription et l'iatrogénie, pas seulement liée aux IPP, mais à toutes les classes pharmaceutiques en général chez les personnes âgées.

Les courriers de sortie ne mentionnent que très peu les changements de prescriptions liés aux IPP, avec tout de même une différence notable entre le SSR (9%) et le reste de l'établissement (18%). Les médecins sont encore globalement assez peu réceptifs à cette évolution, malgré

l'intérêt pour le patient, qu'ils perçoivent. Le type de service influe également, les médecins gériatres étant plus sensibles à ce critère. En effet, le lien entre médecin hospitalier et médecin traitant est bien souvent limité au courrier de sortie, et ce dernier s'il est mal renseigné peut aboutir à des erreurs de traitement (121). Il doit être structuré selon les dernières recommandations de l'HAS d'octobre 2014 (122), c'est-à-dire inclure les traitements d'entrée et de sortie, et signaler tout arrêt ou toute modification de traitement.

Nous avons pu constater que les IPP ayant été arrêtés pendant l'hospitalisation pouvaient être repris en ville, le médecin traitant pensant à un oubli dans le traitement de sortie. Certains IPP qui avaient été arrêtés après l'audit ont également été par mégarde ou inattention repris dans le courrier de sortie par le médecin hospitalier. Nous avons donc insisté sur ce critère auprès des médecins, celui-ci étant indispensable à une continuité des soins et des traitements optimale. Nous espérons avoir un impact sur cette donnée, au vu des résultats obtenus en SSR avec une augmentation de 9 à 19% ($p=0,08$).

Perspectives

A la suite de cet audit, nous avons rédigé une fiche de bon usage sur les IPP (annexe 4), en collaboration avec les gastroentérologues. Cet outil a été élaboré sur la base de toutes les questions rencontrées durant l'audit et doit servir de support aux prescripteurs lorsqu'ils sont face à une prescription d'IPP. La fiche a été validée par les médecins gastroentérologues et les pharmaciens, et sera présentée à la COMEDIMS à la fin du mois de juin.

Elle sera ainsi diffusée dans tous les services et présentée à chaque équipe médicale, pour être ensuite affichée dans les bureaux médicaux afin de garantir un accès simple à tous les prescripteurs (médecins et internes en médecine).

La mention des réévaluations dans les courriers de sortie, peu retrouvée actuellement, est un critère perfectible. Cette étude a permis une sensibilisation des prescripteurs sur ce point, qui constitue un axe de travail prioritaire afin de faciliter le lien ville-hôpital.

Un deuxième tour de cet audit n'est pas prévu à l'échelle de l'hôpital car trop chronophage en dehors d'un travail de thèse. Cependant, cette analyse pourra être répétée à un autre service pilote afin d'avoir une idée générale de la pertinence de prescription des IPP après ce travail. La méthodologie définie, de même que les objectifs principaux et secondaires ciblés, constituent un outil supplémentaire qu'il conviendra d'adapter aux études de pertinence de prescription d'autres classes thérapeutiques.

CONCLUSION

Le bon usage des médicaments constitue la base de tout traitement médicamenteux, et la dynamique de réévaluation des traitements en est un processus indispensable. Les IPP font partie de ces classes thérapeutiques dont la réévaluation est reléguée au second plan, de par leur apparente tolérance. Cette étude constitue un nouvel exemple prouvant la non-conformité globale des prescriptions d'IPP, que ce soit à domicile, en MCO ou dans les services de longs séjours. Le but de cet audit a été d'améliorer la conformité des prescriptions en incitant à la réévaluation des IPP, mais également de montrer l'intérêt de la collaboration pluridisciplinaire entre pharmacien et médecin, de par les actions pharmaceutiques, que sont la conciliation médicamenteuse et les avis pharmaceutiques, lors de la validation des prescriptions. Ceci a permis de sensibiliser les médecins à l'amélioration continue de la prise en charge thérapeutique en général, via les prescriptions d'IPP, pour lesquelles une fiche de bon usage spécifique a donc été affichée dans les salles de soins. Au-delà des prescriptions d'IPP, cette étude a permis de renforcer la dynamique de réévaluation par les médecins sur l'ensemble des thérapeutiques prescrites.

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARS : Agence Régionale de Santé
AVK : Anti-vitamine K
CEPS : Comité Economique des Produits de Santé
CH : Centre Hospitalier
COMEDIMS : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
CSP : Code de la Santé Publique
CYP450 : Cytochrome P 450
DCI : Dénomination Commune Internationale
DMS : Durée moyenne de séjour
EBO : Endobrachyœsophage
EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EMA : European Medicines Agency
EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles
HAS : Haute Autorité de Santé
HP : *Helicobacter pylori*
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
MCO : Médecine/Chirurgie/Obstétrique
MPR : Médecine Physique et Réadaptation
NACO : Nouveaux Anticoagulants Oraux
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds-Ratio
PEP : Pratiques Exigibles Prioritaires
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RGO : Reflux Gastro-Œsophagien
SFAR : Société Française d'Anesthésie et Réanimation
SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique
SISC : Soins Intensifs Soins Continus
SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
SSR : Soins de Suite et Réadaptation
SZE : Syndrome de Zollinger-Ellison
UCC : Unité Cognitivo-Comportementale
UD : Ulcère duodéal
UG : Ulcère gastrique
UGD : Ulcère gastroduodéal
USLD : Unité de Soins de Longue Durée

