



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 27 mars 2014

par

M. GUILLET Frédéric

Né le 26 décembre 1985

à Bron (69)

**BON USAGE DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS : EVALUATION DES
PRESCRIPTIONS EN SERVICES DE REEDUCATION NEUROLOGIQUE.**

JURY

M. TOD Michel, Professeur des Universités - Praticien hospitalier

Mme JANOLY-DUMENIL Audrey, Praticien hospitalier

Mme CIANCIA Sophie, Praticien hospitalier

Mme CARRE Emmanuelle, Praticien hospitalier

Mme BRIANÇON Stéphanie, Professeur des Universités

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil Scientifique M. Germain GILLET
- Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

Décembre 2013

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

Directrice : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA

**Directeurs Adjointes : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON, Monsieur P. NEBOIS
Madame S. SENTIS, Monsieur M. TOD**

Directrice Administrative : Madame P. GABRIELE

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE
ET PHARMACIE GALENIQUE**

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr – HDR)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)
Madame Christelle MACHON (AHU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

• **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

• **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

• **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur François COMET (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU - PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)
Madame Léa PAYEN (MCU -HDR)
- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Bernard RENAUD (Pr)
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)
Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr - HDR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Monsieur Benoit DUMONT (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**
Monsieur Philippe LAWTON (Pr - HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**
Madame Emilie BLOND
Madame Christelle MOUCHOUX
Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**
Monsieur Eyad AL MOUAZEN 85^{ème} section
Monsieur Boyan GRIGOROV 87^{ème} section
Madame Mylène HONORAT 85^{ème} section
Monsieur Abdalah LAOUINI 85^{ème} section
Madame Marine CROZE 86^{ème} section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

Remerciements

Aux membres du jury

Je tiens à remercier,

Monsieur M. TOD, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury.

Madame A. JANOLY-DUMENIL, pour le stage 5 AHU formateur que j'ai effectué à l'hôpital Henry Gabrielle; pour sa disponibilité et le temps qu'elle m'a consacré; pour avoir dirigé ce projet; pour m'avoir guidé et conseillé tout au long de la rédaction de cette thèse.

Madame E. CARRE pour m'avoir fait l'honneur de faire partie du jury.

Madame S. CIANCIA pour avoir accepté de juger cette thèse, et pour m'avoir accueilli au sein du service E3 de soins de suite et réadaptation neurologique et orthopédique à l'hôpital Henry Gabrielle.

Madame S. BRIANÇON pour avoir accepté de faire partie du jury et pour m'avoir permis en tant que responsable de la filière pharmacien-ingénieur, de suivre ce double cursus.

Au personnel de l'hôpital Henry Gabrielle

Je tiens à remercier,

L'équipe de la pharmacie de l'hôpital Henry Gabrielle : Magali, Isabelle, Florence et Claudine pour leur sympathie et bienveillance chaleureuse.

L'interne en pharmacie, C. BOURNE, et les pharmaciens adjoints C.BARRETO et S.JOLY, pour leur grande disponibilité et leur aide précieuse.

A mes proches

Je tiens à remercier,

Mes parents, Serge et Dominique, pour leur écoute, leur soutien constant durant ces années d'études et tout ce qu'ils m'ont transmis.

Mon frère Olivier et son amie Anastassia, pour leur aide et leurs conseils avisés.

Mes amis de longue date, Meriem, Romain, Florent, Kevin, Guillaume, ... pour ces soirées partagées.

Mes amis brésiliens, Daniele Cristina, Sergio Vinicius, et Igor pour ces voyages inoubliables.

Mes amis de la faculté de Pharmacie, en particulier Pascal et Stéphanie.

Table des matières

1	Introduction	13
2	Revue bibliographique.....	15
2.1	La maladie ulcéreuse	15
2.1.1	Introduction	15
2.1.2	Physiopathologie	15
2.1.3	Etiologies	18
2.1.4	Sémiologie	19
2.1.5	Diagnostic	19
2.2	Le reflux gastro-œsophagien	20
2.2.1	Introduction	20
2.2.2	Etiologie	20
2.2.3	Sémiologie	21
2.2.4	Diagnostic	22
2.3	Hémorragie digestive haute d'origine ulcéreuse.....	22
2.3.1	Introduction	22
2.3.2	Clinique	22
2.3.3	Etiologie	22
2.4	Dyspepsie.....	23
2.5	Inhibiteurs de la Pompe à Protons	24
2.5.1	Présentation générale.....	24
2.5.2	Pharmacocinétique.....	28
2.5.3	Indications et Posologies	30
2.5.4	Non indication des IPP et mésusages	44
2.5.5	Effets Indésirables	45
2.5.6	Interactions médicamenteuses	47
2.5.7	Adaptation posologique.....	49
2.6	Arrêt de traitement	50
2.7	IPP et coûts	50
3	Recommandations pour l'évaluation des pratiques professionnels (EPP)	52
3.1	Définition et intérêt	52
3.2	Logique d'une démarche EPP.....	52
3.3	Les différentes étapes	53
3.3.1	Choix du thème.....	53
3.3.2	Définition des objectifs.....	54
3.3.3	Choix de la méthode	54
3.3.4	Choix des critères et référentiel	54
3.3.5	Constitution du groupe de travail	55
3.3.6	Choix des critères d'évaluation	55
3.4	Valorisation des résultats et actions d'amélioration	55
3.4.1	Recueil de données	55
3.4.2	Analyse des données.....	55
3.4.3	Identification des causes des écarts ou des dysfonctionnements.....	55
3.4.4	Actions d'amélioration	56
4	Evaluations des pratiques professionnelles sur les IPP	57
5	Evaluation de la pertinence des prescriptions d'IPP en services de soins de suite et de rééducation neurologique (Hôpital Henry Gabrielle)	65
5.1	Présentation de l'hôpital Henry Gabrielle	65
5.1.1	Introduction	65
5.1.2	Prise en charge des patients.....	65

5.1.3	Place de la pharmacie clinique	66
5.2	Choix du thème	66
5.3	Objectifs	67
6	Matériel et méthode	67
6.1	Matériels	67
6.1.1	Les ressources bibliographiques	67
6.1.2	Les dossiers patients	68
6.1.3	Les logiciels	68
6.2	Méthode : L'audit clinique ciblé.....	69
6.2.1	Constitution d'un groupe de travail	69
6.2.2	Choix de la méthode	69
6.2.3	Type d'étude	69
6.2.4	Choix du référentiel	70
6.2.5	Critère d'inclusion	70
6.2.6	Critère d'exclusion	70
6.2.7	Tirage au sort des dossiers.....	70
6.2.8	Les critères d'évaluation.....	70
6.2.9	Recueil des données.....	72
6.2.10	Réalisation pratique de l'audit.....	77
6.2.11	Analyse des données.....	77
6.2.12	Gestion de projet : étapes de mise en œuvre de l'audit clinique	80
7	Résultats et interprétations	82
7.1	Présentation de la cohorte de patients de l'étude	82
7.2	Age et durée d'hospitalisation des patients avec et sans IPP.....	84
7.3	Comédications et facteurs de risques	85
7.4	Indications des traitements IPP.....	86
7.5	Passage en service de réanimation soins intensifs	89
7.6	Posologie et durée des traitements IPP	90
7.7	Lieux d'instauration des traitements IPP	91
7.8	Changement de traitement	92
7.9	Interventions Pharmaceutiques (IP).....	94
7.10	Prise en compte des Interventions Pharmaceutiques.....	95
7.11	Continuité des traitements IPP à la sortie.....	98
8	Discussion.....	99
8.1	Cohorte de patients	99
8.2	Prévalence des IPP	99
8.3	Indications et conformité des traitements IPP	100
8.4	Sources d'erreurs	100
8.5	Opinions pharmaceutiques.....	102
8.6	Sortie des patients	103
9	Conclusion et perspectives	104
Annexes	105
Annexe 1	: Classification de Forrest	106
Annexe 2	: Tableau des Interactions Médicamenteuses.....	107
Annexe 3	: Référentiel de l'étude	110
Annexe 4	: Guide d'utilisation du questionnaire.....	112
Bibliographie	117
Conclusions	124

Figures

Figure 1 : Contrôles chimiques, nerveux et hormonaux de la sécrétion acide (H ⁺) des cellules pariétales gastriques (6).....	16
Figure 2 : Mécanisme d'action de l'oméprazole sur la pompe à protons (6).....	25
Figure 3 : Structure chimique simplifiée des IPP et du pharmacophore (18).....	26
Figure 4 : Arbre de décision concernant le traitement du reflux gastro-œsophagien chez l'adulte.....	32
Figure 5 : Algorithme de la prise en charge de l'éradication de l'infection à H.P (27). ...	35
Figure 6 : Arbre de décision concernant le traitement de l'Ulcère Duodéal.....	37
Figure 7 : Arbre de décision concernant le traitement de l'Ulcère gastrique.....	38
Figure 8 : Arbres de décision concernant le traitement de l'ulcère sous traitement gastrotoxique et le traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuses....	41
Figure 9 : Roue de Deming (98).....	53
Figure 10 : Questionnaire de recueil des données.....	72
Figure 11 : Feuille de calcul Excel® pour l'analyse des associations médicamenteuse. ..	78
Figure 12 : Algorithme d'analyse des données collectées dans les questionnaires d'audit.....	79
Figure 13 : Répartition des patients de l'étude (n = 100) en fonction de leur âge.....	82
Figure 14 : Etablissements de santé et services cliniques de provenance des patients.....	83
Figure 15 : Durées de séjour sur l'hôpital H Gabrielle.....	83
Figure 16 : Répartition des patients avec ou sans IPP, en fonction de leur âge.....	84
Figure 17 : Durées de séjour des patients avec ou sans IPP sur l'hôpital H Gabrielle. ...	84
Figure 18 : Etablissements de santé et services cliniques de provenance des patients avec ou sans traitement IPP.....	85
Figure 19 : Indications des traitements IPP d'après l'analyse des dossiers patients.....	86
Figure 20 : Conformité des traitements IPP, suivant les recommandations HAS et de la littérature.....	87
Figure 21 : Indications des traitements IPP conformes et non conformes aux recommandations de la HAS et de la littérature.....	88
Figure 22 : Sources d'erreur à l'origine des 45 traitements IPP non conformes.....	89
Figure 23 : Durée des traitements par IPP, répartition en classes de durées de traitements (en semaines).....	91
Figure 24 : Lieux d'instauration du traitement par IPP.....	91
Figure 25 : Conformité des traitements par IPP selon le lieu d'initialisations du traitement.....	92
Figure 26 : IPP : Modification, arrêt, switch vers un autre médicament antiacide durant l'hospitalisation.....	93
Figure 27 : Types de modifications apportées aux traitements par IPP au cours de l'hospitalisation en services de rééducation neurologique.....	93
Figure 28 : Type d'interventions pharmaceutiques (IP) signalées aux médecins au cours de l'analyse des prescriptions.....	94
Figure 29 : Délais entre l'instauration du traitement IPP et l'intervention pharmaceutique.....	95
Figure 30 : Prise en compte des interventions pharmaceutiques.....	96
Figure 31 : Type de modifications des prescriptions, suite à l'intervention pharmaceutique.....	97
Figure 32 : Poursuite du traitement par IPP à la sortie de l'hôpital Henry Gabrielle (ordonnance de sortie).....	98
Figure 33 : Destination des patients à leur sortie de l'hôpital Henry Gabrielle.....	98

Tableaux

Tableau 1 : Classification de Savary et Miller (9).....	21
Tableau 2 : Liste des IPP commercialisés en France (19).....	27
Tableau 3 : Métabolisme des IPP (20).....	28
Tableau 4 : Résumé des propriétés pharmacocinétiques des IPP (21).	29
Tableau 5 : Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations (22).	30
Tableau 6 : Trithérapie d'éradication d'HP d'après l'ANSM (9).	33
Tableau 7 : Indications de prescription des IPP (23).....	42
Tableau 8 : Tableau de résumé des évaluations de pratiques professionnelles sur les IPP retrouvées dans la littérature.....	58
Tableau 9 : Liste des critères d'évaluation de l'audit clinique.....	71
Tableau 10 : Etapes de mise en œuvre de l'audit clinique	80
Tableau 11 : Classification des ulcères hémorragiques de Forrest et traitement d'hémostase endoscopique (TE) (111).	106
Tableau 12 : Tableau des Interactions Médicamenteuses.	107

Abréviations

AD	association déconseillée	HG	Henry Gabrielle
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien	HP	<i>Helicobacter pylori</i>
AMM	autorisation de mise sur le marché	INR	international normalized ratio
ANSM	agence nationale de sécurité du médicament	IP	intervention pharmaceutique
APEC	à prendre en compte	IPP	inhibiteurs de la pompe à proton
ASHP	American society of health system Pharmacists	LP	libération prolongée
ATB	antibiotiques	OBMT	Quadrithérapie : oméprazole, bismuth, métronidazole et tétracycline.
AVC	accident vasculaire cérébral	ORL	oto-rhino-laryngologie
AVP	Accident de la voie publique	PBS	pharmaceutical benefits scheme
CCSS	commission des comptes de la sécurité sociale	PCR	réaction en chaîne par polymérase
CD	<i>Clostridium difficile</i>	PDCA	plan, do, check and act
CH	centre hospitalier	PE	précaution d'emploi
CHU	centre hospitalo-universitaire	PG	prostaglandines
CI	contre-indication	PTT	temps de thrombine ou de céphaline activée
CYP	cytochromes p	RCP	résumé des caractéristiques du produit
DCI	dénomination commune internationale	RGO	reflux gastro-œsophagien
DDD	defined daily dose	SFPC	société française de pharmacie clinique
ECG	électrocardiogramme	SRPR	service de rééducation post réanimation
EI	effet indésirable	SSR	soins de suite et de réadaptation
EPP	évaluation des pratiques professionnelles	SUP	prophylaxie de l'ulcère de stress
FDA	food and drug administration	TE	traitement endoscopique
FR	facteur de risque	UD	ulcère duodéal
GHS	groupe hospitalier sud	UG	ulcère gastrique
HAS	haute autorité de santé	UGD	ulcère gastroduodéal
HBPM	héparine de bas poids moléculaire	UGIH	hémorragie gastro-intestinale supérieure
HCL	hospices civils de Lyon	VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

1 Introduction

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont utilisés pour le traitement de divers troubles liés à une hyperacidité gastrique. Ils sont en outre devenus les médicaments les plus prescrits dans la prise en charge de l'ulcère, de l'œsophagite, des troubles peptiques gastroduodénaux, ainsi que la prévention et le traitement de l'ulcère de stress et des saignements digestifs. Leur efficacité s'est traduite par une forte exposition des patients à ces médicaments, aussi bien en ville qu'à l'hôpital.

Cette forte exposition alerte car elle s'inscrit dans un mésusage important engendrant ainsi une augmentation inutile des dépenses de santé. De plus cette classe médicamenteuse est sujette à de nombreuses interactions médicamenteuses et des effets indésirables émergents sont de plus en plus documentés dans la littérature scientifique lors d'une utilisation au long cours.

Des recommandations de bonnes pratiques ont été établies par des groupes d'experts pour améliorer la qualité des prescriptions d'IPP. Ces recommandations (nationales et internationales) définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances.

L'hôpital Henry Gabrielle (HG) est un établissement de soins de suite et de réadaptation (SSR) spécialisé en rééducation neurologique. Il prend en charge des patients médullo-lésés (accidentés de la route, du sport...) ou cérébro-lésés (traumatisés crâniens, AVC...). Les patients sont polypathologiques et présentent un traitement médicamenteux complexe. Les traitements par IPP y sont fréquents. Etant donné la prévalence des traitements par IPP sur l'établissement, il a été décidé en 2011 de conduire un audit clinique ciblé, et de l'inscrire dans une démarche plus globale d'évaluation des pratiques professionnelles ; l'objectif étant d'évaluer la conformité des prescriptions IPP au regard des recommandations et, selon les résultats, de proposer des actions pour améliorer les pratiques.

La première partie du travail est bibliographique. Elle est d'abord consacrée à une présentation de la maladie ulcéreuse à travers ses différentes manifestations cliniques. La classe médicamenteuse des IPP y est décrite et les recommandations nationales et internationales de bon usage des IPP y sont synthétisées. Ensuite, les différents éléments constitutifs de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) sont abordés. Enfin la synthèse des principales études publiées sur l'évaluation de la qualité des prescriptions d'IPP est présentée.

La deuxième partie, expérimentale, porte sur la démarche EPP engagée à l'hôpital Henry Gabrielle. La méthodologie et les principaux résultats de l'audit y sont présentés. Nous terminons par les propositions d'actions d'amélioration.

2 Revue bibliographique

2.1 La maladie ulcéreuse

2.1.1 Introduction

L'ulcère peptique désigne un ensemble d'affections ulcéreuses de la partie supérieure du tube digestif, touchant essentiellement l'estomac et la partie initiale du duodénum (1). Sa prévalence est estimée à 10% (2) (entre 5% et 15% selon les études (3,4) de la population adulte dans le monde.

Parmi les principales formes « d'ulcères peptiques », il faut citer l'ulcère gastrique (UG) et l'ulcère duodéal (UD) qui sont tous deux des pathologies évolutives, mais également l'ulcère associé au syndrome de Zollinger-Ellison, provoqué par la présence d'une tumeur (gastrinome) sécrétant de la gastrine (1).

2.1.2 Physiopathologie

Sur le plan physiologique, il existe chez le sujet sain un équilibre entre l'agression chlorhydro-peptidique (HCl, pepsine, gastrine) et la défense de la muqueuse gastrique (mucus, bicarbonates, flux sanguin muqueux, cytoprotection).

Un déséquilibre de cette balance, augmentation de l'agression ou diminution de la résistance de la muqueuse, pourra être responsable de l'apparition d'une ulcération. Ainsi, l'ulcère gastroduodéal (UGD) se produit quand les facteurs agressifs dominent les facteurs protecteurs (1).

2.1.2.1 Facteurs agressifs

2.1.2.1.1 L'acidité gastrique

La muqueuse gastrique sécrète des ions H^+ grâce aux cellules pariétales, par l'intermédiaire d'une pompe ATPase H^+/K^+ dépendante. Ces protons libérés sont responsables du pH gastrique compris entre 1 et 2 (5) en dehors des périodes de repas.

De nombreux facteurs chimiques, nerveux et hormonaux participent à la régulation de la sécrétion gastrique acide par le biais de la stimulation de récepteurs (histamine, acétylcholine, et gastrine) au niveau de la cellule pariétale gastrique (Cf. figure 1).

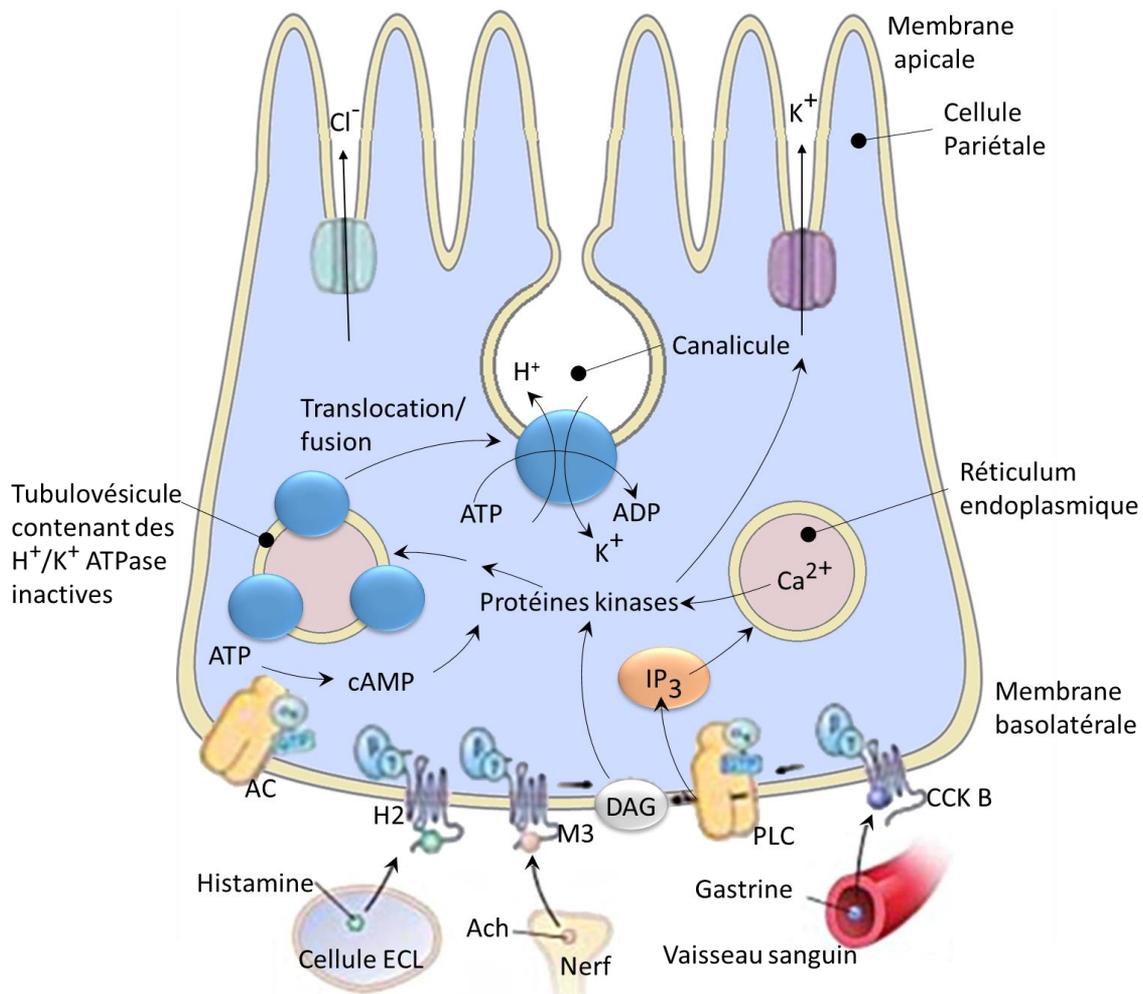


Figure 1 : Contrôles chimiques, nerveux et hormonaux de la sécrétion acide (H^+) des cellules pariétales gastriques (6).
 H2 récepteur à l'histamine, M3 récepteur à l'acétylcholine, CCK B récepteurs à la gastrine. AC adénylate cyclase, PLC Phospholipase C, IP₃ inositol triphosphate, DAG diacylglycérol.

2.1.2.1.2 La pepsine

La pepsine est une enzyme sécrétée par les cellules principales du fundus gastrique sous forme de pepsinogène puis hydrolysée en pepsine par l'acidité gastrique. La pepsine possède des effets protéolytiques responsables d'atteinte tissulaire (1).

2.1.2.2 Facteurs protecteurs

Un estomac et un duodénum normaux résistent aux effets agressifs de l'acide et de la pepsine grâce à des mécanismes précis permettant à la muqueuse de se défendre.

2.1.2.2.1 Le mucus gastrique

En premier lieu le mucus gastrique sécrété par les cellules muqueuses gastriques présentes en surface, de la muqueuse épithéliale et des glandes gastriques est un facteur protecteur contre les agressions chimiques ou mécaniques (1,7).

2.1.2.2.2 Les cellules épithéliales

Une autre composante essentielle de la résistance gastroduodénale est la barrière formée par la surface des cellules épithéliales de la lumière gastrique et les jonctions intercellulaires. Cette barrière est en situation normale, totalement imperméable aux ions hydrogènes et s'oppose à leur rétrodiffusion.

Cependant, en contact avec l'alcool, les sels biliaires, les acides organiques faibles et les salicylés, cette barrière peut être interrompue, permettant alors la rétrodiffusion des ions hydrogènes de la lumière vers les tissus gastriques.

Ce phénomène conduit à des lésions cellulaires, une inflammation avec relargage d'histamine par les mastocytes augmentant ainsi la sécrétion acide, une atteinte des petits vaisseaux sanguins avec risque d'hémorragie de la muqueuse, puis une érosion, voire une ulcération de la paroi gastrique (1,7).

2.1.2.2.3 Le flux sanguin muqueux

Le flux sanguin muqueux fait également partie des moyens de défense de la muqueuse. Le maintien de sa normalité est garant d'une protection efficace. Sa diminution, associée à la rétrodiffusion des ions hydrogènes intraluminaux, constitue un risque accru de lésions de la muqueuse gastrique (1,7).

2.1.2.2.4 Les prostaglandines

Enfin, les prostaglandines (PG), en particulier les PG E₂ présentes en grande quantité dans la muqueuse gastrique, diminuent les lésions dues aux agents agressifs. Les PG E₂ endogènes exercent un rôle cytoprotecteur (1,7,8):

- en stimulant la sécrétion de mucus gastrique et de bicarbonates HCO₃⁻
- en freinant la sécrétion d'ions H⁺ par le biais de récepteurs spécifiques situés sur la cellule pariétale gastrique
- en participant au maintien du flux sanguin muqueux

2.1.3 Etiologies

2.1.3.1 *Helicobacter pylori*

2.1.3.1.1 *Pathogénicité*

L'infection par *Helicobacter pylori* (HP) entraîne une inflammation aiguë puis chronique des muqueuses gastriques et parfois duodénales. Toutefois, l'infection chronique à HP est le plus souvent asymptomatique (9).

Cette infection par HP a un rôle majeur dans le développement de plusieurs maladies inflammatoires gastroduodénales dont les ulcères. L'inflammation conduit alors à une fragilisation des muqueuses, ce qui les rend plus sensibles à l'action d'autres facteurs gastrottoxiques (hyperacidité, AINS, alcool, tabac, etc.) (1).

2.1.3.1.2 *Épidémiologie*

En France, le taux de prévalence d'HP est estimé à 30%. HP est trouvé chez plus de 90 % des personnes souffrant d'un UD, 70% de celles qui ont un UG, et dans 70% des dyspepsies non ulcéreuses. En revanche, un grand nombre de sujets sains porteurs d'HP ne développent pas d'ulcère gastroduodéal (1).

2.1.3.2 Autres étiologies

- Facteurs génétiques

L'UD est trois fois plus fréquent chez les descendants de premier degré des patients ayant eu un UD. Il existe également une prédominance masculine ; enfin le risque d'UGD se révèle plus élevé chez les personnes du groupe sanguin O que chez les sujets des groupes A, B ou AB (1,9).

- Tabagisme et alcool

Cliniquement et expérimentalement, il a été démontré que l'alcool affecte la barrière muqueuse. Ces effets ulcérogènes jouent un rôle crucial dans la modification des mécanismes de défense de la muqueuse gastrique.

Les données épidémiologiques montrent que le tabagisme augmente à la fois l'incidence et le taux de récurrence des maladies ulcéreuses gastroduodénales et également retarde la guérison des ulcères (1,10).

- Anxiété chronique et stress

Des études épidémiologiques indiquent que l'anxiété et le stress constituent un facteur de risque à l'UGD et ont un rôle d'exacerbation de l'activité de ce dernier (10,11,12).

2.1.4 Sémiologie

Le syndrome ulcéreux classique est représenté de façon caractéristique par une douleur épigastrique sans irradiation, telle une crampe, parfois sourde sous forme de tension abdominale ou de barre gastrique.

Elle survient après les repas, en postprandiale semi-précoce (1h à 1h30) ou tardive (3h à 5h). Elle est soulagée en quelques minutes par l'alimentation et les antiacides.

Ce syndrome a tendance à récidiver et à être périodique dans le temps. Il se manifeste par des épisodes douloureux allant de quelques jours à plusieurs semaines, entrecoupés de périodes d'accalmie de durée très variable.

Des formes atypiques sont fréquentes et se caractérisent par une différence dans l'intensité de la douleur, sa localisation et sa périodicité.

Les formes asymptomatiques, muettes, peuvent se révéler par une complication inaugurale, hémorragie ou perforation digestive, parfois déclenchée par la prise d'AINS. Les complications de l'UGD sont les hémorragies qui sont les plus fréquentes, suivies des perforations, puis des sténoses du pylore ou du bulbe duodéal (1).

2.1.5 Diagnostic

2.1.5.1 L'endoscopie digestive haute

La symptomatologie étant inconstante, et n'ayant aucune valeur prédictive, seule l'endoscopie digestive haute peut affirmer son diagnostic (1,13).

Elle authentifie l'ulcère, précise sa localisation et ses caractères morphologiques suivant la classification de Forrest. La classification de Forrest permet de prédire le risque hémorragique, indiquant un geste hémostatique sous endoscopie (Cf. annexe 1 : classification de Forrest).

L'endoscopie digestive haute permet également de réaliser les biopsies, sur les berges de l'ulcère, nécessaire à la réalisation des tests de recherche d'HP ou d'un possible cancer gastrique (1,13).

2.1.5.2 Techniques de recherche d'HP

2.1.5.2.1 *Les tests directs*

Actuellement aucune technique de recherche d'HP n'est sensible à 100%. Les tests directs recherchent HP dans la muqueuse gastrique prélevée lors de la biopsie antrale au cours de l'endoscopie. Il existe des tests à l'uréase (CLO-test, HUT-test) qui apportent un résultat en 1 à 3 heures.

Ces deux méthodes directes ont une bonne sensibilité et une bonne spécificité, mais nécessitent la réalisation d'une endoscopie (1).

2.1.5.2.2 *Les tests indirects*

Parmi les tests indirects, le test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C (breath-test) est de réalisation simple mais n'est utilisé que pour vérifier l'éradication d'HP après traitement. Enfin, la sérologie affirme seulement l'infection par HP sans valeur prédictive quant à l'évolution de l'infection. Le patient redevient séronégatif quelques mois après l'infection (1).

2.2 Le reflux gastro-œsophagien

2.2.1 Introduction

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) correspond au passage à travers le cardia, jonction entre l'estomac et l'œsophage, d'une partie du contenu gastrique dans l'œsophage.

Le RGO est physiologique lorsqu'il apparaît de façon épisodique après les repas. Il devient pathologique lorsqu'il est responsable de symptômes répétés et prolongés affectant la qualité de vie (14).

Le RGO est sans doute la plus fréquente des maladies du tube digestif. Environ la moitié de la population adulte dans les pays industrialisés ont une expérience personnelle de ce symptôme, et 20-30% souffrent de la maladie (15).

2.2.2 Etiologie

Le RGO n'est pas une maladie de la sécrétion acide, ses symptômes étant dus aux troubles de la motricité œsophagienne et cardiaque (1).

Sur le plan physiopathologique, plusieurs facteurs conditionnent l'apparition du RGO :

- Une incompétence du sphincter inférieur de l'œsophage.
- Un trouble du péristaltisme œsophagien.
- La présence d'une hernie hiatale.
- Un retard de vidange gastrique.

2.2.3 Sémiologie

Les signes digestifs typiques du RGO sont caractérisés par un pyrosis correspondant à une sensation de brûlure épigastrique et retro-sternale et des régurgitations acides sans effort de vomissement. Ces symptômes sont posturaux, ils surviennent lorsque le patient est penché en avant ou en décubitus.

Des signes cliques d'alarmes peuvent s'observer en cas de RGO compliqué, tels qu'une dysphagie, des hémorragies digestives, une anémie ou encore un amaigrissement (1,16).

Des signes cliniques respiratoires peuvent apparaître au cours du RGO tels que des épisodes de toux nocturnes ou une dyspnée asthmatiforme. La sphère ORL peut également être touchée avec des maux de gorges, dysphonie ou laryngite. Enfin des douleurs thoraciques pseudo-angineuses, simulant une insuffisance coronaire peuvent être observées (1,16).

La principale complication du RGO est l'œsophagite. Elle apparaît lorsque les défenses de la muqueuse ne peuvent plus lutter contre les effets agressifs de la pepsine, de l'acide ou de la bile qui refluent dans l'œsophage (1).

L'œsophagite est classée suivant quatre stades d'après la classification de Savary et Miller décrite dans le tableau 1.

Tableau 1 : Classification de Savary et Miller (9).

Œsophagite	Grade de Savary-Miller	Lésions observés à l'endoscopie
Non sévère	I	Erythème et érosion sur un pli.
	II	Lésions érosives et exsudatives confluentes sur plusieurs plis mais non circulaires
Sévère	III	Erosions confluentes et circulaires sans sténose
Complicquée	IV	Ulcère chronique ou sténose ou endobrachyoesophage

2.2.4 Diagnostic

Le diagnostic de RGO est porté sur les données cliniques si elles sont caractéristiques (pyrosis, régurgitations acides). Mais il ne peut être que suspecté lorsque les symptômes digestifs sont atypiques ou lorsque les manifestations extra-digestives sont au premier plan.

L'endoscopie digestive haute est indiquée dans les situations suivantes :

- symptômes atypiques de RGO
- symptômes d'alarme
- âge supérieur à 60 ans car il existe une augmentation du risque de découvrir des lésions endoscopiques sévères ou des lésions néoplasiques (9).

2.3 Hémorragie digestive haute d'origine ulcéreuse

2.3.1 Introduction

L'hémorragie gastro-intestinale supérieure est un signe clinique d'urgence car la perte de sang peut-être massive influençant ainsi l'état dynamique circulatoire. Il est donc essentiel de prendre en charge rapidement le patient, afin de débiter le traitement primaire consistant à arrêter le saignement. La méthode de traitement la plus connue est l'hémostase sous endoscopie (13).

2.3.2 Clinique

Les patients avec une hémorragie digestive haute présentent divers symptômes, comme une hématemèse, des mélénes et une anémie progressive.

Pour affirmer ce diagnostic, les sources de saignement autres que le tube digestif doivent d'abord être écartées, y compris hémoptysie, épistaxis et l'hémorragie digestive inférieure (13).

