

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>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1  
**INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**  
**FACULTE DE PHARMACIE DE LYON**  
8 avenue Rockefeller – 69373 LYON Cedex 08

**Année 2015**

**THESE N° 05-2015**

MEMOIRE  
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE  
PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE

SOUTENU DEVANT LE JURY INTERREGIONAL LE Lundi 27 Avril 2015

PAR Mme BAUDOUIN Amandine

NEE LE 19 Juillet 1988 A LYON 04

CONFORMEMENT AUX DISPOSITIONS DE L'ARRETE DU 4 OCTOBRE 1988 TIENT LIEU DE

THESE  
pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

\*\*\*\*

**PRESCRIPTION DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS EN GERIATRIE :  
EVALUATION DES PRATIQUES AU CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR  
ET PROPOSITION D'UN REFERENTIEL DE BON USAGE**

\*\*\*\*

JURY

**PRESIDENT :** Mme BOULIEU Roselyne, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

**MEMBRES :**

Mme SAUTOU Valérie, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Mme LEPIE Marie-Agnès, Praticien Hospitalier

Mr SOUQUET Jean-Christophe, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Mme VRAY Christine, Praticien Hospitalier

Mr LUIGGI Jean-Stéphane, Praticien Hospitalier

## 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 HAMDİ-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 BIOTECHNOLOGIE 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<sup>ème</sup> section

Monsieur Boyan GRIGOROV 87<sup>ème</sup> section

Madame Mylène HONORAT 85<sup>ème</sup> section

Monsieur Abdalah LAOUINI 85<sup>ème</sup> section

Madame Marine CROZE 86<sup>ème</sup> 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**

**A Madame le Professeur Roselyne Boulieu**, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

**A Madame le Professeur Valérie Sautou**, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

**A Madame le Docteur Christine Vray**, mon intérêt pour la pharmacie clinique gériatrique s'est révélé lors de mon semestre chez vous. Merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury de thèse.

**A Monsieur le Docteur Jean-Stéphane Luiggi**, je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse ainsi que pour votre accueil et votre disponibilité.

**A Monsieur le Professeur Jean-Christophe Souquet**, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

### **A la directrice de thèse (ou plutôt aux directrices de thèse !)**

Cette thèse fut pour moi comme un atelier de pâtisserie. Rien ne vaut le travail en équipe pour confectionner un grand dessert.

**A Madame le Docteur Marie-Agnès Lépine**, merci d'avoir choisi mon travail de thèse pour votre première direction, et pour vos conseils et votre esprit pragmatique qui m'ont permis de garder les pieds sur terre. Les meilleurs gâteaux sont toujours les plus simples.

**A Madame le Docteur Corinne Goubier-Vial**, merci pour vos précieux conseils, notamment de méthodologie. Le secret d'une bonne pâtisserie se cache dans la recette.

**A Madame le Docteur Sophie Wesolowski**, merci de m'avoir permis de travailler sur ce sujet que j'affectionne, pour vos précieux conseils...et pour la pointe de chocolat !

Merci à vous trois pour votre très grande disponibilité, votre bonne humeur permanente et vos encouragements tout au long de ce travail de thèse. Merci également pour cette année passée à vos côtés qui a largement contribué à faire de l'interne en pharmacie que j'étais un professionnel de santé à part entière.

### **A l'équipe du service de la pharmacie du CHG Mont d'Or**

Merci pour votre accueil et votre gentillesse, cette année passée avec vous a été riche et particulièrement agréable.

### **Aux médecins du CHG Mont d'Or**

Merci pour votre accueil, vos conseils et votre disponibilité tout au long de cette année.

### **Aux pharmaciens de l'ICLN**

Xavier, Sandrine, Agnès et Fabien, merci pour votre accueil chaleureux et votre soutien dans ce long chemin que fut la rédaction de cette thèse.

### **A mes amis**

**A Claire**, super co-interne de choc, merci pour ta présence, ton soutien, les nombreux fous-rires et ton œil avisé de relectrice, ce semestre n'aurait pas eu le même goût sans toi.

**A Alexia, Candice, Julie, Cindy, Pauline, Anne, Marie, Anne-Cécile, Nadia, Bettina, toute la clique de Saint-Etienne, Charlotte**, pour les instants « salon de thé » et tous les repas, ces quatre années d'internat auront été d'une saveur incomparable avec vous.

**A Binôme, Nane (avec un e, oui oui), Fredounet, P'tit Chef, Toine,** ces années de fac ont été exceptionnelles, vivent les TP, les mots-croisés du 20 minutes et vos feuilles de cours qui m'ont inlassablement servi de planche à dessins.

**A Cacahuète, Juju, Cécilou,** merci pour cette amitié qui dure depuis tant d'années.

**Aux expatriées Nel et Dédé,** la distance n'a jamais tari nos discussions loufoques et nos grands moments de n'importe quoi. Thank you, Danke Schön.

### **A ma famille**

**Maman,** tu m'as appris beaucoup de choses et je n'en serais probablement pas là aujourd'hui si tu n'avais pas consacré ta vie à faire de moi une femme épanouie, capable de faire ses propres choix et de mener la vie qu'elle souhaite. Merci du fond du cœur. Je t'aime.

**Nico,** merci d'avoir supporté ta grande (petite) sœur pendant toutes ces années et ne pas lui faire payer aujourd'hui ☺.

### **A ma belle-famille**

Merci de m'avoir si bien accueillie au sein de votre famille et pour tous ces moments de bonheur partagés avec vous.

### **A mon pouki**

Tapou. Et je suis persuadée que tu mesures tout ce qu'il y a derrière cette simple onomatopée qui représente admirablement bien ce que nous sommes l'un pour l'autre. Je t'aime.

# SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS.....	18
INDEX DES FIGURES .....	19
INDEX DES TABLEAUX .....	21
INTRODUCTION.....	22
PARTIE THEORIQUE.....	24
1. Rappels anatomiques et physiologiques .....	25
1.1. Anatomie du tractus digestif .....	25
1.1.1. L'œsophage.....	25
1.1.2. L'estomac .....	26
1.2. Physiologie de la sécrétion gastrique .....	30
1.3. Changements liés au vieillissement.....	31
2. Les pathologies gastroduodénales .....	33
2.1. La hernie hiatale .....	33
2.1.1. Généralités - Physiopathologie.....	33
2.1.2. Diagnostic .....	34
2.1.3. Prise en charge.....	35
2.2. La dyspepsie.....	35
2.2.1. Généralités - Physiopathologie.....	35
2.2.2. Diagnostic .....	36
2.2.3. Prise en charge.....	39
2.3. Le reflux gastro-œsophagien.....	40
2.3.1. Généralités - Physiopathologie.....	40
2.3.2. Diagnostic .....	42
2.3.3. Prise en charge.....	44
2.3.4. Perspectives thérapeutiques .....	47
2.3.5. L'œsophage de Barrett .....	49
2.4. La gastrite.....	50
2.4.1. Physiopathologie .....	50

2.4.2. Diagnostic .....	52
2.4.3. Traitement .....	52
2.4.4. Suivi .....	53
2.5. L'ulcère peptique .....	53
2.5.1. Non associé à <i>Helicobacter pylori</i> .....	53
2.5.1.1. Généralités – Physiopathologie .....	53
2.5.1.2. Diagnostic .....	56
2.5.1.3. Traitement .....	58
2.5.1.4. Traitement des complications .....	59
2.5.1.5. Prévention .....	59
2.5.1.6. Suivi .....	60
2.5.2. Associé à <i>H. pylori</i> .....	60
2.5.2.1. Généralités - Physiopathologie .....	60
2.5.2.2. Indications de recherche et d'éradication .....	63
2.5.2.3. Méthodes diagnostiques .....	66
2.5.2.4. Traitement .....	69
2.5.2.5. Perspectives thérapeutiques .....	73
2.6. Le syndrome de Zollinger-Ellison .....	73
2.6.1. Généralités - Physiopathologie .....	73
2.6.2. Diagnostic .....	74
2.6.3. Traitement local .....	77
2.6.4. Traitement systémique .....	77
2.6.5. Perspectives thérapeutiques .....	80
2.6.6. Suivi .....	80
3. Les médicaments à visée gastroduodénale .....	82
3.1. Les antiacides .....	82
3.2. Les traitements topiques .....	83
3.3. Les médicaments agissant sur les sécrétions gastriques .....	84
3.3.1. Le misoprostol .....	84
3.3.2. Les antihistaminiques H <sub>2</sub> .....	85
3.4. Focus sur les inhibiteurs de la pompe à protons .....	85
3.4.1. Présentation de la classe médicamenteuse .....	85
3.4.2. Pharmacologie .....	89



3.4.2.1. Pharmacodynamie .....	89
3.4.2.2. Pharmacocinétique .....	90
3.4.3. Pharmacovigilance .....	91
3.4.3.1. Interactions médicamenteuses .....	91
3.4.3.1.1. Modification de l'absorption de certains médicaments .....	91
3.4.3.1.2. Modification du métabolisme de certains médicaments .....	92
3.4.3.1.3. Modification de l'élimination de certains médicaments .....	93
3.4.3.2. Effets indésirables .....	95
3.4.3.2.1 A court terme .....	95
3.4.3.2.2. A long terme .....	95
3.4.3.2.2.1. Infections digestives à <i>Clostridium difficile</i> .....	95
3.4.3.2.2.2. Pneumopathies .....	97
3.4.3.2.2.3. Fractures osseuses .....	98
3.4.3.2.2.4. Carences en vitamines et minéraux .....	98
3.4.3.2.2.5. Hypergastrinémie et cancers gastriques .....	100
3.4.3.2.2.6. Autres effets indésirables rapportés .....	101
3.4.3.2.3. Effet rebond à l'arrêt du traitement .....	101
3.4.4. Place des IPP dans la prise en charge des pathologies gastroduodénales .....	102
3.4.4.1. Indications AMM .....	103
3.4.4.1.1. Ulcère peptique .....	103
3.4.4.1.2. Eradication de <i>H. pylori</i> .....	104
3.4.4.1.3. Traitement et prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS .....	108
3.4.4.1.4. Reflux gastro-œsophagien et œsophagite .....	110
3.4.4.1.4.1. RGO sans œsophagite .....	110
3.4.4.1.4.2. RGO avec œsophagite .....	111
3.4.4.1.5. Syndrome de Zollinger-Ellison .....	113
3.4.4.2. Indications hors AMM .....	115
3.4.4.2.1. Indications reconnues .....	115
3.4.4.2.1.1. Traitement et prévention des lésions induites par les antiagrégants plaquettaires .....	115
3.4.4.2.1.2. Lésions digestives dans les situations de stress .....	115
3.4.4.2.1.3. Hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse .....	116

3.4.4.2.1.4. Prévention des complications liées à la mise en place d'une sonde de gastrostomie .....	117
3.4.4.2.1.5. Traitement d'épreuve d'une anémie ferriprive dont l'origine digestive haute est suspectée avec les explorations endoscopiques non réalisables .....	118
3.4.4.2.2. Non indications .....	118
3.4.4.2.2.1. Manifestations extradigestives du RGO .....	118
3.4.4.2.2.2 Dyspepsie.....	118
3.4.4.2.3. Références Médicales Opposables.....	119
 PARTIE ORIGINALE.....	 121
1. Contexte de l'étude .....	122
2. Objectifs de l'étude.....	124
3. Matériels et méthodes .....	125
3.1. Cadre de réalisation.....	125
3.2. Méthodologie .....	126
3.2.1. Choix du thème.....	126
3.2.2. Choix du type d'étude.....	127
3.2.3. Construction des outils .....	129
3.2.3.1. Grille d'audit .....	129
3.2.3.2. Guide de remplissage de la grille d'audit .....	134
3.2.4. Choix de la méthode de saisie et d'analyse des données .....	134
3.2.4.1. Choix de la méthode de saisie .....	134
3.2.4.2. Choix de la méthode d'analyse.....	135
3.2.5. Communication des résultats aux prescripteurs .....	135
4. Premier audit (audit tous services).....	136
4.1. Choix de la population .....	136
4.2. Choix de la période d'évaluation .....	136
4.3. Réalisation de l'audit .....	136
4.3.1. Extraction des prescriptions des patients concernés .....	136
4.3.2. Recueil des données de la prescription.....	137

4.3.3. Recueil des données du dossier patient.....	137
4.3.4. Saisie des données.....	138
4.3.5. Analyse des données .....	139
4.4. Résultats .....	139
4.4.1. Descriptif de la population .....	139
4.4.1.1. Nombre de patients traités .....	139
4.4.1.2. Répartition des patients selon les secteurs médicaux .....	139
4.4.1.3. Taux d'imprégnation des IPP .....	140
4.4.1.4. Caractéristiques démographiques.....	141
4.4.2. Données de la prescription des IPP .....	141
4.4.2.1. Schéma posologique.....	141
4.4.2.2. Indication et origine des prescriptions .....	144
4.4.2.3. Traitements concomitants.....	145
4.4.3. Données du dossier patient.....	147
4.4.3.1. Données relatives au traitement.....	147
4.4.3.1.1. Indication .....	147
4.4.3.1.2. Durée de traitement.....	148
4.4.3.2. Données relatives au patient.....	149
4.4.3.2.1. Exploration diagnostique.....	149
4.4.3.2.2. Antécédents de pathologie gastroduodénale .....	150
4.4.4. La concordance entre l'indication renseignée sur la prescription et celle retrouvée dans le dossier patient.....	150
4.5. Communication des résultats aux prescripteurs.....	151
5. Deuxième audit restreint .....	153
5.1. Choix de la population .....	153
5.2. Choix de la période d'évaluation .....	153
5.3. Réalisation de l'audit .....	153
5.3.1. Extraction des prescriptions des patients concernés .....	153
5.3.2. Recueil des données de la prescription.....	153
5.3.3. Recueil des données du dossier patient.....	154
5.3.4. Saisie des données.....	154
5.3.5. Analyse des données .....	154
5.4. Résultats .....	154

5.4.1 Descriptif de la population .....	154
5.4.1.1. Nombre de patients traités .....	154
5.4.1.2. Répartition des patients selon les secteurs médicaux .....	154
5.4.1.3. Taux d'imprégnation des IPP .....	155
5.4.1.4. Caractéristiques démographiques.....	155
5.4.2. Données de la prescription.....	155
5.4.2.1. Schéma posologique .....	155
5.4.2.2. Indication et origine des prescriptions .....	158
5.4.2.3. Traitements concomitants.....	159
5.4.3. Données du dossier patient.....	161
5.4.3.1. Données relatives au traitement .....	161
5.4.3.1.1. Indication .....	161
5.4.3.1.2. Durée de traitement.....	162
5.4.3.2. Données relatives au patient.....	163
5.4.3.2.1. Exploration diagnostique .....	163
5.4.3.2.2. Antécédents de pathologie gastroduodénale .....	163
5.4.4. La concordance entre l'indication renseignée sur la prescription et celle retrouvée dans le dossier patient.....	163
5.4.5. Communication des résultats aux prescripteurs .....	164
6. Analyse et commentaires des résultats.....	165
6.1. Premier audit (audit tous services).....	165
6.1.1. Descriptif de la population .....	165
6.1.2. Données de la prescription d'IPP .....	166
6.1.3. Données du dossier patient.....	169
6.1.4. La concordance entre l'indication renseignée sur la prescription et celle retrouvée dans le dossier patient.....	172
6.1.5. Conclusion.....	173
6.2. Deuxième audit restreint .....	175
6.2.1. Descriptif de la population .....	175
6.2.2. Données de la prescription d'IPP.....	175
6.2.3. Données du dossier patient.....	177
6.2.4. La concordance entre l'indication renseignée sur la prescription et celle retrouvée dans le dossier patient.....	178