GRILLE DE RECUEIL AUDIT DES PRATIQUES : PRESCRIPTIONS D'IPP			N°
DATE		ETIQUETTE PATIENT	
SERVICE			
AUDITEUR			

PROVENANCE

Domicile
 Service :
 Urgences :
 Hôpital :
 Autre :

ATCD GASTRO

1. Ulcère
 2. RGO / épigastralgies
 3. Hernie hiatale
 4. Autre
 5. Aucun

Date d'entrée :

Commentaires

Transferts :

<u>IPP dans le service</u>	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	→ Molécule : → Pertinence	<input type="checkbox"/> OUI / <input type="checkbox"/> NON	→ Posologie :
<u>IPP à domicile</u>	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	→ Molécule : → Pertinence	<input type="checkbox"/> OUI / <input type="checkbox"/> NON	→ Posologie :

PRESCRIPTION DANS LE SERVICE

<u>Molécule</u>	<input type="checkbox"/> Inexium <input type="checkbox"/> Autre IPP :	<u>POSSIBILITE D'AVALER :</u>	<input type="checkbox"/> OUI / <input type="checkbox"/> NON
<u>Posologie</u>	<input type="checkbox"/> 20 mg <input type="checkbox"/> 40 mg	<input type="checkbox"/> Inconscient	
<u>Voie d'administration</u>	<input type="checkbox"/> Intraveineux <input type="checkbox"/> Per os	<input type="checkbox"/> Porteur de sonde gastrique	
		<input type="checkbox"/> A jeun impératif	
		<input type="checkbox"/> Autre	

INDICATION (INEXIUM)

1. Traitement de l'oesophagite érosive par reflux (20/40PO)
 2. Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une oesophagite par RGO (20)
 3. Traitement symptomatique du RGO (20)
 4. Eradication d'Helicobacter pylori pour cicatrisation de l'UGD et prévention de la récurrence (20)
 5. Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS (20)
 6. Prévention des UGD associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque (20/40IV)
 7. Syndrome de Zollinger-Ellison (40PO)
 8. Poursuite du traitement après prévention par voie IV de la récurrence hémorragique d'un UGD (40PO)
 9. Traitement anti-sécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible (40IV)
 10. Prévention récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodénal (40IV)

AUTRES MOLECULES (INDICATIONS SUPPLEMENTAIRES)

11. Traitement des ulcères duodénaux ou gastriques (tous dosages)
 12. Prévention des récurrences d'ulcères gastriques ou duodénaux

AUTRES INDICATIONS

13. Hors AMM :
 14. Indication non retrouvée

<u>EFFETS INDESIRABLES :</u>	<input type="checkbox"/> OUI / <input type="checkbox"/> NON	<u>Commentaires</u>
<input type="checkbox"/> 1. Hyponatrémie		
<input type="checkbox"/> 2. Tb hémat (anémie, thrombopénie, leucopénie)		
<input type="checkbox"/> 3. Troubles digestifs, sécheresse buccale		
<input type="checkbox"/> 4. Autres		

INSTAURATION DU TRAITEMENT

<input type="checkbox"/> Instauration en ville <input type="checkbox"/> Instauration hospitalière	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; border-bottom: 1px solid black;">PRESCRIPTEUR</th> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/> Médecin traitant</td> <td style="border: none;">→ Nom :</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;">→ Ville :</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"></td> <td style="border: none;">→ N° tel :</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/> Gastro-entérologue</td> <td style="border: none;"></td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/> Médecin hospitalier</td> <td style="border: none;">→ Service :</td> </tr> </table>	PRESCRIPTEUR		<input type="checkbox"/> Médecin traitant	→ Nom :		→ Ville :		→ N° tel :	<input type="checkbox"/> Gastro-entérologue		<input type="checkbox"/> Médecin hospitalier	→ Service :
PRESCRIPTEUR													
<input type="checkbox"/> Médecin traitant	→ Nom :												
	→ Ville :												
	→ N° tel :												
<input type="checkbox"/> Gastro-entérologue													
<input type="checkbox"/> Médecin hospitalier	→ Service :												

Durée de traitement : <input type="checkbox"/> Prévue : <input type="checkbox"/> Effective au jour J : <input type="checkbox"/> Date de début :

CONCILIATION MEDICAMENTEUSE

- Sources d'information :
- Dossier patient
 - Médecin hospitalier
 - Entretien avec le patient et/ou sa famille
 - Prescriptions (ville/hôpital)
 - Lettre d'une précédente hospitalisation
 - Lettre du médecin traitant et/ou gastro

Commentaires

Appel au médecin traitant	
<input type="checkbox"/> Oui / <input type="checkbox"/> Non concerné	
Divergence(s) :	<input type="checkbox"/> Changement molécule : <input type="checkbox"/> Changement de posologie : <input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Autre : <input type="checkbox"/> Aucune
Si oui :	<input type="checkbox"/> Intentionnelle(s) <input type="checkbox"/> Non intentionnelle(s)
Commentaires :	