2.3.3 Etiologie

Les ulcères gastroduodénaux et les œsophagites peuvent tous deux être responsables d'hémorragies digestives hautes. Toutefois l'ulcère à l'estomac est la cause la plus fréquente.

Lorsqu'une hémorragie digestive haute est soupçonnée, la cause présumée doit être déterminée grâce à l'entretien médical et suivant les signes cliniques. Le traitement primaire d'hémostase est ensuite envisagé (13).

La classification de Forrest des hémorragies digestives hautes est utilisée à des fins de comparaison et de sélection des patients pour le traitement endoscopique (13) (voir annexe 1 : classification de Forrest).

2.4 Dyspepsie

Le terme dyspepsie signifie « mauvaise digestion », elle représente donc un ensemble de symptômes. Elle est définie comme une douleur chronique ou un inconfort récurrent centré dans la région supérieure de l'abdomen, présent pendant au moins quatre semaines et incluant les brûlures d'estomac, les reflux acides, les nausées et les vomissements. Ainsi de nouvelles subdivisions sont apparues (17) :

- Dyspepsies par ulcérations
- Dyspepsies par reflux gastro-œsophagien
- Dyspepsies par troubles de la mobilité intestinale
- Dyspepsies fonctionnelles

2.5 Inhibiteurs de la Pompe à Protons

2.5.1 Présentation générale

La pompe à protons a pour rôle d'augmenter la concentration en ions H^+ dans l'estomac. C'est une enzyme H^+/K^+ ATPase très active puisque la concentration en ions H^+ dans l'estomac peut-être 10^6 fois supérieure à celle des cellules normales. Elle est transmembranaire et se situe au niveau du pôle apical des cellules pariétales de l'estomac.

Les IPP sont des antiulcéreux majeurs. Ils inhibent de façon spécifique et irréversible l'activité enzymatique de la H^+/K^+ ATPase réduisant ainsi la sécrétion acide gastrique.

Les IPP n'agissent pas directement sur la muqueuse gastrique mais après leur résorption intestinale et leur distribution dans l'organisme sous forme non ionisée. Ils sont ensuite sécrétés dans la zone canaliculaire des cellules pariétales gastrique où sous l'effet du pH acide, ils sont ionisés et transformés en dérivés actifs se liant de façon covalente à l'ATPase activée (Cf. figure 2).

Par conséquent leur action antisécrétoire est bien plus prolongée que leur demi-vie plasmatique (1). Ils maintiennent ainsi le pH gastrique au-dessus de 4 pendant 10 à 14 heures en fonction des principes actifs et de la posologie utilisée.

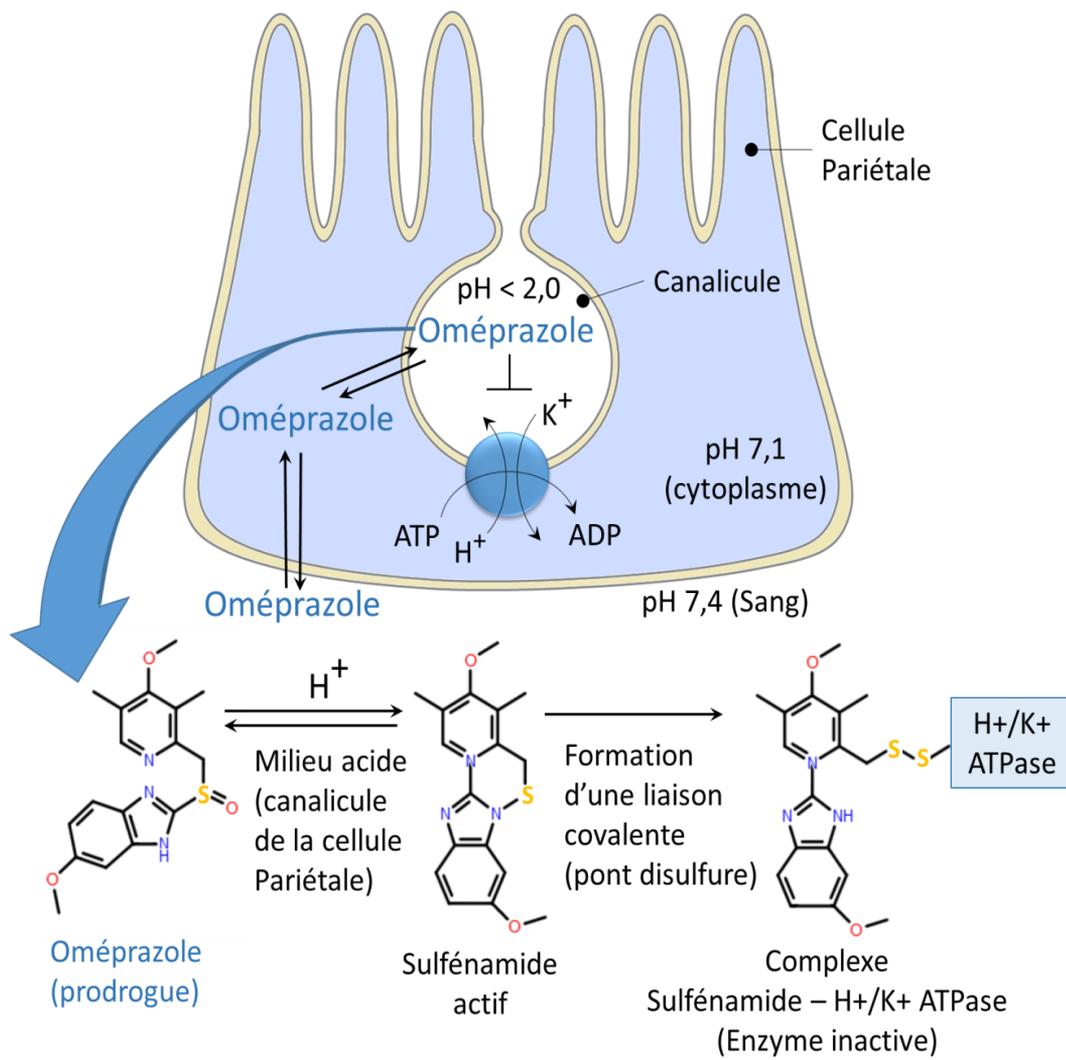


Figure 2 : Mécanisme d'action de l'oméprazole sur la pompe à protons (6).

2.5.1.1 Structure chimique des IPP

La structure chimique des cinq molécules commercialisées en France pour leurs activités inhibitrices de la pompe à protons, est représentée sur la figure 3. Ces cinq molécules ont en commun une structure moléculaire responsable de leur activité pharmacologique, appelée « pharmacophore ».

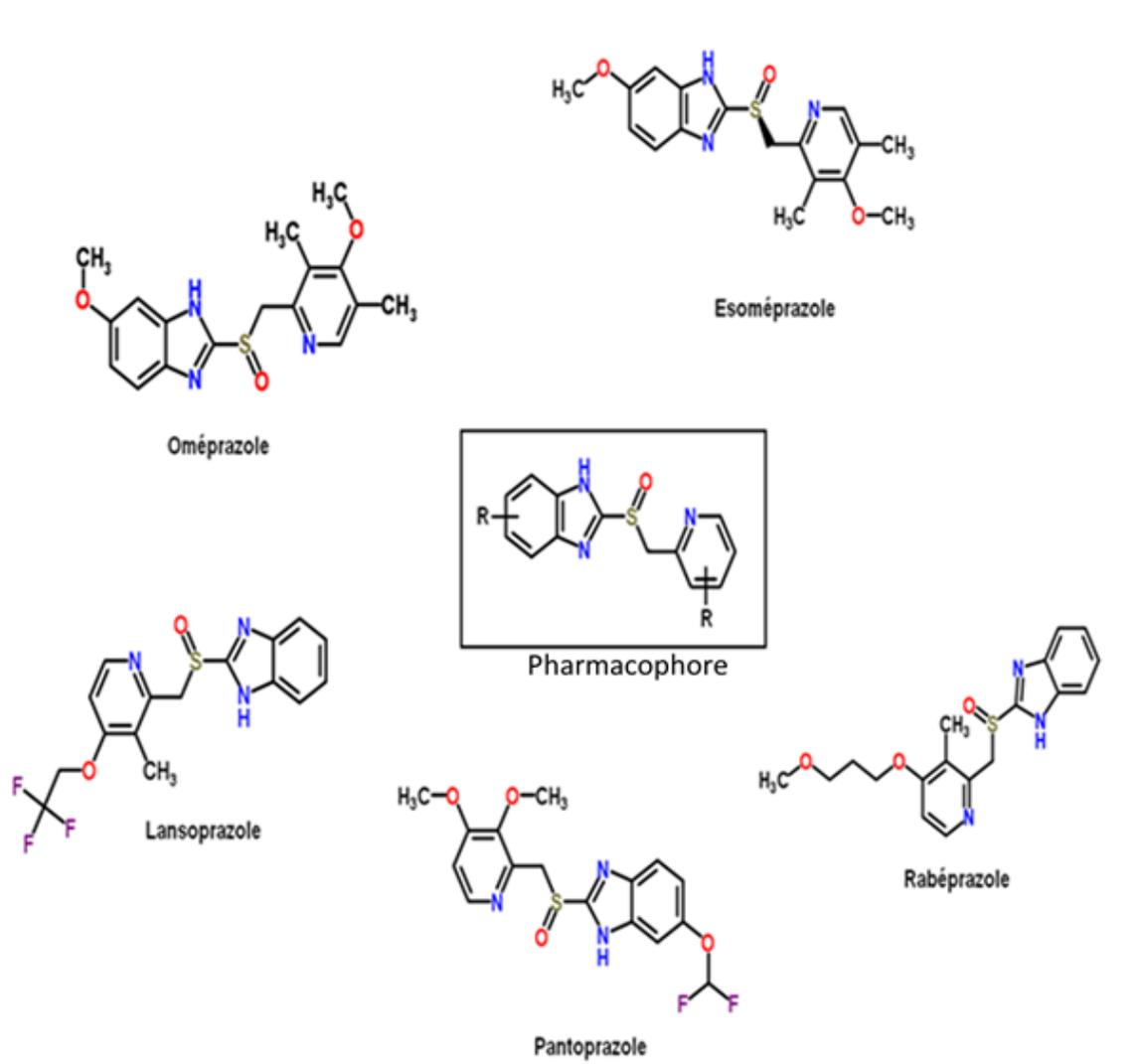


Figure 3 : Structure chimique simplifiée des IPP et du pharmacophore (18).

2.5.1.2 Principales molécules

Le tableau 2 présente pour chacune des molécules (nommées suivant leurs dénominations communes Internationales DCI), le nom des spécialités commercialisées ainsi que leurs dosages et la forme galénique correspondante :

Tableau 2 : Liste des IPP commercialisés en France (19).

DCI	Nom de spécialité	Dosage	Forme galénique
oméprazole	Mopral®	10 mg	Microgranules gastrorésistants en gélule
		20 mg	Microgranules gastrorésistants en gélule
		40 mg	Lyophilisat pour perfusion IV
	Zoltum®	10 mg	Microgranules gastrorésistants en gélule
		20 mg	Microgranules gastrorésistants en gélule
ésoméprazole	Inexium®	10 mg	Granulés gastrorésistants pour suspension buvable
		20 mg	Comprimé pelliculé gastrorésistant
		40 mg	Comprimé pelliculé gastrorésistant
			Poudre pour solution injectable IV ou pour perfusion
lansoprazole	Lanzor®	15 mg	Gélules gastrorésistantes
		30 mg	Gélules gastrorésistantes
	Ogast®	15 mg	Gélules gastrorésistantes
		30 mg	Gélules gastrorésistantes
	Ogastoro®	15 mg	Comprimés orodispersibles
		30 mg	Comprimés orodispersibles
rabéprazole	Pariet®	10 mg	Comprimés enrobés gastrorésistants
		20 mg	Comprimés enrobés gastrorésistants
pantoprazole	Eupantol®	20 mg	Comprimé gastrorésistant
		40 mg	Comprimé gastrorésistant
			Poudre pour solution injectable IV
	Inipomp®	20 mg	Comprimé gastrorésistant
		40 mg	Comprimé gastrorésistant
		40 mg	Poudre pour solution injectable IV et pour solution pour perfusion

2.5.2 Pharmacocinétique

Libération :

Les IPP sont détruits en milieu acide, leur administration *per os* se fait donc sous une forme galénique gastro-résistante.

Absorption :

L'absorption intestinale des IPP est rapide (3 heures). La biodisponibilité de l'oméprazole et de l'esoméprazole est initialement faible (à l'issue des premières prises), cependant elle augmente après répétition des prises lors de la première semaine de traitement.

Distribution :

La distribution des IPP se fait sous forme liée aux protéines plasmatiques à 95%.

Métabolisation :

Les IPP subissent une biotransformation importante par les cytochromes P (CYP) en dérivés inactifs. Les isoenzymes concernées sont le CYP 2C19 et dans une moindre mesure le CYP 3A4.

Le tableau 3 présente pour chaque IPP, les cytochromes responsables de leur métabolisation, les cytochromes inhibés par les IPP, enfin les cytochromes induits par les IPP.

Tableau 3 : Métabolisme des IPP (20).

Rôle joué par l'IPP :		Substrats		Inhibiteurs		Inducteurs
Cytochrome :		2C19	3A4	2C9	2C19	1A2
ésoméprazole						
oméprazole						
lansoprazole						
pantoprazole						
rabéprazole						

Voie métabolique mineure
 Voie métabolique majeure

Elimination :

La demi-vie des IPP dans l'organisme est courte (1-5h pour lansoprazole - 1h pour l'oméprazole). Leur élimination se fait par voie urinaire et biliaire (1).

L'ensemble des paramètres pharmaceutiques est résumé dans le tableau 4, pour chacune des cinq molécules composant la famille des IPP.

Tableau 4 : Résumé des propriétés pharmacocinétiques des IPP (21).

Paramètres	oméprazole	ésoméprazole	lansoprazole	pantoprazole	rabéprazole
T _{max} [h]	1 – 6	1 – 3,5	1,2 – 2,1	2 – 4	3 – 5
F [%]	25 – 40(aigüe) 65 (chronique, >5 jours)	50 (aigüe) 70 – 80 (chronique, >5 jours)	80 – 90	77	52
AUC [(µg/ml)*h]	2	7,3	5,2	15,9	2,2
Pharmaco- cinétique linéaire	Non	Non	Oui	Oui	Oui
fu [%]	0,05	0,05	0,03	0,02	0,04
V [L/kg]	0,13 – 0,35	0,22 – 0,26	0,4	0,15	–
t _{1/2} [h]	0,5 – 1,2	0,8 – 1,3	0,9 – 2,1	0,8 – 2,0	0,6 – 1,4
CL [ml/min]	400 – 600	330 (aigüe) 160 – 250 (chronique)	400 – 650	90 – 225	–
CL/F [ml/min]	320		310	125	600
fe [%]	Négligeable	Négligeable	Négligeable	Négligeable	Négligeable
Effet de l'âge	CL↓, t _{1/2} (↑), F↑	CL↔, t _{1/2} ↔	CL↓, t _{1/2} ↑	CL↔, t _{1/2} ↔	CL↓, t _{1/2} (↑)
Insuffisance rénale	CL↔, t _{1/2} (↔), F↔	–	CL↓↔, t _{1/2} ↑(↔)	CL↔, t _{1/2} ↔	CL(↑), t _{1/2} ↔
Insuffisance hépatique	CL↓, t _{1/2} ↑, F↑	CL↓, t _{1/2} ↑	CL↓, t _{1/2} ↑	CL↓, t _{1/2} ↑, F↔	CL↓, t _{1/2} ↑
tmax: temps pour lequel la concentration plasmatique est maximale F: biodisponibilité orale AUC: Aire sous la courbe fu: fraction libre dans le plasma V: Volume apparent de distribution t1/2: temps de demi-vie d'élimination			CL: clairance systémique CL/F: clairance orale apparente fe : fraction excrétée sous forme inchangée dans les urines ↑ augmentation ↓ diminution ↔ pas de changements significatifs () effet incertain		

2.5.3 Indications et Posologies

2.5.3.1 Niveau de preuve scientifique et force de la recommandation

Les niveaux de recommandations sont précisés grâce à la notation simplifiée adoptée par la haute autorité de santé (HAS) présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations (22).

Niveau de preuve scientifique de la littérature	Grade des recommandations
Niveau 1 <ul style="list-style-type: none">• Essais comparatifs randomisés de forte puissance• Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés• Analyse de décision basée sur des études bien menées	Grade A Preuve scientifique établie
Niveau 2 <ul style="list-style-type: none">• Essais comparatifs randomisés de faible puissance• Études comparatives non randomisées bien menées• Études de cohorte	Grade B Présomption scientifique
Niveau 3 <ul style="list-style-type: none">• Études cas-témoins	Grade C Faible niveau de preuve
Niveau 4 <ul style="list-style-type: none">• Études comparatives comportant des biais importants• Études rétrospectives• Séries de cas	

Concernant les posologies, pour les 5 molécules actuellement disponibles, il est nécessaire de définir les termes de « demi-dose » et « pleine dose »:

Demi-dose

Oméprazole	10mg
Esoméprazole	20mg
Lansoprazole	15mg
Pantoprazole	20mg
Rabéprazole	10mg

Pleine Dose

Oméprazole	20mg
Esoméprazole	40mg
Lansoprazole	30mg
Pantoprazole	40mg
Rabéprazole	20mg

2.5.3.2 Traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO)

2.5.3.2.1 *RGO sans œsophagite*

L'objectif du traitement est symptomatique.

Traitement initial à court terme

Si les symptômes sont typiques et rapprochés (une fois par semaine ou plus), il est recommandé de prescrire un IPP demi-dose (sauf oméprazole à pleine dose) (Grade A) habituellement pendant 4 semaines. En cas d'inefficacité, une endoscopie digestive haute doit être réalisée (Accord professionnel) (9), tel que cela est présenté sur la figure 4.

Traitement à long terme

En cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement chez les patients n'ayant pas d'œsophagite, le retentissement sur la qualité de vie impose un traitement d'entretien par IPP en recherchant la dose minimale efficace (Grade A) (9) (voir figure 4, flèche rouge).

2.5.3.2.2 *Œsophagite par RGO*

Traitement de cicatrisation

En cas d'œsophagite non sévère (« grade I ou II » sur la figure 4), l'objectif du traitement est symptomatique. Les IPP sont recommandés en première intention à demi-dose (sauf oméprazole à pleine dose) pendant 4 semaines (Grade A). En cas de persistance des symptômes, il est recommandé de prescrire une pleine dose.

En cas d'œsophagite sévère (« grade III ou IV » sur la figure 4), les IPP sont recommandés en première intention à pleine dose en prise quotidienne unique pendant 8 semaines (Grade A) tel que cela est présenté sur la figure 4 (9).

Prévention des récurrences

En cas d'œsophagite non sévère avec rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement, un traitement d'entretien par IPP à dose minimale efficace (demi dose, si possible) est indiqué (Grade A) (voir, figure 4).

En cas d'œsophagite sévère, en raison de la récurrence quasi constante des symptômes et des lésions œsophagiennes à l'arrêt des antisécrétoires, il est recommandé de prescrire au long cours un IPP à dose minimale efficace (à demi-dose si possible) (Grade A) (Cf. figure 4, flèche verte).

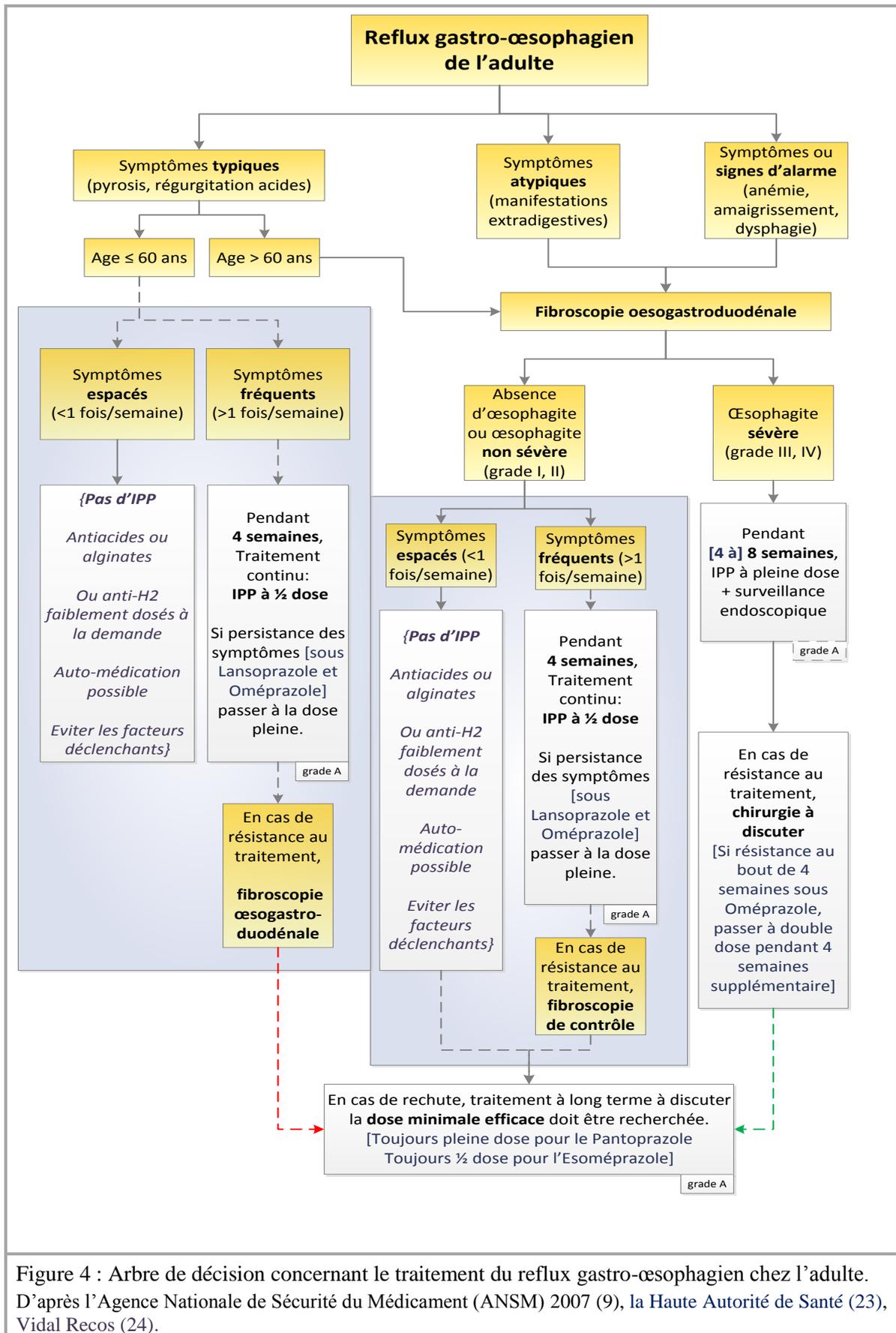


Figure 4 : Arbre de décision concernant le traitement du reflux gastro-œsophagien chez l'adulte. D'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) 2007 (9), la Haute Autorité de Santé (23), Vidal Recos (24).

2.5.3.3 Traitement de l'Ulcère gastrique (UG) et duodéal (UG)

2.5.3.3.1 *Ulcère associé à une infection à HP*

2.5.3.3.1.1 Anciennes recommandations, valables pendant l'étude

Les IPP sont les antisécrétoires recommandés en première intention dans l'éradication d'HP en association avec 2 antibiotiques (13). Un résumé des recommandations de l'ANSM concernant la trithérapie d'éradication de HP est présenté dans le tableau 6. Les antisécrétoires ont pour but d'augmenter le pH gastrique pour favoriser l'action des antibiotiques (25).

Tableau 6 : Trithérapie d'éradication d'HP d'après l'ANSM (9).

Schémas d'éradication de HP Associations IPP- antibiotiques		Durée du traitement
Traitement de première intention (Grade <u>A</u>) :	IPP - Clarithromycine - Amoxicilline	7 jours
Si contre-indication aux β -lactamines :	IPP - Clarithromycine - Imidazolé	
Si contre-indication à la Clarithromycine :	IPP - Amoxicilline - Imidazolé	
Traitement de seconde intention (Grade <u>B</u>) (échec du traitement initial)	IPP - Amoxicilline - Imidazolé	14 jours
Traitement de troisième intention (Grade <u>B</u>)	IPP - Amoxicilline - Lévofoxacine (hors AMM) ou Rifabutine (hors AMM)	10 jours

L'éradication de HP permet de modifier l'évolution naturelle de la maladie ulcéreuse en réduisant fortement la fréquence des récurrences et des complications. Elle dispense d'un traitement au long cours par un antisécrétoire (Grade A). Les arbres de décision concernant le traitement de l'ulcère duodéal (UD) et de l'ulcère gastrique sont schématisés sur la figure 6 et la figure 7.

Dans le cas d'une infection à HP associée à :

- Un ulcère duodéal (UD) non compliqué : une trithérapie seule pendant 7 jours est suffisante pour le traitement (Grade A) (voir figure 6).
- Un UD compliqué ou un UG non compliqué ou compliqué : après une trithérapie de 7 jours, il est recommandé de poursuivre le traitement par IPP seul à pleine dose, pendant 3 à 7 semaines selon la symptomatologie clinique (douleurs, hémorragies)

et/ou la taille de l'ulcère à l'endoscopie (Accord professionnel) (Cf. figure 6 & figure 7).

Le contrôle de l'éradication est réalisé par contrôle endoscopique en cas d'UG ou d'UD compliqué et par un test respiratoire dans les autres cas.

Lorsque l'éradication n'a pas été obtenue, il est recommandé de prescrire un traitement continu par IPP (Grade A) (9) (Cf. figure 6 & figure 7).

2.5.3.3.1.2 Nouvelles recommandations

La prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori* a évolué ces dernières années du fait de la nécessaire adaptation à l'émergence de résistances de plus en plus fréquentes aux antibiotiques de base des trithérapies classiques. Les recommandations françaises sont issues des conférences de consensus « Maastricht 4 » de novembre 2010. Deux solutions sont envisagées, le traitement dit « séquentiel » et la « quadrithérapie bismuthée » (26).

❖ Traitement de première intention

Traitement séquentiel

Le traitement séquentiel consiste à administrer pendant 5 jours un IPP double dose et amoxicilline 1 g 2 fois par jour, suivi de l'administration pendant les 5 jours suivants d'IPP double dose associés cette fois-ci à la clarithromycine 500 mg 2 fois par jour et au métronidazole 500 mg 2 fois par jour. Ce type de traitement permet une éradication dans plus de 80 % des cas, avec une légère diminution d'efficacité en cas de résistance à la clarithromycine (26).

La quadrithérapie bismuthée

La quadrithérapie bismuthée (OBMT) est revenue récemment au premier plan depuis la mise à disposition de gélules triples (Pyrela[®]) contenant à la fois du bismuth, de la tétracycline et du métronidazole. L'administration concomitante d'oméprazole double dose permet, après 10 jours de traitement, d'obtenir des taux d'éradication bactérienne voisins de 90 % (26).

❖ Traitement de seconde et troisième intention

En cas d'échec du traitement de première intention (traitement séquentiel ou quadrithérapie), la règle est d'administrer en seconde intention un traitement séquentiel ou une quadrithérapie n'ayant pas encore été utilisée (Cf. figure 5).

En cas d'échec du traitement de deuxième ligne, il est nécessaire de faire une endoscopie avec des biopsies pour étudier la sensibilité bactérienne aux antibiotiques par cultures ou PCR. La stratégie finale sera établie bien sûr en fonction des résultats des sensibilités aux différents antibiotiques (l'amoxicilline, la clarithromycine, le métronidazole, la tétracycline, les quinolones et la rifabutine) (26).

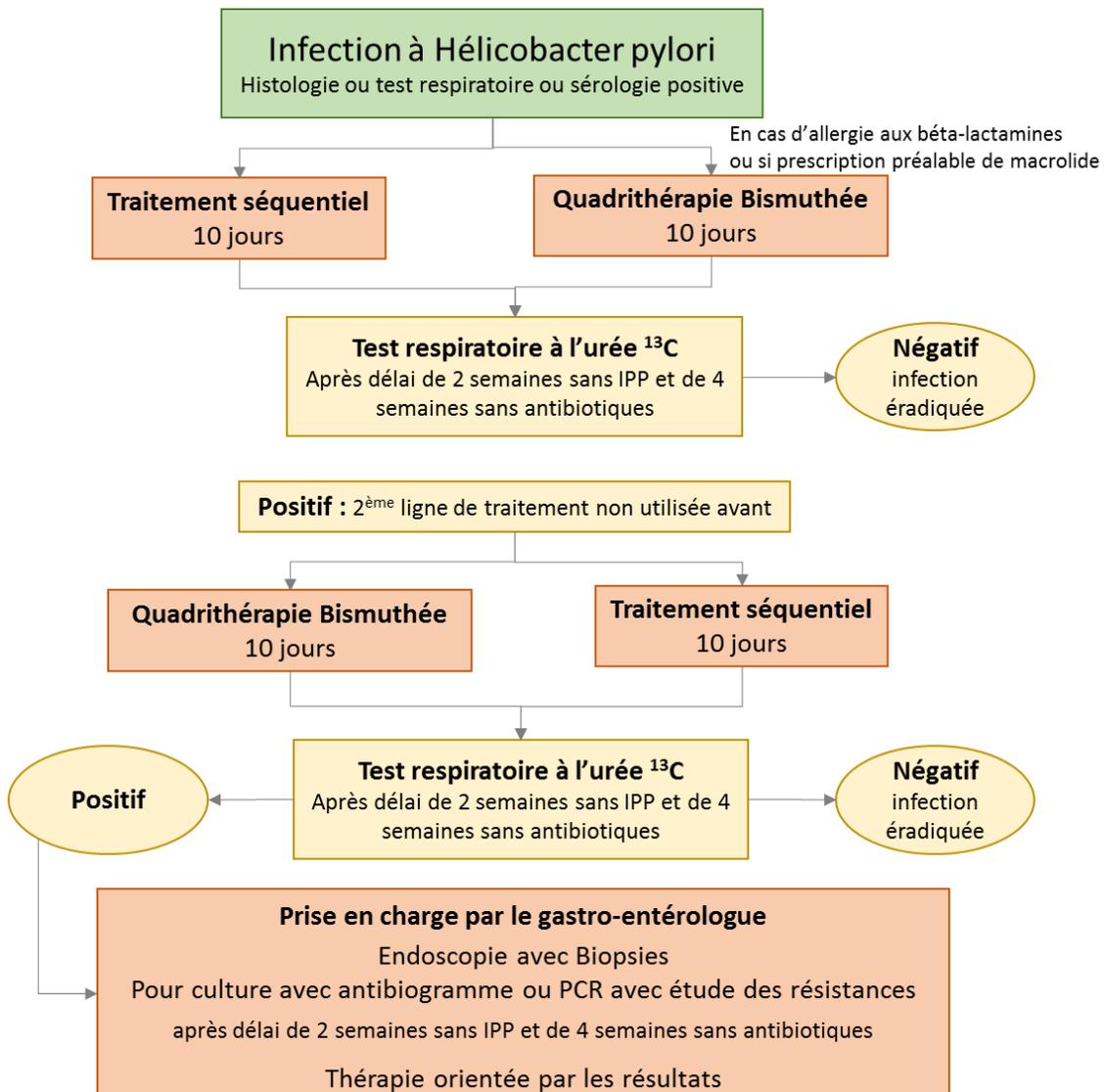


Figure 5 : Algorithme de la prise en charge de l'éradication de l'infection à H.P (27).

2.5.3.3.2 *Ulcère sans infection à HP*

Le traitement par IPP est prescrit pour une durée de 4 semaines (UD) à 8 semaines (UG) (Cf. figure 6 & figure 7).

Après les 4 semaines initiales de traitement par IPP d'un UD non lié à *Helicobacter pylori* ou aux AINS, la poursuite du traitement doit être discutée.

Le traitement au long cours réduit la fréquence des récurrences, des complications hémorragiques et des perforations. Il est recommandé à dose minimale efficace chez les patients ayant présenté des complications ulcéreuses, des récurrences ou des comorbidités sévères (Grade A). Le plus souvent une demi-dose permet au patient de rester asymptomatique (Cf. figure 6 & figure 7).

Aucun IPP n'a d'AMM dans le traitement de prévention des rechutes de l'UG (9).