6.2.5. Conclusion.....	178
7. Discussion .....	180
7.1. Limites et biais de l'étude.....	180
7.1.1. Méthodologiques.....	180
7.1.1.1. Dossiers présentant un traitement par IPP suspendu lors de l'extraction .....	180
7.1.1.2. Deuxième audit restreint à une sous-population du premier audit .....	181
7.1.2. Institutionnels .....	182
7.1.2.1. Accès aux dossiers patients, tenue des dossiers et archivage .....	182
7.1.2.2. Impossibilité de revue de l'ensemble des dossiers des patients inclus dans l'audit en pluridisciplinarité .....	182
7.1.3. Problématique des situations rencontrées en gériatrie et adéquation aux recommandations .....	183
7.2. Bilan de l'étude .....	184
7.2.1. Apports de l'étude aux professionnels.....	184
7.2.2. Apports de l'étude à l'établissement .....	185
8. Mesures d'amélioration.....	187
8.1. Elaboration et diffusion d'un référentiel de bon usage .....	187
8.1.1 Elaboration du référentiel .....	187
8.1.2. Le référentiel.....	187
8.1.3. Diffusion du référentiel .....	188
8.1.4. Adaptation du modèle de prescription au référentiel .....	189
8.2. Mesures de sensibilisation au bon usage des IPP .....	189
9. Perspectives : les IPP dans le parcours de soins.....	191
9.1. Impact de l'hôpital sur la ville des prescriptions d'IPP .....	191
9.2. Limites au bon usage des IPP dans le parcours de soins.....	192
9.2.1. Méconnaissance de la iatrogénie des IPP et banalisation des prescriptions ..	192
9.2.1.1. En ville.....	192
9.2.1.2. ...Et à l'hôpital .....	194
9.2.2. Une communication ville/hôpital difficile à mettre en œuvre .....	195
9.2.2.1. De la ville à l'hôpital.....	195
9.2.2.2. De l'hôpital à la ville.....	196

9.2.3. L'officine : un nomadisme des patients et des outils peu efficaces .....	197
9.2.4. Les IPP en vente libre.....	198
9.3. Facteurs d'amélioration du bon usage des IPP dans le parcours de soins.....	199
9.3.1. Eléments de sécurisation du traitement entre deux prises en charges.....	199
9.3.1.1. Conciliation médicamenteuse .....	199
9.3.1.2. Outils d'amélioration de la communication ville/hôpital.....	200
9.3.1.3. Le dossier pharmaceutique .....	201
9.3.2. Vers un pharmacien d'officine référent ?.....	202
9.4. Les IPP en gériatrie : un référentiel national ? .....	202
CONCLUSIONS.....	203
BIBLIOGRAPHIE.....	208
ANNEXES .....	222

## LISTE DES ABREVIATIONS

AAP	Antiagrégant plaquettaire
AAS	Acide acétylsalicylique
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
AOD	Anticoagulant oral d'action directe
AVK	Anti-vitamine K
CME	Commission médicale d'établissement
COMEDIMS	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
CSG	Court séjour gériatrique
DF	Dyspepsie fonctionnelle
DMP	Dossier médical personnel
DP	Dossier pharmaceutique
EBO	Endobrachyœsophage
EHPAD	Etablissement d'hébergement de personnes âgées dépendantes
FDA	Food and drug administration
HAS	Haute autorité de santé
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
MALT	Mucosa associated lymphoïd tissue
NEM1	Néoplasie endocrinienne multiple de type 1
OLGA	Operative link for gastritis assessment
OMS	Organisation mondiale de la santé
RGO	Reflux gastro-œsophagien
RMO	Référence médicale opposable
SIO	Sphincter inférieur de l'œsophage
SSR	Soins de suite et de réadaptation
SZE	Syndrome de Zollinger-Ellison
USLD	Unité de soins longue durée

## INDEX DES FIGURES

Figure 1 : anatomie du tube digestif .....	25
Figure 2 : anatomie de l'estomac .....	27
Figure 3 : histologie gastrique .....	28
Figure 4 : histologie de l'épithélium gastrique .....	29
Figure 5 : voies de régulation de la sécrétion gastrique .....	31
Figure 6 : les différents mécanismes de la hernie hiatale .....	33
Figure 7 : algorithme de prise en charge d'un RGO d'après les recommandations de la SNFGE .....	47
Figure 8 : Atteinte de la muqueuse gastrique lors d'un ulcère .....	57
Figure 9 : Prévalence de <i>H. pylori</i> .....	61
Figure 10 : Physiopathologie de l'ulcère gastrique et duodénal secondaire à l'infection à <i>H. pylori</i> .....	62
Figure 11 : stratégies d'éradication d' <i>H. pylori</i> - anciennes recommandations .....	69
Figure 12 : stratégies d'éradication d' <i>H. pylori</i> - nouvelles recommandations .....	71
Figure 13 : infection à <i>H. pylori</i> - algorithme de traitement .....	72
Figure 14 : évolution du nombre de boîtes d'IPP remboursées par l'assurance maladie entre 2000 et 2005 .....	86
Figure 15 : évolution des consommations d'antiulcéreux entre 2000 et 2011 .....	87
Figure 16 : structure chimique générale des IPP .....	89
Figure 17 : métabolisme des IPP .....	92
Figure 18 : algorithme de prise en charge de l'ulcère duodénal .....	106
Figure 19 : algorithme de prise en charge de l'ulcère gastrique .....	107
Figure 20 : algorithme de prise en charge du RGO .....	113
Figure 21: processus chronologique de réalisation des audits au CHG Mont d'Or .....	127
Figure 22 : roue de la qualité .....	128
Figure 23: processus de détermination des durées de traitement par IPP .....	131
Figure 24: répartition des patients selon les services et les secteurs médicaux .....	140
Figure 25 : dosage et nombre de prises par jour .....	142
Figure 26 : moment d'administration .....	143
Figure 27 : indications renseignées sur la prescription .....	145
Figure 28: nombre et nature des traitements concomitants prescrits par patient .....	146
Figure 29: indications retrouvées dans les dossiers patients .....	148
Figure 30: répartition des patients selon la détermination de la durée de traitement ....	149
Figure 31: répartition des patients selon la concordance des indications .....	151
Figure 32: répartition des patients par service .....	155
Figure 33: dosage et nombre de prises par jour .....	156
Figure 34: moment d'administration .....	157
Figure 35: indications renseignées sur les prescriptions d'IPP .....	159
Figure 36: nombre et nature des traitements concomitants prescrits par patient .....	160
Figure 37: indications retrouvées dans les dossiers patients .....	161
Figure 38: répartition des patients selon la détermination de la durée de traitement ....	162
Figure 39: répartition des patients selon la concordance des indications .....	164



Figure 40 : concordance des indications – données détaillées .....	173
--	-----

## INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1: désordres gastro-intestinaux selon classification de Rome III .....	37
Tableau 2 : critères diagnostiques de la dyspepsie selon la classification Rome III.....	38
Tableau 3 : symptômes observés dans le RGO .....	43
Tableau 4 : antiacides disponibles (liste non exhaustive) .....	82
Tableau 5 : traitements topiques disponibles (liste non exhaustive) .....	83
Tableau 6 : IPP délivrés sur ordonnance disponibles en France .....	88
Tableau 7 : IPP en vente libre disponibles en France .....	88
Tableau 8 : paramètres pharmacocinétiques des IPP pour une dose thérapeutique équivalente .....	91
Tableau 9 : interactions médicamenteuses des IPP .....	94
Tableau 10 : grades des recommandations .....	102
Tableau 11 : posologies des IPP.....	102
Tableau 12 : posologies par indications des IPP.....	114
Tableau 13:traitements concomitants référencés au livret thérapeutique de l'établissement .....	132
Tableau 14 : indications des IPP retenues pour l'étude .....	133
Tableau 15 : taux d'imprégnation des IPP .....	140
Tableau 16 : répartition des indications retrouvées selon l'AMM .....	170
Tableau 17 : répartition des indications retrouvées selon l'AMM .....	177
Tableau 18 : principaux résultats des deux audits .....	179

# INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont devenus une classe médicamenteuse incontournable dans la prise en charge de certaines pathologies gastroduodénales. Leur grande efficacité et leur profil de tolérance considéré comme excellent lors de leur mise sur le marché ont induit une explosion des prescriptions. Les IPP font de ce fait partie des médicaments les plus prescrits en France.

Cependant, la forte exposition des patients à ces traitements s'inscrit dans un constat de mésusage important et d'augmentation non pertinente des dépenses de santé publique.

Par ailleurs, de nombreuses données de la littérature font aujourd'hui état d'effets indésirables notoires à long terme tels qu'une augmentation des infections digestives et pulmonaires ainsi que des risques de fracture. Cette balance bénéfice /risque défavorable est particulièrement problématique chez les sujets âgés, plus à risque de développer ces complications.

Le centre hospitalier gériatrique du Mont d'Or est un établissement public de santé de plus de 600 lits prenant en charge des patients âgés à tous les niveaux de la filière gériatrique. La prescription médicamenteuse chez le sujet âgé est un des axes forts de la politique médicale de l'établissement. Les IPP font partie des traitements cibles de cette dynamique d'amélioration des pratiques professionnelles. Les audits de conformité au référentiel menés sur les IPP en 2012 et 2013 dans le cadre du contrat de bon usage ont révélé une marge d'amélioration importante concernant les pratiques de prescription de cette classe médicamenteuse. Dans la suite de ces observations, des mesures d'amélioration ont été mises en place et la réflexion concernant l'élaboration d'un

référentiel local de bon usage des IPP a été initiée. En 2014, il a été décidé d'évaluer l'impact de ces mesures d'amélioration, et d'effectuer un état des lieux des pratiques de prescription des IPP par le biais de deux audits cliniques un jour donné.

La première partie de ce travail effectue une revue des données bibliographiques actuelles concernant les pathologies gastroduodénales et les IPP (notamment pharmacologie, indications, effets indésirables).

La seconde partie de ce travail porte sur l'étude menée en 2014 au sein de l'établissement. Le contexte de l'étude, la méthodologie et les principaux résultats y sont présentés. Le référentiel local de bon usage des IPP est également exposé.

Des propositions d'actions d'amélioration des pratiques ainsi qu'une discussion sur la place des IPP dans le parcours de soins concluent ce travail.

# PARTIE THEORIQUE

## 1. Rappels anatomiques et physiologiques

### 1.1. Anatomie du tractus digestif

Le tube digestif est un tube continu d'approximativement 4,5 m de longueur qui se décompose en plusieurs parties : cavité oropharyngée, œsophage, estomac, intestin grêle et colon (figure 1). Sa fonction principale est la transformation des aliments ingérés en nutriments qui sont absorbés pour être distribués aux cellules de l'organisme (1).

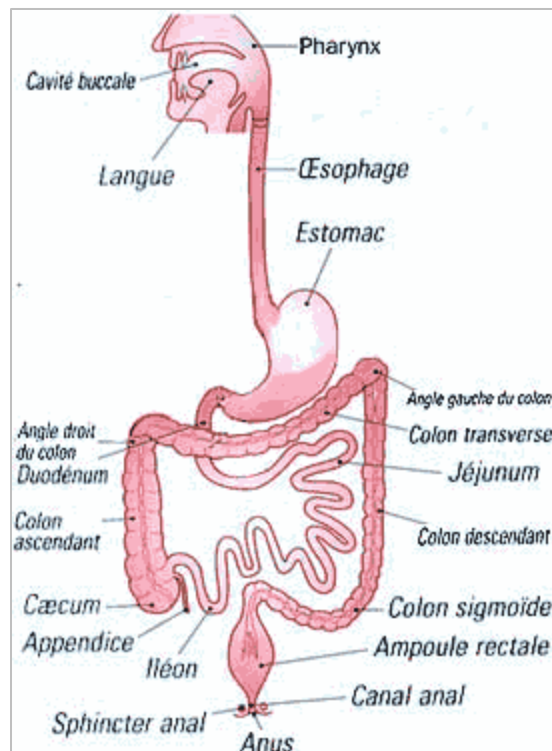


Figure 1 : anatomie du tube digestif (2)

#### 1.1.1. L'œsophage

L'œsophage est un tube d'environ 25 cm de longueur et 2,5 cm de diamètre, délimité par deux sphincters.

- Le sphincter œsophagien supérieur, ou muscle cricopharyngien, est une zone de haute pression faisant obstacle à la régurgitation et protégeant ainsi la trachée.

- Le sphincter œsophagien inférieur est une zone de haute pression prévenant les régurgitations depuis l'estomac.

La fonction principale de l'œsophage est l'acheminement des aliments de la cavité buccale vers l'estomac. Il ne participe pas directement à la digestion (2,3).

La couche musculieuse de l'œsophage est composée de muscles lisses dans la partie inférieure pour assurer la progression du bol alimentaire lubrifié par la salive. La structure de l'épithélium œsophagien, qui est dépourvu de glandes, explique l'absence de phénomènes d'absorption ou de sécrétion au niveau de l'œsophage (2,3).

### **1.1.2. L'estomac**

L'estomac est une poche musculieuse située dans la partie supérieure de l'abdomen, entre l'œsophage et l'intestin. Il est délimité par deux sphincters : le cardia qui sépare l'estomac de l'œsophage, et le pylore qui sépare l'estomac du duodénum.

L'estomac est divisé en trois régions (figure 2).

- Le fundus, partie supérieure de l'estomac, assure une activité exocrine ;
- Le corps gastrique, partie médiane, est le lieu de la sécrétion acide ;
- L'antrum, partie inférieure, assure une activité essentiellement endocrine (régulation des fonctions gastriques) (1,4).