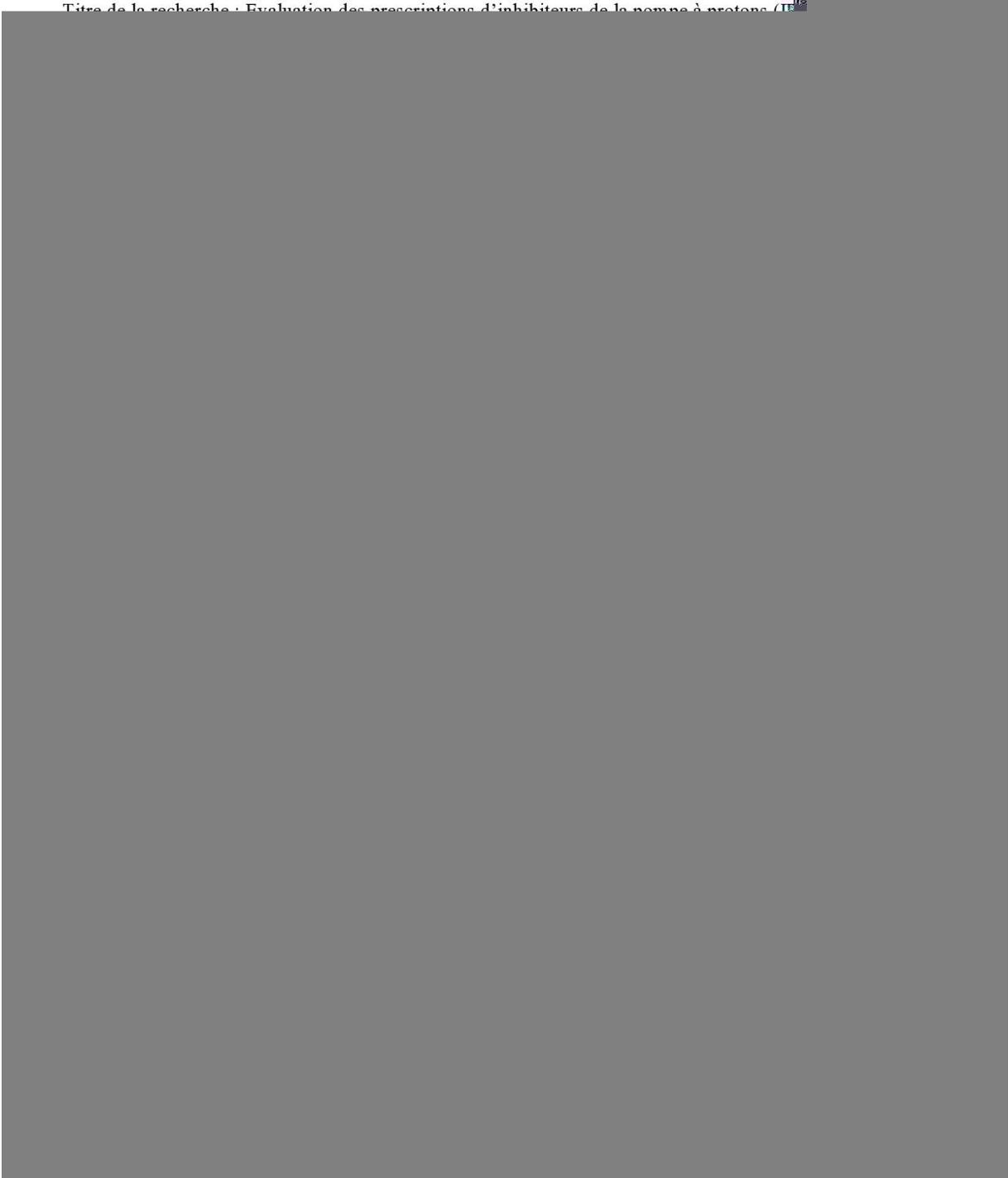
REEVALUATION DU TRAITEMENT

<input type="checkbox"/> Lors de l'hospitalisation	→ Modification : <input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Changement de posologie : <input type="checkbox"/> Changement de molécule : <input type="checkbox"/> Changement de durée de ttt : <input type="checkbox"/> Pas de modification
<input type="checkbox"/> Après avis pharmaceutique	→ Modification : <input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Changement de posologie : <input type="checkbox"/> Changement de molécule : <input type="checkbox"/> Changement de durée de ttt :



FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE NON OPPOSITION DU PATIENT

Titre de la recherche : Evolution des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons (IP)¹⁸





➤ Quelles sont les indications de l'AMM et les posologies ?

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ Traitement symptomatique du RGO ✓ Œsophagite par RGO ✓ Traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO ✓ Eradication de <i>Helicobacter pylori</i> ✓ Traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS ✓ Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risque (>65 ans; antécédent d'ulcère; association à AAP, anticoagulant ou corticoïde) ✓ Syndrome de Zollinger-Ellison ✓ Prévention de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastrique ou duodénal | <ul style="list-style-type: none"> ✓ 20 mg/j : 4 semaines puis à la demande
Possibilité d'augmenter à 40 mg/j si persistance des symptômes ✓ 40 mg/j pendant 4 à 8 semaines puis arrêt ✓ 20 mg/j : peut être maintenu au long cours si plusieurs récurrences ✓ 20 mg x2/j pendant 10 jours + antibiothérapie appropriée ✓ 20 mg/j pendant 4 à 8 semaines puis arrêt ✓ 20 mg/j uniquement pendant la durée du traitement AINS ✓ 40 mg x2/j à adapter en fonction des signes cliniques ✓ Après endoscopie : bolus de 80 mg suivi d'une perfusion continue de 8 mg/h pendant 48 à 72 heures, puis relai par voie orale à 40 mg/j |
|--|---|

➤ Quelles sont les indications hors AMM justifiées ?