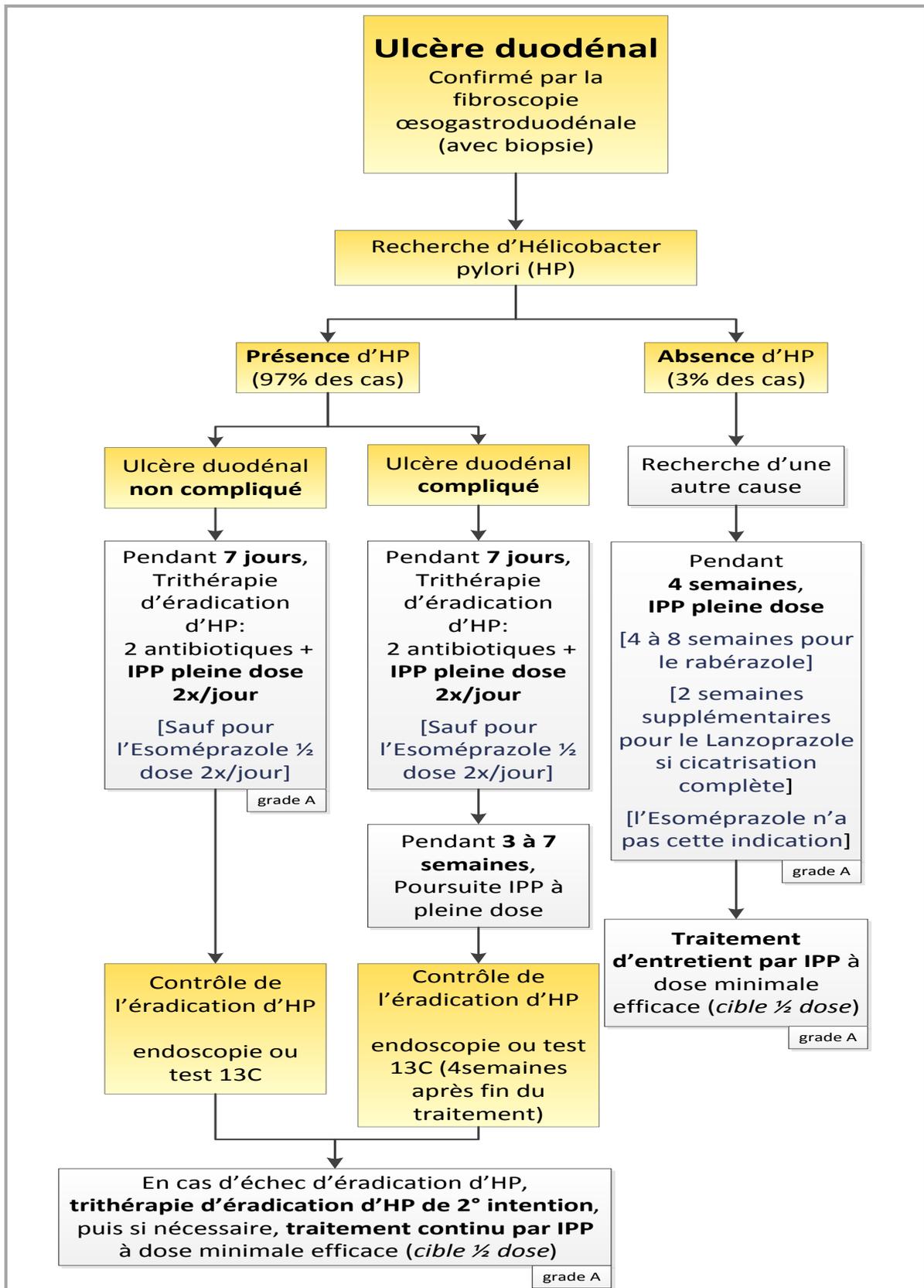


Figure 6 : Arbre de décision concernant le traitement de l'Ulcère Duodénal.

D'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (9) et la Haute Autorité de Santé (23).

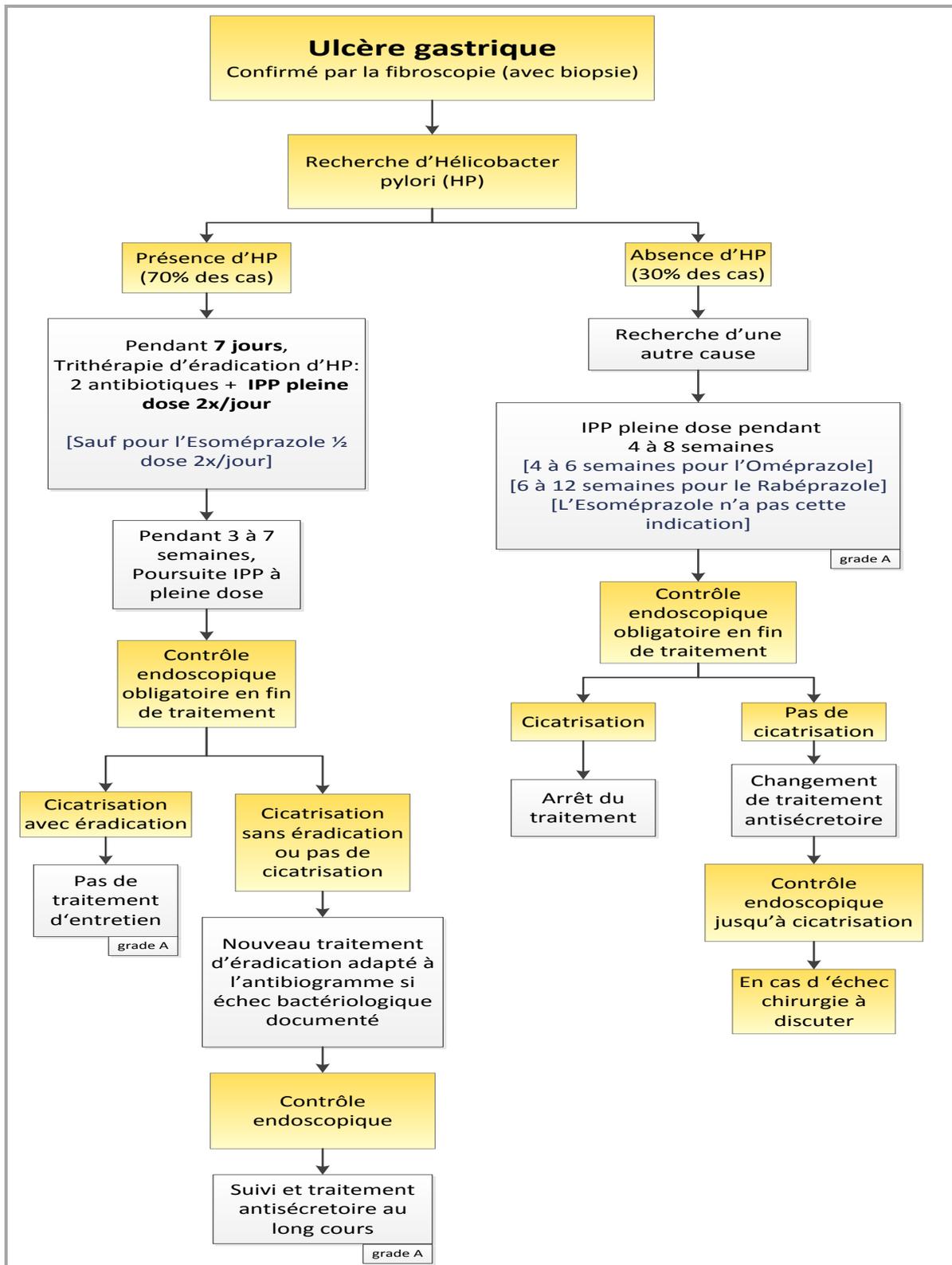


Figure 7 : Arbre de décision concernant le traitement de l'Ulçère gastrique.
D'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (9) et la Haute Autorité de Santé (23).

2.5.3.4 Prévention et traitement des lésions induites par les AINS

2.5.3.4.1 Traitement des lésions induites par les AINS

Chez les patients présentant des lésions digestives hautes (Ulcère gastroduodéal ou œsophagite), si la prise d'AINS est indispensable et qu'il ne s'agit pas d'un ulcère compliqué, le traitement par IPP permet de poursuivre le traitement par AINS (Grade A) (9). Il est recommandé de traiter par IPP à pleine dose pendant 4 à 8 semaines (sauf ésoméprazole à demi-dose) (Grade A) (9). Un arbre de décision concernant le traitement de l'ulcère sous traitement gastrotoxique est présenté figure 8.

2.5.3.4.2 Prévention des lésions induites par les AINS

La première attitude de prévention consiste à prescrire l'AINS choisi à la posologie la plus faible possible et pendant la durée la plus courte. L'association de deux AINS est contre-indiquée (9).

La prescription d'un IPP en association aux AINS ne se justifie que dans des situations de risque clairement identifiées (9) :

- plus de 65 ans ;
- antécédent d'UG ou duodéal, compliqué ou non compliqué (une infection à HP doit être recherchée et traitée) ;
- association à un antiagrégant plaquettaire (aspirine à faible dose ou clopidogrel), et/ou les corticoïdes et/ou un anticoagulant.

Les IPP seront utilisés à demi-dose (sauf oméprazole pleine dose), il n'y a pas de bénéfice clinique supplémentaire à prescrire une pleine dose (Grade A) (9) (Cf. figure 8).

2.5.3.5 Prévention du risque de saignements gastro-intestinaux chez des patients sous traitement antiplaquettaire

Chez des patients ayant eu une hémorragie digestive lors d'un traitement antiplaquettaire et devant le poursuivre, il est recommandé d'associer systématiquement un IPP, après avoir recherché, et traité si nécessaire, une infection par HP (Grade A) (9) (Cf. figure 8).

La stratégie à mettre en place conformément aux recommandations internationales (28), consiste en l'utilisation des IPP chez les patients présentant des facteurs de risque de saignement gastro-intestinal et la mise en place d'un traitement d'éradication d'HP chez les patients avec des antécédents d'ulcère.

Les facteurs de risque de saignement gastro-intestinal sous antiplaquettaires sont (28):

- Antécédent d'ulcère compliqué
- Antécédent d'ulcère (sans saignements)
- Saignements gastro-intestinaux
- Prise de deux antiplaquettaires
- Prise d'un anticoagulant
- Plus d'un des facteurs suivants : âge de plus de 60 ans, prise de corticostéroïdes, symptômes de dyspepsie ou de RGO.

2.5.3.6 Lésions aiguës de stress (situation de réanimation)

Aucun médicament n'a l'AMM dans l'indication "traitement préventif des lésions gastroduodénales dans les situations de stress". Malgré tout, il existe des recommandations concernant l'utilisation des IPP en unité de soins intensifs et réanimation (29).

Les deux principaux facteurs de risque sont : une intubation avec ventilation mécanique dont la durée prévisible est supérieure à 48 heures et la présence de troubles de la coagulation. En dehors de la présence de facteurs de risque, il n'y a pas de justification à prescrire un antisécrétoire dans ces situations (Grade A) (9).

2.5.3.7 Hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse

2.5.3.7.1 *Traitement curatif*

Dans les hémorragies digestives hautes avec signes endoscopiques de gravité, voir stade 1a à 2b de la classification de Forrest présentée en annexe 1, l'utilisation de fortes doses d'IPP par voie intraveineuse (bolus puis IV lente) est recommandée lors de la phase aiguë pendant une durée de 48-72h (Grade B) avec relais par voie orale à pleine dose. Un arbre de décision concernant le traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuses est présenté figure 8.

En l'absence de signes endoscopiques de gravité, l'utilisation d'une pleine dose d'IPP, par voie orale si celle-ci est possible, est suffisante. HP doit être éradiqué, son éradication diminuant fortement le risque de récurrence hémorragique à distance (9).

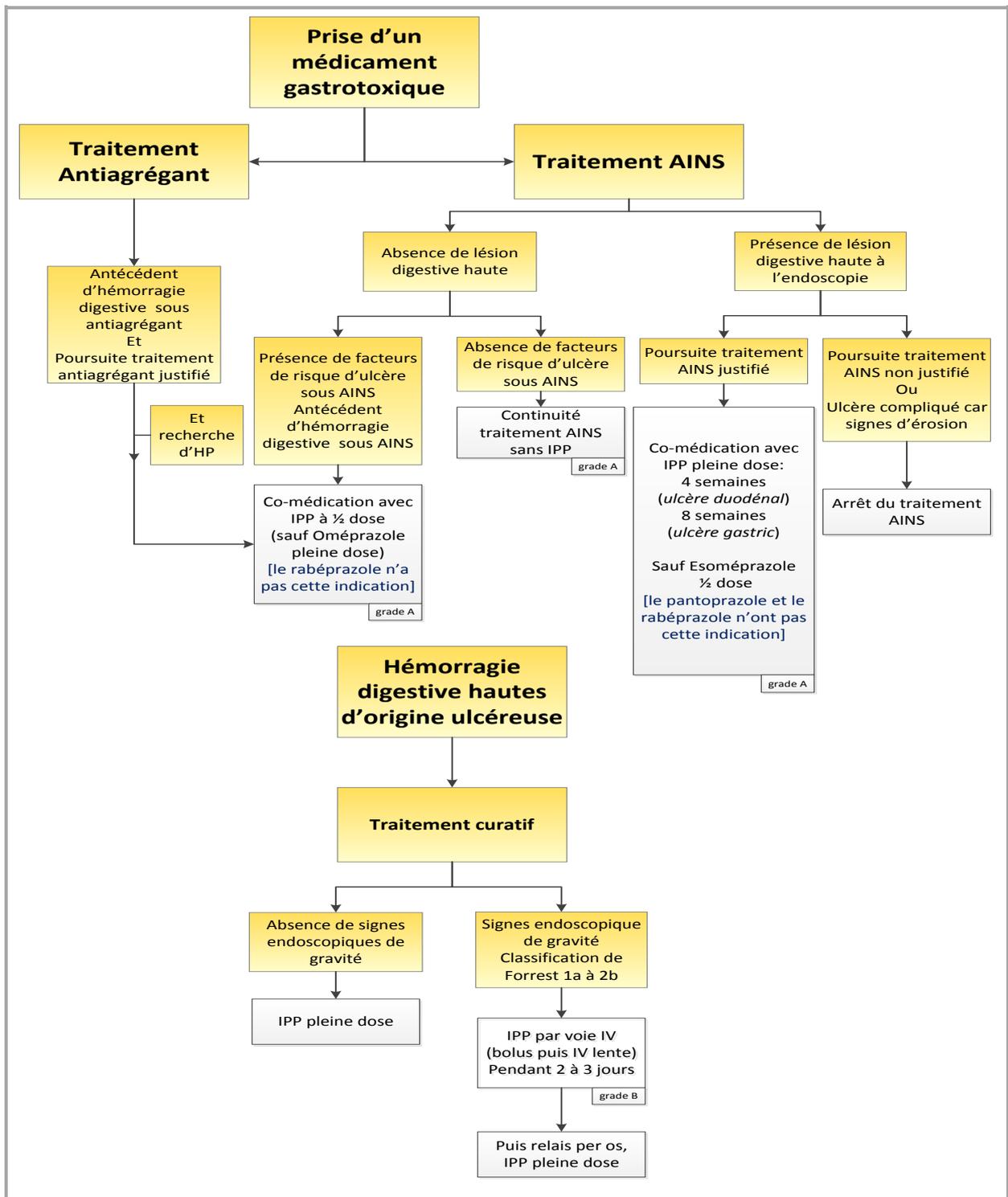


Figure 8 : Arbres de décision concernant le traitement de l'ulcère sous traitement gastrotoxique et le traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuses. D'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (9) et la Haute Autorité de Santé (23).

2.5.3.8 Prévention des complications dues à mise en place d'une sonde de gastrostomie (ou jéjunostomie)

La mise en place d'une nutrition entérale *via* une sonde de gastrostomie, peut causer de nombreuses complications telles que des fuites de liquide gastrique, des œsophagites ou encore des ulcères (30).

Les fuites de liquide gastrique entraînent une irritation de la peau autour de l'orifice stomial voire des infections. Pour diminuer la fréquence de ces fuites la Société Française d'Endoscopie Digestive recommande la mise en place d'un traitement IPP à court terme (1 mois) (31).

L'utilisation des IPP permettrait également de prévenir et traiter les œsophagites et les ulcères causés par la sonde de gastrostomie (32,33).

2.5.3.9 Indications selon les recommandations de la HAS

Les recommandations de la HAS, concernant l'utilisation des IPP chez l'adulte, sont énoncées dans le tableau 7. La posologie et la durée des traitements sont présentées pour chacune des cinq molécules IPP, en fonction des indications de traitement.

Tableau 7 : Indications de prescription des IPP (23).

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

UG (dose quotidienne)	
Pleine dose pendant 4 à 8 semaines <ul style="list-style-type: none"> ➤ 4 à 6 semaines pour l'oméprazole ➤ 6 à 12 semaines pour le rabéprazole ➤ L'ésoméprazole n'a pas cette indication 	
UD (dose quotidienne)	
Pleine dose pendant 4 semaines <ul style="list-style-type: none"> ➤ 2 semaines pour le lansoprazole si la cicatrisation est complète ➤ 4 à 8 semaines pour la rabéprazole ➤ L'ésoméprazole n'a pas cette indication 	
IPP	Eradication d' <i>Helicobacter pylori</i> (dose quotidienne)
lansoprazole oméprazole pantoprazole rabéprazole	Pleine dose x2/jour pendant 7 jours
ésoméprazole	Demi-dose x 2/jour pendant 7 jours
Pour un UD compliqué (hémorragie, perforation) ou associé à un traitement par AINS, corticoïde ou antiagrégant, ou pour un UG (compliqué ou non), poursuivre le traitement à pleine dose (1/jour) pendant 3 à 7 semaines selon les symptômes (douleurs, saignements) et la taille de l'ulcère à l'endoscopie.	
Antibiothérapie associée en première intention (7 jours de traitement)*	
Cas général	Clarithromycine 1g/j et amoxicilline 2g/j
Contre-ind à la Clarithromycine	Amoxicilline 2 g/j et métronidazole ou Tinidazole 1g/j
Contre-ind aux β-lactamines	Clarithromycine 1g/j et métronidazole ou Tinidazole 1g/j
* En cas d'échec du traitement initial, on recommande en seconde intention d'associer IPP, amoxicilline et imidazole pendant 14 jours	

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

2.5.4 Non indication des IPP et mésusages

L'efficacité des IPP s'est traduite par une forte exposition des patients à ces médicaments, aussi bien en ville qu'à l'hôpital. Des études européennes rapportent des traitements par IPP chez 25 à 60 % des patients hospitalisés (34-39), maintenus le plus souvent à l'issue de l'hospitalisation. Cette forte exposition s'inscrit dans un mésusage important, puisqu'il est rapporté que 30 à 80 % des prescriptions sont inappropriées (34) (37,39-41). Ce mésusage concerne essentiellement des traitements non justifiés.

Les IPP sont fréquemment prescrits en prophylaxie pour prévenir l'apparition d'un ulcère de stress ou en prévention des saignements gastro-intestinaux, chez des patients ne présentant pas de facteurs de risque (42). Les IPP sont parfois utilisés pour traiter des dyspepsies (douleur épigastrique) ou des gastroentérites (43).

2.5.4.1 Prophylaxie ulcère de stress

En France, aucun antiulcéreux ne possède d'autorisation de mise sur le marché relative à la prévention des ulcères de stress. Toutefois, il existe un accord professionnel (44) pour la prévention des ulcères de stress, dans les services de réanimation et de soins intensifs, malgré des résultats discordants de la littérature (45).

Cependant, concernant les patients hospitalisés en dehors des unités de soins intensifs, la mise en place d'une prophylaxie dans le but de prévenir l'apparition d'ulcères de stress n'est pas recommandée. Même s'ils présentent un ou plusieurs facteurs de risques (Grade B si le patient présente moins de deux facteurs de risque, Grade D dans les autres cas) (29).

2.5.4.2 Références médicales opposables (RMO)

1. Il n'y a pas lieu d'associer simultanément deux antiulcéreux.
2. Il n'y a pas lieu, dans l'UD, de prolonger le traitement antiulcéreux à doses d'attaque [prescrit ou non après un traitement d'éradication d'*H. pylori*] (**), sauf en cas de persistance des symptômes et après réévaluation clinique.
3. Il n'y a pas lieu, dans l'UD, en cas d'éradication d'*Helicobacter pylori*, de prescrire un traitement antiulcéreux d'entretien.
4. Il n'y a pas lieu de prescrire des formes injectables d'antiulcéreux quand la voie orale est possible.

(**) La dose d'attaque est prescrite, selon les médicaments concernés, pendant 4 à 8 semaines (46).

2.5.5 Effets Indésirables

Les IPP sont souvent prescrits en dehors des référentiels de bon usage, parce qu'au-delà de leur efficacité, leur sécurité est perçue comme excellente (47). Néanmoins, les études cliniques ont pour la plupart évalué la bonne tolérance des IPP à court terme alors que les durées de prescription des IPP sont bien supérieures à celles rapportées par les études cliniques. Ainsi, de récentes publications interrogent sur des effets indésirables (EI) émergents survenant lors d'une utilisation au long cours.

2.5.5.1 EI mentionnés dans les RCP

Les IPP sont généralement bien tolérés. Les manifestations indésirables suivantes ont été rapportées dans les résumés des caractéristiques du produit RCP ; nausées ou vomissements, flatulences, confusion agitations, et plus rarement céphalées et vertiges, épigastralgie, diarrhées ou constipations. Ces troubles sont généralement transitoires, et surviennent en début de traitement.

Des cas de réactions cutanées allergiques très rares sont signalés et nécessitent l'arrêt immédiat du traitement. Plusieurs rares cas de néphrites interstitielles aiguës ont également été décrits.

Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être responsables de troubles électrolytiques ; tels que des hyponatrémies et hypomagnésémies parfois symptomatiques et associés à une hypocalcémie (48).

2.5.5.2 L'émergence des EI non mentionnés dans les RCP

2.5.5.2.1 Infections digestives à *Clostridium difficile* et autres bactéries

La transmission de *Clostridium difficile* (CD) est causée par l'ingestion du germe sous forme de spores résistantes à l'acidité. La spore se transforme ensuite dans l'estomac en forme végétative, responsable de la pathogénicité mais sensible à l'acidité.

Une des hypothèses émises est que la survie dans le tube digestif de ces formes serait facilitée par l'augmentation du pH gastrique induite par les traitements antiacide (49,51).

Ainsi, des études observationnelles ont montré un lien significatif allant de modéré à fort, entre l'exposition aux IPP et le développement de bactéries plus virulentes et plus résistantes, responsables de formes cliniques plus graves (52). De plus une susceptibilité accrue aux infections entériques dues à d'autres pathogènes tels que, *Salmonella* (53,54) et *Campylobacter jejuni* (54,55) a été confirmées.

2.5.5.2.2 Pneumopathie

Malgré des études contradictoires, les IPP augmenteraient le risque de pneumonies récurrentes chez les patients de plus de 65 ans présentant des infections pulmonaires chroniques, ou sous traitements immunosuppresseurs (ou corticoïdes).

Le mécanisme de toxicité avancé serait une augmentation de la colonisation de l'estomac par les bactéries, qui envahiraient les poumons en passant par les voies digestives et respiratoires hautes (50,56).

Ainsi la prudence s'impose lors de l'instauration d'un traitement par IPP chez ce type de patients, ainsi que chez les patients récemment hospitalisés pour une pneumopathie (57,58).

2.5.5.2.3 Fractures osseuses

Des études épidémiologiques rapportent une augmentation modérée du risque de fractures, lors d'une utilisation au long cours des IPP. Ce risque serait corrélé à la dose et à la durée du traitement.

Le mécanisme d'action est inconnu mais des hypothèses sont avancées pour expliquer l'augmentation du risque de fracture :

- Les IPP entraîneraient une diminution de l'absorption du calcium par augmentation du pH gastrique (59-63).
- L'hypergastrinémie provoquée par les IPP serait responsable d'hyperparathyroïdie ce qui interfèrerait avec le métabolisme osseux (60, 64, 65).
- Les IPP inhiberaient directement la pompe à proton présente sur la membrane des ostéoclastes altérant ainsi le processus de restructuration de l'os (59).

L'agence américaine FDA recommande aux prescripteurs, au vue des incertitudes, de prescrire les IPP à la dose et la durée la plus faible possible selon l'état clinique du patient (66,67).

2.5.5.2.4 Hypomagnésémie

Les hypomagnésémies induites par les IPP sont reconnues depuis 2006 comme rares mais sévères et apparaissent après de longues périodes de traitement (> 1 an).

Elles sont responsables de tétanies, spasmes musculaires, d'arythmie et de convulsions (68,69). Cet effet réversible, partiellement corrigé par une supplémentation, nécessite généralement l'arrêt de l'IPP (70,71). Le fait que des observations cliniques ont été rapportées pour tous les IPP, suggèrent un effet de classe (62,68,69,72).

Le mécanisme de survenue n'est pas totalement élucidé (70,73), mais les IPP pourraient diminuer l'absorption du magnésium en affectant son transport actif à travers les cellules intestinales (72,74,75).

En 2011, et suite à ces séries d'observations cliniques, la FDA suggère aux prescripteurs d'effectuer un dosage plasmatique du magnésium avant l'instauration d'un traitement par IPP au long cours. Elle recommande également un dosage périodique chez les patients sous digoxine ou prenant d'autres molécules pouvant entraîner ou aggraver une hypomagnésémie.

2.5.5.2.5 Hypergastrinémie et cancérisation gastrique

Les IPP, en réduisant de façon importante la sécrétion d'acidité gastrique induisent une augmentation de la sécrétion de gastrine (76-79). Cette hypergastrinémie est modérée et concerne la majorité des patients sous IPP (78-80).

La gastrine induit des effets trophiques sur la muqueuse gastro-intestinale, ce qui augmente le taux de prévalence et la sévérité des gastrites à HP. Or ces gastrites constituent un facteur de risque de carcinome gastrique et colique (77,78).

Si les IPP augmentent la sécrétion de gastrine, qui a un effet trophique sur les cellules pariétales de la muqueuse gastrique, le lien avec la cancérisation n'est pas prouvé à ce jour. Ces données sont plutôt rassurantes étant donné l'utilisation des IPP depuis plusieurs décennies (81).

2.5.6 Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses en lien avec les IPP sont largement décrites dans la littérature médicale (82,83) (voir annexe 2 : tableau des interactions médicamenteuses); les effets indésirables en découlant restent parfois à préciser en soins courants (83).

2.5.6.1 Effets des IPP sur les autres médicaments.

2.5.6.1.1 Modification de l'absorption de certains médicaments par les IPP

- **Diminution de l'absorption**

Les IPP diminuent l'absorption des médicaments dépendant du pH gastrique, tels que ; les antifongiques imidazolés, les antinéoplasiques inhibiteurs des protéines kinases, ou encore les inhibiteurs de la protéase du VIH (84,85).

- **Augmentation de l'absorption**

L'oméprazole et le lansoprazole entraînent une augmentation modérée de la digoxinémie par majoration de l'absorption de la digoxine. Les précautions d'emplois consistent en une surveillance clinique à l'aide d'ECG et des mesures de digoxinémie (85).

2.5.6.1.2 Modification du métabolisme de certains médicaments par les IPP

- **Les thienopyridines**

Les thienopyridines, et en particulier le clopidogrel sont des prodrogues métabolisées par le foie, en partie par les cytochromes P450 2C19 et 3A4, avant d'être biologiquement actives dans la prévention des événements thrombotiques artériels.

Les IPP peuvent inhiber l'activité du CYP 2C19 (et 3A4). Bien que l'inhibition du CYP2C19 se manifeste différemment selon l'IPP, une interaction serait possible pour tous les médicaments de cette classe (86).

Au moment de l'étude, le thesaurus de l'ANSM mentionnait cette interaction comme à prendre en compte mais de récentes publications contredisent les premières études et considèrent que la portée clinique de cette interaction d'ordre pharmacocinétique est faible (87). Ceci a conduit à son retrait du thesaurus de l'ANSM en 2012.

- **Interaction avec d'autres médicaments**

L'oméprazole (et ésoméprazole) a un effet inhibiteur sur le cytochrome P450 2C19. Il en résulte une augmentation des concentrations de divers médicaments tels que : le diazépam, la phénitoïne, les antivitamines K, le citalopram et escitalopram, le moclobémide, le tacrolimus, la ciclosporine et la clarithromycine (86).

Le lansoprazole par effet inducteur enzymatique peut entraîner des interactions de niveau précaution d'emplois nécessitant une surveillance avec : la théophylline, les antivitamines K, la phénitoïne et le tacrolimus (1).

2.5.6.1.3 Modification de l'excrétion de certains médicaments par les IPP

Les IPP (oméprazole, ésoméprazole, pantoprazole) augmentent la toxicité du méthotrexate, par diminution de son élimination rénale (86). Lors de la mise à jour du thesaurus de l'ANSM en décembre 2010, le niveau de l'association a été modifié, la faisant passer en niveau déconseillé, pour des doses supérieures à 20 mg/semaine; le niveau « à prendre en compte » restant valable pour les doses inférieures à 20 mg/semaine ».

2.5.6.2 Effets des médicaments sur les IPP

2.5.6.2.1 Modification de l'absorption des IPP par certains médicaments

- Diminution de l'absorption

Les médicaments topiques antiacide diminuent l'absorption de nombreux médicaments dont les IPP, il conviendra de décaler leur prise d'au moins deux heures avec les topiques antiacides gastroduodénaux afin d'éviter une diminution de leur résorption (1).

2.5.6.2.2 Modification du métabolisme des IPP par certains médicaments

- Diminution des concentrations en IPP

Le millepertuis est un inducteur enzymatique qui entraîne un risque d'inefficacité du traitement anti sécrétoire par diminution de son métabolisme. Cette interaction est à prendre en compte (84).

L'association tipranavir et ritonavir diminue les concentrations plasmatiques d'oméprazole (ou ésoméprazole) (84).

- Augmentation des concentrations en IPP

La fluvoxamine et les antifongiques azolés, inhibent la métabolisation des IPP ce qui augmentent leurs biodisponibilités. Cette interaction est généralement bien tolérée, une adaptation posologique est parfois nécessaire pour les insuffisants hépatiques lors d'un traitement au long court.

2.5.7 Adaptation posologique

Pour les IPP, il n'y a pas lieu d'adapter les posologies en fonction d'un terrain pathologique particulier. L'élimination des métabolites des IPP est liée à la clairance de la créatinine. Cependant, ces métabolites étant, en pratique, inactifs, aucune modification

des posologies n'est à apporter chez l'insuffisant rénal. De même, pour l'insuffisant hépatique qui entraîne de principe une augmentation de la biodisponibilité par diminution de l'effet de premier passage hépatique, l'absence d'accumulation sanguine ne nécessite pas de réduction des posologies (1).

2.6 Arrêt de traitement

Plusieurs études ont démontré que l'arrêt d'un traitement par IPP peut induire des rechutes par effet rebond sur l'acidité gastrique. L'effet rebond apparaît quelques semaines après l'arrêt d'un traitement au long cours et peut durer plusieurs mois (88-90).

Sur le plan physiopathologique, cet effet rebond sur la sécrétion gastrique acide pourrait être une conséquence de l'hypergastrinémie induite par les traitements IPP. Une hypertrophie et une hyperplasie des cellules de la paroi gastrique pourraient également être à l'origine de l'effet rebond (91). Afin d'éviter une pharmacodépendance il est recommander d'effectuer un arrêt progressif des traitements au long cours (92).

2.7 IPP et coûts

Parmi les pays européens, la France est le pays qui présente les coûts moyens de génériques les plus élevés. Ce constat est tout particulièrement valable pour les IPP (inhibiteurs de la pompe à proton) (93). Entre juin 2008 et mai 2009, près de 58 millions de boîtes d'IPP ont été distribuées en France par les pharmaciens d'officine, occasionnant des remboursements par l'assurance maladie proches de 970 M€ (43).

Ainsi la classe thérapeutique des antiulcéreux occupe la première place des dépenses, avec 5,5% des dépenses de médicaments des mutuelles (correspondant à 181 millions € en 2009). Ces remboursements sont essentiellement concentrés sur la classe thérapeutique des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (95% des remboursements de la classe).

Parmi ces IPP, l'ésoméprazole (Inexium®) est classé en deuxième position des molécules les plus remboursées avec 52 millions €. L'Inexium® capte la majeure partie du marché malgré l'existence d'autres IPP présentant une efficacité et une tolérance comparables tout en étant moins chers (94).

15 % des prescriptions d'IPP ne seraient pas justifiées, soit 150 millions d'euros (chiffage octobre 2009 – CCSS, Commission des Comptes de la Sécurité Sociale). Un élargissement du tarif forfaitaire aux IPP, représenterait 100 millions d'euros d'économies supplémentaires (chiffage juillet 2010 - CNAMTS) (95).

3 Recommandations pour l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP)

3.1 Définition et intérêt

L'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) des acteurs de santé, consiste à analyser leurs activités cliniques (à visée diagnostique, thérapeutique ou préventive) au regard des recommandations. Ces recommandations sont produites par les agences sanitaires (HAS ANSM), ou les sociétés savantes.

L'évaluation des pratiques se traduit par un double engagement des professionnels de santé. Premièrement, ils s'engagent à fonder leur exercice clinique sur des recommandations et deuxièmement ils mesurent et analysent leurs pratiques en référence à celles-ci.

Depuis la loi du 13 août 2004, tous les professionnels de santé sont soumis à une obligation d'évaluation de leurs pratiques professionnelles (96). Cette évaluation s'inscrit dans une dynamique d'amélioration de la qualité des pratiques et de la sécurité des soins, au bénéfice du patient.

Ces évolutions sont d'autant plus importantes que les exigences des usagers du système de santé sont croissantes en termes de sécurité, de qualité et d'efficacité.

Le secteur de la santé s'intègre ainsi dans une démarche d'amélioration continue.

Cette rationalisation des soins, est d'autant plus nécessaire que de nombreuses études démontrent une disparité des pratiques. Cette variabilité est à la fois à l'origine d'une inégalité d'accès aux soins, et source de dépense inutiles (97).