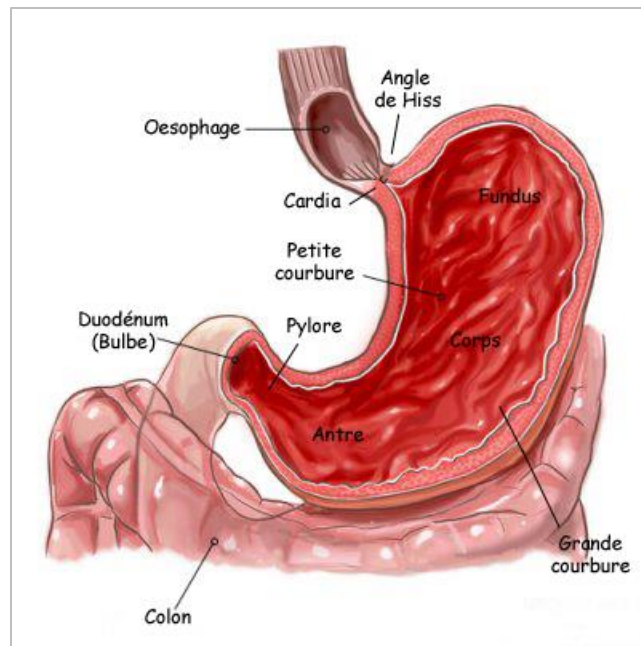


Figure 2 : anatomie de l'estomac (5)

L'estomac assure deux fonctions principales dans le processus de digestion. Premièrement, il prépare l'absorption du bol alimentaire en effectuant une réduction de volume. Cette réduction s'opère par action chimique (acide chlorhydrique et pepsine) et par action mécanique. Dans un deuxième temps, il permet de stocker le bol alimentaire en vue de son évacuation vers l'intestin. Ces deux fonctions impliquent des capacités de sécrétion et des fonctions endocrines (1,4).

### Histologie

La paroi de l'estomac est constituée de plusieurs couches : la séreuse, la musculuse, la sous-muqueuse et la muqueuse (figure 3).



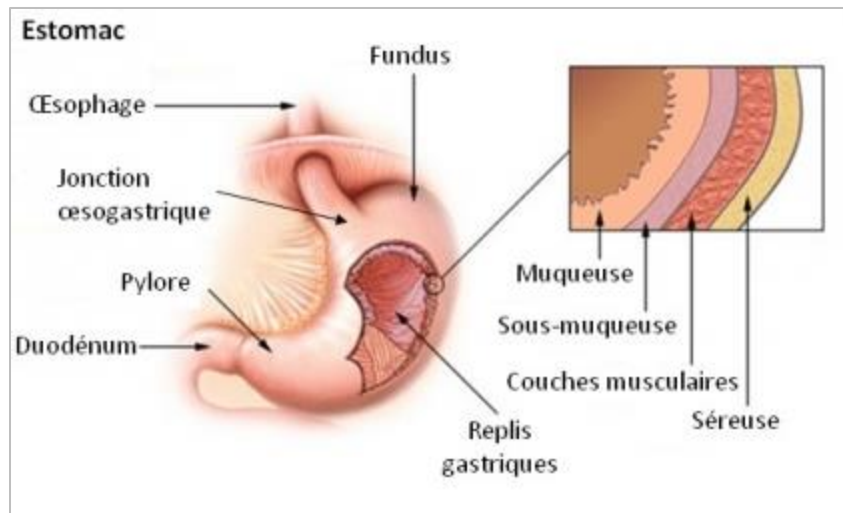


Figure 3 : histologie gastrique (5)

La musculeuse, très épaisse, est composée d'une couche musculaire lisse interne et une couche musculaire longitudinale externe. La muqueuse est tapissée par l'épithélium gastrique.

L'épithélium gastrique est constitué d'une seule couche de cellules muqueuses. Il présente des invaginations, les cryptes gastriques, constituées de glandes dont la structure varie selon la zone de l'estomac (figure 4). Dans le fundus, les glandes comportent des cellules à mucus, des cellules pariétales, des cellules principales et des cellules endocrines. Dans l'antrum, les glandes comportent des cellules à mucus et des cellules endocrines.

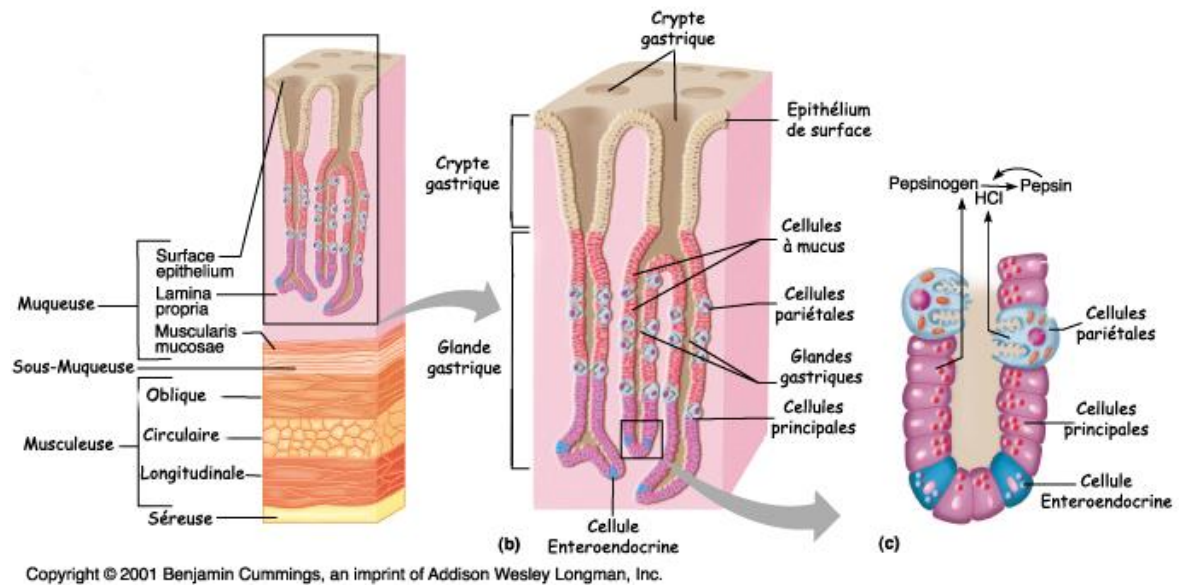


Figure 4 : histologie de l'épithélium gastrique (5)

Les cellules à mucus sont le lieu de la sécrétion de mucines et d'ions bicarbonates qui protègent la muqueuse gastrique de l'acidité et des enzymes protéolytiques.

Les cellules pariétales assurent la sécrétion d'acide chlorhydrique, responsable de l'acidité gastrique et jouant un rôle principal dans la digestion chimique des aliments. Le facteur intrinsèque, qui assure l'absorption de la vitamine B12, est également sécrété par les cellules pariétales. La membrane de la cellule pariétale est composée dans sa partie apicale d'une enzyme, l'ATPase ( $H^+/K^+$ ), qui transporte les ions  $H^+$  dans la lumière gastrique en échange d'ions  $K^+$ . L'action de cette enzyme assure l'acidité du liquide gastrique.

Les cellules principales sont les plus représentées et sont le siège de la sécrétion du pepsinogène. Le pepsinogène, transformé en pepsine à pH acide, est impliqué dans la digestion enzymatique des aliments. La lipase gastrique, impliquée dans la digestion des lipides, est également sécrétée par les cellules principales.

Les cellules endocrines sont responsables de la sécrétion de glucagon, de somatostatine, de sérotonine, d'histamine, de gastrine, facteurs de la régulation de la fonction gastrique (1,4,5).

### **1.2. Physiologie de la sécrétion gastrique**

La fonction sécrétoire gastrique est régulée par plusieurs voies médiées par des récepteurs situés sur la membrane basale de la cellule pariétale (figure 5).

La sécrétion d'acide chlorhydrique est stimulée par trois facteurs différents.

- L'acétylcholine agit par voie nerveuse sur les récepteurs muscariniques M3 ;
- La gastrine agit directement par voie endocrine via les récepteurs CCK-B et indirectement en stimulant la production d'histamine ;
- L'histamine agit par voie paracrine en se fixant sur les récepteurs H<sub>2</sub>.

Ces trois facteurs activent des voies de signalisation intracellulaire ayant le même objectif : l'activation de la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase.

L'inhibition de la sécrétion acide est assurée par la somatostatine et la sécrétine (4,5).

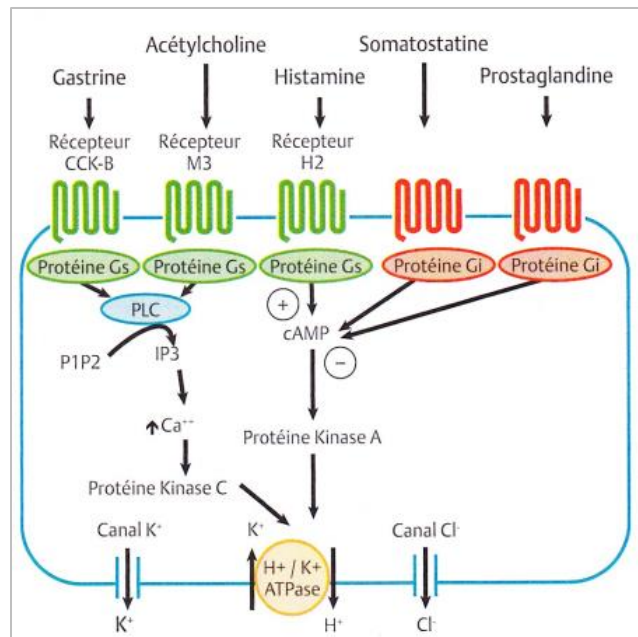


Figure 5 : voies de régulation de la sécrétion gastrique (4)

### 1.3. Changements liés au vieillissement

Chez le sujet âgé, plusieurs changements liés au vieillissement s'observent concernant le tractus digestif.

D'un point de vue physiologique, une diminution de la production de prostaglandines s'observe avec l'âge du fait de la diminution de l'activité de la cyclooxygénase 1, ce qui induit une baisse des défenses de la muqueuse gastrique qui devient plus vulnérable aux sources d'agression comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (6,7). En parallèle, la sécrétion acide s'amenuise, d'où une augmentation du pH gastrique. Cette diminution de l'activité sécrétoire résulte en une inflammation et une atrophie de la muqueuse gastrique (7,8), ce qui contribue au développement de pathologies telles que les infections bactériennes et les malabsorptions. Il est à noter que la baisse de l'activité sécrétoire s'observe plus fréquemment chez les sujets *H. pylori*

positifs et serait secondaire à la gastrite atrophique et la production de cytokines provoquées par l'infection (6,7).

D'un point de vue fonctionnel, la motilité œsophagienne s'altère au cours du vieillissement. Une baisse du tonus musculaire s'observe, causant une augmentation du temps d'exposition de l'œsophage à l'acidité (6,8). L'association de cette baisse de tonicité à un ralentissement de la vidange gastrique favorise l'apparition de reflux gastro-œsophagien et de dyspepsie fonctionnelle (7). La prévalence plus élevée des hernies hiatales chez le sujet âgé concoure également aux troubles œsophagiens rapportés (8).

## 2. Les pathologies gastroduodénales

### 2.1. La hernie hiatale

#### 2.1.1. Généralités - Physiopathologie

La hernie hiatale consiste en un passage permanent ou intermittent d'une partie de l'estomac à travers l'orifice œsophagien du diaphragme. Cette lésion est due à une défaillance des structures de fixation de l'estomac et de l'œsophage.

Il s'agit d'une anomalie anatomique de l'appareil digestif très fréquente avec 20 à 60 % de la population française touchée (9). Sa prévalence augmente avec l'âge et l'obésité (10).

Il existe deux grands types de hernie hiatale (figure 6) :

- Hernie par glissement. Forme la plus fréquente (85 % des cas), elle consiste en un glissement du cardia d'une position intra-abdominale à une position thoracique.
- Hernie par roulement ou hernie diaphragmatique. Forme plus rare (10 % des cas), elle est cependant plus sérieuse. Une partie du fundus passe le diaphragme et fait hernie dans le thorax, sans modifier la position du cardia. La hernie par roulement peut se compliquer d'une compression du sphincter gastro-œsophagien ou d'un encastrement de la poche herniaire.

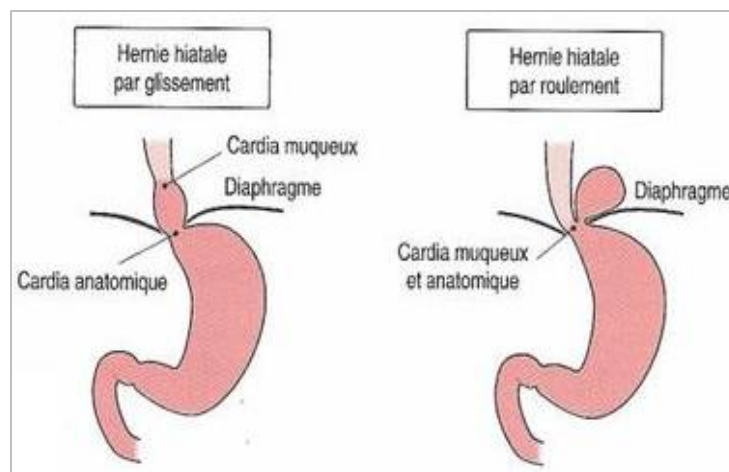


Figure 6 : les différents mécanismes de la hernie hiatale (2)

Une hernie mixte, incluant les deux mécanismes décrits ci-dessus, peut s'observer dans 5 % des cas (2,9).

### 2.1.2. Diagnostic

#### Clinique

La hernie hiatale par glissement est le plus souvent asymptomatique alors que la hernie par roulement est fréquemment associée à l'exacerbation des symptômes retrouvés lors d'un reflux gastro-œsophagien : dyspepsie, pyrosis, régurgitations acides.

Des formes sévères de hernie hiatale peuvent entraîner une dysphagie ou des symptômes cardio-respiratoires par compression du sphincter.

Des signes d'alarme tels qu'une impossibilité à s'alimenter ou des vomissements doivent amener à rechercher un étranglement herniaire ou un syndrome d'obstruction (9–11).

#### Examens à visée diagnostique

L'oesogastroduodénoscopie constitue l'examen de référence pour visualiser la hernie en cas de symptômes sévères ou résistants à un traitement antiacide ou en cas de signes d'alarme.

Un transit baryté œsophagien peut être également réalisé pour visualiser la hernie ou rechercher une sténose œsophagienne.

Une radiographie du thorax ou un scanner est proposé avant un geste chirurgical de correction de la hernie (9–11).

### 2.1.3. Prise en charge

La prise en charge dépend du degré de sévérité de la hernie.

Une hernie simple asymptomatique ne nécessite pas de prise en charge spécifique.

Un traitement médicamenteux est instauré en cas de hernie symptomatique. Le choix du traitement est défini selon la sévérité et la fréquence des symptômes, les IPP étant la classe médicamenteuse la plus efficace. La dose minimale efficace est habituellement recherchée ou un traitement à la demande peut être instauré.

En cas de hernie par glissement importante et gênante, ou de hernie par roulement, une chirurgie est fréquemment proposée afin de limiter les complications. La fundoplicature par laparostomie est le geste le plus couramment pratiqué (9,10).

## 2.2. La dyspepsie

### 2.2.1. Généralités - Physiopathologie

La dyspepsie est un ensemble de symptômes concernant le tractus gastro-intestinal haut (12,13). Il s'agit d'une pathologie chronique (3,14).

Elle touche environ 30 % de la population (3,13–16). Etant fréquemment prise en charge par les patients eux-mêmes en automédication, notamment par la prise d'IPP, il est estimé que moins de 50 % des patients présentant des symptômes associés au tractus intestinal haut consultent un médecin (3,14,15).