- | | | |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ulcère gastrique → 40 mg/j pendant 4 à 8 semaines ✓ Ulcère duodénal → 40 mg/j pendant 4 semaines ✓ Prévention de l'ulcère de stress → <u>UNIQUEMENT</u> aux Soins Intensifs : Penser à arrêter l'IPP dès lors que le patient n'est plus aux SI |  | L'esoméprazole est le seul IPP à ne pas avoir ces indications dans l'AMM |
|---|---|---|

➤ Quelles sont les indications non justifiées ?

Prescriptions d'IPP non justifiées	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dyspepsie fonctionnelle ✓ Prévention des lésions dues aux AINS chez les patients non à risque ✓ En cas de manifestations extra-digestives isolées : symptômes ORL, toux, asthme, douleurs thoraciques d'origine non cardiaque ✓ Protection gastrique avec tout traitement autre qu'AINS (AAP, AVK, corticoïdes,...) 	
Situations à éviter dans le cadre d'un RGO	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pleine dose d'emblée en cas de symptômes typiques : débiter toujours à demi-dose ✓ Test diagnostique en cas de symptômes extra-digestifs (toux, asthme...) ✓ Sans endoscopie préalable (FOGD) dans les situations suivantes <table border="1" style="margin-left: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 2px;"> <ul style="list-style-type: none"> - Patient âgé de plus de 60 ans - Symptômes d'alarme (amaigrissement, dysphagie, anémie) - Résistance au traitement médical - Récidive rapide des symptômes - Endobrachyoesophage </td> </tr> </table> 	<ul style="list-style-type: none"> - Patient âgé de plus de 60 ans - Symptômes d'alarme (amaigrissement, dysphagie, anémie) - Résistance au traitement médical - Récidive rapide des symptômes - Endobrachyoesophage
<ul style="list-style-type: none"> - Patient âgé de plus de 60 ans - Symptômes d'alarme (amaigrissement, dysphagie, anémie) - Résistance au traitement médical - Récidive rapide des symptômes - Endobrachyoesophage 		
Renouvellement non justifié	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dès lors qu'il est systématique en cas de traitement d'entretien d'un RGO typique 	

➤ Réévaluation d'un IPP : quelles questions se poser ?

<p style="text-align: center; color: red;">Est-ce le traitement d'entrée ou une instauration hospitalière ?</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0; text-align: center;"> ? </div> <p style="text-align: center; color: red;">Quelle est l'indication et est-elle justifiée ?</p> <p style="text-align: center; color: red;">Le patient présente-t-il des signes cliniques ?</p> <p style="text-align: center; color: red;">Une FOGD est-elle nécessaire? Si oui a-t-elle été réalisée ?</p> <p style="text-align: center; color: red;">Une tentative d'arrêt du traitement ou de baisse de posologie est-elle possible ?</p>	<p style="text-align: center; color: red;">Le patient présente-t-il des effets indésirables?</p> <p style="text-align: center; color: green;"><u>EI les plus décrits :</u></p> <p style="font-size: 0.9em;">diarrhées, hyponatrémie, troubles hématologiques (anémie, thrombopénie), carences d'absorption (vitamines, fer, magnésium), infection à <i>Clostridium difficile</i> et autres bactéries digestives, pneumopathie, ostéoporose</p> <p style="text-align: center; color: red; font-weight: bold;">Si oui : déclaration de pharmacovigilance au 3874/8352</p>
--	--



Renseigner succinctement dans le **dossier** et le **courrier de sortie** les modifications et leur justification