3.2 Logique d'une démarche EPP

Les démarches EPP s'inscrivent dans le modèle proposé par W. Edwards DEMING, dans les années 60. Ce modèle présenté sur la figure 9, est souvent appelé "roue de DEMING" ou "roue de la qualité", et comprend 4 étapes, PDCA ou littéralement « *Plan, Do, Check and Act* » :

- Planifier (Préparer l'action consiste à renforcer l'aspect formel, en réfléchissant à la méthode de collecte des données)
- Faire ce que l'on a dit (élaborer des protocoles, recueillir les données)
- Analyser ou vérifier ce que l'on a fait (analyser les écarts et rechercher les causes)

- Améliorer ou faire mieux (Réagir pour améliorer les actions futures : plan d'action, réévaluation)

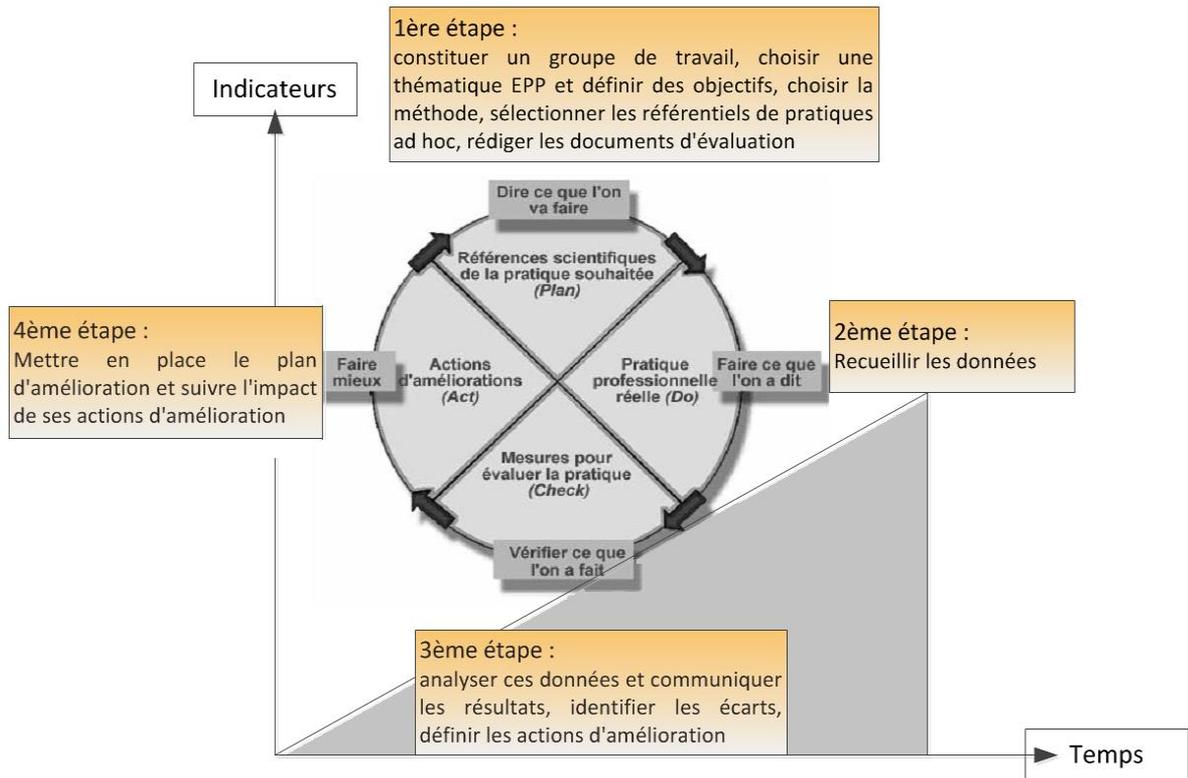


Figure 9 : Roue de Deming (98).

3.3 Les différentes étapes

3.3.1 Choix du thème

Les thématiques EPP résultent des difficultés de prise en charge au sein des services. La mise en œuvre d'une démarche EPP doit pouvoir s'intégrer aisément à l'exercice quotidien, avec un objectif concret d'amélioration des pratiques professionnelles (98).

Le choix de la thématique retenue peut se fonder sur les critères suivants :

- fréquence de la pratique évaluée
- gravité d'un incident même s'il est rare
- faisabilité de l'évaluation
- existence d'une marge d'amélioration possible
- thème cohérent par rapport à la politique de l'établissement

3.3.2 Définition des objectifs

La définition des objectifs est très importante en effet, que ce soit au niveau de chaque étape ou de l'étude menée, l'objectif détermine et limite le champ de la démarche.

3.3.3 Choix de la méthode

Pour observer une pratique au regard d'une pratique jugée idéale, il est possible de mettre en place un « Audit Clinique ». C'est une méthode par comparaison, elle permet de comparer les pratiques professionnelles à des références admises *via* la mise en place de critères d'évaluations.

Le type d'étude est défini en fonction de la pratique étudiée. L'approche prospective permet l'observation de la situation présente. Ainsi l'évaluateur peut porter un jugement sur l'application des critères qualité. Mais cette approche dynamique génère souvent un réajustement immédiat des comportements.

L'approche rétrospective convient mieux à l'évaluation des dossiers des patients. Elle favorise l'examen d'un échantillon plus large mais n'a pas d'impact immédiat sur la qualité des dossiers.

La source d'information varie selon la pratique étudiée. Les données qualitatives sont apportées par le professionnel : médecin, infirmière, kinésithérapeute. Elles peuvent aussi être recherchées sur un support d'information : feuille de surveillance, dossier administratif, dossier clinique... (99).

3.3.4 Choix des critères et référentiel

Les critères sont des éléments concrets, observables permettant de porter un jugement valide sur la conformité de la pratique ou du thème étudié de recommandations. Ils doivent être sélectionnés à partir de recommandations validées, c'est à dire soutenues par de fortes preuves scientifiques.

De la même manière le référentiel constitue un document ou un ensemble de documents rassemblés par l'équipe d'audit qui énonce les exigences qualité relatives à une pratique professionnelle ou à un mode de fonctionnement. L'élaboration du référentiel impose l'analyse de la littérature avec une recherche exhaustive des critères qualité et la prise en compte du contexte, de la discipline, dans lesquels la pratique est exercée (98,99).

3.3.5 Constitution du groupe de travail

La création d'un groupe de travail est nécessaire lors de la mise en place d'une EPP. Ceci passe par la nomination d'un chef de projet qui guide l'équipe, il planifie et coordonne les différentes actions. A ce chef vient se greffer une équipe constituée d'acteurs représentatifs des métiers impliqués dans la pratique étudiée, ceci dans une logique de complémentarité des compétences sur le thème choisi et par conséquent d'une répartition des tâches bien définies.

3.3.6 Choix des critères d'évaluation

Le choix des critères d'évaluation des pratiques repose sur les objectifs de qualité à atteindre. Ils sont sélectionnés dans des recommandations professionnelles ou dans des textes réglementaires. Ces critères doivent être pertinents, évaluables et clairs.

3.4 Valorisation des résultats et actions d'amélioration

3.4.1 Recueil de données

La manière de recueillir les données dépend de la méthode utilisée, elle peut prendre la forme d'une observation directe, une interview ou un retour au dossier patient (99).

Le retour au dossier patient est adapté aux audits cliniques rétrospectifs, et permet d'avoir une objectivité totale sur le résultat de l'enquête. Cependant se pose la question de la traçabilité des données recueillies qui constitue donc un biais dans le résultat final.

3.4.2 Analyse des données

L'analyse des données conduit à des résultats dont l'interprétation permet d'identifier les points forts et les points à améliorer (98).

3.4.3 Identification des causes des écarts ou des dysfonctionnements

Cette étape permet de mettre en relief les différences entre les pratiques. L'analyse des écarts observés est assurée par le groupe de projet. Elle identifie les différentes causes qui peuvent être de nature (98) (100):

- **Professionnelle** (ex : manque de connaissances)
- **Institutionnelle** (ex : manque de méthode et/ou matériels inadéquats)
- **Organisationnelle** (ex : manque de coordination dans la prise en charge du patient)
- **Personnelle** (ex : manque de conviction et de motivation).

3.4.4 Actions d'amélioration

Une EPP n'a lieu d'être que parce qu'une action d'amélioration est envisageable. Ces actions d'amélioration doivent être mise en place afin de corriger les écarts identifiés précédemment. Puis de nouvelles EPP doivent être planifiées pour évaluer si les dysfonctionnements ont bien été résolus par les actions d'amélioration et ainsi de suite.

4 Evaluations des pratiques professionnelles sur les IPP

Une recherche a été effectuée concernant l'évaluation des pratiques de prescription des IPP effectuées dans différents services hospitaliers. Ces études sont résumées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Tableau de résumé des évaluations de pratiques professionnelles sur les IPP retrouvées dans la littérature.

Réf.	Objectif	Patients et méthodes	Résultats	Conclusion
Bez C, 2013 (40)	Evaluer de manière prospective l'utilisation des IPP pour la prophylaxie de l'ulcère de stress (SUP) dans un service de chirurgie générale.	Etude prospective pendant 8 semaines dans un service de 58 lits. Les patients sous IPP sont inclus, mais exclus si traitements autre que SUP (RGO ulcère œsophagite douleur épigastrique). Les directives de "The American Society of health system Pharmacists guidelines"(ASHP) sont utilisées pour évaluer la pertinence des prescriptions des IPP.	58% des patients ont une prophylaxie IPP (dont 62% de novo). 94% de conformité au livret (oméprazole 40mg). 52% des IPP utilisés pour SUP mais 79% des patients sans facteurs de risque. 33% de poursuite à l'issue de l'hospitalisation.	Mise en évidence de la surprescription des IPP et de la poursuite inappropriée des IPP à la sortie. Des recommandations de traitement pour SUP sont nécessaires pour limiter l'utilisation des IPP aux indications justifiées.
Fuzier R, 2011 (101)	Améliorer la qualité des prescriptions des IPP en service de chirurgie orthopédique	Un protocole spécifique concernant les bonnes pratiques pour l'utilisation des IPP dans la période périopératoire a été créé par des anesthésistes et validé par tous les prescripteurs, conformément aux recommandations de l'Afssaps. La pertinence des prescriptions des IPP, a été basée sur la présence de facteurs de risque. La consommation mensuelle d'IPP et la survenue de graves complications gastriques ont été analysées et comparées avec les données obtenues l'année précédente. Dix mois après le début du protocole, la pertinence de la prescription des IPP a été analysée sur 20 dossiers médicaux (sélection aléatoire).	Après 1 an, diminution de 35,5% de la consommation d'IPP par voie orale (901 ± 211 doses journalières (DDD) (2010) vs 581 ± 235 DDD (2011), P <0,05) (DDD = dose journalière définie). Tendance similaire pour la voie intraveineuse (40 ± 23 DDD (2010) vs 22 ± 26 DDD (2011), P = 0,06). Durant la même période, l'incidence globale des complications gastriques graves est restée stable. La prescription d'IPP était pertinente dans 85% des dossiers médicaux sélectionnés.	Cette étude a confirmé l'intérêt des protocoles d'évaluation des pratiques professionnelles visant à améliorer la prescription des IPP. Une forte implication de tous les membres du personnel médical est obligatoire pour maintenir ces avantages au fil du temps.
Pasina L, 2011 (41)	Prévalence et la pertinence des prescriptions de médicaments pour l'ulcère peptique et le RGO dans une cohorte de personnes âgées hospitalisées. Services de médecine interne	Evaluation de la pertinence des traitements d'ulcères gastroduodénaux ou de reflux gastro- RGO dans un échantillon de patients âgés (>65 ans) à l'admission et à la sortie de 38 services de médecine interne entre Janvier 2008 et Décembre 2008, selon la présence de conditions spécifiques ou l'association de médicaments gastrototoxiques.	Parmi les 1155 patients; 40,3% étaient traités avec des médicaments pour le RGO ou l'ulcère gastroduodénal à leur entrée et 647 (56,0%) à la sortie; 62,4% des patients à l'admission et 63,2% à la sortie ont été traités de manière inappropriée. Parmi ceux-ci, les prescriptions de médicaments gastrototoxiques ont été associées à une plus grande utilisation de médicaments pour l'ulcère gastroduodénal ou le RGO, même après ajustement sur l'âge, le sexe et le nombre de diagnostics à l'admission (OR 95% CI = 1,26 (1,18 à 1,34), p = .0001) ou à la sortie (OR 95% CI = 1,11 (01.05 à 01.18), p = 0,0003).	La prévalence des prescriptions inappropriées des traitements pour ulcères gastroduodénaux ou RGO est restée la même à l'admission et à la sortie. L'utilisation inappropriée est liée à l'utilisation concomitante d'autres médicaments. Une évaluation minutieuse des conditions cliniques et un respect plus strict des recommandations sont essentiels pour une utilisation rationnelle des traitements pour ulcères gastroduodénaux ou RGO.

Réf.	Objectif	Patients et méthodes	Résultats	Conclusion
Eid SM, 2010 (102)	Evaluer des facteurs prédictifs de non-respect des recommandations. Concernant les prescriptions d'IPP des médecins exerçant en CHU et en CH	Les prescriptions d'IPP oraux initiées par 2 groupes d'hospitaliers universitaires et 2 groupes d'hospitaliers non-universitaires ont été examinées. Les indications ont ensuite été comparées aux recommandations publiées. Plusieurs variables ont été testées afin de déterminer des facteurs prédictifs indépendants, pour l'initiation et la poursuite à la sortie des IPP dans les prescriptions non conformes aux recommandations.	Parmi les prescriptions d'IPP 39% étaient conformes aux directives. Les médecins hospitaliers universitaires étaient significativement plus conformes aux recommandations (50% vs 29%). Le traitement de prévention des saignements gastro-intestinaux pour les patients ulcéreux mais à faible risque était l'indication la plus fréquente de la non-conformité des prescriptions, tandis que le traitement des dyspepsies était l'indication la plus conforme aux recommandations.	Les médecins hospitaliers prescrivent trop d'IPP à un niveau comparable à celui des médecins libéraux dans la littérature. Comprendre les facteurs permettant d'améliorer la conformité parmi les différents groupes académiques est essentiels à la conception d'outils d'interventions visant à accroître le respect des recommandations pour les prescriptions des IPP.
Ramirez E, 2010 (34)	Evaluer la fréquence d'utilisation et la pertinence des indications des IPP chez les patients hospitalisés dans un hôpital de soins tertiaire, et les facteurs possibles pouvant expliquer leur utilisation. Relever les interactions médicamenteuses les plus notables ainsi que les effets indésirables graves.	La prescription l'indication et l'utilisation ont été étudiées chez les patients hospitalisés avec un suivi jusqu'à la sortie.	Sur 328 patients; 28,65% avaient un IPP à l'admission, 82,62% ont eu un traitement IPP pendant l'hospitalisation, et 54,75% sont sortis avec un IPP, avec des indications inappropriées dans 74,47%, 61,25% et 80,24% des cas respectivement. L'indication inappropriée la plus fréquemment observé à l'admission et à la sortie était la thérapie antiplaquettaire. Pendant l'hospitalisation, la prophylaxie de l'ulcère de stress chez des patients à faible risque. Les prescriptions d'IPP à l'admission persistent à la sortie dans 75,90% des cas, 73,02% sans indication acceptable. 4 interactions médicamenteuses pertinentes ont été trouvées, dont 2 graves.	Il y avait une très fréquente surprescription d'IPP chez les patients hospitalisés et non hospitalisés. L'Hospitalisation ne représente pas dans cette étude une opportunité pour régulariser les prescriptions d'IPP.
Heidelbaugh JJ, 2010 (103)	Déterminer la prévalence et l'incidence économique de l'utilisation inappropriée des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en soins ambulatoires.	Les patients ont été classés en fonction de la pertinence des indications de leurs traitements IPP. Les événements indésirables potentiellement liés à l'utilisation des IPP ont été identifiés.	Sur 946 patients. 35,4% ont reçu un IPP en prévention des lésions causées par une endoscopie. 10,1% de manière empirique pour le traitement de symptômes extra-œsophagien. 18,4% pour gastroprotection, et 36,1% n'avaient pas d'indication appropriée pour un traitement par IPP. Dans une analyse en sous-groupe, 48,6% des patients des 4 catégories ont reçu des IPP sans réévaluation des symptômes. Les effets indésirables potentiellement associés décrits dans cette cohorte comprenaient les infections à Clostridium difficile (6 cas) la pneumonie communautaire (1 cas), mais aucun cas de fracture de la hanche ou de déficit en vitamine B12 n'a été identifié.	Les IPP sont souvent surprescrits dans le cadre des soins ambulatoires sans indications valides documentées. L'utilisation inappropriée des IPP a un coût élevé et est associée à la survenue d'événements indésirables.

Réf.	Objectif	Patients et méthodes	Résultats	Conclusion
Yachimski PS, 2010 (104)	Evaluer l'impact de recommandations sur les pratiques de prescription des IPP dans un hôpital de soins tertiaire.	Evaluation de l'utilisation des IPP chez des patients admis au cours du mois précédent la mise en œuvre de recommandations (rétrospectif). Puis évaluation de façon prospective l'utilisation des IPP pour les admissions au cours du mois suivant la diffusion des recommandations.	Parmi une cohorte globale de 942 patients, 48% des patients ont eu un traitement IPP pendant leur hospitalisation, et 41% ont reçu une prescription à leur sortie. Les prédicteurs univariés de l'utilisation des IPP comprenaient; l'âge, la durée de séjour à l'hôpital, l'anamnèse du RGO ou de l'hémorragie des voies gastro-intestinales, les prescriptions d'IPP en ambulatoire, l'utilisation d'aspirine, ou de glucocorticoïdes. Parmi les patients qui ne sont pas en ambulatoire avec un traitement avec des IPP dès l'admission, la mise en œuvre de lignes directrices a entraîné une baisse des taux utilisation d'IPP chez les patients hospitalisés (27% avant vs 16% après, P = .001) et de la prescription d'IPP à la sortie (16% avant vs 10% après, P = .03).	L'introduction de bonnes pratiques a entraîné une baisse des taux d'utilisation des IPP parmi les patients hospitalisés et a réduit le taux de prescription d'IPP à la sortie.
Doherty GA, 2010 (38)	Etudier la perception des médecins sur le risque d'hémorragie gastro-intestinale (UGIH) induite par les médicaments gastrototoxiques Evaluer si la co-prescription d'IPP est basée sur une évaluation précise.	Les cliniciens sont interrogés sur le risque d'UGIH et doivent commenter la co-prescription d'IPP. Les dossiers de 160 Patients sont ensuite examinés pour évaluer les prescriptions d'IPP au regard des facteurs de risques d'UGIH.	58% des patients sous IPP dont 34% d'instauration pendant leur passage dans le service. 10% avaient des antécédents d'ulcère gastroduodéal, Le motif de co-prescription le plus significatif, est l'association aspirine & clopidogrel. 50% des patients présentant des facteurs de risque multiples pour l'UGIH lors de leurs admissions et près d'1/3 à la sortie n'ont pas eu de co-prescription d'IPP.	Les cliniciens estiment généralement correctement le risque d'UGIH et sont facilement disposés à prescrire des IPP pour gastro-protection. Malgré cela, en pratique le risque relatif d'UGIH n'est pas systématiquement pris en compte. Cibler la co-prescription d'IPP sur la base des facteurs de risque permettrait une utilisation plus rationnelle.
Gupta R, 2010 (105)	Etudier les traitements antiacides à l'admission, caractériser la population de patients à la sortie sous traitement antiacides inutile et déterminer les facteurs prédictifs de traitements antiacides inappropriés chez les patients hospitalisés en services de médecine générale	Une étude rétrospective a été conduite sur des patients (sélection aléatoire) admis au service de médecine générale pour évaluer la pertinence des traitements antiacides. Le diagnostic d'admission, les indications pour le démarrage du traitement antiacide, le type de traitement antiacide utilisé, et la délivrance de ces médicaments ont été enregistrés sur une base de données.	70% des patients étaient sous traitement antiacide à l'entrée. Parmi ceux-ci, 73% étaient inutiles. Le plus souvent l'initiation de ces thérapies inutiles était motivée par, la prophylaxie de l'ulcère de stress chez des patients à faible risque ou par l'utilisation concomitante de médicaments ulcérogènes. 69% des patients possédant un traitement antiacide à l'entrée l'ont conservé à la sortie. Les facteurs tels que le diagnostic, l'âge du patient, la durée du séjour, l'utilisation concomitante de médicaments ulcérogènes ne sont pas prédictifs de la poursuite inutile du traitement antiacide à la sortie.	Le traitement antiacide est galvaudé chez les patients hospitalisés. Cela a été observé principalement chez les patients à faible risque, et la situation a été aggravée par leur poursuite à la sortie. D'autant plus que ces traitements augmentent considérablement le coût du système de soins de santé et le risque d'interactions médicamenteuses.

Réf.	Objectif	Patients et méthodes	Résultats	Conclusion
Ntaios G, 2009 (35)	<p>Evaluer le taux des prescriptions d'IPP dans un centre hospitalier grec en service de médecine interne</p> <p>Evaluer le respect des indications autorisées, selon l'Organisation nationale du médicament grecque.</p>	Analyse des courriers de sortie de 1693 patients adultes admis en services de médecine interne entre Juillet 2005 et Décembre 2006, pour enregistrer tous les cas de traitement antisécrétoire (IPP ou antagonistes H2), et pour recueillir des données sur indication de traitement par IPP et le type d'IPP prescrit pour chaque patient.	Les IPP étaient prescrits chez 25,4% des patients. Dans 81,2%, les IPP ont été prescrits pour une indication inappropriée principalement pour la prophylaxie de l'ulcère dans le contexte de traitements par corticoïdes, AINS, antiplaquettaires et AVK. L'oméprazole était le plus couramment prescrit.	Les IPP sont prescrits de façon inappropriée. Dans la plupart des cas, les médecins prescrivent des IPP pour des indications non autorisées et généralement, ils ne donnent pas d'instructions spécifiques sur la durée du traitement.
Hughes JD, 2009 (106)	Evaluer la pertinence de l'utilisation des IPP et leurs conformités vis-à-vis des recommandations.	Analyse des prescriptions d'IPP pendant 6 semaines, impliquant les patients hospitalisés qui prenaient un IPP avant leur admission. Les patients ont été évalués à l'aide d'un questionnaire standardisé pour obtenir des informations concernant l'utilisation des IPP et leur efficacité.	<p>Parmi les 679 patients, 20% recevaient un IPP, 97 patients ont été inclus dans l'étude. La plus fréquente indication pour l'utilisation des IPP était le RGO (n = 71; 73,2%).</p> <p>Dans cette cohorte, 27% des patients ont reçu une dose supérieure à la dose standard d'IPP.</p> <p>Plus de la moitié des patients avaient au moins un facteur de risque connu pour aggraver le RGO (52% étaient en surpoids, les consommateurs d'alcool de 46% et 14% de fumeurs), et 71% recevaient des médicaments connus pour causer ou aggraver les symptômes de reflux.</p> <p>Parmi les patients déclarant des symptômes d'alarme, 84% avaient subi une endoscopie.</p> <p>La conformité globale avec le Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) était de 78,4%, avec pour principale raison de non-respect, les non-indications PBS.</p>	Les IPP continuent à être prescrits en dehors des recommandations. Il existe donc des possibilités de réduire le coût de l'utilisation des IPP par; la gestion des facteurs contributifs, l'adhésion à des posologies recommandées et l'utilisation d'une thérapie à paliers descendants chez les patients asymptomatiques le cas échéant.

Réf.	Objectif	Patients et méthodes	Résultats	Conclusion
Marie I, 2007 (36)	Evaluer les prescriptions d'IPP des patients dans un service de médecine interne.	Evaluation durant 12 semaines des dossiers médicaux des patients, recevant un traitement par IPP. Les données ont été recueillies par un questionnaire standardisé: molécule et posologie des traitements IPP, indications et durée de la thérapie.	Les dossiers médicaux de 729 patients consécutifs, avec un âge moyen de 67 ans, ont été recueillis. 31% ont reçu un traitement par IPP; 70% de ces patients ont reçu IPP avant l'admission dans le service. L'oméprazole a été utilisé chez 71% des patients. La durée du traitement par IPP était supérieure à un an dans 45% des cas. 35% des prescriptions IPP des médecins de famille ont été validés contre 23,8% de ceux des médecins hospitaliers. Les indications non conformes des prescriptions d'IPP par les médecins de famille et les internistes étaient les suivantes: la prévention du risque hémorragique des agents antiplaquettaires (21 vs 16,4%), anticoagulant (17,8 vs 16,4%), les stéroïdes (8,3 vs 13,4%) ou non -stéroïde anti-inflammatoire sans facteur de risque (1,9 vs 9%). Enfin, chez les patients recevant un traitement par IPP avant l'admission, cette thérapie a été maintenue dans 76% des cas.	Cette étude prospective confirme la fréquence des thérapies IPP dans un service de médecine interne (31% des patients). Elle souligne également l'importance de l'utilisation des IPP par les médecins de famille et les médecins hospitaliers; cette étude met également en évidence les difficultés d'interrompre ce traitement bien toléré. À ce jour, un traitement par IPP doit être prescrit avec prudence en considération les coûts et avantages.
Levy-Neurmand O, 2007 (107)	Déterminer si les prescriptions initiales d'IPP des médecins généralistes dans la région de Grenoble sont en situation de non-conformité avec les indications des AMM.	L'étude a été menée sur toutes les prescriptions d'IPP initiales par des médecins généralistes dans la région de Grenoble entre le 01/03/2004 et le 31/03/2004. Les analyses ont été effectuées sur un échantillon représentatif aléatoire de 600 prescriptions. Un questionnaire a été envoyé aux médecins généralistes qui avaient écrit ces prescriptions. 255 réponses ont pu être analysées.	Parmi les 19 983 prescriptions pour les IPP, 23% étaient pour des instaurations de traitements. 86% d'entre eux ont été initiés par les médecins généralistes. Les principales raisons identifiées dans l'échantillon d'étude étaient l'association avec d'autres médicaments 56% [IC à 95% de 50,0 à 62,2], le RGO 29% [IC à 95% 23.8 à 35.0] et la dyspepsie 11% [IC à 95% 7.5 à 15.3]. Le taux de non-conformité avec l'AMM était de 46% [IC 95% 40,2 à 52,4], y compris 20% [IC à 95% de 15,5 à 25,3] pour indications médicales inappropriées.	Les médecins généralistes ont été les principaux prescripteurs de traitements IPP inauguraux. Même après exclusion des ordonnances qui étaient non conformes en raison d'un problème de réglementation, 1/5ème des ordonnances ont été rédigées pour des indications médicales inappropriées.

Réf.	Objectif	Patients et méthodes	Résultats	Conclusion
Scagliarini R, 2005 (37)	Evaluer l'adéquation de l'utilisation des traitements antiacides chez les patients hospitalisés et ses implications en médecine générale.	Evaluation des traitements antiacides chez les patients consécutivement admis dans un service de médecine interne Les prescriptions étaient notées comme valides, acceptables ou contre indiquées, au regard des recommandations.	Globalement, 59% des 834 patients admis ont reçu un traitement antiacide, IPP essentiellement. Les prescriptions étaient valides chez 50,1% des patients, non indiqué dans 41,5% des cas, et acceptable dans 6,5%. La principale raison de l'utilisation inappropriée était la prophylaxie chez des patients à faible risque 64,8%. À l'entrée, 13,4% patients étaient déjà sous traitements antiacide dont 35,7% ont reçu une prescription jugée inappropriée; A la sortie 41,7% patients étaient sous traitements antiacides, la sur utilisation a été identifiée dans 38,5% des cas. Aucune différence significative n'a été observée concernant le nombre de prescription inappropriée à l'admission, au cours de l'hospitalisation, ou à la sortie. Chez 7,7% des patients hospitalisés, le traitement antiacide était indiqué mais n'a pas été prescrit, principalement pour prophylaxie de l'ulcère de patients à haut risque.	Les traitements antiacides sont sensiblement sur utilisés à la fois par les médecins hospitaliers et par les médecins généralistes, principalement pour la prophylaxie de l'ulcère chez des patients à faible risque. D'autre part, Les traitements antiacides sont sous-utilisés dans une faible proportion, mais non négligeable de patients à haut risque.
Mat Saad AZ, 2005 (108)	Evaluer l'ampleur et la pertinence de prescrire des IPP dans un centre hospitalier irlandais	Enquête un jour donné sur les prescriptions de tous les patients hospitalisés.	Sur les 157 patients hospitalisés ; 31% étaient sous traitement par IPP, et l'oméprazole a été le plus largement prescrit des IPP tandis que le moins cher des IPP le rabéprazole était le moins prescrit. La prescription d'IPP a été faite suivant une indication approuvée chez 67% des patients La prescription avait été initiée à l'hôpital chez 71% des patients, mais seulement 1/3 des patients sous traitement par IPP ont subi une endoscopie.	Les résultats suggèrent que les IPP sont sur prescrits à l'hôpital, et qu'il est possible d'améliorer la qualité et le rapport coût-efficacité des prescriptions d'IPP.
Sebastian SS, 2003 (39)	Evaluer la pertinence de la prescription IPP dans une cohorte de patients dans un centre hospitalier.	Les registres des ordonnances de tous les patients hospitalisés sur une journée choisie au hasard ont été examinés. La pertinence des prescriptions a été identifiée par interview des patients, par l'examen des dossiers des patients et des dossiers d'endoscopie.	32% des patients étaient sous IPP. Dans 63% des cas aucune indication valable n'était apparente, car le seul facteur de risque que les patients présentaient était l'âge avancé. Seulement 41% des patients sous IPP ont subi les examens appropriés pour leurs symptômes gastro-intestinaux. Le sexe, l'âge, la spécialité de l'admission ou la durée de séjour à l'hôpital n'ont pas d'influence sur le bien-fondé des prescriptions.	Il semble y avoir une utilisation répandue et inappropriée des IPP dans la pratique hospitalière.

D'après les études référencées dans le tableau 8, au cours de leurs hospitalisations environ la moitié des patients reçoivent un traitement IPP (la prévalence des traitements IPP varie de 20% à 70% (34-40,103-106,108)).

Ces prescriptions d'IPP sont non-conformes dans 70% des cas en moyenne (Les taux de non-conformité varient de 22% (106) à 81 % (35)). Ces résultats montrent qu'il existe un mésusage important quel que soit les types de services concernés.

Les principaux motifs de non-conformité sont :

- La mise en place d'une prophylaxie dans le but d'éviter l'apparition d'un ulcère de stress (36,38,40).
- La prévention des saignements gastro-intestinaux chez des patients ne présentant pas de facteurs de risque (antiagrégants plaquettaires (34-36), anticoagulants (35,36), corticoïdes (35,36) ou par AINS sans facteur de risque associé (35,36)).

Les traitements IPP sont instaurés au sein du service étudié, dans 13% à 70% des cas (37,38,40,108). Entre 29% et 70% (34,36,37,41,105) des patients possèdent un traitement IPP lors de leurs entrées et les traitements IPP sont poursuivis à la sortie pour 50% à 76% des patients. De plus les traitements présents à la sortie sont moins conformes aux recommandations par rapport aux traitements présents à l'entrée.

Ainsi ces études mettent en évidence la sur prescription des IPP dans les hôpitaux et la poursuite inappropriée des IPP à la sortie. Le passage des patients dans un service hospitalier n'est pas l'occasion de régulariser les traitements IPP.

5 Evaluation de la pertinence des prescriptions d'IPP en services de soins de suite et de rééducation neurologique (Hôpital Henry Gabrielle)

5.1 Présentation de l'hôpital Henry Gabrielle

5.1.1 Introduction

L'hôpital Henry Gabrielle est un établissement de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR), spécialisé en rééducation neurologique. L'établissement est rattaché au Groupement Hospitalier Sud des Hospices Civils de Lyon (HCL). D'une capacité d'accueil de 209 lits au moment de l'étude (185 lits d'hospitalisation complète, 14 lits d'hospitalisation de semaine et 10 lits d'hospitalisation de jour), il comporte six services de rééducation fonctionnelle neurologique (E1, E2, E3, B1, B2, C1), un service de rééducation post réanimation (SRPR) (A2), un service de rééducation neuro-orthopédique (D), et un service de chirurgie urologique de semaine (C2).

5.1.2 Prise en charge des patients

Avec une durée moyenne de séjour de 58 jours en 2010, les patients sont hospitalisés majoritairement pour la prise en charge d'affections du système nerveux (déficits neurologiques centraux, AVC, traumatismes crâniens...) et de l'appareil locomoteur (traumatismes orthopédiques, prothèse de hanche, prothèse du genou). Il s'agit souvent d'un second temps d'hospitalisation pour les patients, la prise en charge aigüe de la pathologie ayant été réalisée sur un autre service clinique. La majorité des hospitalisations correspond à des transferts de patients d'autres établissements hospitaliers.

Pour chaque patient, un bilan précis des fonctions motrices, sensibles et cognitives est établi. Médecins, rééducateurs, masseurs-kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes, psychiatres, assistantes sociales et pharmaciens travaillent en collaboration pour optimiser la prise en charge thérapeutique du patient.

Comme pour tout établissement de Soins de Suite et Réadaptation (SSR), l'hôpital Henry Gabrielle assure, en plus des soins « classiques », les missions suivantes :

- La rééducation fonctionnelle permettant au patient de recouvrer ses capacités physiques, cognitives et psychologiques. L'hôpital est spécialisé dans la

rééducation neurologique mais il a également une activité de rééducation orthopédique ;

- La réadaptation du patient dans les cas de lésions irréversibles : l'objectif est d'apprendre au patient à vivre avec ses handicaps et de lui permettre d'assurer au mieux les tâches quotidiennes ;
- La réinsertion du patient dans sa vie familiale et professionnelle.

5.1.3 Place de la pharmacie clinique

Dans cet établissement de SSR, les patients sont majoritairement polypathologiques et donc polymédicamentés (avec une moyenne de 11 médicaments par prescription). Cette polymédication est favorable aux interactions médicamenteuses et effets indésirables.