La dyspepsie est dans 20 % des cas la manifestation clinique d'une pathologie organique ou d'une affection psychologique (12,15–17). Elle peut être provoquée par un grand nombre de pathologies du tube digestif mais également systémiques telles que le diabète, certaines affections virales, les tumeurs gastriques ou œsophagiennes (3,14,18).



De nombreux facteurs psychologiques tels que l'anxiété et la dépression sont également fréquemment rencontrés (3).

La dyspepsie peut, par ailleurs, être secondaire à une prise médicamenteuse. Les médicaments couramment incriminés sont les AINS, l'acide acétylsalicylique, les glucocorticoïdes, les biphosphonates (17,19).

La dyspepsie idiopathique s'observe lorsqu'aucune cause extrinsèque ou organique, systémique ou métabolique n'a pu être retrouvée. Elle est alors nommée dyspepsie fonctionnelle (DF) (13,16). La DF est majoritairement associée à un trouble de la motricité gastro-intestinale, principalement une anomalie de la vidange gastrique. En effet, le ralentissement de la vidange gastrique des solides induit une exposition prolongée à l'acidité gastrique et l'apparition de symptômes gênants (12,13). Un défaut de la relaxation du fundus ou des anomalies myo-électriques, troubles altérant la motricité gastrique, peuvent également être évoqués. Une hypersensibilité viscérale liée à la distension de l'estomac est observée dans 50 % des cas (3).

### 2.2.2. Diagnostic

La dyspepsie est un ensemble de symptômes gastro-intestinaux définis dans la classification de Rome III (13) (tableau 1).

B. Troubles fonctionnels gastroduodénaux
<b>B1. Dyspepsie fonctionnelle</b>
B1a. Syndrome de détresse postprandiale
B1b. Syndrome douloureux épigastrique
<b>B2. Eructations fonctionnelles</b>
B2a. Aérophagie
B2b. Eructations excessives non spécifiques
<b>B3. Nausées et vomissements</b>
B3a. Nausées chroniques idiopathiques
B3b. Vomissements fonctionnels
B3c. Syndrome des vomissements cycliques
<b>B4. Syndrome de rumination de l'adulte</b>

Tableau 1: désordres gastro-intestinaux selon classification de Rome III

Le diagnostic est posé lorsque, en l'absence de toute pathologie structurale pouvant expliquer les symptômes, un ou plusieurs des critères suivants est (sont) observé(s) : sensation de plénitude postprandiale, satiété précoce, douleurs ou brûlures épigastriques. Les symptômes doivent survenir de manière récurrente au cours des trois derniers mois (12,13,15,16). Dans certaines formes sévères, des éructations, des ballonnements voire des nausées et vomissements peuvent également s'observer (12).

La DF se décline en deux désordres plus distincts qui sont préférentiellement employés lors du diagnostic (tableau 2).

- Le syndrome de détresse postprandiale : il se définit par l'observation d'au moins un des critères suivants : inconfort lié à une sensation de plénitude postprandiale après des repas conséquents, satiété précoce qui empêche de finir un repas normal. Ces symptômes doivent être ressentis plusieurs fois par semaine et peuvent s'accompagner de ballonnements ou de nausées postprandiaux (13,16).

- Le syndrome de douleur épigastrique : il se définit par l'observation depuis au moins trois mois d'une douleur ou brûlure épigastrique modérément sévère, localisée au

niveau épigastrique uniquement, intermittente et non soulagée par la défécation ou une flatulence mais communément soulagée par la prise alimentaire. Une affection de la vésicule biliaire ou du sphincter d'Oddi doit également avoir été écartée (13,16).

B1. Critères* diagnostiques de la dyspepsie fonctionnelle	B1a. Critères* diagnostiques du syndrome de détresse postprandiale	B1b. Critères* diagnostiques du syndrome de douleur épigastrique
1. Doit inclure 1 critère ou plus parmi : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plénitude postprandiale gênante</li> <li>- Satiété précoce</li> <li>- Douleur épigastrique</li> <li>- Brûlure épigastrique</li> </ul> ET 2. Aucune objectivation d'une anomalie structurelle pouvant expliquer les symptômes	Doit inclure l'un ou les deux de ces critères : <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Plénitude postprandiale gênante apparaissant après des repas normaux et au moins plusieurs fois par semaine</li> <li>2. Satiété précoce avec impossibilité de finir un repas normal au moins plusieurs fois par semaine</li> </ol> Critères complémentaires <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ballonnements, nausées postprandiales ou éructations</li> <li>2. Syndrome de douleur épigastrique</li> </ol>	Doit inclure tous les critères suivants: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Douleur ou brûlure épigastrique au moins modérément sévère et au moins une fois par semaine</li> <li>2. Douleur intermittente</li> <li>3. Douleur non étendue à d'autres régions abdominales ou thoraciques</li> <li>4. Douleur non soulagée par la défécation ou les flatulences</li> <li>5. Pas de troubles biliaires ou du sphincter d'Oddi</li> </ol>
<i>*Les symptômes doivent être présents depuis au moins 3 mois et avoir débuté il y a au moins 6 mois</i>	<i>*Les symptômes doivent être présents depuis au moins 3 mois et avoir débuté il y a au moins 6 mois</i>	<i>*Les symptômes doivent être présents depuis au moins 3 mois et avoir débuté il y a au moins 6 mois</i>

Tableau 2 : critères diagnostiques de la dyspepsie selon la classification Rome III

Dans tous les cas, une recherche d'infection par *H. pylori* doit être réalisée à l'aide d'un test non invasif dans les pays à forte incidence (12).

Des signes d'alarmes tels qu'une perte de poids, une dysphagie évolutive ou des vomissements persistants doivent faire évoquer une pathologie grave nécessitant une prise en charge appropriée (13,16). L'exclusion d'anomalies lésionnelles devra notamment être effectuée à l'aide de différents examens dont une oesophago-gastro-duodénoscopie en premier lieu. Une échographie abdominale ainsi que des tests de dysfonction motrice pourront être réalisés en cas de nécessité d'une investigation plus poussée (14).

Une dyspepsie réfractaire au traitement médicamenteux doit également être investiguée par la réalisation d'examens complémentaires (12,13).

Le diagnostic différentiel avec, entre autres, une affection digestive (ulcère, reflux gastro-œsophagien, gastroparésie, cancer), une affection des voies biliaires, une parasitose intestinale ou une affection psychologique (anxiété, dépression, trouble du comportement alimentaire) doit être établi (12,16).

### 2.2.3. Prise en charge

Dans la population générale, la prise en charge consiste premièrement à définir les situations et/ou aliments déclencheurs des symptômes afin de les éviter.

En cas d'infection par *H. pylori*, un traitement adapté doit être conduit (cf. Ulcère associé à *H. pylori*). Les éventuels traitements pouvant être à l'origine des symptômes doivent être stoppés ou substitués dans la mesure du possible (12,13).

Chez les patients de plus de 50 ans, présentant des signes d'alarmes et/ou ayant des antécédents personnels ou familiaux de néoplasie gastrique, une endoscopie est recommandée avec recherche systématique d'une infection à *H. pylori* (12,13).

L'utilisation d'antiacides, de traitements topiques et d'anti-H<sub>2</sub> est proposée en première ligne et fait souvent l'objet d'une automédication.

En cas d'échec de ces traitements, la prescription d'un IPP dose pleine pendant 4 semaines est très employée en pratique courante bien que les études conduites ne permettent pas de démontrer la supériorité d'efficacité de cette classe médicamenteuse (16,20). Au terme des 4 semaines de traitement, une évaluation permettra de déterminer si l'IPP doit être prolongé au long cours. Dans ce cas, la posologie minimale efficace devra être recherchée (17).

L'utilisation de médicaments prokinétiques (dompéridone, érythromycine) peut être envisagée en cas de symptômes majoritairement associés à une hypo motilité du tractus gastro-intestinal pour lesquels les antiacides sont peu efficaces (13,16).

Lorsque la dyspepsie est associée à un désordre psychologique, l'utilisation d'antidépresseurs ou d'anxiolytiques est parfois observée. Leur efficacité n'a cependant pas été démontrée, les études étant très limitées et pour la plupart non randomisées (13,16).

La menthe poivrée, communément utilisée pour ses propriétés antispasmodiques, cholérétiques et cholagogues, n'a que peu fait l'objet d'études d'efficacité dans le traitement symptomatique de la dyspepsie mais est très utilisée en automédication (16).

## **2.3. Le reflux gastro-œsophagien**

### **2.3.1. Généralités - Physiopathologie**

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est la pathologie chronique motrice la plus commune. Elle présente un retentissement important sur la qualité de vie des patients (21–24).

La prévalence du RGO augmente avec l'âge, ce qui en fait une pathologie très représentée en France. Il est estimé que 20 à 50 % de la population générale est concernée (2,21,23).

Le RGO est un phénomène physiologique caractérisé par l'ascension intermittente du contenu gastrique dans l'œsophage via le cardia.

Selon la définition du consensus de Montréal, le RGO est considéré comme pathologique lorsqu'il provoque des symptômes gênants ou des complications (21–24).

La cause physiologique principale du RGO consiste en une défaillance du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) qui officie comme une barrière anti-reflux.

Une anomalie de la motricité gastrique est également retrouvée dans 40 % des cas. En effet, le ralentissement de la vidange gastrique augmente la fréquence des relaxations du SIO, le gradient de pression gastroœsophagien et stimule la sécrétion acide. La fréquence des relaxations du SIO, plus importante la nuit, associée à la position de décubitus, exacerbe le phénomène de reflux pendant le sommeil.

Le RGO est très fréquemment lié aux épisodes postprandiaux de reflux. Cela est expliqué par la formation d'une « poche acide » de liquide gastrique non mélangé au bol alimentaire dans la partie supérieure de l'estomac, à proximité du cardia.

Par ailleurs, une hernie hiatale est fréquemment associée au RGO. Cette anomalie anatomique constitue un facteur favorisant en perturbant la clairance œsophagienne (21–23).

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés.

- L'obésité augmente la pression intra-abdominale et le gradient de pression gastroœsophagien.
- Le tabagisme est considéré comme un facteur de risque de RGO.
- Le rôle des aliments dans le développement d'un RGO a été évoqué dans la littérature. Les aliments gras et le chocolat seraient notamment responsables d'une relaxation du SIO mais aucune implication clinique n'a pour l'heure été mise en évidence.
- Le RGO est moins retrouvé dans les populations de patients infectés par *H. pylori* sans qu'une relation inverse n'ait été objectivée entre les deux (22,24).

Le RGO peut présenter plusieurs complications. La cicatrisation des lésions œsophagiennes peut induire une sténose (fibrose, inflammation). Une dysplasie œsophagienne peut également se développer : c'est l'endobrachyœsophage ou œsophage de Barrett (cf. 2.3.5.).

### 2.3.2. Diagnostic

#### Clinique

Les symptômes typiques du RGO sont le pyrosis et les régurgitations acides. Le pyrosis correspond à une douleur rétro sternale ascendante à type de brûlure et apparaissant majoritairement en phase postprandiale. Ces deux symptômes sont responsables de l'altération de la qualité de vie des patients atteints (21,23,25,26).

Des symptômes atypiques peuvent également être observés. Il est estimé qu'un tiers des patients atteints de RGO présentent des symptômes extradigestifs (27). Une douleur thoracique à type d'angor pouvant céder aux dérivés nitrés est le symptôme le plus retrouvé. Il est probablement dû à un spasme œsophagien secondaire au liquide reflué. Une micro aspiration du contenu gastrique dans les voies respiratoires ainsi qu'une bronchoconstriction réflexe des voies aériennes peuvent être à l'origine d'un asthme. Le liquide reflué dans l'œsophage peut également induire des manifestations ORL (23,25–27).

Le tableau 3 recense les différents symptômes observables dans le RGO.

Symptômes typiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pyrosis</li> <li>- Régurgitations (avec syndrome postural ou non)</li> </ul>
Symptômes atypiques
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Brûlures épigastriques</li> <li>- Douleurs thoraciques « angor-like »</li> <li>- Toux chronique</li> <li>- Asthme difficile à équilibrer</li> <li>- Manifestations ORL (enrouement, laryngite chronique)</li> <li>- Erosions dentaires</li> </ul>
Symptômes d'alarme
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dysphagie</li> <li>- Hématémèse</li> <li>- Amaigrissement</li> <li>- Anémie</li> </ul>

Tableau 3 : symptômes observés dans le RGO (2)

Des complications du RGO peuvent s'illustrer par des symptômes spécifiques. Une hématémèse ou des méléas peuvent faire suspecter une hémorragie. Une anémie sidéropénique peut révéler un saignement occulte. Une dysphagie associée ou non à un amaigrissement doit faire craindre une sténose œsophagienne (23,28).

#### Examens à visée diagnostique

- L'endoscopie est réalisée en première intention chez un patient de plus de 50 ans présentant des signes d'alarmes ou une résistance au traitement médicamenteux. L'observation de lésions d'œsophagite objective le diagnostic de RGO. La sévérité du RGO observé est alors gradée selon la classification de Los Angeles ou de Savary-Miller. Cependant, la majorité des patients ne présentent aucune lésion d'œsophagite. L'endoscopie permet également d'effectuer un diagnostic différentiel et de diagnostiquer des complications du RGO (23,25,26,28).



- Des biopsies peuvent être effectuées en vue d'une anatomopathologie pour identifier des lésions de dysplasie ou diagnostiquer une œsophagite à éosinophiles.

- Le test à l'IPP est fortement employé en ambulatoire chez le patient présentant des symptômes typiques sans signe d'alarme. Une réduction d'au moins 50 % des symptômes après un traitement court est considérée comme un diagnostic de RGO. Néanmoins, ce test peut s'avérer positif pour d'autres troubles de l'acidité gastrique tels que l'ulcère gastroduodénal ou la dyspepsie fonctionnelle. De plus, un effet placebo a été fréquemment observé pour ce test (23,28). Cette pratique peut également induire une surprescription des IPP.

- En cas d'échec d'un traitement antiacide, une pHmétrie œsophagienne peut être réalisée. Une sonde placée dans l'œsophage mesure les variations de pH pendant 24h. Afin de s'affranchir de la réduction de l'acidité du liquide reflué par les traitements antiacides, la mesure du pH peut être couplée à une impédancemétrie. Ce test est cependant lourd à mettre en place et est de ce fait peu utilisé (23,26,28).

- Une manométrie œsophagienne peut être effectuée avant un geste chirurgical afin d'écarter la présence d'un trouble de la motilité tel que l'achalasie (25,28).

### 2.3.3. Prise en charge

La prise en charge du RGO tend à satisfaire trois objectifs :

- Soulager les symptômes
- Cicatriser les lésions
- Prévenir les récives

Elle doit permettre un contrôle de la maladie avec un retour à une qualité de vie normale.

Règles hygiéno-diététiques

La première phase de la prise en charge consiste en des recommandations hygiéno-diététiques basées en partie sur les corrélations faites entre le mode de vie et les épisodes de reflux. Nombre de ces mesures n'ont pas fait la preuve de leur efficacité.