BIBLIOGRAPHIE

1. L'estomac : anatomie fonctionnelle et motricité [Internet]. Disponible sur: <http://physiologie.envt.fr>
2. Paul Zeitoun, Francois Lacaine. Abord clinique en gastro-entérologie. Springer Science & Business Media; 2003.
3. Bado A, Sobhani I. Physiologie de la sécrétion gastrique. EMC - Gastro-Entérologie. janv 2011;6(4):1-14.
4. Physiologie de la sécrétion gastrique [Internet]. Disponible sur: <http://campus2.univ-lille2.fr/claroline>
5. Les médicaments des pathologies digestives : IPP [Internet]. Disponible sur: <http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco>
6. Francois Mion, Sabine Roman. Le reflux gastro-oesophagien en questions. Springer Science & Business Media; 2004.
7. Marc-André Bigard. Traitement médical, endoscopique et chirurgical des maladies du tube digestif. Elsevier Masson; 2004.
8. Hernie hiatale [Internet]. SNFGE. Disponible sur: <http://www.snfge.org/content/hernie-hiatale>
9. Michel Delvaux. Les douleurs abdominales en questions: Rôle physiopathologique de la sensibilité viscérale. Springer Science & Business Media; 2005.
10. Ulcère gastrique et duodéal. Gastrite. Abrégé d'hépatogastroentérologie [Internet]. 2ème éd. Elsevier Masson; 2012. Disponible sur: <http://www.snfge.org>
11. Ulcère de l'estomac et ulcère du duodénum [Internet]. SNFGE. Disponible sur: <http://www.snfge.org>
12. Endobrachyoesophage [Internet]. Hépatoweb. Disponible sur: <http://hepatoweb.com>
13. Musquer N, Coron E. Endobrachyoesophage (EBO): surveillance et indications thérapeutiques. FMC Gastro. 2013;Post'U:271-80.
14. Zeitoun P, Fléjou J-F. Conférence de consensus : complications évolutives du reflux gastro-oesophagien et endobrachyoesophage. Gastroenterol Clin Biol. 1999;(23):S50-SS60.
15. Dunki-Jacobs EM, Martin RCG. Endoscopic Therapy for Barrett's Esophagus: A Review of Its Emerging Role in Optimal Diagnosis and Endoluminal Therapy. Ann Surg Oncol. 13 déc 2011;19(5):1575-82.
16. Merrouche M, Bouarioua N, Vallot T, Aparicio T, René E. Utilisation clinique de l'exploration fonctionnelle de la sécrétion gastrique. EMC - Gastro-Entérologie. janv 2010;5(1):1-6.
17. Varannes SBD. Exploration fonctionnelle du RGO. Gastroentérologie Clin Biol. 2006;30(5):742-9.
18. Picon L, Bruley Des Varannes S. Recommandations pour la pratique de la pHmétrie oesophagienne chez l'adulte. Gastroentérologie Clin Biol. 2000;24(10):931-43.
19. Bruley Des Varannes S, Scarpignato C. Modalités et critères diagnostiques de la pH-métrie oesophagienne. Gastroentérologie Clin Biol. 1999;23(1):21-30.
20. Monteiro L, Mégraud F. Par quels moyens rechercher Helicobacter pylori avant et après éradication ? Gastroentérologie Clin Biol. 1999;23(10):3.
21. De Korwin J-D de. Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à H. pylori. Gastroentérologie Clin Biol. mars 2003;27(3):380-90.
22. Vallot T, Mathieu N. Action des inhibiteurs de la pompe à protons sur la sécrétion gastrique acide : mécanismes, effets des traitements au long cours. EMC Elsevier Masson SAS Paris Gastro-Entérologie. 2007;9(023):D - 10.
23. Guérin M-J. Quel est le moment optimal pour administrer les IPP? Pharmactuel. févr 2003;36(1):48-9.
24. Mignon M, Jaeck D. Syndrome de Zollinger-Ellison. EMC Hépatologie. 1995;8(1):1.
25. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence : Inexium 40 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr>
26. Haute Autorité de Santé. Avis de la commission de la transparence de l'HAS : Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation. [Internet]. 2009. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr>
27. AMELI. Prévention des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [Internet]. 2009. Disponible sur: <http://www.ameli.fr>
28. Roulet L, Vernaz N, Giostra E, Gasche Y, Desmeules J. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton : faut-il craindre de les prescrire au long cours ? Rev Médecine Interne. août 2012;33(8):439-45.
29. Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. Best Pract Res Clin Gastroenterol. juin 2013;27(3):443-54.
30. Raghunath AS, O'morain C, Mcloughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 1 août 2005;22:55-63.
31. Morin N, Parent M, Gélinas V, Gauvin G, Couture I. Un inhibiteur de la pompe à protons pour tous. Pharmactuel. 2010;43(4):237-49.

32. Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Clin Pharmacol.* oct 2000;50(4):366-72.
33. Liang J-F, Chen Y-T, Fuh J-L, Li S-Y, Chen T-J, Tang C-H, et al. Proton pump inhibitor-related headaches: A nationwide population-based case-crossover study in Taiwan. *Cephalalgia Int J Headache.* mars 2015;35(3):203-10.
34. Kepil Özdemir S, Yılmaz İ, Aydın Ö, Büyüköztürk S, Gelincik A, Demirtürk M, et al. Immediate-type hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: usefulness of skin tests in the diagnosis and assessment of cross-reactivity. *Allergy.* 1 août 2013;68(8):1008-14.
35. Revuz J. Fatal toxic epidermal necrolysis due to lansoprazole. *Clin Exp Dermatol.* 1 janv 2006;31(1):148-9.
36. Casacci M, Lebas D, Decamps F, Fourrier F, Delaporte E. Toxic epidermal necrolysis due to omeprazole. *Eur J Dermatol.* 1 nov 2006;16(6):699-700.
37. Thakor AS, Burke A, Handfield-Jones S, Sinha A, Palmer M, Burns A. Toxic epidermal necrolysis and neutropaenia: Complications of omeprazole. *Australas J Dermatol.* 1 août 2009;50(3):207-10.
38. Chularojanamontri L, Jiamton S, Manapajon A, Suvanasthi S, Kulthanan K, Dhana N, et al. Cutaneous reactions to proton pump inhibitors: a case-control study. *J Drugs Dermatol JDD.* oct 2012;11(10):e43-7.
39. Hammami S, Affes H, Ksouda K, Feki M, Sahnoun Z, Zeghal KM. [Study of cross reactivity between proton pump inhibitors]. *Thérapie.* déc 2013;68(6):361-8.
40. Lobera T, Navarro B, Del Pozo MD, González I, Blasco A, Escudero R, et al. Nine cases of omeprazole allergy: cross-reactivity between proton pump inhibitors. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19(1):57-60.
41. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut.* nov 1996;39(5):649-53.
42. 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.
43. Fossmark R, Johnsen G, Johanessen E, Waldum HL. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 janv 2005;21(2):149-54.
44. 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.* 5 déc 2014;
45. 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.
46. Moberg LME, Nilsson PM, Samsioe G, Borgfeldt C. Use of proton pump inhibitors (PPI) and history of earlier fracture are independent risk factors for fracture in postmenopausal women. *The WHILA study. Maturitas.* août 2014;78(4):310-5.
47. Gerson LB. The Final Word on Proton Pump Inhibitors and Osteoporosis? *Gastroenterology.* mars 2013;144(3):650-2.
48. Peyro Saint Paul L, 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.* 2014;69(2):157-62.
49. Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors--a review. *Neth J Med.* mai 2009;67(5):169-72.
50. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1 août 2008;69(2):338-41.
51. Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *QJM.* 1 juin 2010;103(6):387-95.
52. Hess MW, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, Drenth JPH. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 sept 2012;36(5):405-13.
53. Sharma VR, Brannon MA, Carloss EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med J.* sept 2004;97(9):887-9.
54. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut.* sept 2007;56(9):1291-5.
55. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, Lebelt AS, Norkus EP. Do Acid-Lowering Agents Affect Vitamin B12 Status in Older Adults? *J Am Med Dir Assoc.* mars 2008;9(3):162-7.

56. Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Effects of proton pump inhibitors on vitamin B12. *Maturitas*. sept 2014;79(1):1-2.
57. 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.
58. Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, Eslick GD. The Association Between Vitamin B12 Deficiency and Long-Term Use of Acid Lowering Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intern Med J*. 1 janv 2015;n/a - n/a.
59. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med*. 10 mai 2010;170(9):784-90.
60. Barletta JF, El-Ibiary SY, Davis LE, Nguyen B, Raney CR. Proton Pump Inhibitors and the Risk for Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infection. *Mayo Clin Proc*. oct 2013;88(10):1085-90.
61. Barletta JF, Sclar DA. Proton pump inhibitors increase the risk for hospital-acquired *Clostridium difficile* infection in critically ill patients. *Crit Care*. 24 déc 2014;18(6):714.
62. Buendgens L, Bruensing J, Matthes M, Dückers H, Luedde T, Trautwein C, et al. Administration of proton pump inhibitors in critically ill medical patients is associated with increased risk of developing *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Crit Care*. août 2014;29(4):696.e11-696.e15.
63. Hegarty JP, Sangster W, Harris III LR, Stewart DB. Proton pump inhibitors induce changes in colonocyte gene expression that may affect *Clostridium difficile* infection. *Surgery*. oct 2014;156(4):972-8.
64. 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.
65. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Use of Acid-Suppressing Drugs and the Risk of Bacterial Gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. déc 2007;5(12):1418-23.
66. Bavishi C, DuPont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 déc 2011;34(11-12):1269-81.
67. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 14 mai 2007;167(9):950-5.
68. Jena AB, Sun E, Goldman DP. Confounding in the Association of Proton Pump Inhibitor Use With Risk of Community-Acquired Pneumonia. *J Gen Intern Med*. févr 2013;28(2):223-30.
69. Dublin S, Walker RL, Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Jackson LA. Use of proton pump inhibitors and H2 blockers and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. août 2010;19(8):792-802.
70. 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*. 22 févr 2011;183(3):310-9.
71. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 août 2007;26(4):545-53.
72. Odou P, Martin P, Membré S, Gressier B, Tamiji L, Dine T, et al. Omeprazole-induced leukopenia. A case report. *J Clin Pharm Ther*. 1 oct 1999;24(5):317-21.
73. Gouraud A, Vochelle V, Descotes J, Vial T. Proton pump inhibitor-induced neutropenia: possible cross-reactivity between omeprazole and pantoprazole. *Clin Drug Investig*. 2010;30(8):559-63.
74. Bisch M, Weitten T, Dietsch P, Alt M, André E. Thrombopénies aux inhibiteurs de la pompe à protons. *Médecine Thérapeutique*. 1 oct 2009;15(4):322-8.
75. Dotan E, Katz R, Bratcher J, Wasserman C, Liebman M, Panagopoulos G, et al. The prevalence of pantoprazole associated thrombocytopenia in a community hospital. *Expert Opin Pharmacother*. 23 août 2007;8(13):2025-8.
76. Yang Y, Hennessy S, Propert K, Hwang W, Sedarat A, Lewis JD. Chronic Proton Pump Inhibitor Therapy and the Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. sept 2007;133(3):748-54.
77. 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.
78. Klein CE, Chiu Y-L, Cai Y, Beck K, King KR, Causemaker SJ, et al. Effects of Acid-Reducing Agents on the Pharmacokinetics of Lopinavir/Ritonavir and Ritonavir-Boosted Atazanavir. *J Clin Pharmacol*. 1 mai 2008;48(5):553-62.
79. Tappouni HL, Rublein JC, Donovan BJ, Hollowell SB, Tien H-C, Min SS, et al. Effect of omeprazole on the plasma concentrations of indinavir when administered alone and in combination with ritonavir. *Am J Health Syst Pharm*. 3 janv 2008;65(5):422-8.