Dans ce contexte une activité de pharmacie clinique spécifique et de proximité s'est déployée à partir de 2004. Elle est portée par un pharmacien et un interne en pharmacie. Des étudiants de pharmacie contribuent également à cette activité. Elle est axée d'abord sur l'analyse de prescription dans les services cliniques (participation aux tours médicaux), mais aussi sur des actions d'information et d'éducation thérapeutique du patient et de son entourage.

L'informatisation de la prescription est effective sur l'hôpital Henry Gabrielle depuis mars 2010 (Logiciel CristalNet®). Dans ce contexte, l'analyse des prescriptions a pu se déployer à l'ensemble des services de rééducation neurologique de l'établissement. Elle est réalisée quotidiennement pour les prescriptions d'entrées et de manière hebdomadaire pour les prescriptions en cours d'hospitalisation (modifiées). Lorsque le pharmacien détecte un problème médicamenteux, il réalise une intervention pharmaceutique et propose au médecin de modifier la thérapeutique. Il se sert de la méthodologie d'analyse de prescriptions et de la codification des interventions pharmaceutiques de la Société Française de Pharmacie Clinique.

5.2 Choix du thème

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont utilisés pour le traitement de divers troubles liés à une hyperacidité gastrique. Ils sont en outre devenus les médicaments les plus prescrits pour la prophylaxie de l'ulcère et du RGO. Cette expansion des traitements IPP alerte car elle engendre une augmentation des dépenses de santé. Si les coûts des traitements par IPP sont modestes au regard des dépenses

médicamenteuses hospitalières, l'impact financier du maintien au long cours de la prescription à l'issue de l'hospitalisation est majeur. De plus cette classe médicamenteuse est sujette à de nombreuses interactions médicamenteuses et des effets indésirables émergents sont de plus en plus documentés dans la littérature scientifique (voir chapitre 2.5.5.2).

En services de rééducation neurologique, les IPP sont fréquemment prescrits (50% des patients d'après une enquête de prévalence un jour donné), dans la majorité des cas dans des situations préventives.

Le but de cette étude rétrospective est d'évaluer la pertinence de la prescription des IPP en services de Soins de suite et de rééducation neurologique au regard des recommandations existantes, et de proposer des axes d'amélioration pour rationaliser leur utilisation.

5.3 Objectifs

- Principal

Evaluer la pertinence des prescriptions d'IPP en service de rééducation neurologique (établissement de SSR) au regard des recommandations de la HAS et de la littérature scientifique.

- Secondaire

Evaluer l'impact des opinions pharmaceutiques formulées sur les prescriptions d'IPP.

6 Matériel et méthode

6.1 Matériels

6.1.1 Les ressources bibliographiques

La recherche bibliographique, a principalement été menée sur Pubmed® afin d'accéder aux publications de la communauté scientifique dans les revues spécialisées mais aussi sur le site intranet des HCL, et les sites internet des organisations gouvernementales (HAS, ANSM).

Ces recherches bibliographiques présentées dans les chapitres 2 et 3, ont porté sur les référentiels de bon usage des IPP, les effets indésirables émergents, les interactions médicamenteuses et sur la méthodologie de l'audit clinique.

Une recherche bibliographique a également été menée sur les précédentes évaluations des pratiques de prescription des IPP (voir chapitre 4), de manière à obtenir une liste de critères d'évaluation pertinents.

6.1.2 Les dossiers patients

Les dossiers des patients, constituent la matière première de notre étude clinique rétrospective. Ainsi pour obtenir nos résultats, nous avons utilisé les documents suivants :

- Les observations médicales d'entrée,
- Les comptes rendus d'hospitalisation
- Les ordonnances de sorties
- Le dossier informatisé du patient (Cristalnet®) :

Il est essentiel, car il permet d'accéder d'une part à l'historique des prescriptions médicamenteuses (Cristalnet®) et d'autre part à l'historique de la maladie du patient et son évolution au cours de sa prise en charge thérapeutique à l'hôpital (observations cliniques). De plus il permet de compléter le dossier papier du patient, avec certaines correspondances numérisées (et compte rendu d'hospitalisation, ordonnances...)

6.1.3 Les logiciels

Les logiciels de bureautique (Word®, Excel®) ont permis d'élaborer les différents documents supports de l'étude. L'analyse des données a été effectuée à l'aide du logiciel Excel®.

6.2 Méthode : L'audit clinique ciblé

6.2.1 Constitution d'un groupe de travail

La mise en œuvre de notre démarche EPP a nécessité la désignation d'un chef de projet et la constitution d'un groupe de travail, dans une logique de complémentarité des compétences sur le thème choisi.

Chefs de projet :

Dr A. Janoly-Dumenil, Pharmacien hospitalier

Dr S. Ciancia, Médecin (Médecine Physique et Réadaptation)

Pharmacie :

Frédéric Guillet et Roman Garin (étudiants de 5^{ème} année hospitalo-universitaire)

Cindy Bourne (Interne)

Cellule Qualité du GHS :

C Tho, F Costaz

6.2.2 Choix de la méthode

Le but de l'étude consiste à comparer les pratiques cliniques actuelles de prescription d'IPP aux recommandations existantes. Ainsi la méthode de l'audit clinique est utilisée, car c'est une méthode dite « par comparaison », qui permet d'observer un protocole au regard d'une pratique jugée idéale (de plus amples informations quant au choix de la méthode sont apportées dans le chapitre 3 : Recommandations pour l'évaluation des pratiques professionnels (EPP)).

6.2.3 Type d'étude

Il a été décidé de mener une étude rétrospective du fait de la pratique étudiée. En effet l'étude rétrospective convient mieux à l'évaluation de « dossier patient » et favorise l'examen d'un échantillon plus large. De plus, contrairement à la prospection, la rétrospection ne génère pas un réajustement des conduites et donc un biais dans les résultats. En effet il convenait pour cette étude d'évaluer une situation passée et non un comportement à venir.

6.2.4 Choix du référentiel

La réalisation de l'audit repose sur un référentiel adapté aux spécificités de l'établissement, énonçant des exigences qualités relatives à une pratique professionnelle. Ce référentiel présenté en annexe 3 a été rédigé et validé par l'ensemble des membres du groupe, et rassemble les recommandations récentes concernant les traitements par IPP.

6.2.5 Critère d'inclusion

Les patients hospitalisés à partir du 1^{er} juillet 2010 et sortis avant le 30 juin 2011 dans les services de SSR, sont inclus dans l'étude.

6.2.6 Critère d'exclusion

- Patient hospitalisé pendant moins d'une semaine sur l'établissement de SSR
- Patient ré-hospitalisé durant la période de l'étude et ayant déjà été inclus lors du séjour précédent

6.2.7 Tirage au sort des dossiers

Il a été décidé de sélectionner de manière aléatoire 100 patients dans les sept services de SSR (A2, E1, E2, E3, B1, C1, D) afin d'avoir un échantillon important et représentatif de l'établissement.

6.2.8 Les critères d'évaluation

Les critères d'évaluations sont des éléments concrets, objectifs et observables permettant de porter un jugement valide sur la conformité de la pratique étudiée et correspondent donc à des cibles de qualité à atteindre.

Les critères permettant d'évaluer la pertinence des prescriptions d'IPP, ont été élaborés par le groupe de travail à partir des critères retrouvés dans les études publiées (voir tableau 8), ou extraits de recommandations officielles (de l'ANSM (9) et de la HAS (23)).

De plus des critères concernant l'analyse pharmaco-thérapeutique ont été ajoutés car l'objectif secondaire était d'évaluer les interventions du pharmacien sur les prescriptions d'IPP.

Les onze critères d'évaluation retenus et validés par les chefs de projets, sont présentés sur le tableau 9.

Tableau 9 : Liste des critères d'évaluation de l'audit clinique.

1	L'indication du traitement par IPP est-elle tracée dans le dossier ?
2	L'indication du médicament prescrit respecte-t-elle les recommandations de la HAS et de la littérature ?
3	La posologie prescrite suit-elle les recommandations ?
4	La durée de traitement correspond-elle aux recommandations ?
5	Le traitement est-il évalué à l'entrée du patient ?
6	Le traitement a-t-il été modifié durant l'hospitalisation (augmentation, diminution ou arrêt) ?
7	Si oui, la modification de traitement est-elle justifiée dans le dossier patient ?
8	L'IPP est-il reconduit sur l'ordonnance de sortie ?
9	Si oui, l'indication respecte-t-elle les recommandations ?
10	Une opinion pharmaceutique a-t-elle été formulée (au cours de l'hospitalisation) ?
11	Si oui, l'opinion pharmaceutique a-t-elle été prise en compte ?

6.2.9 Recueil des données

Cette étape fait appel à une feuille de recueil des données regroupant l'ensemble des critères d'évaluation ou les éléments permettant leur interprétation (voir figure 10, ci-dessous). Avant sa mise en œuvre, le questionnaire a été validé par les chefs de projets et toute l'équipe.

Questionnaire étude IPP	
<u>I/Fiche patient :</u>	
Nom :	N° attribué pour l'étude :
Prénom :	N° IPP :
Date de Naissance : ... / ... /	Genre : <input type="checkbox"/> masculin <input type="checkbox"/> féminin
Provenance :	
Date d'entrée à HG :	Date de sortie d'HG :
Motif d'hospitalisation :	
.....	
.....	
.....	
Antécédents (médicaux, chirurgicaux, allergies, ...) :	
.....	
.....	
<u>Prise d'IPP au cours de l'hospitalisation ?</u> : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	

Figure 10 : Questionnaire de recueil des données.

II/COMEDICATIONS ET FACTEURS DE RISQUE:

- 1/AINS :

- Nom de la spécialité :
- Nom de la molécule :
- Dosage :
- Voie d'administration :
- Date de début : Date de fin :

Facteurs de risque pour l'ulcère à l'AINS :

Oui	Non	Non évaluable	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Antécédent d'ulcère avec complication, si récent (< 1an)
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Âge > 65 ans
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Antécédent d'ulcère sans complication
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Prise d'une haute dose d'AINS
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Prise d'antiplaquettaires, corticostéroïdes ou anticoagulants

- 2/Corticostéroïdes :

- Nom de la spécialité :
- Nom de la molécule :
- Dosage :
- Voie d'administration :

- 3/Anticoagulants :

- Nom de la spécialité :
- Nom de la molécule :
- Dosage :
- Voie d'administration :
- Date de début : Date de fin :

- 4/Antiplaquettaires :

- Nom de la spécialité :
- Nom de la molécule :
- Dosage :
- Voie d'administration :
- Date de début : Date de fin :

Facteurs de risque des saignements gastro-intestinaux chez des patients prenant des antiplaquettaires :

Oui Non Non évaluable

- | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Antécédent d'ulcère compliqué |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Antécédent d'ulcère (sans saignements) |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Saignements gastro-intestinaux |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Prise de deux antiplaquettaires |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Prise d'un anticoagulant |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Plus d'un des facteurs suivants : âge de plus de 60 ans, prise de corticostéroïdes, symptômes de dyspepsie ou de RGO. |

III/Autres :

1/Y a-t-il eu infection à *Clostridium difficile* au cours de l'hospitalisation ? oui non

Si oui, date du diagnostique :

2/Y a-t-il eu prise de Plavix® (clopidogrel) au cours de l'hospitalisation ? oui non

3/Y a-t-il eu une pneumonie durant l'hospitalisation? oui non

Si oui, date du diagnostique :

4/Le patient est-il sous nutrition entérale (SNG, gastrostomie, jéjunostomie...)? oui non

Si oui : Date de début : Date de fin :

5/Le patient est-il passé par un service de réanimation /soins intensifs avant son entrée sur Henry Gabrielle ?

Oui Non Non évaluable

- | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Si oui : Durée d'hospitalisation : |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|

Si oui, Facteurs de risque pour l'ulcère de stress :

Oui Non Non évaluable

- | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Insuffisance respiratoire : ventilation mécanique pour 48h au moins |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Antécédent d'ulcère ou saignement au cours de l'année précédente |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Insuffisance rénale aiguë |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Lésion de la moelle épinière |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Blessure à la tête avec un score de Glasgow ≤ 10 |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Trauma multiple avec un score de sévérité ≥ 16 |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <u>Présence d'au moins 2 des facteurs suivants :</u> |
| | | <input type="checkbox"/> | sepsis : température $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ou $< 35^{\circ}\text{C}$, globules blancs $> 15\text{G/L}$ et culture sanguine positive |
| | | <input type="checkbox"/> | saignements visibles (hématémèse, sang macroscopique ou « marre de café » hématine qui sort par sonde naso-gastrique, hématochézie ou méléna) ou cachés pendant ≥ 6 jours |
| | | <input type="checkbox"/> | prise de corticostéroïdes ($> 250\text{mg/j}$ d'hydrocortisone ou équivalent : $> 60\text{mg}$ prednisone, $> 50\text{mg}$ méthylprednisone, $> 10\text{mg}$ dexaméthasone) |
| | | <input type="checkbox"/> | séjour de plus d'une semaine dans l'unité de soins intensifs |

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<u>Insuffisance rénale</u> : clairance de la créatinine $< 40\text{ml/min}$
			Valeur créatinine ($\mu\text{mol/L}$) :

IV/TRAITEMENT PAR IPP

1/IPP instaurés AVANT Henry Gabrielle ? :

oui non non évaluable

Si oui : - instaurés dans un autre hôpital ?

oui non non évaluable

- traitement habituel au long cours ?

oui non non évaluable

2/IPP administré à Henry Gabrielle :

- a) Indication :
- Traitement du RGO sans oesophagite
 - Traitement de l'oesophagite par RGO
 - Prévention des récurrences d'oesophagite
 - Traitement de l'ulcère gastrique
 - Traitement de l'ulcère duodénal
 - Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS
 - Traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS
 - Eradication d'Helicobacter pylori
 - Traitement au long cours de l'ulcère duodénal chez les patients non infectés par H. pylori, ou chez qui l'éradication n'a pas été possible
 - Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison
 - Prévention de l'ulcère de stress
 - Prévention du risque de saignements gastro-intestinaux chez des patients prenant des antiplaquettaires
 - Plainte du patient de douleur épigastrique
 - Dyspepsie
 - Poursuite d'un traitement instauré pour la prévention de l'ulcère de stress
 - Autre : Précisez :

- Nom de la spécialité :

- Nom de la molécule :

- Posologie :

- Voie d'administration :

- Durée de traitement prescrite :

- Traitement : Date de début :Date de fin :

b) Modification du traitement par IPP au cours de l'hospitalisation ? : oui non non évaluable

Si oui :

Motif de la modification du traitement notée dans le dossier patient oui non non évaluable

- Arrêt définitif ? : oui non

Si oui, date de l'arrêt :

- Switch vers un autre anti-acide ? : oui non

- Modification de l'IPP ? : oui non

- Nom de la spécialité :

- Nom de la molécule :

- Posologie :

- Voie d'administration :

- Durée de traitement prescrite :

- Traitement : Date de début : Date de fin :

- Commentaires :

.....
.....

3/Intervention pharmaceutique sur la prescription lors de l'hospitalisation à Henry Gabrielle ?

oui non non évaluable

Si oui :

- Description de l'intervention 1 :

.....

- Date de l'intervention 1 :

- Intervention 1 prise en compte : oui non non évaluable

- Description de l'intervention 2 :

.....

- Date de l'intervention 2 :

- Intervention 2 prise en compte : oui non non évaluable

4/Continuité du traitement par IPP à la sortie de Henry Gabrielle ? :

oui non non évaluable

-Sortie du cadre hospitalier ? oui non

-Transfert dans un autre hôpital ? oui non

5/Changement de spécialité à la sortie Henry Gabrielle ? :

oui non non évaluable

Commentaires :

.....

.....

Un manuel d'utilisation de ce questionnaire est présenté en annexe 4. Il a été créé afin de s'assurer que les différentes personnes impliquées dans le recueil de données, renseignent le questionnaire de manière homogène.

6.2.10 Réalisation pratique de l'audit

Le recueil de données a été réalisé par le pharmacien senior, l'interne en pharmacie et l'étudiant en 5^{ème} année AHU. Une concertation a eu lieu afin d'établir un schéma commun dans notre recherche d'information. En effet les données étaient recherchées dans un premier temps sur Cristalnet® puis dans les transmissions ciblées et enfin dans les observations médicales.

6.2.11 Analyse des données

Les données collectées dans les questionnaires d'audit ont ensuite été retranscrites dans un tableau d'analyse Excel®.

6.2.11.1 Analyse des associations médicamenteuse

Afin de faciliter l'analyse des associations médicamenteuse une feuille de calcul a été créée sous Excel® (Cf. figure 11). Cette feuille de calcul utilise les données issues du tableau d'analyse. A partir de ces données, la feuille de calcul établie une ligne de temps pour chaque patient à partir de son entrée jusqu'à sa sortie de l'hôpital Henry Gabrielle (HG) (— ligne grise).

Sous cette ligne de temps apparaissent :

- Les différentes comédications utilisées par le patient; Anticoagulants (—), AINS (—), corticoïdes (—), Antiagrégants (—).
- La présence d'une sonde de nutrition entérale (—).
- Les traitements IPP n°1(—), IPP n°2 (—)

Le traitement « IPP n°1 » est le premier traitement instauré, si il est modifié par la suite le nouveau traitement IPP instauré sera appelé traitement « IPP n°2 »

- Et les interventions pharmaceutiques (—)

Dans la marge le numéro du patient, le nom des spécialités et leurs posologies sont indiqués.

L'axe horizontal correspond aux semaines d'hospitalisation découpées secondairement en jours.

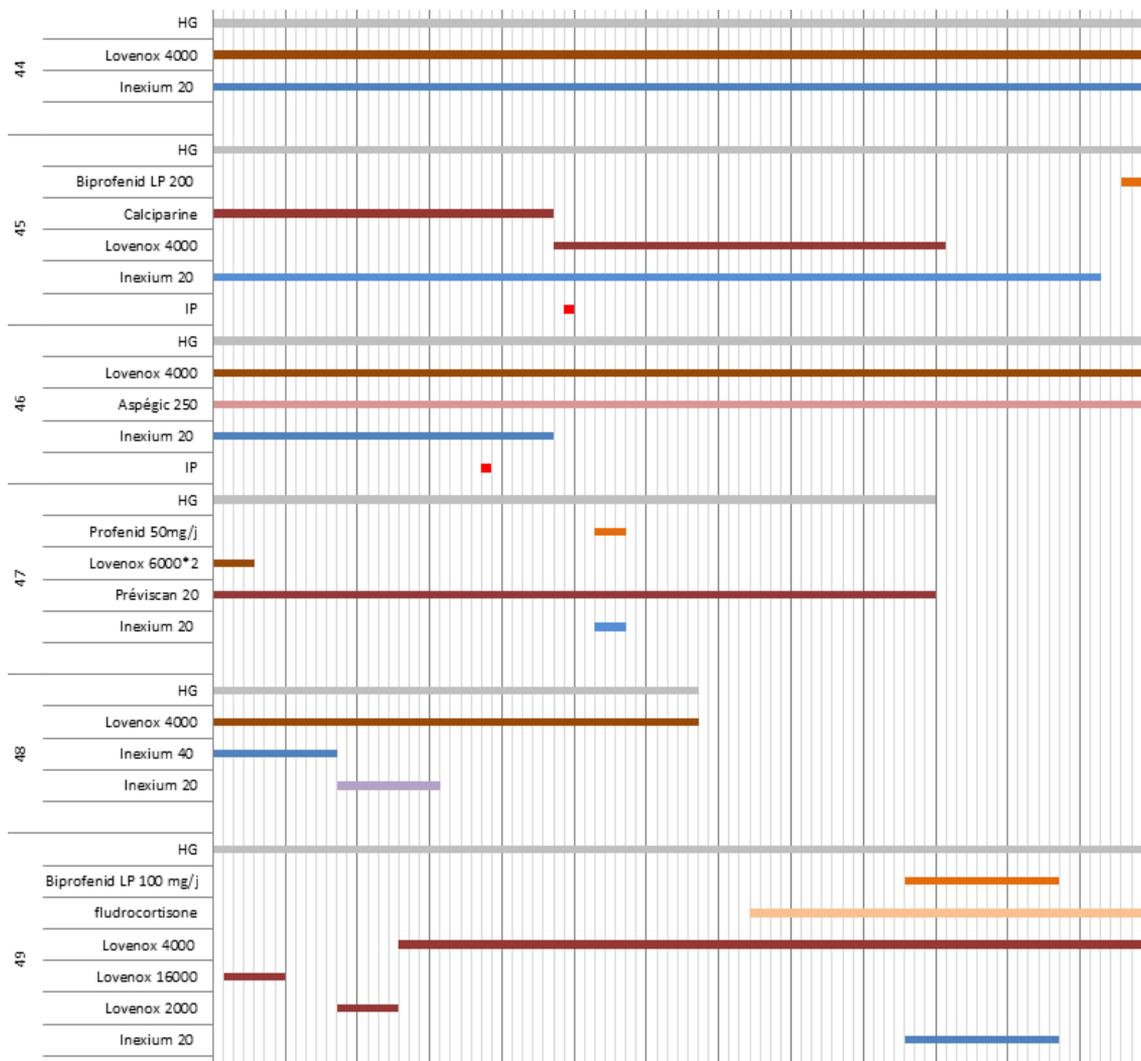


Figure 11 : Feuille de calcul Excel® pour l'analyse des associations médicamenteuse. L'historique rapporté sur cette feuille Excel® fait apparaître les traitements reçus par les patients et les interventions pharmaceutiques (IP) au cours de leurs hospitalisations à l'hôpital Henry Gabrielle (HG).

6.2.11.2 Analyse des erreurs

Les indications du traitement par IPP sont définies d'après les informations présentes dans le dossier des patients. Si aucune indication ne peut être définie alors, le traitement est donné « sans indication ».

Lorsqu'une indication valide de traitement par IPP peut être définie, il est ensuite possible de déterminer si, la posologie respecte les recommandations de la littérature (voir figure 12, critère n°3). Si la posologie n'est pas conforme alors une « erreur de posologie » en est déduite.

Si la posologie est conforme aux recommandations, il est par la suite nécessaire de vérifier que la durée de prescription respecte les recommandations (voir figure 12, critère n°4). Si la durée de prescription est trop longue ou trop courte (à plus ou moins 1 semaine), une « erreur de durée » en est déduite.

Si le traitement IPP présente de manière concomitante une erreur de posologie et une erreur de durée alors l'indication du traitement IPP est remise en cause, le traitement IPP est « sans indication ».

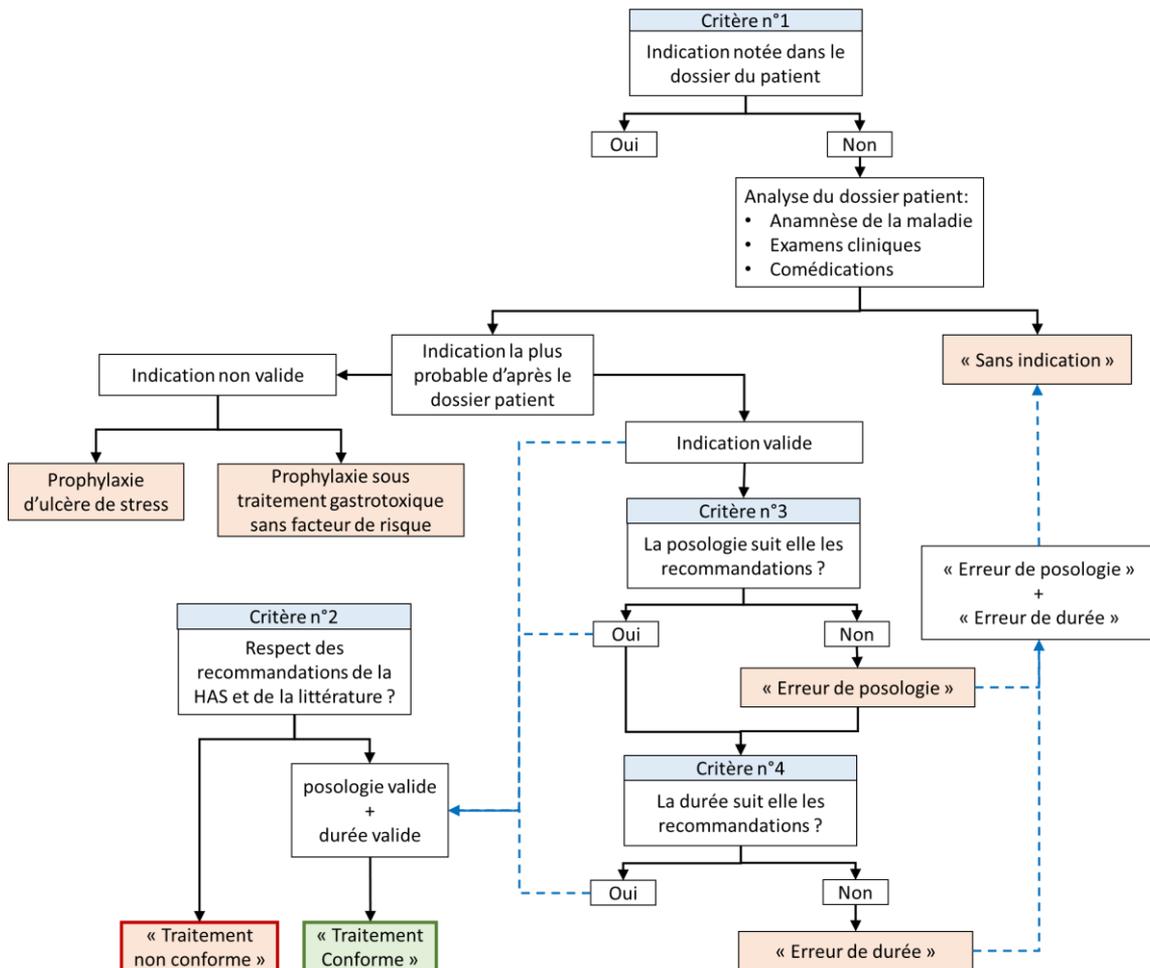


Figure 12 : Algorithme d'analyse des données collectées dans les questionnaires d'audit. Cet algorithme permet de définir les différentes sources d'erreur et de conclure sur la « conformité » ou « non-conformité » d'un traitement IPP.

6.2.11.3 Conformité des dossiers patients

Les traitements IPP sont « conformes », si l'indication du traitement est décrite par la HAS ou dans la littérature, et si la durée et la posologie des traitements sont conformes aux recommandations (voir figure 12, critère n°2).

Si l'indication est non valide ou que le traitement IPP présente une erreur de posologie ou de durée alors le traitement est « non-conforme » (voir figure 12, critère n°2).

6.2.12 Gestion de projet : étapes de mise en œuvre de l'audit clinique

Tableau 10 : Etapes de mise en œuvre de l'audit clinique

Date	Personnes présentes	Objectifs	Conclusion	Documents associés
18/03/11	A. Janoly-Dumenil R Garin S Ciancia + cellule qualité : F Costaz H Favre	Définition exacte du projet Présentation du projet à la cellule qualité Définition de la méthodologie	Les termes du sujet de l'étude ont été définis de manière précise Une synthèse bibliographique est nécessaire pour clarifier les FR des patients Une réflexion sur le choix des critères d'évaluation est engagée	Notes réunion
22/04/11	A Janoly-Dumenil R Garin S Ciancia	Définition des critères d'évaluation, de la grille d'audit et du guide d'utilisation	Réaliser une revue précise de la littérature de manière à : - sélectionner des critères d'évaluation pertinents - synthétiser les recommandations nationales et internationales opposables de bon usage IPP	Notes réunion
30/05/11	A Janoly-Dumenil S Ciancia F Guillet C Bourne	Validation des critères et du questionnaire d'évaluation	Questionnaire validé	Notes réunion
Juillet 2011	S Ciancia C Bourne A Janoly-Dumenil	Validation du référentiel de recommandations	Référentiel validé, avec encore quelques questions <i>IPP et gastrostomie</i> <i>IPP et traitement anticoagulant préventif</i>	Document référentiel de bon usage
Juillet 2011	S Otmani Unité d'hospitalisation et d'information médicale	Sélection aléatoire de 100 dossiers patients (entre juillet 2010 et juin 2011)	100 dossiers tirés au sort à analyser	-
Juillet 2011	F Guillet C Bourne	Mise en œuvre de l'audit	Audit des dossiers terminés Aout 2011	-
Aout et septembre 2011	A Janoly-Dumenil F Guillet C Bourne S Ciancia	Traitement des résultats	-	-
Novembre 2011	A Janoly-Dumenil	Communication interne des résultats - médecins seniors et internes	-	Diaporama de résultats Diffusion du référentiel de recommandations
Janvier 2012	A Janoly-Dumenil	Promotion EPP GHSUD		Poster

Février 2012	A Janoly-Dumenil C Bourne	Congrès de la SFPC		Poster
Année 2012		Actions d'amélioration	Analyse de prescriptions : signaler plus les erreurs sur les IPP Création d'un thesaurus des interventions IPP pour améliorer le signalement Sensibilisation/ formation des prescripteurs semestrielle	Thesaurus des interventions pharmaceutique Diaporamas Recommandations
Décembre 2012		Formation internes en médecine et pharmacie rééducation		
11/01/13	A Janoly-Dumenil Pharmaciens GHSUD Cellule qualité Responsable EPP HCL	Comment poursuivre l'EPP ?	Proposition par l'équipe qualité de reconduire un audit en 2013 de manière à évaluer l'impact des actions d'amélioration mises en place	Notes réunion

7 Résultats et interprétations

7.1 Présentation de la cohorte de patients de l'étude

➤ Age

La répartition par classes d'âge de la cohorte de patients analysée est représentée sur la figure 13.

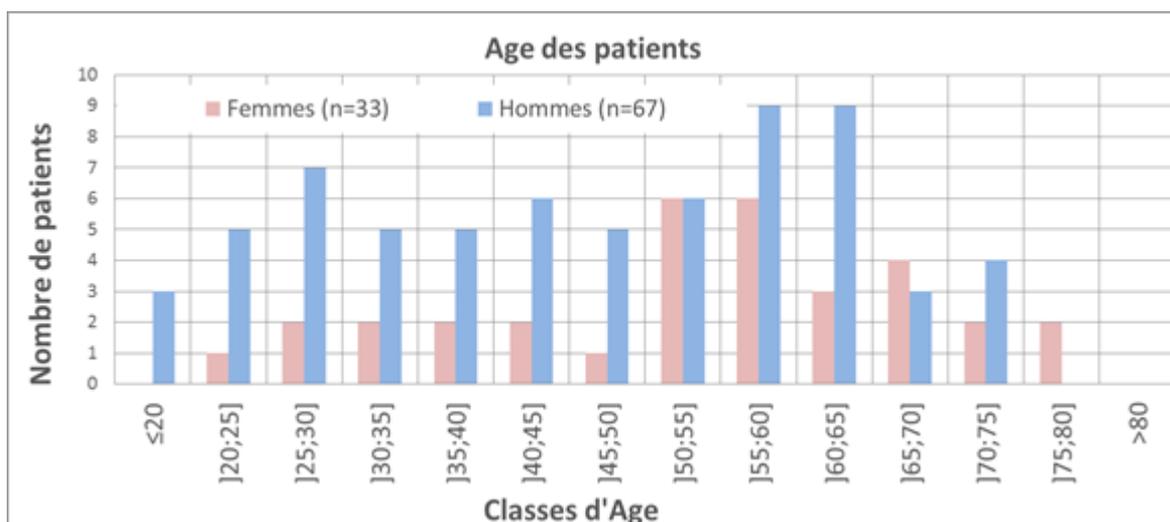


Figure 13 : Répartition des patients de l'étude (n = 100) en fonction de leur âge.

La majorité des patients sont des hommes (67 %). L'âge moyen des patients est de 48 ± 16 ans. Cette démographie en termes de classes d'âge et de ratio homme/femme correspond à la population habituellement prise en charge à l'hôpital Henry Gabrielle.

➤ Motif d'hospitalisation

Les principaux motifs d'hospitalisations enregistrés sont: les AVP (accidents de la voie publique), AVC (accidents vasculaires cérébraux) qu'ils soient hémorragiques ou ischémiques, les tétraplégies ou paraplégies.

➤ Lieux de provenance des patients

Pour les 100 patients de l'étude, l'hospitalisation à HG fait suite à une première hospitalisation dans un autre établissement de santé. Le nom des principaux hôpitaux d'où proviennent les patients est présenté sur la figure 14.

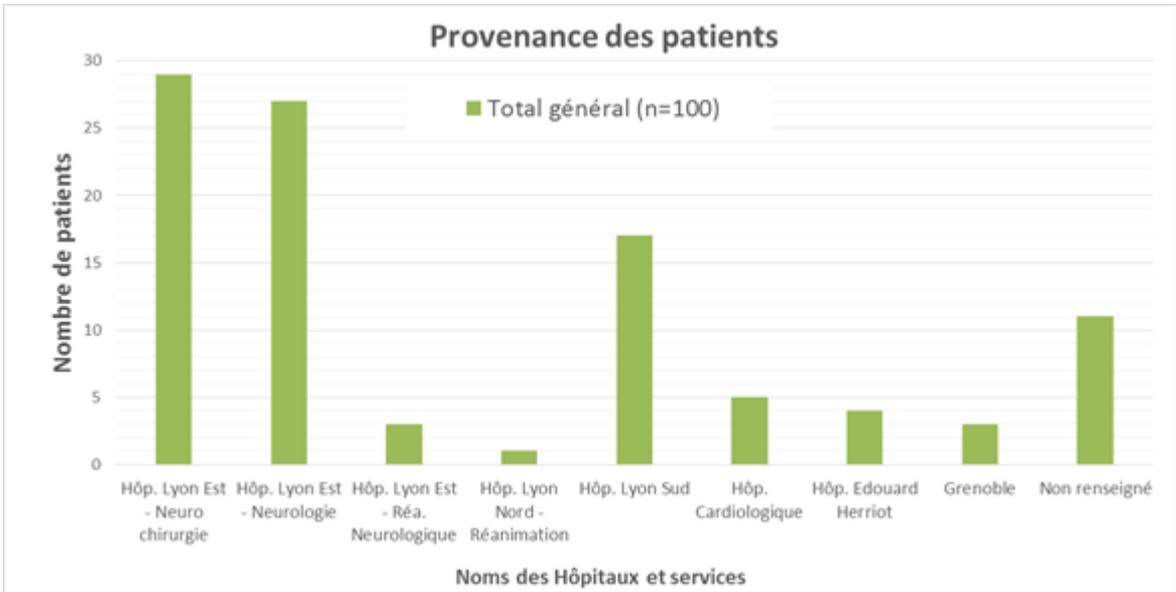


Figure 14 : Etablissements de santé et services cliniques de provenance des patients.