Les recommandations diététiques incluent des grands principes comme la réduction de l'apport en graisses, l'augmentation de l'apport en fibres ainsi que l'éviction des aliments déclencheurs des symptômes chez le patient.

La perte de poids chez le sujet en surpoids ou obèse a démontré son efficacité dans la diminution des symptômes de reflux.

Aucune donnée ne démontre actuellement l'efficacité de l'arrêt du tabac sur la réduction des symptômes. Cette mesure est cependant souvent recommandée dans un objectif plus global de prévention.

Chez les patients présentant des épisodes de reflux majoritairement nocturnes, l'élévation de la tête dans la position de sommeil ainsi que la prise du dernier repas au moins 2h avant l'heure du coucher sont les principales préconisations (21,25,26,28,29).

Traitements médicamenteux

Le recours à des antiacides est aujourd'hui quasi-systématique en médecine générale et fait l'objet d'une pratique d'automédication importante. Ces traitements symptomatiques n'ont aucune efficacité sur les lésions. Ils sont proposés en traitement à la demande du RGO simple.

Bien que le RGO soit une maladie motrice, la réduction de la sécrétion acide constitue le traitement médicamenteux le plus efficace dans le traitement des symptômes modérés à sévères. Les anti-H<sub>2</sub> permettent la cicatrisation des lésions mais ne préviennent

pas les récurrences. Les IPP ont démontré leur supériorité dans le traitement du RGO et la prévention des récurrences (25,26,28,30). Débutés à demi-dose, leur posologie est augmentée en cas de récurrence ou de réponse partielle, situation présente chez 30 à 40 % des patients (2,26,31).

Les traitements agissant sur la motricité sont en théorie intéressants de par leur mode d'action. En accélérant la vidange gastrique, diminuant la pression exercée sur le SIO et en augmentant la clearance du reflux de l'œsophage, ces traitements pourraient constituer une stratégie thérapeutique efficace. Seulement, le cisapride, seul prokinétique efficace dans le RGO, n'est plus commercialisé (23,25,26,28).

#### Traitement non médicamenteux

Un traitement endoscopique peut-être proposé en cas de RGO sévère récurrent et/ou résistant aux traitements médicamenteux.

Un traitement chirurgical par fundoplicature peut-être également réalisé pour les mêmes raisons ainsi que pour un patient IPP dépendant et nécessitant un traitement à vie (23,25,26,28).

#### Traitement des complications

Une sténose œsophagienne symptomatique doit être dilatée. Une ou plusieurs récurrences peuvent s'observer et nécessiter l'apposition d'un stent (23,25,26,28).

L'œsophage de Barrett fait l'objet d'une prise en charge spécifique (cf. 2.3.5.).

La figure 7 présente l'algorithme décisionnel de prise en charge d'un RGO.

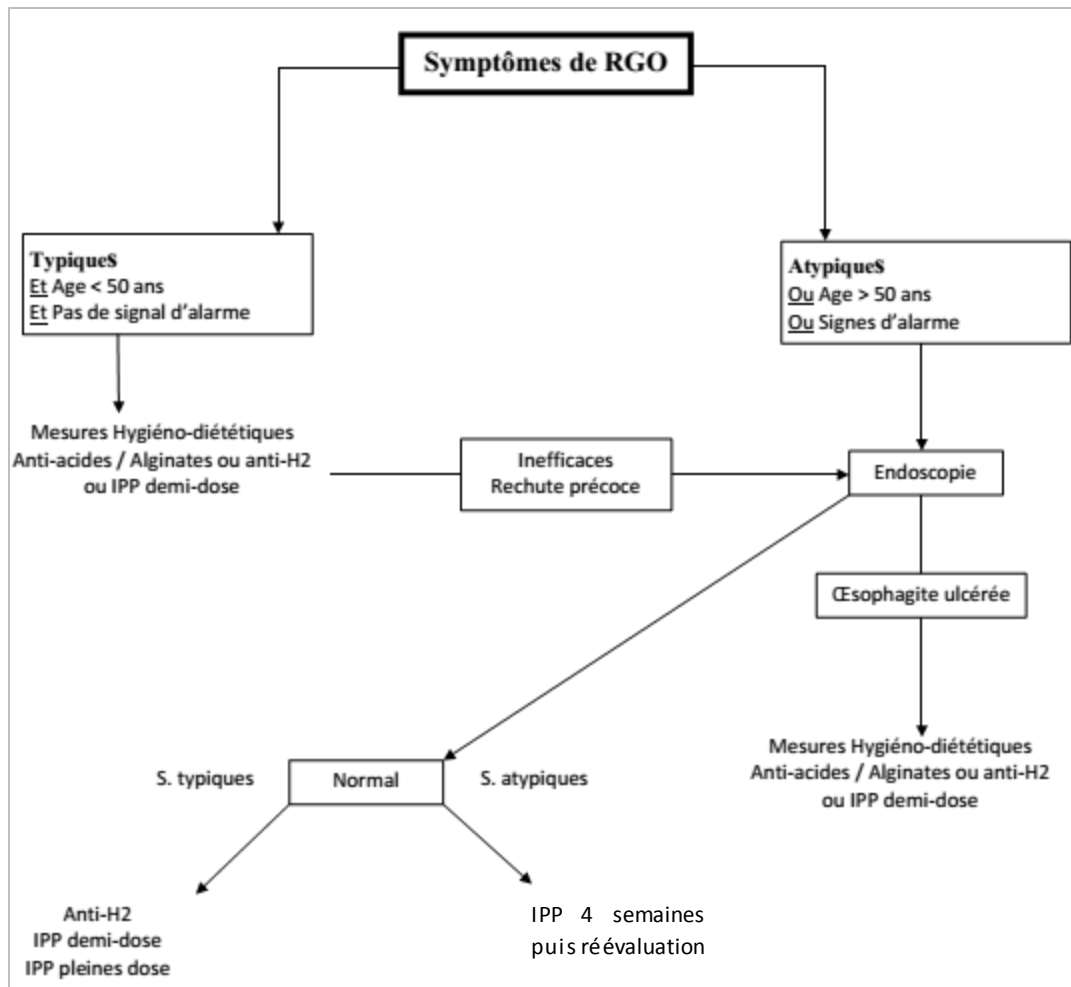


Figure 7 : algorithme de prise en charge d'un RGO d'après les recommandations de la SNFGE (25)

### 2.3.4. Perspectives thérapeutiques

#### Traitement pharmacologique

De nouvelles stratégies thérapeutiques sont en cours de développement pour le traitement pharmacologique du RGO (31,32).

- De nouvelles formulations galéniques ont été développées dans l'objectif d'optimiser l'action des IPP dans l'organisme. Une forme à libération prolongée a été élaborée pour augmenter le temps d'exposition à l'IPP. La combinaison d'un IPP avec un

composé pentagastrine-like qui jouerait un rôle de booster de l'activité et permettrait de s'affranchir de l'influence des repas a également été formulée.

- Des combinaisons IPP – prokinétique sont également disponibles.
- De nouveaux IPP, présentant une demi-vie plus longue, sont actuellement commercialisés à l'étranger.
- Le RGO est principalement dû à des relaxations transitoires du SIO. Ces relaxations font intervenir un réflexe vago-vagal médié par, entre autres, le GABA et le glutamate. Le baclofène, agoniste GABA B, permet une réduction du nombre d'épisodes de reflux en association avec un IPP. Cependant, les effets secondaires de la molécule limitent son utilisation dans ce domaine. Des antagonistes des récepteurs du glutamate ont démontré lors d'études expérimentales leurs capacités à réduire le nombre de reflux et à contrôler les symptômes.
- L'hypersensibilité viscérale joue un rôle prépondérant dans la physiopathologie du RGO résistant aux IPP. Les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, présentant des capacités de modulation de la douleur, pourraient théoriquement constituer une stratégie thérapeutique. Aucun essai n'a pour l'heure évalué leur efficacité dans le traitement du RGO.

#### Traitement non médicamenteux

Bien que la fundoplicature soit un traitement efficace du RGO, il s'agit d'un traitement lourd et invasif. De ce fait, plusieurs tentatives de développement de solutions moins invasives sont relatées dans la littérature (26,32).

- La stimulation de l'activité du SIO a été explorée. Une étude utilisant un stimulateur électrique permanent implanté dans l'œsophage a observé des résultats

encourageants sur le contrôle des symptômes. Une autre équipe a testé l'efficacité d'un anneau magnétique inséré autour de l'œsophage dans sa partie distale avec des résultats prometteurs.

- Plusieurs dispositifs visant à renforcer la structure du SIO, notamment des prothèses à insérer dans la structure musculaire du SIO, ont vu leur développement stoppé en raison d'une fréquence élevée d'effets indésirables graves.

### **2.3.5. L'œsophage de Barrett**

L'œsophage de Barrett, également nommé endobrachyœsophage (EBO), consiste en une transformation métaplasique de la muqueuse œsophagienne.

La prévalence estimée de cette affection est de 1,6 à 6,8 % de la population générale et 10 % des patients atteints de RGO développent un EBO. Cette affection augmente de 30 à 40 fois le risque de développer un cancer de l'œsophage (33,34).

Le diagnostic est réalisé à l'aide d'une endoscopie et éventuellement d'une histopathologie. La description de l'EBO est effectuée à l'aide de la classification de Prague (26,34,35).

Un traitement par IPP au long cours a démontré une réduction et un ralentissement du développement de dysplasies de haut grade et est, de ce fait, fréquemment mis en place (26,34,36).

Les cyclo-oxygénases sont impliquées dans le processus de transformation carcinologique de l'EBO. Plusieurs études ont démontré que des patients traités par des AINS ont un risque diminué de développement d'un carcinome œsophagien. Cependant, des études complémentaires sont menées afin de déterminer la place de l'aspirine en association avec un IPP dans le traitement de l'œsophage de Barrett (36).

Plusieurs techniques endoscopiques de résection ou d'ablation (thermique, cryothérapie, photochimique), ainsi que la fundoplication sont également employées (37).

## 2.4. La gastrite

### 2.4.1. Physiopathologie

La gastrite est une pathologie à définition histologique. Il s'agit d'une inflammation de la muqueuse digestive qui s'observe au décours d'un examen endoscopique (38,39).

La gastrite peut être aiguë (infection, alcool, radiothérapie) ou chronique (auto-immune, gastrite à *H. pylori*, gastrites non atrophiantes) (40,41).

Elle peut être de diverses origines.

- Infectieuse. *H. pylori* est le germe le plus fréquemment rencontré. Les formes chroniques sont alors prépondérantes mais une forme aiguë généralement asymptomatique peut s'observer. *Escherichia coli* et *Staphylococcus spp.* peuvent entraîner des formes nécrotiques graves. Le cytomégalovirus, l'herpes simplex virus et les rotavirus sont également incriminés dans les gastrites aiguës et se rencontrent préférentiellement chez les sujets immunodéprimés (4,40,41).

- Auto-immune. La gastrite auto-immune est définie par la présence d'anticorps anti ( $H^+/K^+$ ) ATPase ou anti facteur intrinsèque et est localisée dans le corps gastrique. On observe dans ce contexte une hypochlorhydrie due à la perte de fonctionnement des cellules pariétales. L'évolution naturelle aboutit à une atrophie muqueuse. Elle peut également être incluse dans un désordre immunitaire plus global. On observe alors plus volontiers une pangastrite (40,42).

- Secondaire à une prise médicamenteuse ou d'alcool. Les principaux facteurs incriminés sont les AINS, le fer, certains cytotoxiques tels que la mitomycine C ou le 5-FU, la radiothérapie et l'alcool. La gastrite est généralement localisée dans l'antre (39,40).

D'autres causes plus rares peuvent également se rencontrer (40–44).

- La gastrite granulomateuse est souvent révélatrice d'une sarcoïdose. Elle concerne 13 % des patients atteints de la maladie de Crohn.

- La gastrite lymphocytaire se caractérise par un épaissement de la muqueuse associée à des plis hypertrophiques géants et peut souligner une maladie de Ménétrier, maladie rare et précancéreuse.

- La gastrite éosinophilique est essentiellement associée à une allergie alimentaire, éventuellement à une infection parasitaire.

- La gastrite à collagène est caractérisée par des dépôts de collagène avec infiltrats lymphoplasmiques. Elle est révélatrice de maladies auto-immunes comme la maladie cœliaque.

- La gastrite d'hypertension portale présente un aspect caractéristique sous la forme d'un érythème dont la forme évoque une pastèque. Elle est communément appelée « watermelon gastritis ».

- Le syndrome de Zollinger-Ellison est responsable d'une gastrite hypertrophique avec l'observation d'un épaissement de la muqueuse.

Les gastrites caractérisées par une atrophie de la muqueuse gastrique sont dites gastrites atrophiques. Il s'agit notamment des gastrites provoquées par une infection par



*H. pylori* et des gastrites auto-immunes. Ces formes sont à risque de métaplasie et de développement de cancer gastrique (4,38,41).

### 2.4.2. Diagnostic

#### Clinique

Les symptômes observés illustrent le caractère irritatif de la pathologie et se rapprochent des symptômes gastriques hauts (brûlures et douleurs épigastriques) (4).

#### Examens à visée diagnostique

Le diagnostic est réalisé par endoscopie par l'observation d'une muqueuse inflammatoire. Des biopsies sont prélevées afin de grader le risque de cancer à l'aide du système de classification OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) qui combine étendue et localisation de la lésion. Cette classification tend à remplacer la classification de Sydney qui ne reposait que sur deux biopsies.

Des examens complémentaires sont effectués à la recherche de la cause de la gastrite : bilan ferrique, dosage de la vitamine B12, du facteur intrinsèque, recherche d'*H. pylori*.

### 2.4.3. Traitement

Le traitement de la gastrite repose en premier lieu sur le traitement de la cause : éradication de *H. pylori*, supplémentation en fer et en vitamine B12, traitement de la pathologie sous-jacente, etc.

Un traitement peut être proposé pour soulager les symptômes digestifs hauts. Les antiacides, les anti-H<sub>2</sub> et les IPP peuvent être utilisés, le choix de la molécule et du schéma posologique dépendant de la sévérité et de la fréquence des symptômes observés.

#### **2.4.4. Suivi**

Du fait de la forte corrélation entre gastrite et cancer gastrique, les patients présentant une gastrite atrophique devraient faire l'objet d'une surveillance endoscopique régulière. Cette surveillance pourrait être effectuée par la réalisation de cinq biopsies (deux antrales, deux fundiques et une angulaire) pour grader la gastrite selon les critères de la classification OLGA. Cependant, les modalités de sélection des patients à surveiller et le protocole de surveillance ne font l'objet d'aucune recommandation (45).

### **2.5. L'ulcère peptique**

#### **2.5.1. Non associé à *Helicobacter pylori***

##### **2.5.1.1. Généralités – Physiopathologie**

L'ulcère peptique se définit comme une perte de substance de la paroi gastrique ou duodénale avec atteinte de la musculature. Ce trouble est lié à un déséquilibre entre l'agression chlorhydrique et les mécanismes de défense de la paroi gastrique (46,47).