80. Fang AF, Damle BD, LaBadie RR, Crownover PH, Hewlett D, Glue PW. Significant decrease in nelfinavir systemic exposure after omeprazole coadministration in healthy subjects. *Pharmacotherapy*. janv 2008;28(1):42-50.
81. 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.
82. Kofler S, Deutsch M-A, Bigdeli AK, Shvets N, Vogeser M, Mueller TH, et al. Proton Pump Inhibitor Co-medication Reduces Mycophenolate Acid Drug Exposure in Heart Transplant Recipients. *J Heart Lung Transplant*. juin 2009;28(6):605-11.
83. Winston A, Back D, Fletcher C, Robinson L, Unsworth J, Tolowinska I, et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of saquinavir-500 mg formulation with ritonavir in healthy male and female volunteers. *AIDS Lond Engl*. 26 juin 2006;20(10):1401-6.
84. Li X-Q, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of Inhibitory Effects of the Proton Pump-Inhibiting Drugs Omeprazole, Esomeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, and Rabeprazole on Human Cytochrome P450 Activities. *Drug Metab Dispos*. 8 janv 2004;32(8):821-7.
85. Oosterhuis B, Jonkman JH, Andersson T, Zuiderwijk PB, Jedema JN. 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.
86. Szymezak J, Gaussem P. Inhibiteurs de la pompe à protons et clopidogrel (Plavix®) : une liaison dangereuse ? *Rev Médecine Interne*. févr 2013;34(2):99-104.
87. Benkrittly A, Herrmann M-A. Lettre d'information du laboratoire Sanofi-Aventis au sujet de la prise concomitante de Plavix et d'inhibiteurs de la pompe à protons. 2009.
88. Brunner-Ziegler S, Jilma B, Magirr D, Sunder-Plassmann R, Giurgea G-A, Hammer A, et al. Influence of proton pump inhibitors and VKORC1 mutations on CYP2C9-mediated dose requirements of vitamin K antagonist therapy: a pilot study. *Br J Haematol*. 1 nov 2014;167(4):547-53.
89. Santucci R, Levêque D, Lescoute A, Kemmel V, Herbrecht R. Delayed Elimination of Methotrexate Associated with Co-Administration of Proton Pump Inhibitors. *Anticancer Res*. 9 janv 2010;30(9):3807-10.
90. Santucci R, Levêque D, Kemmel V, Lutz P, Gérout A-C, N'guyen A, et al. Severe Intoxication with Methotrexate Possibly Associated with Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors. *Anticancer Res*. 3 janv 2010;30(3):963-5.
91. Suzuki K, Doki K, Homma M, Tamaki H, Hori S, Ohtani H, et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol*. janv 2009;67(1):44-9.
92. Rapport à la Commission des comptes de la sécurité sociale : les prescriptions d'IPP. 2009 oct.
93. Bégaud B, Costagliola D. Rapport de septembre 2013 sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament en France [Internet]. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé; 2013 sept. Disponible sur: www.sante.gouv.fr
94. Comité économique des produits de santé : rapport d'activité 2011. 2012 juill.
95. Assurance Maladie. Consommation et dépenses de médicaments: comparaison des pratiques françaises et européennes. 2007.
96. European Medicines Agency. European Medicines Agency releases good pharmacovigilance practice modules for public consultation. 2012.
97. ANSM. Organisation de la pharmacovigilance nationale [Internet]. Disponible sur: ansm.sante.fr
98. Jacob D, Marrón B, Ehrlich J, Rutherford PA. Pharmacovigilance as a tool for safety and monitoring: a review of general issues and the specific challenges with end-stage renal failure patients. *Drug Healthc Patient Saf*. 2013;5:105.
99. Roulet L, Vernaz N, Giostra E, Gasche Y, Desmeules J. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton : faut-il craindre de les prescrire au long cours ? *Rev Médecine Interne*. août 2012;33(8):439-45.
100. Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *J Crit Care*. mars 2005;20(1):35-45.
101. Léon A, Lepousé C, Thieffin G. Protection gastrique en réanimation. *Conférences Actual SFAR Paris*. 1998;1998 Elsevier:349-68.
102. Pfaender S, Perrier A, Nendaz M. [Primary prevention of gastroduodenal ulcer: what is the evidence?]. *Rev Médicale Suisse*. 18 oct 2006;2(83):2337-8, 2340, 2342-3.
103. Barkun AN, Adam V, Martel M, Bardou M. Cost-effectiveness analysis: stress ulcer bleeding prophylaxis with proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. févr 2013;16(1):14-22.

104. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Møller MH. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: is it indicated? A topical systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1 août 2013;57(7):835-47.
105. Assurance Maladie. 4 points-clés sur les IPP [Internet]. 2010. Disponible sur: www.ameli.fr
106. Assurance Maladie. Prise en charge du RGO sans oesophagite chez l'adulte [Internet]. 2011. Disponible sur: www.ameli.fr
107. Matuchansky C. Pharmacologie clinique comparée des inhibiteurs de la pompe à protons : 40 mg/j est-elle la dose standard optimale du traitement d'attaque des maladies liées à l'acide ? *Hépto-Gastro Oncol Dig*. 1 mars 2004;11(2):129-35.
108. HAS. Manuel de certification des établissements de santé V2010 [Internet]. 2014. Disponible sur: www.has-sante.fr
109. Code de la santé publique - Article R4235-48. Code de la santé publique.
110. Dufay E. La conciliation des traitements médicamenteux : sécuriser le parcours de soins du patient. 2014; CH Lunéville.
111. Liu VC, Garwood CL. Medication reconciliation to facilitate transitions of care after hospitalization. *Am J Health Syst Pharm*. 5 janv 2015;72(9):690-3.
112. Jarfaut A, Clauzel-Montserrat M, Vigouroux D, Kehrli P, Gaudias J, Kempf J-F, et al. Retour d'expérience sur l'évaluation des activités de pharmacie clinique développées en chirurgie. *Ann Pharm Fr*. mars 2015;73(2):123-32.
113. Ramjaun A, Sudarshan M, Patakfalvi L, Tamblyn R, Meguerditchian AN. Educating medical trainees on medication reconciliation: a systematic review. *BMC Med Educ*. 7 mars 2015;15(1):33.
114. Loi n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales.
115. Groupe d'experts, Osman D, Djibré M, Da Silva D, Goulenok C. Prise en charge par le réanimateur des hémorragies digestives de l'adulte et de l'enfant. *Réanimation*. juill 2012;21(4):477-92.
116. HAS. Avis de la commission de la transparence : Inexium [Internet]. 2012. Disponible sur: www.has-sante.fr
117. AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique : Les anti-sécrétoires gastriques chez l'adulte. 2007.
118. R Foundation for Statistical Computing. R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. [Internet]. Vienna, Austria; Disponible sur: <http://www.R-project.org/>
119. Annexe 1 du PLFSS 2015 - Indicateur n°12 [Internet]. 2015. Disponible sur: www.securite-sociale.fr
120. Kausch C, Sean PT, Boelle P-Y, Paye F, Beaussier M, Parc R, et al. Impact économique et intégration d'un pharmacien clinicien dans un service de chirurgie digestive. *J Pharm Clin*. 1 avr 2005;24(2):90-7.
121. Hubert G, Galinski M, Ruscev M, Lapostolle F, Adnet F. Information médicale : de l'hôpital à la ville. Que perçoit le médecin traitant ? *Presse Médicale*. oct 2009;38(10):1404-9.
122. HAS. Référentiel des informations relatives au séjour et nécessaires à la continuité et à la sécurité, à la sortie d'hospitalisation [Internet]. 2014. Disponible sur: www.has-sante.fr

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2014/2015

Nom : WIART
Prénom : Marie

Titre du mémoire : PRESCRIPTION EN MILIEU HOSPITALIER DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS : A TORT OU A RAISON ?

Mots-clés : Bon usage des IPP, réévaluation des prescriptions, conciliation pharmaceutique ciblée, iatrogénie et pharmacie clinique

Résumé :

Depuis plusieurs années, la prise de conscience sur la sur-prescription des IPP a été amorcée, via la publication de nombreux articles remettant en cause leur bonne tolérance. Leur implication dans divers effets indésirables tels que l'hyponatrémie, l'ostéoporose, les infections à *Clostridium difficile* ou les pneumopathies, pour ne citer qu'eux, a été prouvée.

Au sein du CH de Seclin, la surconsommation s'est accompagnée d'une recrudescence des déclarations de pharmacovigilance. Il a donc été décidé, en lien avec la COMEDIMS, de mettre en place une EPP au SSR puis d'élargir par un audit clinique sous la forme d'une étude de prévalence prospective sur l'ensemble de l'hôpital, en réalisant une conciliation médicamenteuse ciblée. L'objectif principal a été d'évaluer la pertinence des prescriptions d'IPP, pour ensuite chiffrer l'impact des interventions pharmaceutiques sur celle-ci.

Les résultats ont montré une proportion élevée d'indications non justifiées en SSR, de 34 et 31% lors des 2 tours d'audit de l'EPP. Dans l'étude sur l'ensemble de l'hôpital, la pertinence globale des prescriptions est passée de 44 à 74% en MCO ($p=0,004411$) et de 13 à 63% en longs séjours ($p=3,15e^{-7}$) suite à l'émission d'avis pharmaceutiques acceptés à hauteur de 95% en MCO et 87% en longs séjours. Le taux d'arrêt des IPP avec indication non justifiée est, lui, passé de 24 à 72% en MCO ($p=0,0001024$), et de 40 à 69% en longs séjours ($p=0,001348$).

Un défaut de conformité des prescriptions est mis en évidence, à l'hôpital comme à domicile. L'amélioration de la pertinence des prescriptions consécutive aux actions pharmaceutiques (conciliation médicamenteuse et interventions pharmaceutiques), témoigne de la volonté de rassemblement des acteurs hospitaliers autour de l'optimisation de la prise en charge du patient.

Membres du jury :

Président :

Professeur Pascal ODOU, PU-PH, Faculté de Pharmacie, CHRU Lille

Directeur de thèse :

Docteur Justine LEMTIRI-FLOREK, Pharmacien assistant, Centre Hospitalier de Seclin

Assesseur(s) :

Professeur Jean-Marc CHILLON, PU-PH attaché, Faculté de Pharmacie, CHU Amiens

Docteur Blandine LUYSSAERT, Pharmacien PH, Centre Hospitalier de Seclin