La majorité des patients sont adressés par les unités de neurologie et neurochirurgie de l'hôpital Pierre Wertheimer appartenant au Groupement Hospitalier Est des HCL.

➤ Durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation moyenne est de 60 ± 45 jours. La durée des séjours est donc très dispersée. Toutefois la majorité des patients sont hospitalisés sur une durée de un à deux mois, voir figure 15.

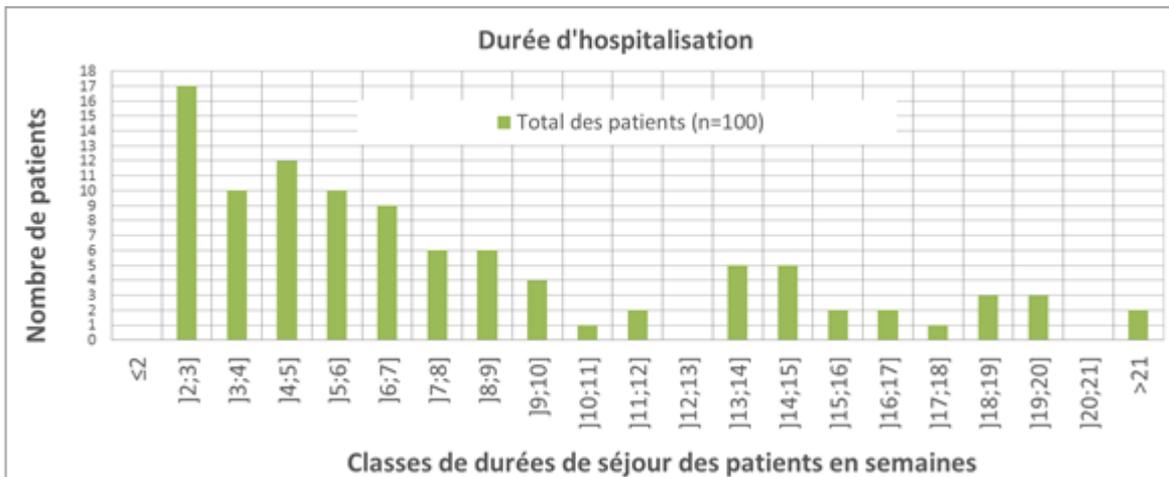


Figure 15 : Durées de séjour sur l'hôpital H Gabrielle.

7.2 Age et durée d'hospitalisation des patients avec et sans IPP

Dans la cohorte de patients étudiée, la prévalence des traitements IPP au cours de leur hospitalisation à Henry Gabrielle est de 51% (51 dossiers sur les 100 sélectionnés).

L'étude de la répartition des patients par classes d'âges présentée sur la figure 16, montre que la démographie des patients sous IPP (n=51) est similaire à la démographie des patients sans IPP (n=49). Ainsi dans ces deux populations l'âge moyen est de 48 ans \pm 16ans.

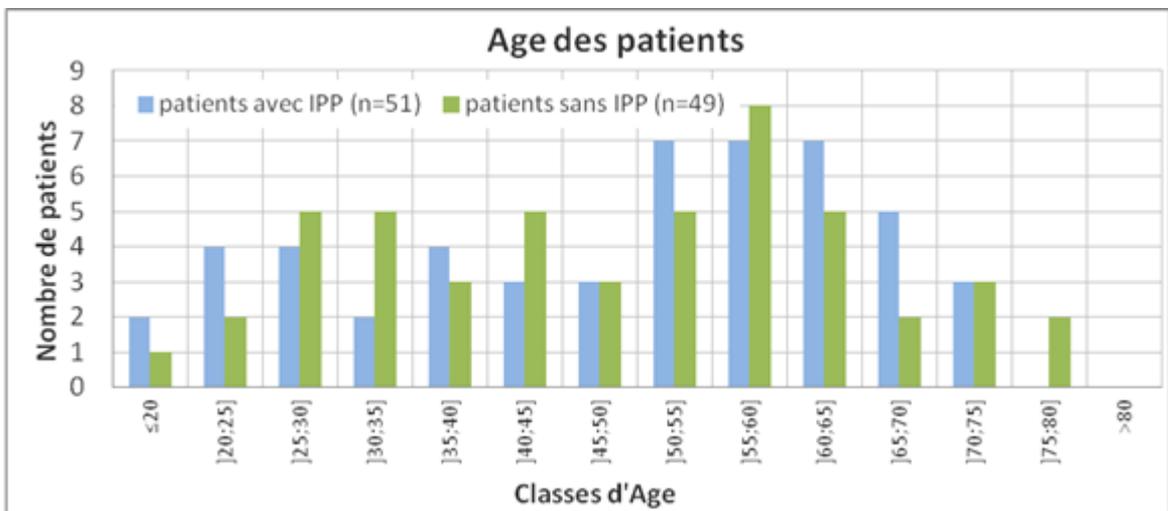


Figure 16 : Répartition des patients avec ou sans IPP, en fonction de leur âge.

D'après la figure 17, la répartition des patients sous IPP par durées d'hospitalisations est semblable à celle des patients sans IPP.

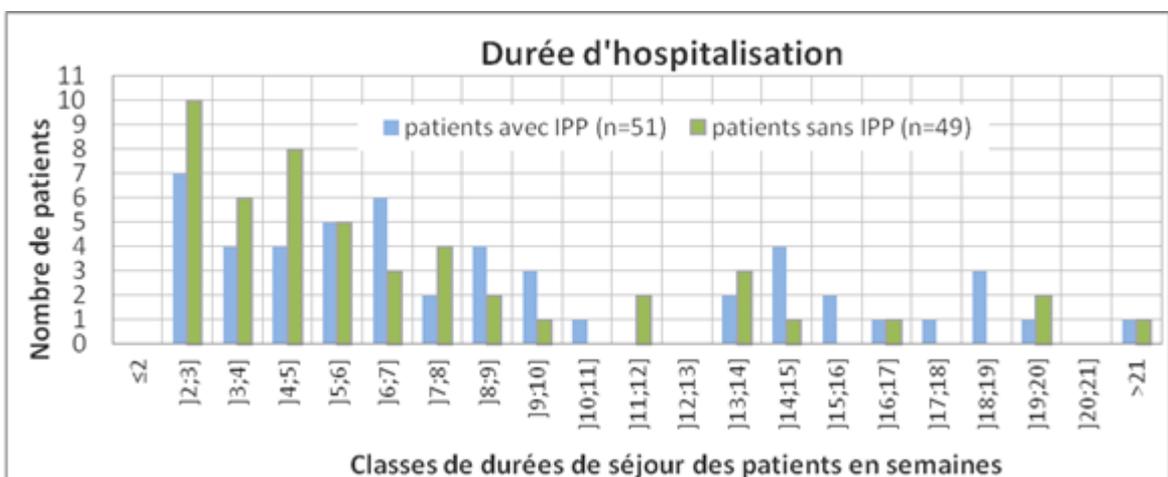


Figure 17 : Durées de séjour des patients avec ou sans IPP sur l'hôpital H Gabrielle.

Suivant la figure 18, la prévalence des traitements IPP ne semble pas être influencée par le lieu de provenance des patients.

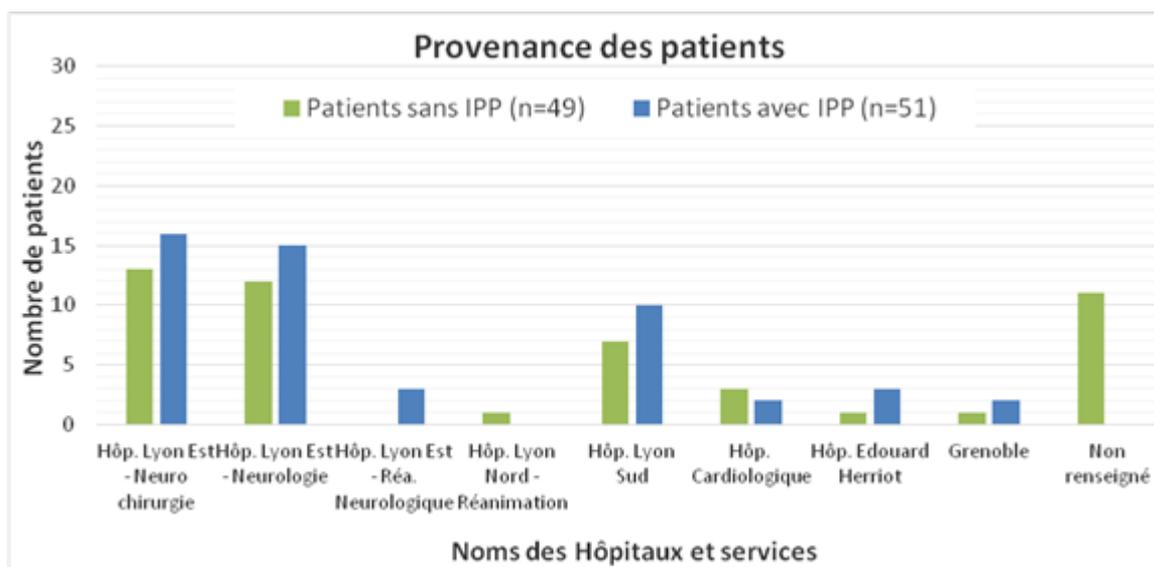


Figure 18 : Etablissements de santé et services cliniques de provenance des patients avec ou sans traitement IPP.

En conclusion, l'étude des données relatives à la population de patients sous IPP par rapport à la cohorte de patients sans IPP, montre qu'il n'existe pas d'influence de l'âge, de la durée d'hospitalisation ou de la provenance des patients sur la présence ou non d'un traitement IPP.

7.3 Comédications et facteurs de risques

Ne sont analysés que les dossiers patients avec présence de l'IPP durant l'hospitalisation (n = 51).

➤ Traitements AINS

La prévalence des traitements AINS est de 14 % (7 patients sur 51), essentiellement Biproférid® LP ou Profénid® (à 100mg ou 200mg).

Le facteur de risque d'ulcère sous AINS le plus fréquemment rencontré est l'association de l'AINS avec un autre médicament (antiplaquettaire, anticoagulant ou corticoïde).

➤ Traitements corticoïdes et anticoagulant

Sur la cohorte des patients ayant présenté un traitement par IPP au cours de l'hospitalisation, 20% (10 patients sur 51) sont sous traitement corticoïde, pour la plupart sous Solupred® ou Cortancyl®.

Les traitements anticoagulants sont très fréquents sur l'hôpital Henry Gabrielle, ainsi 80% (41 patients sur 51) des patients de l'étude possèdent un traitement anticoagulant et pour la grande majorité HBPM Lovenox ® à dose préventive de la maladie thrombo-embolique.

➤ Traitements antiagrégant plaquettaires

Un traitement antiagrégant est retrouvé chez 35% (18 patients sur 51) des patients sous IPP. Les spécialités les plus prescrites sont le Kardégic 75mg ® et l'Aspégic 250mg ®. Le facteur de risque de saignement gastro-intestinal sous antiplaquettaires le plus fréquemment rencontré est la prise concomitante d'un traitement anticoagulant.

7.4 Indications des traitements IPP

Critère n°1 : L'indication du traitement par IPP est-elle tracée dans le dossier du patient?

Les indications n'ont pas été retrouvées dans les dossiers des patients. Il a donc été nécessaire de déduire l'indication la plus probable, en fonction de l'anamnèse de la maladie, des différents examens cliniques ou les comédications. Les indications déterminées à la suite de cette analyse des dossiers patients sont présentées sur la figure 19.

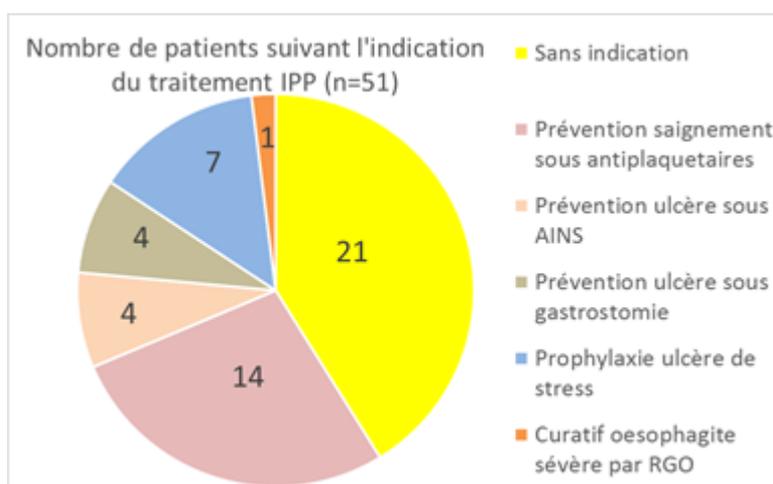


Figure 19 : Indications des traitements IPP d'après l'analyse des dossiers patients.

D'après la figure 19, des traitements IPP sont prescrits sans indication identifiable pour 21 patients. L'indication la plus fréquente est la prévention des hémorragies sous antiplaquettaires.

Les indications présentes sur la figure 19 sont à titre indicatif sans prendre en compte si elles justifient ou non un traitement IPP. Par exemple, la poursuite d'un traitement IPP pour prévenir l'apparition d'un ulcère de stress en dehors d'un service de réanimation, n'est pas justifiée (Cf. Chapitre 2.5.4.1 Prophylaxie ulcère de stress). L'utilisation d'un traitement IPP dans le cadre de la prévention des lésions gastriques induites par les sondes de gastrostomie, constitue un consensus de l'établissement.

➤ Conformité des traitements IPP et sources d'erreurs

Critère n°2 : Le médicament prescrit respecte-t-il les recommandations de la HAS et de la littérature ?

12% (6 sur 51) des prescriptions d'IPP sont conformes à l'ensemble des référentiels présents dans la littérature voir figure 20.

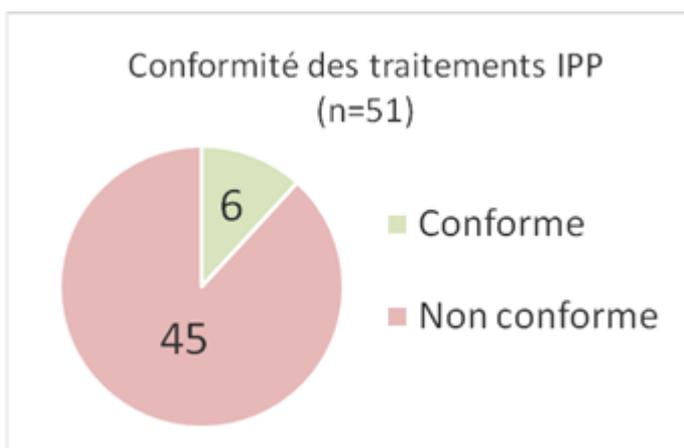


Figure 20 : Conformité des traitements IPP, suivant les recommandations HAS et de la littérature.

Les indications des traitements IPP conformes et non conformes sont représentées sur la figure 21.

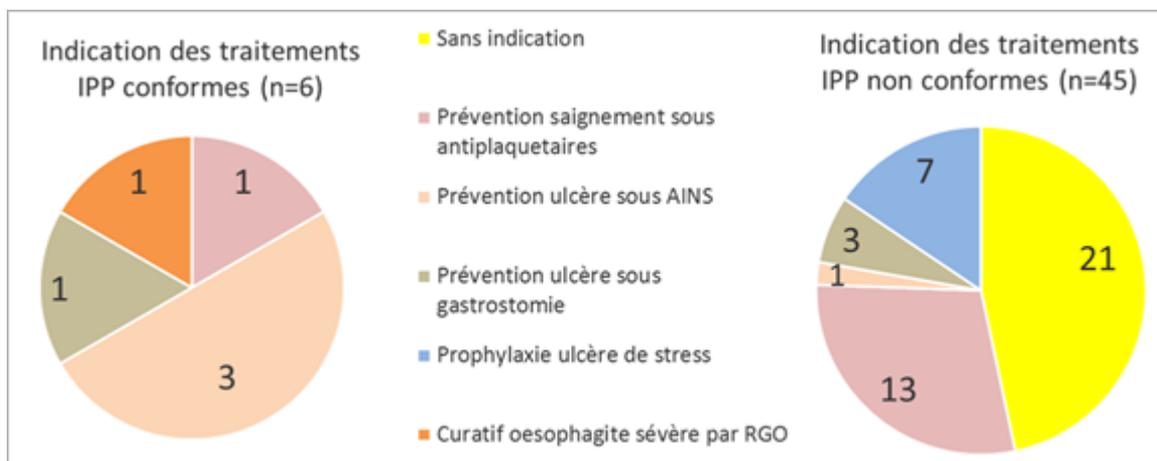


Figure 21 : Indications des traitements IPP conformes et non conformes aux recommandations de la HAS et de la littérature.

D'après la figure 21, la majorité des traitements conformes est donnée en prévention d'ulcère sous AINS (3 sur 6). Parmi les traitements non conformes, aucune indication n'est identifiable dans 21 cas sur 45. Ainsi seulement 24 indications ont pu être déterminées sur les 45 traitements IPP non conformes.

Les traitements prescrits pour prévenir les saignements gastro-intestinaux sous antiplaquetaires sont en grande majorité non conformes.

➤ Sources d'erreurs

A partir des 24 indications des traitements IPP non conformes, déduites précédemment (Cf. figure 21 ; 45 (IPP non conformes) - 21 (IPP sans indication) = 24), les sources d'erreurs peuvent être déterminées voir figure 22. Pour les patients dont le traitement IPP présente simultanément une erreur de posologie et une erreur de durée, une « erreur d'indication » en est déduite. La méthode d'analyse des erreurs est décrite plus en détail dans le chapitre 6.2.11.2 - Analyse des erreurs.

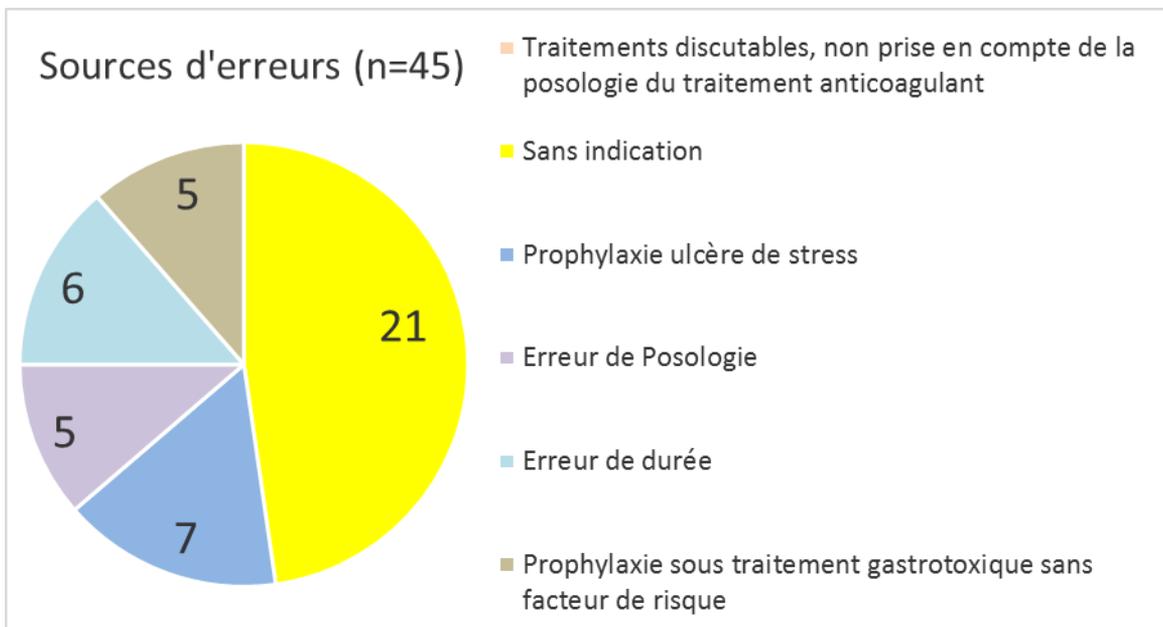


Figure 22 : Sources d'erreur à l'origine des 45 traitements IPP non conformes.

D'après la figure 22, la principale source d'erreur provient du fait que de nombreux traitements IPP sont prescrits sans indication identifiable.

Critère n°3 : La posologie prescrite suit-elle les recommandations ?

Des erreurs de posologie sont présentes chez 21% des patients présentant une indication de traitement IPP identifiable (Cf. figure 22 ; 5 sur 24).

Critère n°4 : La durée de traitement correspond-elle aux recommandations ?

Des erreurs de durée sont présentes chez 29% des patients présentant une indication de traitement IPP identifiable (Cf. figure 22 ; 7 sur 24).

7.5 Passage en service de réanimation soins intensifs

14% (7 sur 51) des traitements IPP présents sur Henry Gabrielle sont instaurés dans un service de réanimation ou soins intensifs pour prophylaxie de l'ulcère de stress.

Le facteur de risque le plus fréquemment retrouvé lors du passage en service de soins intensifs est la présence d'un traumatisme crânien conduisant à un score de Glasgow inférieur à 10.

La poursuite d'une prophylaxie de l'ulcère de stress dans un service autre que les soins intensifs et réanimation, constitue un mésusage. Or le taux de poursuite sur Henry Gabrielle des traitements IPP instaurés en réanimation est de 64% (7 sur 11). Cela explique pourquoi cette dérive constitue la seconde source d'erreur malgré le nombre limité de patients ayant séjourné dans un service de réanimation 33% (17 sur 51).

7.6 Posologie et durée des traitements IPP

Au cours de l'étude 51 patients étaient sous traitement « IPP n°1 ». Parmi ces 51 patients, 12 ont vu leur traitement IPP être modifié au cours de leur hospitalisation (par modification de spécialité ou de posologie) donnant lieu à 12 traitements « IPP n°2 ». Ainsi au total 63 traitements IPP ont été prescrits à Henry Gabrielle (51 IPP n°1 +12 IPP n°2).

Sur l'ensemble des traitements IPP prescrit à Henry Gabrielle, les doses « préventives » (ou demi-dose) sont retrouvées dans 65% des cas (41 sur 63) et les doses « curatives » (ou pleine dose) dans 35% des cas (22 sur 63). L'utilisation des traitements à pleine dose est justifiée seulement en cas d'œsophagite sévère ou d'ulcère gastroduodéal. Or un seul patient souffrait d'œsophagite sévère lors de son hospitalisation, donc l'emploi de traitement IPP à dose curative est le plus fréquemment non valide.

La durée des traitements IPP doit également être limitée. L'emploi du traitement IPP à dose curative (pour traitement curatif d'une œsophagite sévère, d'un ulcère gastroduodéal ou d'une hémorragie digestive) doit être limité à une durée inférieure à 8 semaines, et la poursuite d'un traitement par IPP à dose préventive au long cours devrait être justifiée dans le dossier du patient. En pratique dans notre étude, de nombreux traitements à doses préventives ou curatives sont prescrits pendant des durées supérieures à deux mois, voir figure 23.

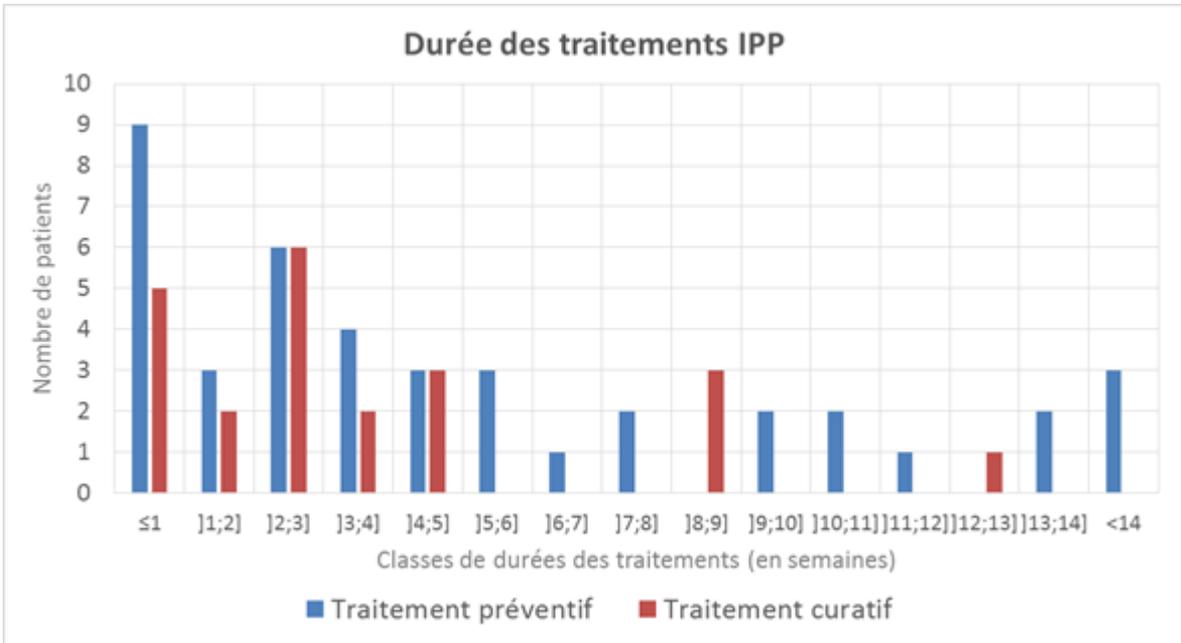


Figure 23 : Durée des traitements par IPP, répartition en classes de durées de traitements (en semaines).

7.7 Lieux d’instauration des traitements IPP

D’après la figure 24., présentant les lieux d’instauration du traitement par IPP, Les traitements IPP sont instaurés à Henry Gabrielle dans un quart des cas (13 sur 50). Le plus fréquemment ils sont issus des transferts inter-hôpitaux de patients sous IPP 60% (30 sur 50).

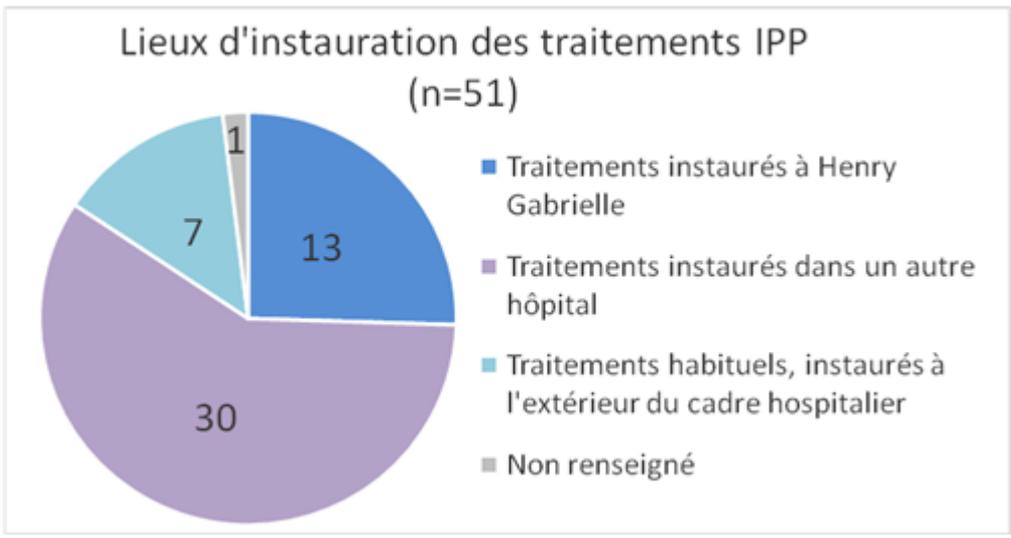


Figure 24 : Lieux d’instauration du traitement par IPP.

➤ Validité des indications et lieux d'instauration

L'étude de la validité des traitements IPP en fonction de leurs lieux d'instauration présentée sur la figure 25, montre que tous les traitements conformes ont été instaurés à Henry Gabrielle (à une exception près). Tandis que les traitements IPP habituels ou instaurés dans un autre hôpital sont en grande majorité non conformes.

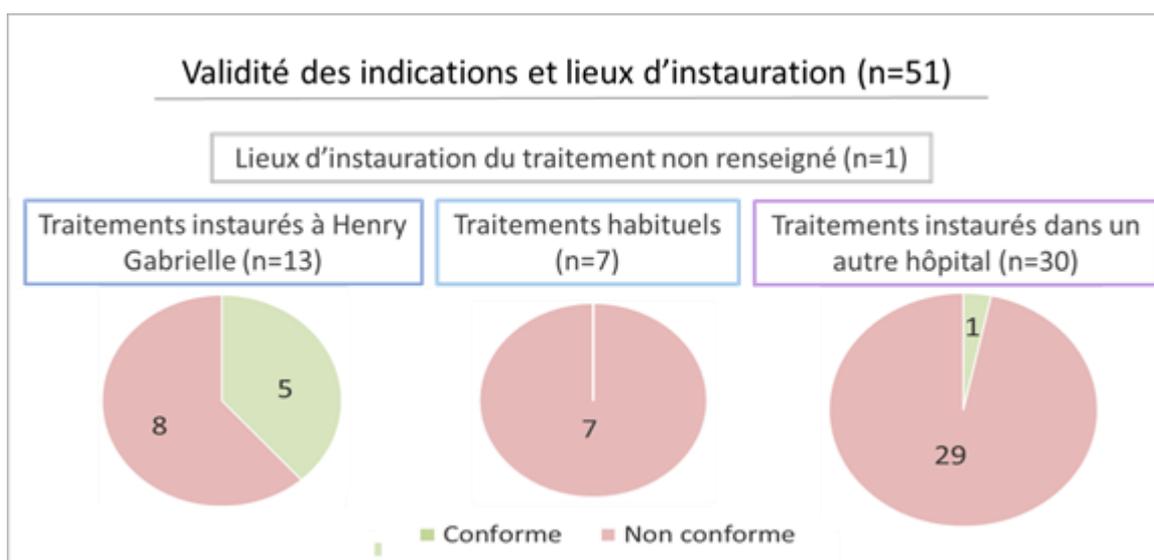


Figure 25 : Conformité des traitements par IPP selon le lieu d'initialisations du traitement.

Les traitements « habituels » sont instaurés en dehors du cadre hospitalier.

Ainsi la plupart des traitements IPP non conformes sont dus à la poursuite d'un traitement IPP instauré à l'extérieur de l'hôpital Henry Gabrielle.

Critère n°5: Le traitement est-il évalué à l'entrée du patient ?

Cette information est non évaluable.

7.8 Changement de traitement

Critère n°6 : Le traitement a-t-il été modifié durant l'hospitalisation ?

61% des traitements sont modifiés en cours d'hospitalisation (31/51), le détail des modifications apportées aux traitements IPP est présenté sur la figure 26.

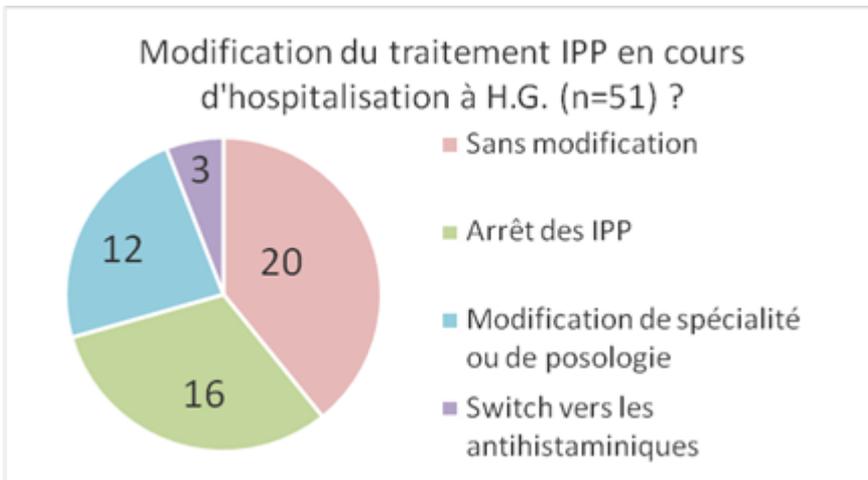


Figure 26 : IPP : Modification, arrêt, switch vers un autre médicament antiacide durant l'hospitalisation.

D'après la figure 20, 88% (45 sur 51) des traitements IPP sont non conformes. Or la figure 26 indique que seulement 16 traitements IPP sont arrêtés au cours de l'hospitalisation. Ainsi tous les arrêts de traitements IPP étaient justifiés, par contre tous les traitements devant être arrêtés ne l'ont pas été.