L'ulcère gastrique est la plupart du temps causé par une altération des mécanismes de défense de la muqueuse gastrique, tandis que l'ulcère duodénal peut également être dû à une hypersécrétion acide (46).

L'incidence des ulcères gastroduodénaux est d'environ 90 000 par an en France soit 0.2 % de la population. Le sex ratio est proche de 1 et le taux de mortalité lié aux complications est d'environ 10 % (46).

L'infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), ainsi qu'un traitement médicamenteux par AINS et/ou acide acétylsalicylique (AAS) à faible dose sont les deux facteurs de risque prépondérants d'ulcère (47). Le tabac, l'alcool, l'âge avancé et un traitement par corticoïdes sont également reconnus comme facteurs de risque d'ulcère peptique (48).

- Ulçère lié à une infection par *H. pylori*. Il se rencontre majoritairement chez le sujet de plus de 55 ans (cf. 2.5.2).

- Ulçère lié à la prise d'AINS ou d'AAS à faible dose (100-325 mg/j). En France, 20 à 25 % des hémorragies ulcéreuses sont associées à un traitement par AAS à faible dose (20).

Les AINS et l'AAS, de par leur mécanisme pharmacologique, représentent à l'heure actuelle le principal facteur de risque de développement d'un ulcère. L'inhibition non spécifique des cyclo-oxygénases, notamment l'isoenzyme 1, jugule la synthèse des prostaglandines et de leurs effets protecteurs de la muqueuse gastrique, notamment la production de mucus et de bicarbonates (46,47).

Le risque d'ulcère associé à la prise d'AINS et /ou d'AAS à faible dose est majoré en présence des facteurs de risque suivants : âge (> 65 ans), antécédents d'ulcère, association à un autre médicament (autre AINS, antiagrégant plaquettaire (AAP), anticoagulant, corticoïde) (20,46).

- Ulçère de stress. Historiquement observé chez les patients de réanimation, l'ulcère de stress peut se rencontrer chez tout patient présentant une situation de stress physique. Une hypoperfusion gastrique entraîne une altération du renouvellement épithélial, ce qui diminue par conséquent la synthèse d'ions bicarbonates et de mucus

jouant un rôle protecteur de la muqueuse gastrique. À ce phénomène s'ajoutent une augmentation de la sécrétion d'ions  $H^+$ , due à l'hypoxie muqueuse, ainsi qu'un reflux biliaire. Le déséquilibre de la balance facteurs d'agression / facteurs de protection est à l'origine de lésions ulcéreuses se manifestant le plus fréquemment par des hémorragies digestives (49). Plusieurs facteurs de risque ont été mis en évidence tels qu'une insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une ventilation mécanique de plus de 48h, l'existence de troubles de la coagulation, un état de choc septique, cardiogénique ou hypovolémique ainsi qu'une défaillance multi viscérale (46,49). Le stress psychologique constitue également un facteur de développement d'ulcère peptique (50).

- Ulcère lié au syndrome de Zollinger-Ellison (SZE). Cause rare d'ulcère, cette pathologie tumorale est à l'origine de lésions ulcéreuses multiples (cf. 2.6. Syndrome de Zollinger-Ellison).

- Ulcère non lié à *H. pylori*, non médicamenteux. L'ulcère idiopathique est évoqué après avoir éliminé toute autre étiologie telle qu'une maladie de Crohn, un cancer gastrique, un lymphome, une gastroentérite à éosinophiles ou des lésions induites par une radiothérapie (20,47). Il est le plus souvent causé par une altération des mécanismes de défense de la muqueuse gastroduodénale mais peut également être lié à la baisse physiologique avec l'âge du taux de production de prostaglandines (48,51). Il se rencontre de ce fait particulièrement chez le sujet âgé présentant des comorbidités cardiovasculaires, rénales, hépatiques ou pancréatiques.

### 2.5.1.2. Diagnostic

#### Clinique

Le diagnostic d'ulcère est en premier lieu basé sur la symptomatologie.

Le syndrome ulcéreux typique se caractérise par un syndrome de douleur épigastrique dont les critères sont définis dans classification de Rome III (cf. tableau 2).

Cette douleur épigastrique à type de crampe et non irradiante est calmée par la prise alimentaire et rythmée par les repas avec un intervalle libre de 1 à 3 h. L'évolution s'effectue par poussées de quelques semaines espacées de périodes asymptomatiques.

Un syndrome atypique est également observable et se présente sous la forme d'une douleur sous-costale qui peut-être hyperalgique ou frustrée, non rythmée par l'alimentation.

Des formes non spécifiques telles que perte de poids, fatigue chronique ou signes d'obstruction se rencontrent chez les sujets âgés. Un tiers des patients âgés ne présente aucune symptomatologie (47).

L'ulcère peut être révélé par une complication inaugurale. La complication la plus fréquemment observée est l'hémorragie digestive haute résultant de l'érosion d'un vaisseau sanguin situé au niveau de l'ulcère (52). Une forme aiguë se traduit par une hématemèse et/ou un méléna parfois accompagnés d'une déglobulisation, tandis qu'une forme frustrée provoque un déficit ferrique pouvant entraîner une anémie microcytaire arégénérative. La perforation ulcéreuse, complication moins fréquente, déclenche une douleur épigastrique intense en « coup de poignard » et peut être associée à des nausées et/ou vomissements. La sténose ulcéreuse est une complication exceptionnelle révélée par des vomissements postprandiaux tardifs (46–48).

Examens à visée diagnostique

Une endoscopie digestive haute doit être réalisée en première intention pour confirmer le diagnostic. La lésion ulcéreuse apparaît comme une perte de substance creusante, ronde ou ovale, à fond pseudomembraneux ou nécrotique et à bords irréguliers et érythémateux (figure 8). Elle siège préférentiellement au niveau de l'antrum et de la petite courbure dans le cas d'un ulcère gastrique, en région bulbaire dans le cas d'un ulcère duodénal. La lésion est à différencier de l'érosion (lésion limitée à la muqueuse) et de l'ulcération (lésion qui ne dépasse pas la sous-muqueuse) (46,47).

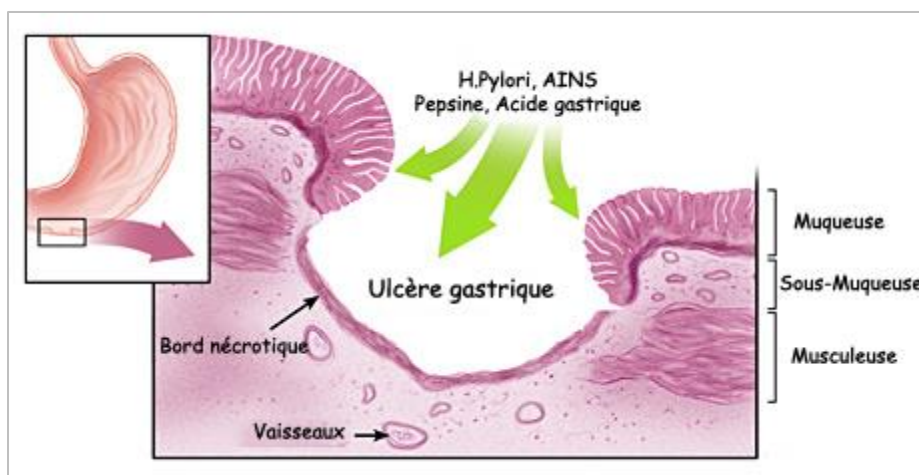


Figure 8 : Atteinte de la muqueuse gastrique lors d'un ulcère (53)

Des biopsies doivent être réalisées pour effectuer le diagnostic différentiel. La recherche d'*H. pylori* sera effectuée sur deux biopsies réalisées à deux localisations différentes (antrum et fundus). Dans le cas d'un ulcère gastrique, l'examen anatomopathologique des berges de l'ulcère permet de détecter un cancer gastrique. La biopsie de la lésion permet également de différencier un ulcère lié à une maladie de Crohn.

En cas d'impossibilité ou de contre-indication à la réalisation d'une endoscopie, des tests non invasifs peuvent être réalisés pour la détection d'une infection à *H. pylori* (cf. 2.5.2.). Un traitement d'épreuve par IPP peut-être instauré (47).

En cas d'absence d'infection à *H. pylori* et de prise d'AINS / AAS à faible dose, la recherche d'un SZE, d'une maladie de Crohn, d'un cancer gastrique ou d'un lymphome doit être réalisée car ces pathologies nécessitent une prise en charge spécifique (46).

### 2.5.1.3. Traitement

Le traitement de l'ulcère a fortement évolué ces 30 dernières années avec l'avènement des médicaments antisécrétoires gastriques. La chirurgie, fréquemment proposée auparavant, est désormais réservée aux situations d'urgence et constitue une thérapeutique de dernier recours (48). Le traitement repose désormais principalement sur une suppression acide efficace.

#### Ulçère lié à la prise d'AINS / AAS à faible dose

La suppression acide est assurée par les antisécrétoires gastriques : antihistaminiques H<sub>2</sub> et IPP. La durée du traitement est déterminée selon la nature de la pathologie. Le traitement d'un ulcère gastrique peut être prolongé en présence de facteurs pouvant retarder la cicatrisation tels que le tabagisme ou un ulcère de grande taille (> 10 mm) (20).

Un traitement au long cours par antisécrétoires se justifie chez les patients présentant des complications ou des récurrences d'ulcère ainsi que chez ceux possédant un terrain à risque comme une tare viscérale (20).

Le traitement par AINS / AAS à faible dose doit également être remis en question.

Ulcère non lié à *H. pylori* ou à la prise d'AINS / AAS à faible dose

Après avoir écarté toute autre pathologie et conclu à un ulcère idiopathique, un traitement antisécrétoire est instauré. L'utilité d'un traitement au long cours doit être discutée après quelques semaines (46).

**2.5.1.4. Traitement des complications**

La principale complication rencontrée est l'hémorragie digestive. Elle constitue, selon l'ampleur de la manifestation clinique, une urgence thérapeutique. Les patients présentant une instabilité hémodynamique doivent bénéficier d'un remplissage vasculaire ou d'une transfusion sanguine si cela s'avère nécessaire. Une endoscopie doit être impérativement réalisée dans les 24 heures afin de caractériser la lésion ulcéreuse et d'établir le risque de récurrence hémorragique. Un traitement intraveineux par IPP à forte posologie (8mg/h sur 72h) est recommandé afin de réduire le risque de récurrence (49,52,53). Selon la sévérité de l'hémorragie et le résultat de l'endoscopie, un geste d'hémostase direct sous endoscopie, une embolisation voire une chirurgie peuvent être réalisés (49,52).

**2.5.1.5. Prévention**

La prévention a pour but de réduire l'incidence des ulcères et de leurs complications.

En premier lieu, la prévention repose sur l'éviction des facteurs de risque de développement d'un ulcère peptique : diminution de l'hypoperfusion par la correction des troubles hémodynamiques, nutrition entérale ou parentérale (20,49).

Un traitement médicamenteux préventif des hémorragies digestives en situation de stress peut être envisagé mais n'est pas systématique. L'agence nationale de sécurité du



médicament (ANSM) et des groupes experts s'accordent à dire qu'un traitement préventif n'est justifié qu'en présence de plusieurs facteurs de risque parmi ceux cités précédemment, le principal facteur étant la ventilation assistée de plus de 48h (20,49,54). L'utilisation préférentielle des anti-H<sub>2</sub> et des IPP s'observe en réanimation médicale et chirurgicale ainsi qu'en soins intensifs, mais aucun consensus n'a défini de molécule de première intention. La durée du traitement n'a par ailleurs jamais été évaluée en essai randomisé (20,49).

#### **2.5.1.6. Suivi**

Les ulcères gastriques doivent faire systématiquement l'objet d'un contrôle endoscopique et d'une biopsie au bout de 8 à 12 semaines afin de vérifier la bonne cicatrisation et de s'assurer qu'aucune lésion maligne n'est présente (47).

### **2.5.2. Associé à *H. pylori***

#### **2.5.2.1. Généralités - Physiopathologie**

*Helicobacter pylori* est un bacille gram négatif appartenant à l'ordre des *campylobacterales* (55,56). Sa découverte en 1982 par deux chercheurs australiens, Barry Marshall et Robin Warren, a été distinguée par le prix Nobel de médecine en 2005 et a bouleversé les conceptions en gastro-entérologie et en microbiologie (55,57,58).

De par son mode de transmission interhumain oral-oral par la salive, voire fécale-orale en cas de conditions sanitaires précaires, 50 % de la population mondiale est estimée porteuse, l'infection s'effectuant dans la majorité des cas durant la petite enfance (55,57–59).

La prévalence de l'infection, liée aux conditions d'hygiène et au niveau socio-économique, est plus élevée dans les pays en voie de développement comme le présente la figure 9. En France, l'infection à *H. pylori* concerne 20 à 30 % des adultes, notamment les sujets âgés, du fait de l'amélioration des conditions d'hygiène ayant permis de diminuer la prévalence de l'infection chez les générations plus jeunes (47,55,60).



Figure 9 : Prévalence de *H. pylori* (62)

L'homme constitue le réservoir naturel de *H. pylori*. La bactérie colonise la muqueuse gastrique au moyen de la production d'uréase, une enzyme assurant l'hydrolyse de l'urée et la synthèse d'ammoniac qui augmente le pH gastrique et permet donc la survie du germe dans l'estomac (55,58).

Les facteurs de virulence de la bactérie et la réponse inflammatoire que génère l'infection (induction de cytokines associée à une activation des polynucléaires neutrophiles et à la production de métabolites actifs de l'oxygène) sont à l'origine de lésions de la muqueuse à type de gastrites pouvant évoluer en ulcères gastroduodénaux. Les mécanismes physiopathologiques seraient différents selon le type d'ulcère développé. Comme présenté dans la figure 10, l'ulcère duodénal serait dû à une hypersécrétion acide

induite par une gastrite antrale, tandis que l'ulcère gastrique résulterait de la diminution de la résistance de la muqueuse à l'acidité suite à une pan-gastrite (58).

Il est observé que 90 % des ulcères duodénaux et 70 % des ulcères gastriques sont dus à une infection à *H. pylori* (47,55).

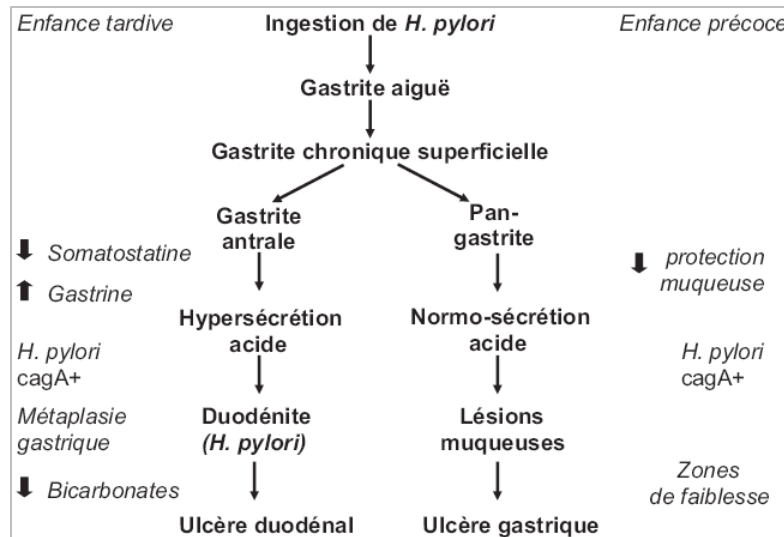


Figure 10 : Physiopathologie de l'ulcère gastrique et duodénal secondaire à l'infection à *H. pylori* (58)

L'infection chronique se caractérise par l'infiltration de la muqueuse par des lymphocytes T ainsi que la production locale d'immunoglobulines A et systémique d'immunoglobulines G (55). La chronicisation de la colonisation par *H. pylori* modifie la sécrétion acide, favorise la prolifération cellulaire et l'apparition d'îlots de métaplasie. En 1994, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classé *H. pylori* parmi les agents carcinogènes gastriques (58). Suite au séquençage du génome de la bactérie, le rôle majeur de l'îlot de pathogénicité *cag*, à l'origine de la production de protéines interagissant avec les cellules épithéliales et stimulant la réponse inflammatoire, a été confirmé (58). La gastrite chronique à *H. pylori* évolue dans 1 à 3 % des cas en maladie néoplasique de deux types : l'adénocarcinome gastrique et le lymphome du MALT (Mucosa Associated

Lymphoïd Tissue) (55). La prévalence de l'infection à *H. pylori* chez les patients présentant un lymphome du MALT est de 92 % (61).

#### 2.5.2.2. Indications de recherche et d'éradication

Une recherche de *H. pylori* doit toujours être effectuée dans l'intention de traiter. La conférence européenne de consensus Maastricht IV établit les situations pour lesquelles la recherche d'une infection à *H. pylori* est recommandée (59).

- Dyspepsie. Chez les patients présentant une dyspepsie non explorée par endoscopie dans une région où la prévalence de *H. pylori* est supérieure à 20 %, la stratégie « test and treat » est préconisée. Le test respiratoire à l'urée marquée doit être préféré dans ce cadre. En France, la prévalence de *H. pylori* étant faible, le recours à cette stratégie est controversé car un traitement par IPP seul aboutit aux mêmes résultats sur les symptômes sans bénéfice à long terme. De plus, cette stratégie n'est pas pertinente d'un point de vue coût/bénéfice car il faut traiter 15 patients pour obtenir une guérison (59,61,62).

- RGO. L'éradication de *H. pylori* ne constitue pas un traitement du RGO et les indications de recherche de l'infection ne doivent pas être modifiées par la présence d'un reflux. Certaines études ont démontré une relation inverse entre la prévalence de l'infection et celle du RGO sans toutefois démontrer le rôle préventif de *H. pylori*. En effet, l'éradication n'est pas associée à une apparition ou une aggravation des symptômes associés au RGO (59,61,62).

Il est cependant à noter que chez les patients recevant des IPP sur le long terme pour un reflux et infectés par *H. pylori*, une accélération de l'extension de l'atrophie muqueuse a été observée. La recherche en vue d'une éradication est de fait recommandée en cas de traitement par IPP au long cours pour reflux (58,61,62).

- Ulcère peptique. En cas de tableau clinique évoquant un ulcère gastrique ou duodénal, l'éradication de *H. pylori*, favorisant la cicatrisation et prévenant les récives (diminution des taux de récive de 64 % sans éradication à 14 % après éradication), doit être effectuée (20,55,61,62).

- Lymphome du MALT. Les lymphomes du MALT peuvent être traités dans 60 à 80 % des cas par l'éradication de *H. pylori*, notamment en cas de lymphome de bas grade (stade localisé correspondant au stade I de la classification de Ann Arbor) et en l'absence de la translocation t(11 ;18) (59,61,62). L'infection doit donc être systématiquement recherchée et un traitement d'éradication systématique est recommandé chez tous les patients atteints d'un lymphome du MALT (55,59,61).

- Cancer gastrique. L'infection par *H. pylori* est un facteur de risque prépondérant de développement d'un cancer gastrique, notamment en présence d'une souche bactérienne produisant le facteur de virulence CagA (61). Le pronostic de ce cancer est sombre avec un taux de survie de 25 % à 5 ans (63). Une réduction de l'incidence des cancers chez des patients asymptomatiques ou présentant un ulcère et ayant bénéficié d'un traitement d'éradication a été démontrée dans plusieurs études randomisées (61). Un

effet bénéfique de l'éradication sur l'évolution de lésions pré-néoplasiques a également été mis en exergue avec des résultats plus prononcés sur les lésions atrophiques (61).

Ces observations ont mené les groupes d'experts à recommander la recherche et l'éradication d'une infection à *H. pylori* dans les cas suivants (59,61,62):

- Patients ayant des antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré ;
- Patients ayant subi une résection d'un cancer gastrique ;
- Patients présentant une prédisposition héréditaire de développement d'un cancer gastrique (Syndrome de Lynch, syndrome de Peutz-Jeghers) ;
- Patients présentant des lésions pré néoplasiques à titre d'atrophie avec ou sans métaplasie ;
- Patients pour lesquels une chirurgie bariatrique par by-pass gastrique est envisagée, la partie isolée de l'estomac n'étant par la suite plus accessible pour une surveillance de la muqueuse ;
- Patients traités par IPP au longs cours.

- Prise d'AINS et/ou d'AAS. L'infection à *H. pylori* et la prise d'AINS ou d'AAS sont des facteurs de risque indépendants et additifs d'ulcère (59,61,62). Le bénéfice d'une éradication sur l'incidence des ulcères n'a été démontré avant l'instauration d'un traitement prolongé par AINS que chez les patients naïfs et ne dispense pas du traitement d'entretien par IPP en cas de facteur de risque d'ulcère associé (59,61,62).

- Anémie par carence en fer. Plusieurs études ont conclu à une relation entre anémie par carence en fer et infection à *H. pylori*. Plusieurs mécanismes sont évoqués comme la malabsorption du fer due à l'hypochlorhydrie, une hémorragie occulte par micro-

érosions ou la consommation de fer par la bactérie (59,61). Les comités d'experts recommandent l'éradication d'*H. pylori* dans le cadre d'une anémie par carence en fer dont l'origine digestive est suspectée mais non explorable.

- Autres situations. D'autres relations entre infection à *H. pylori* et affections extra-digestives ont fait l'objet de publications mais nécessitent des investigations plus poussées pour confirmer le lien et l'éventuel bénéfice d'une éradication dans ces contextes.

Une carence en vitamine B12 peut s'observer du fait de l'atrophie de la muqueuse gastrique entraînant une diminution de la sécrétion d'acide et de pepsinogène indispensables à son absorption (61).

Une éradication de *H. pylori* est associée à une augmentation du taux de plaquettes chez des patients atteints de purpura thrombopénique idiopathique. La réponse au traitement d'éradication semble néanmoins plus controversée en cas de thrombopénie profonde (59,61).

Quelques études soulèvent également une éventuelle association entre l'infection à *H. pylori* et certaines affections neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson idiopathique (59).

### **2.5.2.3. Méthodes diagnostiques**

Le diagnostic de l'infection comporte deux approches : tests invasifs et non invasifs.

#### Tests invasifs

- La réalisation d'une endoscopie permet de collecter des prélèvements à partir desquels sont réalisés différents tests.

- Le test rapide à l'uréase est basé sur le changement de couleur d'un indicateur en réponse à une augmentation de pH associée à la production d'ammoniac par l'uréase de la bactérie. Peu coûteux et présentant une très bonne spécificité, il rend un résultat en moins d'une heure. Un résultat positif permet d'initier un traitement d'éradication. Cependant, un résultat négatif n'exclut pas une infection à *H. pylori*. Non pris en charge par l'assurance maladie, ce test n'est pas recommandé pour le contrôle de l'éradication (55,61,62).

- L'examen histologique est très employé. Il est systématiquement réalisé en cas d'endoscopie. Il permet de détecter l'infection et de typer les lésions de la muqueuse en fonction de la classification de Sydney. Cinq biopsies sont recommandées : une de l'angle de la petite courbure, deux de l'antrum et deux du corps gastrique, ces dernières permettant d'accroître la sensibilité de la détection notamment chez les patients traités par IPP. Une immunohistochimie peut être effectuée si nécessaire (55,61,62).

- La culture constitue la méthode de référence pour identifier *H. pylori* et est la seule permettant de déterminer le profil complet de sensibilité de la souche bactérienne aux antibiotiques. Elle est effectuée à partir de deux biopsies : une dans l'antrum et l'autre dans le fundus. Sa réalisation est particulièrement recommandée après échec d'une première ligne de traitement d'éradication, malgré son coût et les contraintes de transport des prélèvements (milieu spécifique, carboglace ou congélation) (55,59,61,62).

- La technique PCR d'amplification génique possède une excellente sensibilité et spécificité et constitue une alternative à la culture avec antibiogramme si cette dernière n'est pas réalisable. Elle assure la détection des principales mutations impliquées dans la résistance à la clarithromycine pour la plupart des kits disponibles ainsi qu'aux fluoroquinolones pour certains kits. Aucun des kits commercialisés n'est encore pris en charge par l'assurance maladie (55,59,61,62).



Tests non invasifs

- Le test respiratoire à l'urée marquée, basé sur la mise en évidence d'une activité uréasique, permet de détecter une infection active ainsi que de contrôler l'efficacité du traitement d'éradication. Après ingestion par le patient d'urée marquée au  $^{13}\text{C}$ , isotope non radioactif du carbone, l'uréase de *H. pylori* hydrolyse l'urée marquée en dioxyde de carbone ( $^{13}\text{CO}_2$ ) et en ammoniac ( $\text{NH}_3$ ). Le taux de  $^{13}\text{CO}_2$  est ensuite mesuré dans l'air expiré afin de déterminer le ratio  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ . Dans le contrôle de l'éradication, le test doit être réalisé au minimum 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques, 2 semaines après l'arrêt des IPP et 48h après l'arrêt des anti- $\text{H}_2$ . Pris en charge par l'assurance maladie dans le cadre du contrôle de l'éradication, il est très utilisé chez la personne âgée car très performant, simple à réaliser et utilisable en cas de troubles cognitifs (55,61,62).

- La détection de l'antigène bactérien dans les selles, réalisée par méthode ELISA ou par immunochromatographie à l'aide d'un anticorps monoclonal, met en évidence une infection active et peut-être employée pour le contrôle de l'éradication. La technique de recherche par anticorps monoclonaux montre une excellente sensibilité, spécificité, et valeurs prédictives positive et négative. Du fait de la nécessité de recueillir des selles, de conserver le prélèvement au frigo jusqu'à analyse, et de la non prise en charge par l'assurance maladie, ce test est peu employé en France (59,61,62).

- La sérologie, basée sur la détection des anticorps IgG spécifiques, est peu coûteuse et rapide. La méthode ELISA est à préférer aux méthodes de diagnostic rapide car elle présente une meilleure sensibilité et spécificité. Son utilisation n'est pas envisageable pour le contrôle de l'éradication car la séropositivité peut se maintenir plusieurs années après le traitement de l'infection. La sérologie s'avère particulièrement indiquée dans les situations

où tous les autres tests voient leur sensibilité diminuée : traitement antibiotique et/ou antisécrétoire, ulcère hémorragique, lymphome du MALT (55,59,61,62).

#### 2.5.2.4. Traitement

Depuis 1993, le traitement d'éradication repose sur l'utilisation d'une trithérapie.

La trithérapie probabiliste de première intention associant IPP, clarithromycine et amoxicilline a été recommandée en France par la conférence de consensus de 1999 comme le traitement de référence (61,64). Après un traitement de 7 jours, l'IPP est poursuivi seul pendant 3 à 7 semaines. En cas d'échec de la première ligne de traitement (30 % d'échecs en France), une deuxième ligne est proposée en remplaçant la clarithromycine par un imidazolé car la résistance aux macrolides peut atteindre 70 à 80 % (60,64). En cas de nouvel échec, la sensibilité de la souche bactérienne doit être étudiée pour adapter le traitement (figure 11).

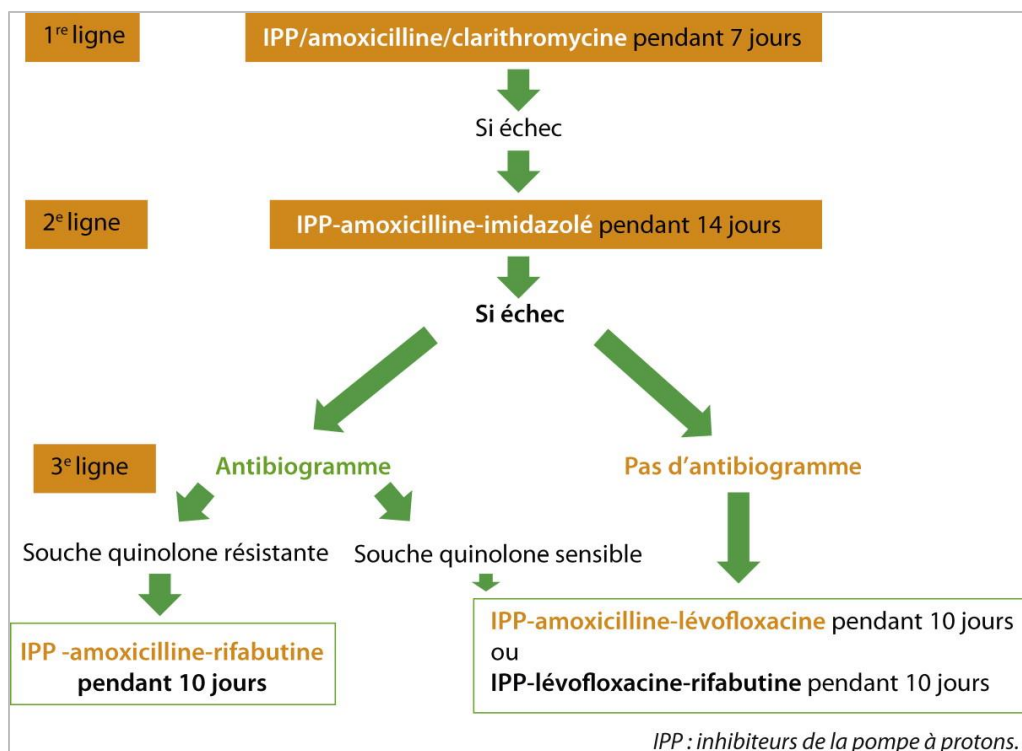


Figure 11 : stratégies d'éradication d'*H. pylori* - anciennes recommandations (66)

Depuis 2000, une diminution de l'efficacité de la trithérapie a été observée au cours des différents essais thérapeutiques conduits. Les taux d'éradication, supérieurs à 90 % en 2000, sont à l'heure actuelle inférieurs à 70 % (61,64). L'augmentation de la résistance primaire des souches bactériennes aux antibiotiques constitue le facteur principal de cette perte d'efficacité : 23 % des souches isolées en France sont résistantes à la clarithromycine, 17 % aux fluoroquinolones (61,62,64).