Néanmoins, d'autres mesures ont été prises telles que, des diminutions de posologie avec le passage d'une dose curative à une dose préventive ou des mises en conformité avec le livret de l'établissement ou encore des substitutions vers les antihistaminiques.

Sur la figure 27, des précisions sont apportées quant aux modifications de spécialité ou de posologie des prescriptions d'IPP.

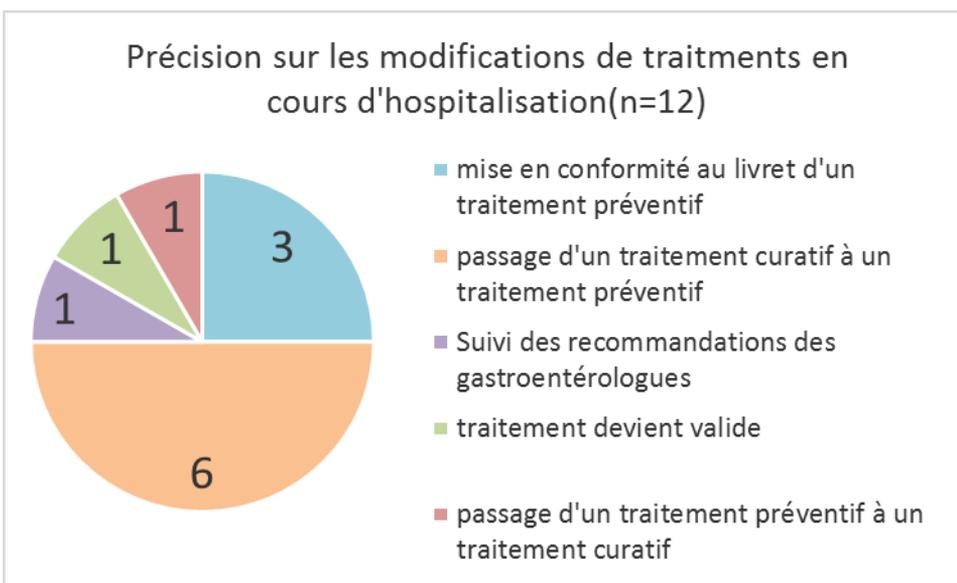


Figure 27 : Types de modifications apportées aux traitements par IPP au cours de l'hospitalisation en services de rééducation neurologique

Critère n°7 : La modification de traitement est-elle justifiée dans le dossier patient ?

Les motifs de changement de traitement sont inscrits sur 17% dossiers patients (2 /12).

7.9 Interventions Pharmaceutiques (IP)

Critère n°10 : Une opinion pharmaceutique a-t-elle été formulée ?

Des interventions pharmaceutiques sont formulées dans 37% des cas (19 /51).

La Figure 28 présentant les différents types d'IP, permet de constater que les IP les plus fréquemment signalées au prescripteur sont les arrêts des traitements IPP après identification du problème d'indication non justifiée.

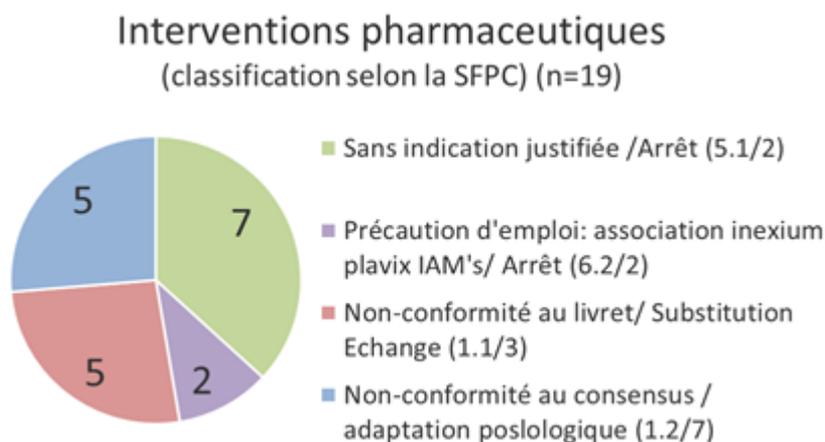


Figure 28 : Type d'interventions pharmaceutiques (IP) signalées aux médecins au cours de l'analyse des prescriptions.

La figure 29 montre le lien chronologique existant entre les durées des traitements IPP et les différents types d'interventions pharmaceutiques formulées.

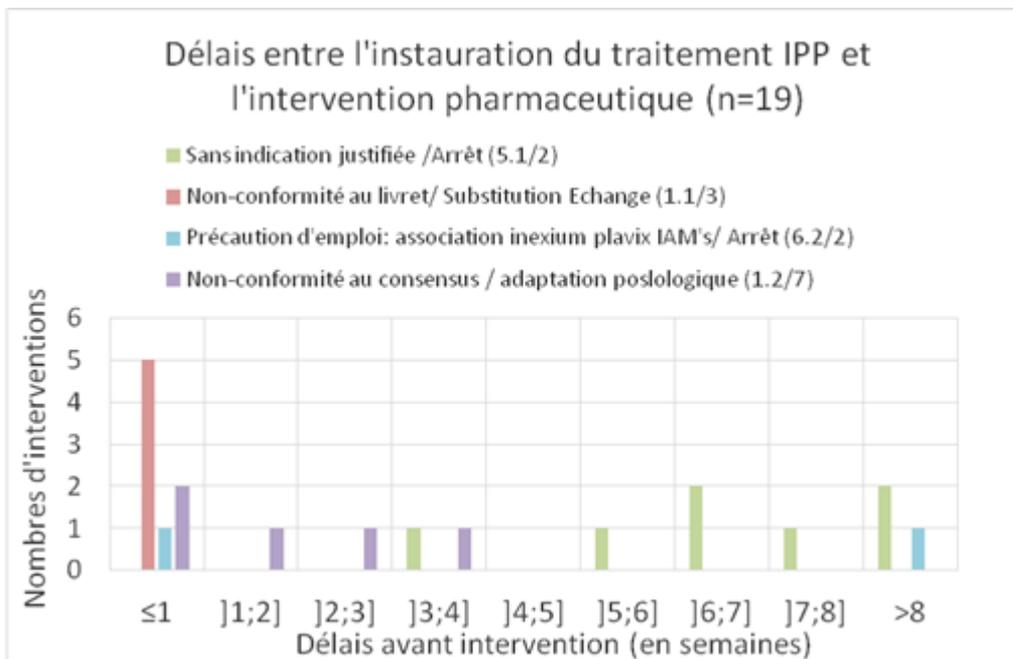


Figure 29 : Délais entre l'instauration du traitement IPP et l'intervention pharmaceutique
 Suivant la figure 29, plus les interventions pharmaceutiques sont contraignantes plus elles sont émises tardivement.

Ainsi les non conformités au livret sont formulées lors des premiers jours de traitements, car la liste des traitements inscrits au livret est clairement définie et accessible. De plus l'application de cette IP ne demande qu'un changement de spécialité de la part du médecin ce qui est peu contraignant.

Les IP nécessitant une modification de posologie sont plus contraignantes elles sont formulées lors du premier mois de traitements IPP. Il s'agit souvent de traitement à dose élevée ce qui alerte les pharmaciens.

Pour finir, il faut attendre un mois de traitement sous IPP avant que les pharmaciens ne s'interrogent sur l'indication du traitement IPP. Car au fur et à mesure que le traitement sous IPP perdure, les indications pouvant justifier la mise en place d'un traitement prolongé se restreignent.

7.10 Prise en compte des Interventions Pharmaceutiques

La prise en compte par les médecins des opinions pharmaceutiques formulées par les pharmaciens est présentée sur la figure 30.

Prise en compte des interventions pharmaceutiques ? (n=19)

■ Prise en compte ■ Non prise en compte

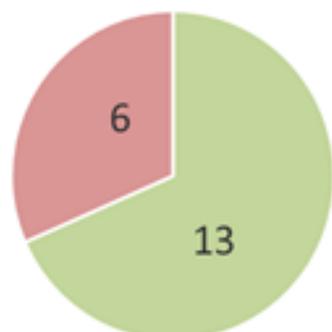


Figure 30 : Prise en compte des interventions pharmaceutiques

Critère n°11 : L'opinion pharmaceutique a-t-elle été prise en compte ?

Les IP sont prises en compte dans 68% des cas (voir figure 30, 13 sur 19), ce qui a permis d'arrêter 9 traitements non conformes aux recommandations (Cf. Figure 31).

La prise en compte des IP par les médecins, a conduit à des diminutions de posologie des traitements IPP, à des substitutions des traitements IPP par d'autres traitements antiacides ou des arrêts des traitements IPP, voir figure 31.

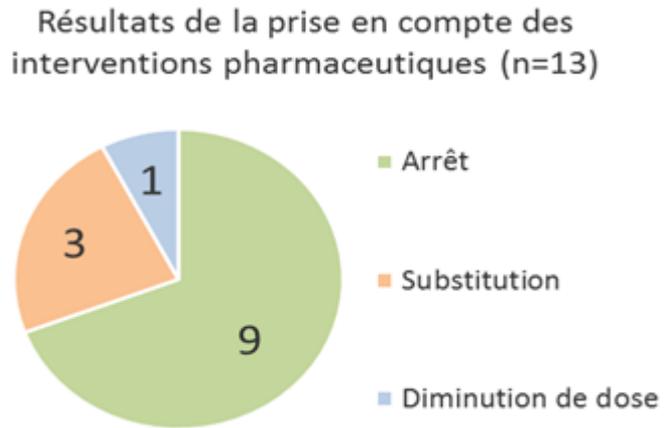


Figure 31 : Type de modifications des prescriptions, suite à l'intervention pharmaceutique.

7.11 Continuité des traitements IPP à la sortie

La continuité des traitements IPP à la sortie des patients est déterminée à l'aide des ordonnances de sortie, voir figure 32.

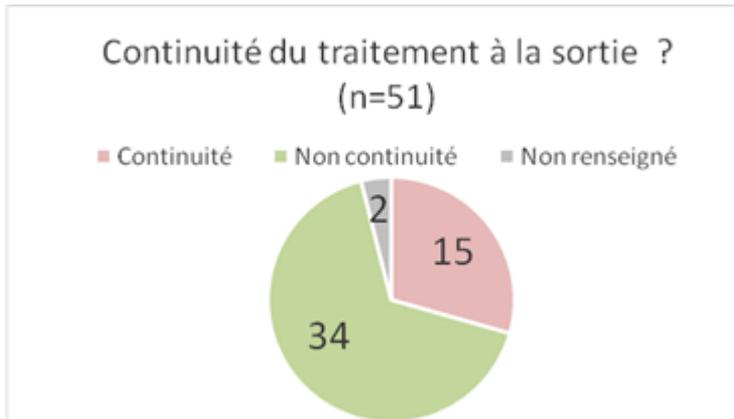


Figure 32 : Poursuite du traitement par IPP à la sortie de l'hôpital Henry Gabrielle (ordonnance de sortie).

Critère n°8 : L'IPP est-il reconduit sur l'ordonnance de sortie ?

Des traitements IPP sont présents dans 15 ordonnances de sortie sur 49 (51 ordonnances de sortie au total, dont 2 non renseignées), soit 31% (Cf. figure 32).

Critère n°9 : L'indication respecte-t-elle les recommandations ?

Aucun des traitements poursuivis à la sortie n'est valide.

La destination des patients à leur sortie est présentée sur la figure 33.

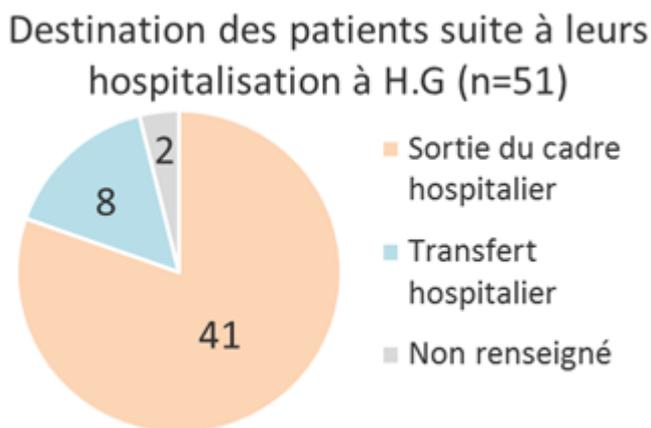


Figure 33 : Destination des patients à leur sortie de l'hôpital Henry Gabrielle.

D'après la figure 33, les patients qui sortent de l'hôpital Henry Gabrielle sortent du cadre hospitalier et retournent à leur domicile dans 84% des cas (41 sur 49).

8 Discussion

Il s'agit de la première étude menée en service de rééducation neurologique avec pour objectif d'évaluer le bon usage des IPP. Elle montre que la majorité des prescriptions est inappropriée (88%), mais avec une faible part de traitements initiés en service de rééducation neurologique. Les prescriptions sont réévaluées en cours d'hospitalisation dans plus de la moitié des cas et finalement 71% des IPP présents au cours de l'hospitalisation seront arrêtés avant la sortie du patient.

8.1 Cohorte de patients

Cette étude rétrospective monocentrique a inclus 100 patients hospitalisés à l'hôpital Henry Gabrielle pendant la période de l'étude. Même si les données collectées ne sont pas exhaustives, l'étude prend en compte suffisamment de sujets pour qu'ils soient représentatifs des pratiques de prescriptions pour l'ensemble des patients hospitalisés à Henry Gabrielle.

8.2 Prévalence des IPP

Les résultats ont permis de montrer que plus de la moitié (51%) des patients hospitalisés ont été traités par IPP durant leur séjour. La revue de la littérature (Cf. tableau 8) est en accord avec nos résultats avec une prévalence des traitements IPP chez le patient hospitalisé de 20% à 70% (34-40,103-106,108).

Dans notre étude, 74 % des traitements par IPP étaient présents avant l'hospitalisation en services de rééducation neurologique, soit dans le contexte de la prise en charge aigüe du patient (souvent en service de réanimation) soit dans le contexte d'un traitement habituel du patient. La littérature rapporte des chiffres inférieurs allant de 13% et 70% (37,38,40,108). Dans notre étude, la provenance fréquente de patients d'autres services hospitaliers (où l'IPP a été instauré), en plus des patients polyopathologiques pouvant avoir l'IPP en traitement « habituel » est un élément explicatif de cette exposition plus importante à l'entrée des services de rééducation neurologique.

Les résultats de l'étude confirment la tendance déjà bien établie que les IPP sont des médicaments fréquemment prescrits en milieu hospitalier, souvent dans le contexte

de poursuite de traitements antérieurs. La forte prévalence des IPP à l'admission des patients montre qu'ils ne sont pas spécifiques de la prise en charge médicamenteuse en services de rééducation neurologique.

8.3 Indications et conformité des traitements IPP

Les indications des traitements IPP ne sont jamais enregistrées dans les dossiers des patients. Ce manque de traçabilité entrave pour le médecin l'évaluation de la pertinence des prescriptions d'IPP à l'entrée des patients. Ainsi de nombreux traitements IPP (21 sur 51 soit 41%) sont prescrits sans indication clairement identifiable.

Au regard des données présentes dans les dossiers des patients (comédications, examens cliniques), 88% des prescriptions d'IPP sont non conformes aux recommandations de la littérature (HAS et consensus internationaux). Les taux de non-conformité obtenus dans d'autres études publiées (voir tableau 8) varient de 22% (106) à 81 % (35). Cependant les méthodologies différentes rendent la comparaison des résultats délicate. En particulier, certaines études publiées étaient prospectives (36,38,40,101,104), permettant une meilleure « détection » des indications de traitement par IPP que la méthode rétrospective. Notre étude rétrospective peut surestimer les situations non conformes par rapport aux études prospectives où des échanges avec le médecin et avec le patient permettent de mettre en évidence des indications non enregistrées dans le dossier médical. Toutefois, le risque des études prospectives est de biaiser la pratique auditée (influence des pratiques du fait de l'audit).

8.4 Sources d'erreurs

Plusieurs sources d'erreurs sont relevées par l'évaluation des pratiques professionnelles. Ces sources d'erreurs concourent à l'obtention d'un faible taux de validité des prescriptions d'IPP.

➤ Traitement reconduits sans indications

L'étude des lieux d'instauration des traitements IPP montre que le taux d'instauration « de novo » de traitement IPP est faible : 26% (13 sur 50). Des études publiées rapportent des taux d'instaurations à l'hôpital de traitements par IPP supérieurs, allant de 34% à 71% des cas (38,40,108).

Ainsi, 74% des traitements IPP prescrits à l'hôpital H Gabrielle proviennent du transfert inter-hôpitaux de patients sous IPP. Or tous les traitements IPP instaurés à l'extérieur des services de rééducation étaient (à une exception près) non valides. Donc la poursuite de ces traitements IPP non valides sans réévaluation à l'entrée des patients, est en grande partie responsable du faible taux de validité des traitements IPP en service de rééducation neurologique.

La poursuite de ces traitements IPP non conformes, est expliquée par le manque de traçabilité des indications des traitements IPP (Cf. Chapitre 7.4). Ainsi 47% (21 sur 45) des traitements non conformes sont prescrits sans indication identifiable, et dans 16% (7 sur 45) des cas la seule explication plausible était la poursuite d'une prophylaxie d'ulcère de stress instaurée en service de réanimation. La mise en place d'une prophylaxie d'ulcère de stress n'est pas recommandée en dehors des services de réanimation (29). Malgré tout de nombreuses études ont montré que les IPP sont fréquemment prescrits pour prophylaxie de l'ulcère de stress en dehors des services de soins intensifs (36,38,40).

Ces résultats montrent la nécessité d'améliorer la traçabilité des indications concernant l'instauration des traitements IPP. En effet si les indications des traitements IPP étaient systématiquement enregistrées dans les dossiers des patients, cela permettrait de mieux comprendre la justification des traitements et d'envisager les modalités d'arrêt. Cela permettrait une meilleure réévaluation de la pertinence des prescriptions d'IPP.

➤ **Prophylaxie sous traitement gastrotoxique.**

La deuxième source d'erreur, concerne la mise en place d'une prophylaxie pour prévenir les saignements gastro-intestinaux sous antiplaquettaires. 30% des traitements IPP non valides sont donnés en prévention des saignements sous antiplaquettaires. Ces traitements sont essentiellement non valides car les posologies ou les durées ne sont pas respectées (28).

En effet s'agissant d'un traitement préventif, il est nécessaire d'utiliser des traitements IPP à demi-dose, de plus lorsque les facteurs de risques tels que des comédications ne sont plus présents alors il faut interrompre le traitement. Toutefois, les traitements IPP donnés pour prévenir l'apparition d'ulcère sous AINS sont dans l'ensemble conformes aux recommandations (9,23).

La revue bibliographique est concordante avec nos résultats, montrant des prescriptions inappropriées d'IPP en cas de traitements par antiagrégants plaquettaires (34-36), anticoagulants (35,36), corticoïdes (35,36) ou par AINS sans facteur de risque associé (35,36).

8.5 Opinions pharmaceutiques

L'évaluation des opinions pharmaceutiques et de leur impact était l'objectif secondaire de notre étude.

➤ Sous-intervention pharmaceutique

Parmi l'ensemble des prescriptions d'IPP, 88% ne sont pas valides. Or des interventions pharmaceutiques sont formulées dans seulement 37% des cas, dont la moitié préconise des arrêts de traitement, le plus fréquemment pour « indication du traitement non justifiée ».

Au regard du mésusage nous pouvons nous attendre à des interventions pharmaceutiques plus fréquentes. Cette sous intervention peut être expliquée par plusieurs éléments : le pharmacien, ne connaissant pas suffisamment le contexte pathologique et ne trouvant pas d'éléments explicatifs suffisants dans le dossier patient, préfère ne pas intervenir; il cible ses interventions sur d'autres médicaments (antalgiques, psychotropes, anti-infectieux, anticoagulants), considérés plus iatrogènes ; il a des représentations positives du traitement par IPP, en terme de bénéfice/risque et cible donc peu ses interventions sur ce médicament. Enfin un déficit de connaissance du pharmacien d'une part sur l'iatrogénie potentielle résultant du mésusage des IPP et d'autre part sur l'impact économique des prescriptions hospitalières non justifiées d'IPP poursuivies en ville est une autre hypothèse que l'on peut avancer pour expliquer ce faible taux d'interventions.

➤ Arrêts de traitements justifiés

Les interventions pharmaceutiques sont prises en compte par les médecins dans deux tiers des cas, ce qui a conduit à neuf arrêts de traitements. Or tous les arrêts de traitements IPP effectués étaient justifiés.

Donc la diffusion de ces résultats devrait encourager les pharmaciens à s'interroger plus fréquemment sur la justification des traitements IPP, dès leur instauration ou reconduite à l'entrée des patients.

Le taux d'acceptation des interventions pharmaceutiques par le prescripteur sur cette classe médicamenteuse est inférieur à celui obtenu sur d'autres classes (données non montrées) et souligne les limites de l'intervention isolée du pharmacien sur les IPP lors de l'analyse des prescriptions; il faudrait combiner l'intervention pharmaceutique à d'autres stratégies pour modifier les comportements des prescripteurs.

8.6 Sortie des patients

Les traitements IPP sont reconduits sur 31% (15 sur 49) des ordonnances de sorties à Henry Gabrielle. Tandis que les résultats des autres études EPP menées dans divers hôpitaux montrent que la majorité des traitements IPP est reconduite à la sortie (36,104,105) du patient. Dans certaines études la prévalence des IPP est même supérieure à l'issue de l'hospitalisation (34,37,41).

Les résultats de notre étude sont encourageants, car ils montrent que le séjour hospitalier a permis de diminuer fortement le nombre de traitements IPP. Des éléments explicatifs sont : la durée d'hospitalisation, longue, propice aux réévaluations des traitements, des médecins très sensibilisés aux risques de la polymédication et à l'importance du maintien des seuls médicaments nécessaires au patient, enfin la collaboration efficace avec le pharmacien pour limiter le nombre de médicaments prescrits.

Toutefois ces résultats peuvent encore être améliorés. A l'issue de l'hospitalisation, la majorité des patients retourne au domicile ; or on sait que si le traitement par IPP n'est pas arrêté durant l'hospitalisation, et que l'indication et la durée de traitement ne sont pas précisées sur l'ordonnance de sortie, le traitement risque d'être maintenu au long cours, le médecin généraliste intervenant peu sur la prescription hospitalière de sortie. Une étude rétrospective a été menée aux Etats-Unis dans le but d'évaluer la continuité des prescriptions d'antisécrotoires (à 84% des IPP) au long terme. Les résultats de cette étude ont montré que les traitements antisécrotoires prescrits sans indication étaient reconduits à 34% sur les ordonnances de sortie. 80% de ces traitements non valides étaient poursuivis à 3 mois, et 50% à 6 mois (109). Or ce sont bien ces durées

excessives de traitement par IPP, non évaluées dans les essais cliniques, qui exposent les patients à des risques iatrogènes et qui impactent d'un point de vue économique les dépenses de santé.

Ainsi l'hospitalisation des patients doit être l'occasion de rationaliser les traitements IPP des patients car les médecins de ville réévaluent très rarement les traitements initiés en milieu hospitalier (110).

9 Conclusion et perspectives

La majorité des traitements IPP ne correspond pas aux recommandations, en revanche la plupart ne sera pas maintenue sur la prescription de sortie. La durée de séjour en services de rééducation est propice à la réévaluation des traitements, sans attendre la sortie du patient. Les interventions pharmaceutiques doivent être développées.

Suite à cet audit, les résultats ont été largement communiqués aux médecins responsables des services. Une communication institutionnelle a également été réalisée lors d'une session EPP, dans le contexte de la certification du groupement hospitalier sud en 2012. Les résultats ont également été communiqués en externe, lors d'un congrès scientifique de pharmacie clinique.

En accord avec les médecins rééducateurs de l'hôpital H Gabrielle, les recommandations ont été diffusées à l'ensemble des prescripteurs et pharmaciens, et des séances de formations spécifiques auprès des internes en médecine et pharmacie ont été mises en place dans le cadre de la formation « Bon usage du médicament » de début de semestre.

Une évaluation de l'impact de ces actions d'améliorations devra faire suite à ce premier audit.

Annexes

Annexe 1 : Classification de Forrest	106
Annexe 2 : Tableau des Interactions Médicamenteuses	105
Annexe 3 : Référentiel de l'étude	110
Annexe 4 : Guide d'utilisation du questionnaire.....	112

Annexe 1 : Classification de Forrest

La classification de Forrest des hémorragies digestives hautes est utilisée à des fins de comparaison et de sélection des patients pour le traitement endoscopique, car elle permet de prédire le risque de récurrence hémorragique (13) (Cf. tableau 11).

Tableau 11 : Classification des ulcères hémorragiques de Forrest et traitement d'hémostase endoscopique (TE) (111).

Stade	Stigmates hémorragiques	Aspect endoscopique	Récidive avec TE	Récidive sans TE	TE Indiqué
Forrest I	Hémorragie active				
Ia	Artérielle, pulsatile	Saignement en jet	55%	20%	Oui
Ib	Veineuse, en nappe	Saignement en nappe			Oui
Forrest II	Hémorragie récente				
Iia	Vaisseaux visibles non hémorragique	Tâche rouge surélevée	43%	15%	Oui
Iib	Caillot adhérent	Caillot	22%	5%	Oui
Iic	Couche d'hématine non saillante	Tâche plane colorée	10%	< 1%	Non
Forrest III	Pas de stigmate hémorragique	Plancher de l'ulcère propre	< 5%		Non

Annexe 2 : Tableau des Interactions Médicamenteuses

Tableau 12 : Tableau des Interactions Médicamenteuses.

D'après le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (85).

[...] → D'après les Autorisations de Mise sur le Marché : ésomeprazole - Rectificatif AMM 15/12/2010 ; oméprazole - Rectificatif AMM 18/10/2011 ; lansoprazole - Rectificatif AMM 06/10/2008 ; pantoprazole - Rectificatif AMM 16/12/2009 ; rabéprazole - Renouvellement AMM 22/01/2009.

Contre-Indication(s) {CI} ; Association(s) Déconseillée(s) {AD} ; Précaution(s) d'Emploi {PE} ; A Prendre En Compte {APEC}

Médicament responsable	Médicament subissant l'interaction	mécanisme d'action	AUC	Conduite à tenir
IPP [tous les IPP] [oméprazole]	<u>Antifongiques imidazolés :</u> itraconazole & kétoconazole {APEC} posaconazole {AD}	↘ absorption	↘	
IPP	<u>Antinéoplasiques inhibiteurs des protéines kinases :</u> erlotinib {APEC} dasatinib [3] ulipristal {APEC} vitamine B12 {APEC}	↘ absorption ↘ absorption	↘ ↘	Dosage de la concentration sanguine de dasatinib
IPP [tous les IPP] [oméprazole], ésomeprazole	<u>Inhibiteurs de la protéase du VIH :</u> atazanavir {CI} [->atazanavir + ritonavir] nelfinavir {CI}	↘ absorption	↘ ↘ [75% pour pleine dose] ↘ [30% pour 1/2 dose] ↘ [40% pour pleine dose]	
IPP [oméprazole][lansoprazole] [pas significatif pour le pantoprazole] oméprazole	digoxine {PE} saquinavir, raltégravir, [saquinavir +ritonavir] [SAUF darunavir amprenavir lopinavir]	↗ absorption ↗ absorption	↗ [10% pour 1/2 dose] ↗ [80-100% pour pleine dose]	Surveillance clinique, ECG et de la digoxinémie, particulièrement chez le sujet âgé.

Médicament responsable	Médicament subissant l'interaction	mécanisme d'action	AUC	Conduite à tenir
[oméprazole][ésoméprazole] [pas significatif pour le pantoprazole]	diazépam	↘ CYT 2C19 (↘ CYT 3A4)	↗ [↘CL 45%pour pleine dose]	Adaptation posologique
[ésoméprazole]	citalopram et escitalopram	↘ CYT 2C19 ↘ CYT 3A4		
[oméprazole][ésoméprazole] [lansoprazole][pas significatif pour le pantoprazole]	phénytoïne {PE}	↘ CYT 2C19	↗ [13%pour pleine dose]	dosage phénytoïne pour début et arrêt de traitement
[oméprazole][lansoprazole] [pantoprazole]	AVK {PE}	↘ CYT 2C19	↗ possible	Surveiller INR en début fin traitement
[ésoméprazole]	imipramine clomipramine	↘ CYT 2C19 (↘ CYT 3A4)	↗ (↘ métabolites de la clomipramine actifs)	Adaptation posologique
[oméprazole]	voriconazole	↘ CYT 2C19	↗ [41%pour pleine dose]	
[lansoprazole][pas significatif pour le pantoprazole]	théophylline {PE}		↘	
IPP [oméprazole] [lansoprazole]	tacrolimus {PE}		↗ [81% avec lansoprazole]	Dosage de la concentration sanguine de tacrolimus et contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt
oméprazole [ésoméprazole, pantoprazole]	méthotrexate {PE} ({AD} avec le méthotrexate > 20 mg / semaine)	compétition au niveau de l'élimination rénale.	↗	

Médicament responsable	Médicament subissant l'interaction	mécanisme d'action	AUC	Conduite à tenir
topiques antiacides ou sucralfates	IPP [lansoprazole] [pantoprazole] [pas significatif rabéprazole]	↘ absorption	↘	décaler leur prise d'au moins 2 h
millepertuis	IPP {APEC} [oméprazole], [lansoprazole]	↗ CYT Métabolisation	↘	
tipranavir + ritonavir	oméprazole et ésoméprazole		↘	
rifampicine	[oméprazole], [lansoprazole]	↗ CYT Métabolisation	↘	
fluvoxamine	IPP [lansoprazole]	↘ CYT 2C19	↗ [400%]	Adaptation posologique
Antifongiques azolés [voriconazole]	IPP [oméprazole]	↘ CYT 2C19 ↘ CYT 3A4	↗ [280%]	Adaptation posologique chez l'insuffisant hépatique grave et au long court
[clarithromycine]	[ésoméprazole]	↘ CYT 3A4	↗ [200% sous ATB 500mg 2fois/jour]	Adaptation posologique chez l'insuffisant hépatique et au long court

Annexe 3 : Référentiel de l'étude

Facteurs de risque pour l'ulcère de stress :

Oui Non

- Insuffisance respiratoire : ventilation mécanique pour 48h au moins
- Coagulopathie : taux de plaquettes <50G/L, INR > 1,5 ou PTT > 2x la norme
- Hépatectomie partielle
- Insuffisance rénale aiguë
- Lésion de la moelle épinière
- Brûlures étendues sur plus de 35% de la surface corporelle
- Blessure à la tête avec un score de Glasgow ≤ 10
- Transplantation rénale ou hépatique
- Trauma multiple avec un score de sévérité ≥ 16
- Insuffisance hépatique : au moins 2 des facteurs suivants :
 - concentration bilirubine sérique > 150 $\mu\text{mol/L}$
 - niveau d'ASAT > 500 U/L
 - concentration albumine sérique < 35g/L
 - signes cliniques et symptômes de coma hépatique
- Présence d'au moins 2 des facteurs suivants :
 - sepsis : température > 38,5°C ou < 35°C, globules blancs > 15G/L et culture sanguine positive
 - saignements visibles (hématémèse, sang macroscopique ou « marre de café » hématine qui sort par sonde naso-gastrique, hématochézie ou méléna) ou cachés pendant ≥ 6 jours
 - prise de corticostéroïdes (> 250mg/j d'hydrocortisone ou équivalent : > 60mg prednisone, > 50mg méthylprednisone, > 10mg dexaméthasone)
- Insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 40ml/min
Valeur créatinine ($\mu\text{mol/L}$) :
.....

La présence d'un seul des facteurs de risques précédents suffit à instaurer un traitement de prévention de l'ulcère de stress par IPP

- ASHP Therapeutic guidelines on Stress ulcer prophylaxis. ASHP Commission on therapeutics and approved by the ASHP board of directors on November 1998. Am J Health-Syst Pharm 1999; 56: 347-79.

- Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. DJ Cook et al. The New England Journal of Medicine 1994; 330 (6): 377-81.

Facteurs de risque pour l'ulcère à AINS :

Oui Non

- Antécédent d'ulcère avec complication, spécialement si récent (1an)
- Âge > 65 ans
- Antécédent d'ulcère sans complication
- Prise d'une haute dose d'AINS
- Prise d'antiagrégants plaquettaires, corticostéroïdes ou anticoagulants

La présence d'un seul des facteurs de risques précédents, chez un patient prenant des AINS, suffit à instaurer un traitement de prévention de l'ulcère à AINS par IPP.

- Lanza, F., F. Chan, and E; Quigley, Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol, 2009. 104(3): p. 728-38
- Garcia Rodriges, L. and H. Jick, Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet, 1994. 343(8900): p. 769-772 (pour le facteur de risque « prise de hautes doses d'AINS »)

Facteurs de risque des saignements gastro-intestinaux chez des patients prenant des antiplaquettaires :

Oui Non

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Antécédent d'ulcère compliqué |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Antécédent d'ulcère (sans saignements) |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Saignements gastro-intestinaux |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Prise de deux antiplaquettaires |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Prise d'un anticoagulant |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Plus d'un des facteurs suivants : âge de plus de 60ans, prise de corticostéroïdes, symptômes de dyspepsie ou de RGO. |

La présence d'un seul des facteurs de risques précédents suffit à instaurer un traitement de prévention des saignements gastro-intestinaux chez des patients prenant des antiplaquettaires par IPP.

- ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Bhatt et al. Journal of the American journal of cardiology 2008; 52 (18): 1502-19.

Annexe 4 : Guide d'utilisation du questionnaire

I/Fiche patient

- Chercher ces données dans les observations médicales effectuées à l'entrée dans Henry Gabrielle

Prise d'IPP au cours de l'hospitalisation ?

- Chercher ces données dans les observations médicales effectuées à l'entrée et dans le compte-rendu d'hospitalisation effectué à Henry Gabrielle.
- Et compléter obligatoirement par une recherche dans le module informatisé Cristal-net Odin ; dans Validation des prescriptions.

Si dans l'observation d'entrée ou dans la validation de prescription ou dans le compte-rendu d'hospitalisation; l'IPP est présent : OUI

Si IPP absent de l'observation d'entrée ou absent du compte rendu d'hospitalisation, ou absent dans le module de validation des prescriptions : NON

Cocher la case « non évaluable » dans le cas où l'on ne possède pas les données nécessaires pour un renseignement positif ou négatif.

II/COMEDICATIONS

- Chercher ces données dans les observations médicales effectuées à l'entrée et dans le compte-rendu d'hospitalisation effectué à Henry Gabrielle.
- Et compléter obligatoirement par une recherche dans le module informatisé Cristal-net Odin ; dans Validation des prescriptions.

- Si comédication présente dans l'observation d'entrée effectuée à Henry Gabrielle, alors écrire « présent à l'entrée » en réponse à la question « Date de début ».
- Si absence de date de fin de traitement dans le compte-rendu d'hospitalisation effectué à Henry Gabrielle, Validation des prescriptions alors écrire « présent à la sortie » en réponse à la question « Date de fin » et vérifier sur l'Ordonnance de sortie (et éventuellement dans GULPER).

III/Autres

- Chercher ces données dans les observations médicales effectuées dans les comptes rendus d'hospitalisation et dans les dossiers infirmier.

1/Y a-t-il eu infection à *Clostridium difficile* au cours de l'hospitalisation ?

Renseigner positivement s'il y a eu une infection à *Clostridium difficile* chez le patient au cours de son passage à l'hôpital Henry Gabrielle.

2/Y a-t-il eu prise de Plavix® (clopidogrel) au cours de l'hospitalisation ?

Renseigner positivement si le patient s'est vu administré du Plavix® (clopidogrel) au cours de son passage à l'hôpital Henry Gabrielle.

3/Y a-t-il eut une pneumonie durant l'hospitalisation?

Renseigner positivement si le patient a souffert d'une pneumonie au cours de son passage à l'hôpital Henry Gabrielle.

4/Le patient a-t-il actuellement une nutrition entérale (SNG, gastrostomie, jéjunostomie...)?

Renseigner positivement si le patient est actuellement nourri par une sonde de gastrostomie

IV/FACTEURS DE RISQUE

Précisions :

« Ulcère avec complication » correspond à un ulcère accompagné de saignements gastro-intestinaux

« Prise d'une haute dose d'AINS » correspond à une posologie ≥ 1 g/j

Le patient est-il passé par un service de réanimation avant son entrée à Henry Gabrielle ?

Renseigner positivement si le patient a été admis dans un service de réanimation avant d'être transféré à Henry Gabrielle.

Préciser la date d'entrée et la date de sortie du service de réanimation.

Et rechercher la présence d'un facteur de risque pour l'ulcère de stress.

V/TRAITEMENT PAR IPP

1/ IPP instaurés avant Henry Gabrielle ?

- Chercher ces données dans les observations médicales effectuées à l'entrée et dans le compte-rendu d'hospitalisation effectué à Henry Gabrielle.

- Et compléter par une recherche dans le module informatisé Cristal-net Odin ; dans Validation des prescriptions.

Si dans l'observation d'entrée effectuée à Henry Gabrielle, l'IPP est présent : OUI

Si dans l'observation d'entrée, l'IPP est absent. Et dans le compte-rendu d'hospitalisation ou dans Validation des prescriptions, l'IPP est présent : NON

Cocher la case « non évaluable » dans le cas où l'on ne posséderait pas les données nécessaires pour un renseignement positif ou négatif

IPP instaurés dans un autre hôpital ?

- Chercher ces données dans les observations médicales effectuées à l'entrée dans les autres hôpitaux et également dans les comptes rendus d'hospitalisation des autres hôpitaux.

Si IPP absent dans l'observation d'entrée et présent dans le compte-rendu d'hospitalisation d'un autre hôpital : OUI (le traitement par IPP a été prescrit et instauré lors du passage dans un hôpital autre que Henry Gabrielle).

Si IPP présent dans l'observation d'entrées des autres hôpitaux : NON (le traitement par IPP n'a pas été prescrit et instauré lors du passage dans un hôpital (traitement habituel)).

Cocher la case « non évaluable » dans le cas où l'on ne posséderait pas les données nécessaires pour un renseignement positif ou négatif.

IPP en traitement habituel au long cours ?

- Chercher ces données dans les observations médicales effectuées à l'entrée dans les autres hôpitaux et également dans les comptes rendus d'hospitalisation des autres hôpitaux et regarder dans l'observation d'entrée d'Henry Gabrielle.

Si IPP présent dans l'observation d'entrée du premier hôpital ou alors si IPP présent sur l'observation d'entrée HG (ou Cristalnet etc...) pour un patient en provenance du domicile: OUI (le traitement par IPP a été prescrit et instauré en ville, avant toute hospitalisation quelle qu'elle soit, et dont la prescription a été suivie à l'hôpital Henry Gabrielle, chez ce patient).

Si IPP absent de l'observation d'entrée : NON (le traitement par IPP n'a pas été prescrit et instauré en ville).

Cocher la case « non évaluable » dans le cas où l'on ne posséderait pas les données nécessaires pour un renseignement positif ou négatif.

2/IPP administré à Henry Gabrielle

a) Indication :

- Chercher ces données dans les observations médicales et le compte-rendu d'hospitalisations de tous les hôpitaux

Cocher la case correspondant à l'indication de l'IPP retrouvée dans le dossier médical.

Si aucune indication ne correspond, précisez l'indication dans autre.

Si aucune indication n'est retrouvée, ne rien cocher (ne pas cocher par défaut prévention de l'ulcère de stress)

b) Modification du traitement par IPP au cours de l'hospitalisation à Henry Gabrielle ?

- Chercher ces données dans les observations médicales, le compte-rendu d'hospitalisation effectué à Henry Gabrielle.

- Et compléter par une recherche dans le module informatisé Cristalnet Odin ; dans Validation des prescriptions

Renseigner positivement si le traitement a été modifié au cours de l'hospitalisation à Henry Gabrielle.

Renseigner négativement si le traitement n'a pas été modifié au cours de l'hospitalisation à Henry Gabrielle.

Cocher la case « non évaluable » dans le cas où l'on ne posséderait pas les données nécessaires pour un renseignement positif ou négatif.

Dans le cas d'une réponse positive:

Renseigner si la cause de la modification est notifiée dans les observations médicales effectuées à Henry Gabrielle et/ou si le traitement a été modifié sur l'ordonnance dans le module informatisé Cristalnet Odin.

Renseigner ensuite le type de modification, effectué :

« Arrêt définitif »

« Switch vers un autre antiacide » (antiacide anionique ou cationique, sucralfate, anti-H2)

« Modification de l'IPP » : changement de spécialité, soit un changement de voie d'administration, soit un changement de dosage.

Renseigner ensuite en détail la modification sauf dans le cas de l'arrêt définitif où il faut renseigner seulement la date de l'arrêt du traitement IPP.

Dans « commentaires » :

Si la modification de traitement est due à une intervention pharmaceutique, ajouter le numéro de l'intervention correspondante (1° ou 2° ...).

Ajouter également les commentaires du médecin et les motifs de modification du traitement s'ils sont présents.

3/Intervention pharmaceutique lors de l'hospitalisation à Henry Gabrielle ?

- Chercher ces données dans le module informatisé Cristalnet Odin ; dans Validation des prescriptions, ou dans les cahiers d'analyse d'ordonnance

Renseigner positivement si une remarque du pharmacien sur Cristalnet a été faite en regard des recommandations de la prescription d'IPP (respect des posologies et des durées de traitement décrites dans l'AMM, respect des indications AMM et littérature...).

Renseigner négativement si aucune remarque du pharmacien n'a été faite.

Cocher la case « non évaluable » dans le cas où l'on ne posséderait pas les données nécessaires pour un renseignement positif ou négatif.

Dans « description de l'intervention » : Noter le code de la Société Française de Pharmacie Clinique, « n° problème lié à... / n° intervention »

Intervention prise en compte ? :

Renseigner positivement si cette remarque a été prise en compte.

Et compléter l'intitulé « modification du traitement au cours de l'hospitalisation » en fonction des modifications du traitement effectué par le médecin à la suite de l'intervention pharmaceutique (noter le numéro de l'intervention correspondante dans commentaires).

Renseigner négativement si cette remarque n'a pas été prise en compte.

Cocher la case « non évaluable » dans le cas où l'on ne posséderait pas les données nécessaires pour un renseignement positif ou négatif.

4/Continuité du traitement par IPP à la sortie ?

- Chercher ces données dans le compte-rendu d'hospitalisation effectué à Henry Gabrielle, ordonnance de sortie, courrier de sortie.
- Et compléter si besoin par une recherche dans le module informatisé Gulper (ordonnance de sortie);

Renseigner positivement si le patient est sorti de l'hôpital avec une prescription pour un traitement IPP.

Renseigner négativement si le traitement par IPP a été arrêté à la sortie de l'hôpital Henry Gabrielle.

Cocher la case « non évaluable » dans le cas où l'on ne posséderait pas les données nécessaires pour un renseignement positif ou négatif.

5/Changement de spécialité à la sortie ? :

- Chercher ces données dans le compte-rendu d'hospitalisation effectué à Henry Gabrielle, ordonnance de sortie, courrier de sortie
- Et compléter si besoin par une recherche dans le module informatisé Gulper (ordonnance de sortie);

Renseigner si la molécule prescrite a été modifiée à la sortie et préciser la cause si cela est possible.

Ne pas renseigner si le traitement n'a pas été modifié.

Cocher la case « non évaluable » dans le cas où l'on ne posséderait pas les données nécessaires pour un renseignement positif ou négatif.

Dans « commentaires », renseigner si le motif de la modification est notifié dans le compte-rendu d'hospitalisation effectué à Henry Gabrielle. Et le recopier.

Bibliographie

1. Calop J, Limat S, Fernandez C. Pharmacie Clinique Et Thérapeutique. 3ème édition.: Masson; 2008.
2. Sbrozzi-Vanni A, Zullo A, Di Giulio E, Hassan C, Corleto V, Lahner E, et al. Low prevalence of idiopathic peptic ulcer disease: An Italian survey. *Digestive and Liver Disease*. 2010; 42: 773-6.
3. Thomson A, Barkun A, Armstrong D, Chiba N, White R, Daniels S, et al. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment-Prompt Endoscopy (CADET-PE) study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17:1481-91.
4. Lassen A, Hallas J, De Muckadell O. First-time endoscopy and use of antisecretory medication: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40: 705-12.
5. Shih GL, et al. Influence of age and gender on gastric acid secretion as estimated by integrated acidity in patients referred for 24-hour ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol*. 2003 ; 98:1713-8.
6. Golan D, Tashjian A, Armstrong E, Armstrong A. Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy, 3rd edition: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
7. Tarnawski A, Szabo I, Husain S, Soreghan B. Regeneration of gastric mucosa during ulcer healing is triggered by growth factors and signal transduction pathways. *Journal of Physiology*. 2001; 95:337-44.
8. Robert A, Nezamis J, Lancaster C, Hanchar A. Cytoprotection by prostaglandins in Prevention of gastric necrosis produced by alcohol. HCl NaOH. hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology*. 1979;77:433-43.
9. ANSM. Les Antisécrotoires Gastriques Chez L'adulte. http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4eab9fc78eba0b7b11e4fb6543dd65e2.txt . Consulté le 27/10/2013.
10. Ko JK, Cho CH. Alcohol drinking and cigarette smoking: a "partner" for gastric ulceration. 2000; 63:845-54.
11. Goodwin RD, Talley NJ, Hotopf M, Cowles RA, Galea S, Jacobi F. A link between physician-diagnosed ulcer and anxiety disorders among adults. *Ann Epidemiol*. 2013 ;23:189-92.
12. JP Kassulke, AS Marks, H Patel. Assessing the relationship of generalized anxiety disorder and peptic ulcer diseases. *Value in Health*. 2003; 6:346.
13. Anjiki H, Kamisawa T, Sanaka M, Ishii T, Kuyama Y. Endoscopic Hemostasis Techniques for Upper Gastrointestinal Hemorrhage. *World J Gastrointest Endosc*. 2010 ;2:54-60.
14. Gottrand F. Reflux Gastro-oesophagien Chez Le Nourrisson, Chez L'enfant Et Chez L'adulte. *Revue Du Praticien* 2010;60:993-8.
15. Moayyedi P, Axon A. Review article: gastro-oesophageal reflux disease – the extent of the problem. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22 S1:11-9.
16. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900-20.
17. North of England Dyspepsia Guideline Development Group. Dyspepsia: Managing

- Dyspepsia in adults in primary care: Newcastle upon Tyne (UK): University of Newcastle upon Tyne; 2004.
18. Royal Society of Chemistry. <http://www.chemspider.com/>, consulté le 22/11/2013.
 19. Base d'information sur les médicaments VIDAL 2012.
 20. Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance. Interactions Médicamenteuses Et Cytochromes P450. www.pharmacoclin.ch, consulté le 17/12/2013
 21. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:935-51.
 22. HAS. : Fiche Méthodologique - Élaboration de recommandations de bonne pratique Rédaction de l'argumentaire scientifique et des recommandations. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/bat_fs_redaction_rpc_cv_050111.pdf, consulté le 13/10/2013.
 23. Haute autorité de santé. Les Inhibiteurs De La Pompe à Protons Chez L'adulte. [Juin 2009. www.has-sante.fr, consulté le 22/11/2013.
 24. Caulin C. Vidal Recos, recommandations en pratique : 165 stratégies thérapeutiques. 4ème édition.2011.
 25. Cooreman MP, Krausgrill P, Hengels KJ. Local gastric and serum amoxicillin concentrations after different oral application forms. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:1506-9.
 26. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012;61:646-64.
 27. Groupe d'Etudes Français des Helicobacter (GEFH). <http://www.helicobacter.fr/>. <http://www.helicobacter.fr/images/fiche%20seq-pylera%20v2.pdf>, consulté le 27/10/2013.
 28. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol.* 2008;118:1894-909.
 29. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. *Am J Health Syst Pharm.* 1999 ;56:347-79.
 30. H. Dall'Osto, C. Théodore, C. Manuel. Gastrostomie percutanée endoscopique. *EMC-Chirurgie.* 2004; 1:466-80.
 31. Société Française d'Endoscopie Digestive. Consensus en endoscopie digestive, gastrostomie et jéjunostomie percutanées endoscopiques ; 2007.
 32. Schrag SP, Sharma R, Jaik NP, Seamon MJ, Lukaszczyk JJ, Martin ND, et al. Complications Related to Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG) Tubes. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007;16:407-18.
 33. Lynch CR, Fang JC. Prevention and Management of Complications of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG) Tubes. *Practical Gastroenterology.* 2004;22:66-76.
 34. Ramirez E, Lei SH, Borobia AM, Piñana E, Fudio S, Muñoz R, et al. Overuse of PPIs in patients at admission, during treatment, and at discharge in a tertiary Spanish hospital. *Curr Clin Pharmacol.* 2010;5:288-97.
 35. Ntaios G, Chatzinikolaou A, Kaiafa G, Savopoulos C, Hatzitolios A, Karamitsos D. Evaluation of use of proton pump inhibitors in Greece. *Eur J Intern Med.* 2009 ;20:171-

- 3.
36. Marie I, Moutot A, Tharrasse A, Hellot MF, Robaday S, Hervé F, et al. Validity of proton pump inhibitors' prescriptions in a department of internal medicine. *Rev Med Interne*. 2007 ;28:86-93.
37. Scagliarini R, Magnani E, Praticò A, Bocchini R, Sambo P, Pazzi P. Inadequate use of acid-suppressive therapy in hospitalized patients and its implications for general practice. *Dig Dis Sci*. 2005;50:2307-11.
38. Doherty GA, Cannon MD, Lynch KM, Ayoubi KZ, Harewood GC, Patchett SE, et al. Co-prescription of gastro-protectants in hospitalized patients: an analysis of what we do and what we think we do. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:e51-6.
39. Sebastian SS, Kernan N, Qasim A, O'Morain CA, Buckley M. Appropriateness of gastric antisecretory therapy in hospital practice. *Ir J Med Sci*. 2003;172:115-7.
40. Bez C, Perrottet N, Zingg T, Leung Ki EL, Demartines N, Pannatier A. Stress ulcer prophylaxis in non-critically ill patients: a prospective evaluation of current practice in a general surgery department. *J Eval Clin Pract*. 2013;19:374-8.
41. Pasina L ea. Prevalence and appropriateness of drug prescriptions for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease in a cohort of hospitalized elderly. *Eur J Intern Med*. 2011 ; 205.
42. Parente F, Cucino C, Gallus S, Bargiggia S, Greco S, Pastore L, et al. Hospital use of acid-suppressive medications and its fall-out on prescribing in general practice: a 1-month survey. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1503-6.
43. Rapport à la commission des comptes de la sécurité sociale. 10-3 Les prescriptions d'IPP. ; Octobre 2009.
44. SNFGE. Recommandations de Pratique Clinique - Les anti-ulcéreux - Indications chez l'adulte . <http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/0D-Pratiques-cliniques/RPC-anti-ulcereux.pdf>, consulté le 17/10/2013
45. Champagne Danielou A, Rohr S. Prophylaxie de l'ulcère de stress en chirurgie : quelle attitude en pratique ? *J Chir*. 2006;143:226-9.
46. Référence médicale opposable. PRESCRIPTION DES ANTI-ULCEREUX. ; Journal Officiel du 14/11/1998.
47. Koczka CP, Geraldino-Pardilla LB, Goodman AJ. Physicians' opinions of stress ulcer prophylaxis: survey results from a large urban medical center. *Dig Dis Sci*. 2013 ;58:777-81.
48. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM). www.theriaque.org.consulté le 02/10/2013.
49. Turco R, Martinelli M, Miele E, Roscetto E, Del Pezzo M, Greco L, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for paediatric *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 ;31:754-9.
50. Ali T, Roberts DN, Tierney WM. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. *Am J Med*. 2009 ;122:896-903.
51. Pant C, Madonia P, Minocha A. Does PPI therapy predispose to *Clostridium difficile* infection? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 ;6:555-7.
52. O'Keefe S. Tube feeding, the microbiota, and *Clostridium difficile* infection. *World J.Gastroenterol*. 2010;16:139-42.
53. Doorduyn Y, Van Den Brandhof WE, Van Duynhoven YT, Wannet WJ, Van Pelt W. Risk factors for *Salmonella* Enteritidis and *Typhimurium* (DT104 and non-DT104)

- infections in The Netherlands: predominant roles for raw eggs in Enteritidis and sandboxes in Typhimurium infections. *Epidemiol Infect.* 2006 ;134:617-26.
54. Doorduyn Y, Van Pelt W, Siezen CL, Van Der Horst F, Van Duynhoven YT, Hoebee B, et al. Novel insight in the association between salmonellosis or campylobacteriosis and chronic illness, and the role of host genetics in susceptibility to these diseases. *Epidemiol Infect.* 2008;136:1225-34.
 55. Doorduyn Y, Van Den Brandhof WE, Van Duynhoven YT, Breukink BJ, Wagenaar JA, Van Pelt W. Risk factors for indigenous *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* infections in The Netherlands: a case-control study. *Epidemiol Infect.* 2010 ;138:1391-404.
 56. Association Canadienne de Gastroentérologie. Déclaration sur les pneumonies extrahospitalières et les antiacides. *Can J Gastroenterol.* 2006 ; 20: 123–125.
 57. Kim JW, Lee KL, Jeong JB, Kim BG, Shin S, Kim JS, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for recurrence of *Clostridium-difficile*-associated diarrhea. *World J Gastroenterol.* 2010 ;16:3573-7.
 58. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2011;183:310-9.
 59. Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone.* 2011;48:768-76.
 60. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ.* 2008;179:319-26.
 61. Insogna K. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:S2-4.
 62. Wright MJ, Proctor DD, Insogna KL, Kerstetter JE. Proton pump-inhibiting drugs, calcium homeostasis, and bone health. *Nutr Rev.* 2008 ;66:103-8.
 63. Richards J, Goltzman D. Proton pump inhibitors: balancing the benefits and potential fracture risks. *CMAJ.* 2008;179:306-7.
 64. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol Res.* 2009;59:135-53.
 65. Yang YX. Proton pump inhibitor therapy and osteoporosis. *Curr Drug Saf.* 2008;3:204-9.
 66. FDA Drug Safety Communication. Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm>, consulté le 22/10/2013.
 67. Office of the Commissioner. Safety Alerts for Human Medical Products. Proton Pump Inhibitors (PPI): Class Labeling Change.
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm213321.htm>, consulté le 12/11/2013.
 68. Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis.* 2010 ;56:112-6.
 69. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2006; 355:1834-6.
 70. Center for Drug Evaluation and Research. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs).

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm245011.htm>, consulté le 27/10/2013.

71. Bodenmann P, Pasche O, Jaunin-Stalder N, Willi C, Pasche C, Ombelli J, et al. Innovations in ambulatory care: screening, treatment and iatrogenicity. *Rev Med Suisse*. 2008;4:289-94.
72. Broeren MA, Geerdink EA, Vader HL, van den Wall Bake AW. Hypomagnesemia induced by several proton-pump inhibitors. *Ann Intern Med*. 2009;151:755-6.
73. Faulhaber G, Furlanetto T. Could magnesium depletion play a role on fracture risk in PPI users? *Arch Intern Med*. 2010;170:1776.
74. Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors--a review. *Neth J Med*. 2009;67:169-72.
75. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:338-41.
76. Lodato F, Azzaroli F, Turco L, Mazzella N, Buonfiglioli F, Zoli M, et al. Adverse effects of proton pump inhibitors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:193-201.
77. McCarthy D. Adverse Effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010;26:624-31.
78. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sørensen HT, Olsen JH, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2009;100:1503-7.
79. Fernández-Fernández F, Sesma P. Gastric cancer. *Lancet*. 2009;374:1594-5.
80. Kuipers E. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut*. 2006;55:1217-21.
81. Bourne C, Charpiat B, Charhon N, Bertin C, Gouraud A, Mouchoux C, et al. Effets indésirables émergents des inhibiteurs de la pompe à protons. *Presse Med*. 2013 ;42:e53-62.
82. Li W, Zeng S, Yu LS, Zhou Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:259-71.
83. Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:509-33.
84. Prescrire le guide 2012 éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. *La revue Prescrire*. décembre 2012 tome 31 n°338 (supplément) p167.
85. ANSM. Thésaurus interactions médicamenteuse 2012.
86. Éviter Les Effets Indésirables Par Interactions Médicamenteuses. *La Revue Prescrire*, vol. Tome 3, n°338 (supplément. Interactions Médicamenteuse). 2011: p. 1-464.
87. Chen M, Wei JF, Xu YN, Liu XJ, Huang DJ. A meta-analysis of impact of proton pump inhibitors on antiplatelet effect of clopidogrel. *Cardiovasc Ther*. 2012;30:e227-33.
88. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. 2009 ;137:80-7.
89. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology*. 1999 ;116:239-47.
90. Fossmark R, Johnsen G, Johanessen E, Waldum HL. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:149-54.
91. 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 Med Interne*. 2012;33:439-45.
92. Niv Y. Gradual cessation of proton pump inhibitor (PPI) treatment may prevent rebound acid secretion, measured by the alkaline tide method, in dyspepsia and reflux patients. *Medical Hypotheses* 2011;77:451-2.
 93. Delcroix-Lopes S, Van der Erf S. (CNAMTS). Points de repères n°39 - Cout des génériques en Europe. 2012.
 94. Mutualité française. Le médicament, Commentaire memento 2010..
 95. Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2011. B. Comment aller plus loin en matière de maîtrise des dépenses. CNAMTS; chiffrage juillet 2010.
 96. Loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie (JO du 17 août 2004). Article 14..
 97. HAS - Service de l'Évaluation des Pratiques 2006. <http://www.has-sante.fr/>. consulté le 27/10/2013.
 98. Manuel pour l'évaluation des pratiques professionnelles aux hospices civils de Lyon: Hospices civils de Lyon; 2007.
 99. ANAES - Service évaluation en établissements de santé. L'audit clinique, base méthodologiques de l'évaluation des pratiques professionnelles. ; 1999.
 100. A.N.D.RS Université de Constantine, Laboratoire de la Qualité des Soins. Méthodologie de l'évaluation de la qualité des soins. <http://umc.edu.dz/vf/Labo/facMedecine/TechniqueEvaluationMed/SITE/Lab.%20Audit/A0014.pdf>, consulté le 27/10/2013.
 101. Fuzier R, Maguès JP, Dupuis E, Pomiès S, Segui S, Sénard JM. Proton pump inhibitors: impact of professional practice evaluation on prescriptions pertinence. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011;30:814-8.
 102. Eid SM, Boueiz A, Paranji S, Mativo C, Landis R, Abougergi MS. Patterns and predictors of proton pump inhibitor overuse among academic and non-academic hospitalists. *Intern Med*. 2010;49:2561-8.
 103. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. *Am J Manag Care*. 2010;16:e228-34.
 104. Yachimski PS, Farrell EA, Hunt DP, Reid AE. Proton pump inhibitors for prophylaxis of nosocomial upper gastrointestinal tract bleeding: effect of standardized guidelines on prescribing practice. *Arch Intern Med*. 2010 ;170:779-83.
 105. Gupta R, Garg P, Kottoor R, Munoz JC, Jamal MM, Lambiase LR, Vega KJ. Overuse of acid suppression therapy in hospitalized patients. *South Med J*. 2010;103:207-11.
 106. Hughes JD, Tanpurekul W, Keen NC, Ee HC. Reducing the cost of proton pump inhibitors by adopting best practice. *Qual Prim Care*. 2009;17:15-21.
 107. Levy-Neumand O, Carniaux F, Bonaz B, Durand A, Roblin X. Proton pump inhibitors in general medicine. Comparison of routine practices with marketing authorization indications. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007 ;31:78-83.
 108. Mat Saad AZ, Collins N, Lobo MM, O'Connor HJ. Proton pump inhibitors: a survey of prescribing in an Irish general hospital. *Int J Clin Pract*. 2005;59:31-4.
 109. Zink DA, Pohlman M, Barnes M, Cannon ME. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 15;21:1203-9.

110. Villiet M, Giraudon L, Combescure C, Hansel-Esteller S. Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons : étude observationnelle des prescriptions en milieu hospitalier. *J Pharm Clin.* 2009;28:135-40.
111. N. Biremba P. Jornod G. Schacher D. Vouillamoz G. Dorta. Maladies peptiques. *Médecine et Hygiène.* 2003;61:217-20.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Conclusions

THESE SOUTENUE PAR : M. GUILLET Frédéric

Bon usage des Inhibiteurs de la pompe à protons : Evaluation des prescriptions en services de rééducation neurologique.

Depuis la commercialisation du premier inhibiteur de la pompe à proton (IPP) en 1987, cette classe médicamenteuse s'est rapidement imposée comme d'utilisation incontournable. Des recommandations nationales et internationales précisent leur place dans la prise en charge des troubles peptiques gastroduodénaux, ainsi que la prévention et le traitement de l'ulcère de stress et des saignements digestifs chez les patients à risque. Leur efficacité s'est traduite par une forte exposition des patients à ces médicaments, aussi bien en ville qu'à l'hôpital. Force est de constater que les IPP sont souvent prescrits en dehors des référentiels de bon usage, en partie parce qu'au-delà de leur efficacité, leur sécurité est perçue comme excellent. Néanmoins, de récentes publications interrogent sur des effets indésirables émergents lors d'une utilisation au long cours, et sur des interactions médicamenteuses. Par ailleurs, les prescriptions d'IPP ont un impact financier sur les dépenses de santé. En France, les IPP figurent dans le palmarès des 30 médicaments les plus prescrits en ambulatoire en 2012. C'est dans ce contexte que nous proposons d'évaluer le bon usage des IPP, par une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) en services de rééducation neurologique.

La première partie du travail est bibliographique. Elle est d'abord consacrée à une présentation de la maladie ulcéreuse à travers ses différentes manifestations cliniques. La classe médicamenteuse des IPP y est décrite et les recommandations nationales concernant l'utilisation des IPP y sont synthétisées. Ensuite, les différents éléments constitutifs de l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) sont abordés. Enfin la synthèse des principales études publiées sur l'évaluation de la qualité des prescriptions d'IPP est présentée. La deuxième partie, expérimentale, porte sur la démarche EPP engagée à l'hôpital Henry Gabrielle. Un groupe de travail (médecins, pharmaciens, qualitatif) a été constitué et une revue bibliographique a permis une synthèse des recommandations (ANSM, HAS et consensus internationaux). Dans le cadre de l'EPP, la méthodologie de l'audit clinique ciblé a été choisie : étude rétrospective, sur 100 dossiers patients (sélection aléatoire) hospitalisés sur l'établissement entre juillet 2010 et juillet 2011. Les critères d'évaluation concernaient d'une part la pertinence des prescriptions d'IPP, d'autre part le nombre et l'impact des interventions pharmaceutiques. L'indication et la durée de traitement ont été comparées aux

recommandations conduisant à une classification : conforme ou non conforme. Le nombre d'interventions pharmaceutiques et leur pourcentage d'acceptation ont été recensés. Enfin, le taux d'instauration et de reconduction en sortie ont été analysés.

Sur les 100 patients sélectionnés, 51 (19 F, 32 H, âge moyen : 48 ± 16 ans) ont reçu un IPP au cours de leur hospitalisation (durée de séjour : 64 ± 43 jours). 6 prescriptions sont conformes, soit 12%. Les instaurations sur l'établissement représentent 25% des prescriptions d'IPP. Moins d'une prescription sur trois (31%) est poursuivie à la sortie ; dans tous les cas, l'indication était non conforme. Des interventions ont été réalisées par les pharmaciens pour 19 prescriptions (la majorité portant sur l'absence d'indication), 13 ont été acceptées entraînant dans 9 cas, un arrêt de l'IPP.

La majorité des traitements ne correspond pas aux recommandations, en revanche la plupart n'est pas maintenue sur la prescription de sortie. La durée de séjour en services de rééducation est propice à la réévaluation des traitements, sans attendre la sortie du patient. Les interventions pharmaceutiques doivent être développées (37% alors que 88% de non-conformité des prescriptions). La communication de ces résultats, la diffusion des recommandations auprès des prescripteurs, et des séances de formations auprès des internes en médecine et pharmacie, devraient permettre de rationaliser les prescriptions. Une évaluation de l'impact des actions d'amélioration devra faire suite à ce premier audit.

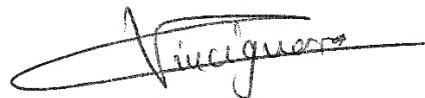
Le Président de la thèse,
Nom : M. TOD Michel

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **21 FEV. 2014**
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeure C. VINCIGUERRA

GUILLET Frédéric

**BON USAGE DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS :
EVALUATION DES PRESCRIPTIONS EN SERVICES DE REEDUCATION NEUROLOGIQUE**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2014

RESUME

La surprescription des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), leur coût au long cours et l'émergence d'effets indésirables nous obligent à veiller à leur bon usage. Une évaluation des pratiques professionnelles a démarré en 2011 dans les services de rééducation neurologique de l'hôpital H Gabrielle (HCL).

La méthodologie de l'audit clinique ciblé a été choisie : étude rétrospective, sur 100 dossiers (sélection aléatoire) de patients hospitalisés entre juin 2010 et juin 2011. L'indication et la durée des traitements IPP ont été comparées aux recommandations conduisant à une classification : conforme (C) ou non conforme (NC). Le taux d'instauration sur l'établissement et de reconduction en sortie ont été analysés. Le taux d'interventions pharmaceutiques et leur pourcentage d'acceptation ont été recensés.

Sur les 100 patients sélectionnés, 51 ont reçu un IPP au cours de leur hospitalisation. 6 prescriptions étaient classées C, soit 12%. Sur les 51 prescriptions d'IPP, 25% ont été instaurées sur l'établissement. Moins d'une prescription sur trois (31%) était maintenue à la sortie, dans tous les cas, l'indication était NC. Des interventions ont été formulées par les pharmaciens pour 37 % des prescriptions, 68 % ont été acceptées.

La majorité des traitements ne correspond pas aux recommandations, mais la plupart ne sont pas reconduits à l'issue du séjour. L'hospitalisation en services de rééducation doit permettre de réévaluer les traitements, sans attendre la sortie du patient. Les interventions pharmaceutiques doivent être développées. La communication de ces résultats et la formation des prescripteurs, devraient permettre de diminuer les prescriptions inappropriées d'IPP.

MOTS CLES

qualité
bon usage
prise en charge médicamenteuse
inhibiteur de la pompe à protons
évaluation des pratiques professionnelles

JURY

M. TOD Michel, Professeur des Universités - Praticien hospitalier

Mme JANOLY-DUMENIL Audrey, Praticien hospitalier

Mme CIANCIA Sophie, Praticien hospitalier

Mme CARRE Emmanuelle, Praticien hospitalier

Mme BRIANÇON Stéphanie, Professeur des Universités

DATE DE SOUTENANCE

Jeudi 27 mars 2014

ADRESSE DE L'AUTEUR

262, Chemin de Corcelles – 69390 Vernaison