L'amoxicilline ne fait actuellement l'objet d'aucune résistance et celle au métronidazole peut être surpassée par l'utilisation de fortes doses (61,62). Les résistances observées sont toutes liées à des mutations. Des mutations ponctuelles de l'ARN ribosomique 23S confèrent à la bactérie une résistance croisée aux macrolides. La résistance aux nitro-imidazolés est due aux mutations du gène codant pour la NADPH-nitro réductase, enzyme indispensable à l'activation de l'antibiotique. Des mutations de la zone « quinolone resistance determining region » du gène *gyrA* sont à l'origine de la résistance à la lévofloxacine, seule quinolone utilisée hors AMM pour le traitement d'éradication (59,61,64).

Face à cette augmentation des résistances aux antibiotiques et la perte d'efficacité de la trithérapie, la dernière conférence de consensus Maastricht IV a énoncé que la trithérapie basée sur la clarithromycine ne devait plus être prescrite en traitement probabiliste première intention dans les régions présentant des taux élevés de résistance à la clarithromycine (59). Aucune molécule n'ayant été développée dans cette indication, de nouveaux schémas thérapeutiques ont été évalués avec les molécules historiques afin de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques (59).

En France, la thérapie séquentielle est désormais recommandée en première ligne (figure 12). Elle se décompose en une bithérapie de 5 jours (amoxicilline + IPP) suivie d'une

trithérapie de 5 jours également (clarithromycine, métronidazole et IPP). Les études menées ont démontré que ce schéma thérapeutique sur 10 jours permettait d'obtenir des taux d'éradication significativement plus élevés que ceux de la trithérapie avec une tolérance équivalente et un coût de traitement optimisé (57,61,62,64).

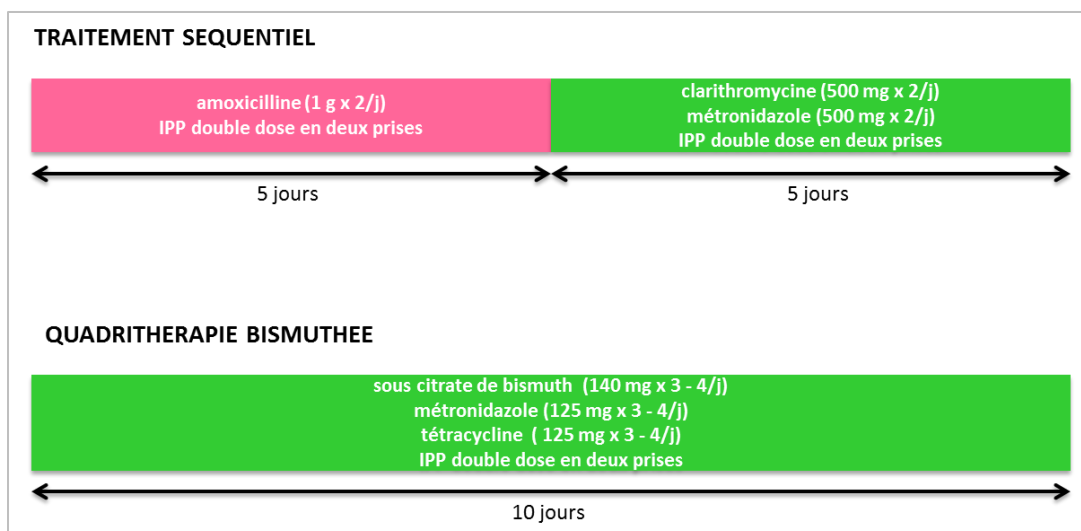


Figure 12 : stratégies d'éradication d'*H. pylori* - nouvelles recommandations (66)

En cas d'échec de la première ligne de traitement ou d'allergie aux pénicillines, la quadrithérapie bismuthée doit être employée. Elle doit également être proposée en première intention si le patient a reçu précédemment un traitement par macrolides. Cette quadrithérapie associant un IPP, une tétracycline, le métronidazole et du bismuth a fait l'objet d'une nouvelle formulation galénique rassemblant dans une seule gélule les trois antibiotiques (Pylera®, AMM octroyée en 2012 ; remboursé par la sécurité sociale). Un IPP double dose administré en 2 prises par jour est associé au traitement. Du fait de la présence de bismuth connu pour son risque potentiel de neurotoxicité, les gélules sont à prendre après les repas pour limiter son absorption (62,65).

En cas d'échec d'un ou des deux schémas thérapeutiques présentés dans la figure 12, il est indispensable de réaliser, dans la mesure du possible, une endoscopie avec biopsies pour isoler et déterminer la sensibilité aux antibiotiques de la souche bactérienne.

Un traitement orienté en fonction des résultats de l'antibiogramme sera proposé. Une trithérapie à base de lévofloxacine ou de rifabutine peut notamment être proposée (figure 13) (59,61,62,65).

Une prolongation du traitement par IPP seul jusqu'à cicatrisation est recommandée en cas d'ulcère gastrique, compliqué ou non, ou d'ulcère duodéal compliqué (59).

Dans tous les cas, un contrôle de l'éradication doit être systématiquement effectué après 4 semaines d'arrêt de l'antibiothérapie et 15 jours d'arrêt des IPP. Le test respiratoire à l'urée marquée est le test le plus approprié (59,62,64).

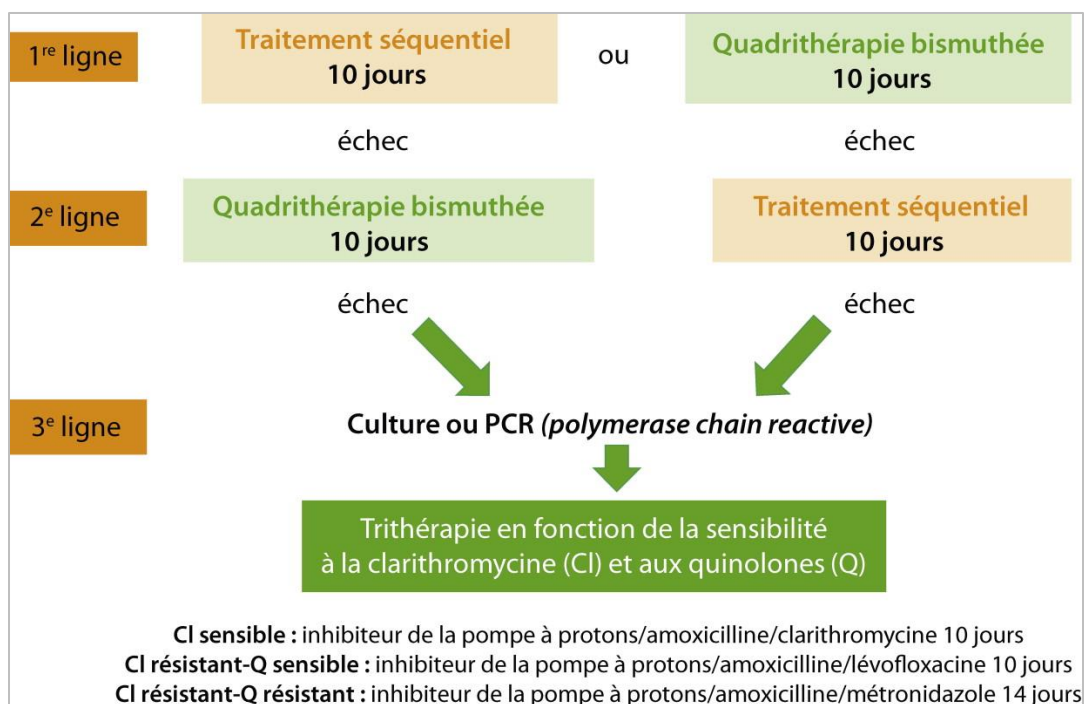


Figure 13 : infection à *H. pylori* - algorithme de traitement (66)

### 2.5.2.5. Perspectives thérapeutiques

De nouvelles stratégies de traitement des souches de *H. pylori* résistantes au traitement sont en développement.

De nouvelles formes galéniques, telles que des nanoparticules de clarithromycine, présentent en tests in-vitro une activité anti-adhésion de la bactérie sur les parois digestives plus importante que la clarithromycine libre (66). Un essai in vitro mené sur la moenomycine A, un inhibiteur de la transglycosylase bactérienne, a présenté des résultats encourageants sur l'éradication de souches multi-résistantes (56).

De nombreuses publications ont rapporté une activité anti *H. pylori* de composés naturels. La lactoferrine (glycoprotéine retrouvée dans le lait de femme et de vache) associée à une antibiothérapie montrait lors d'essais cliniques des taux d'éradication significativement plus élevés que l'antibiothérapie seule (67). D'autres composés tels que les polyphénols du gingembre, le sulforaphane du chou de Bruxelles, des polysaccharides et terpènes extraits de plantes ainsi que la mélanoidine issue de la réaction de Maillard, ont montré une activité anti *H. pylori* in vitro selon différents mécanismes (inhibition de la croissance bactérienne, inhibition de l'uréase, etc.) (67). Dans les prochaines années, de nouvelles publications devraient venir étoffer ces premiers résultats et possiblement faire évoluer la prise en charge des gastrites à *H. pylori*.

## 2.6. Le syndrome de Zollinger-Ellison

### 2.6.1. Généralités - Physiopathologie

Le SZE est une maladie peptique sévère découverte en 1955 par les chirurgiens Robert M. Zollinger et Edwin H. Ellison (44,68).

L'incidence mondiale est d'environ 1-2/1 000 000. La pathologie s'observe essentiellement chez les patients entre 40 et 60 ans et affecte sensiblement plus les femmes (sex ratio 1,3/1) (44,69,70).

Ce syndrome est caractérisé par une hypergastrinémie secondaire à une tumeur neuroendocrine pancréatique, le gastrinome, qui entraîne une hypersécrétion acide gastrique à l'origine d'ulcérations gastroduodénales et d'œsophagites (68,70–72).

Le SZE est principalement idiopathique (75 %) mais peut être secondaire à une pathologie d'origine génétique : la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1, 25-30 %). Cette pathologie est due à des mutations du gène MEN1 et suit un mode de transmission autosomique dominant. Elle est caractérisée par le développement de tumeurs endocrines (44,69–71,73). Le taux de survie à 10 ans varie selon le stade de la pathologie. En l'absence de métastase hépatique, le pronostic est favorable : taux de survie compris entre 90 % et 100 %. En présence de métastases hépatiques, la survie à dix ans est fonction de l'avancement de la pathologie métastatique : 70-80 % en cas de métastases peu nombreuses, 15-25 % en présence de métastases diffuses (44,72).

### 2.6.2. Diagnostic

#### Clinique

Le diagnostic est suspecté en premier lieu à partir du tableau clinique. Les manifestations les plus fréquemment observées sont une douleur abdominale épigastrique, des nausées/vomissements ainsi que des diarrhées qui peuvent traduire un ulcère peptique et/ou un RGO sévères. Le tableau clinique peut également être brutal avec l'observation de manifestations aiguës secondaires à un ulcère compliqué perforé (notamment mélénas et hématomèse) révélatrices d'une hémorragie digestive

(44,68,70,71). Un ulcère peptique de localisation inhabituelle doit également faire évoquer un SZE (70,73).

#### Examens à visée diagnostique

Un tableau clinique évocateur d'un SZE conduit à la réalisation de plusieurs examens.

- Une endoscopie est, dans un premier temps, prioritairement effectuée afin de mettre en évidence des lésions telles qu'une œsophagite, un ulcère peptique, des érosions duodénales et/ou gastriques ou un épaissement de la paroi gastrique avec hyperplasie des cellules pariétales (68,71). L'examen anatomopathologique réalisé sur biopsie permet d'effectuer le diagnostic différentiel avec une infection à *H. pylori* ou une gastrite atrophique.

- Lors de la réalisation de l'endoscopie, une mesure du pH gastrique peut être exécutée. Un pH gastrique inférieur à 2 est en faveur d'un SZE (70,72).

- La mesure de la gastrinémie à jeun, associée à un pH gastrique inférieur à 2, permet de confirmer le diagnostic si le résultat est supérieur à 10 fois la normale (70,71,73). L'interprétation du résultat est cependant à pondérer car de nombreuses causes autres qu'un SZE peuvent induire une hypergastrinémie : gastrite atrophique, infection à *H. pylori*, médicaments antisécrétoires tels que les IPP (69,70,72). Les recommandations préconisent de substituer l'IPP par un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> qui devra lui-même être stoppé 48h avant l'examen, cette pratique devant être encadrée par un centre expert afin de limiter les complications (69,72).



- Dans le cas d'une hypergastrinémie inférieure à 10 fois la normale associée à un pH gastrique supérieur à 2, la suspicion d'un SZE peut amener à la réalisation d'un test à la sécrétine (sécrétion de gastrine provoquée) et d'une mesure du débit acide gastrique basal.

Une anormalité de ces deux tests (sécrétine  $\geq 120$  pg/ml et débit acide gastrique  $> 15$  mEq /h) permet ainsi de confirmer le diagnostic (44,70,73).

Le diagnostic doit s'accompagner dans un deuxième temps d'une imagerie pour localiser le gastrinome (qui est le plus souvent situé au niveau duodénal ou pancréatique) et détecter l'éventuelle présence de métastases hépatiques et/ou ganglionnaires. L'endoscopie est réalisée en premier lieu, suivie d'une scintigraphie des récepteurs à la somatostatine pour localiser le gastrinome. Les tumeurs de petite taille ( $< 1$ cm) et la présence de métastases sont détectées par IRM (44,69,70,72,73).

La recherche d'une NEM1 doit être systématiquement effectuée chez tout patient présentant un SZE confirmé (70,73).

Le diagnostic d'un SZE s'avère de plus en plus compliqué et long à établir en raison notamment de la très large utilisation des IPP. Leur grande efficacité dans le contrôle des symptômes liés à l'hypersecretion acide aux posologies habituelles et leur longue durée d'action, minimisent la suspicion d'un SZE. D'autre part, leur mode d'action induit une hypergastrinémie qui complique l'interprétation des résultats du dosage de la gastrinémie et nécessite parfois l'adressage du patient à un centre expert. Un SZE doit être recherché chez tout patient présentant des antécédents familiaux ou personnels de RGO et/ou d'ulcère peptique sévères. Un ulcère peptique de localisation inhabituelle, non lié à une infection à *H. pylori* ou associé à des diarrhées, doit également faire suspecter un SZE (72).

### 2.6.3. Traitement local

La chirurgie constitue le seul traitement curatif.

Chez les patients présentant un SZE sporadique non métastatique, une résection de la tumeur primitive associée à un curage ganglionnaire permet la guérison (70). Une chirurgie plus large de type résection pancréatique, pancréatectomie ou pancréaticoduodénectomie peut être envisagée selon la localisation de la tumeur primitive (70).

En règle générale, les patients présentant une NEM1 ne sont pas éligibles à la chirurgie du fait de la multiplicité des foyers tumoraux, de la petite taille des tumeurs et de la présence de métastases lors du diagnostic (72). Seule une chirurgie large (résection de Whipple impliquant la résection de la tête du pancréas et du cadre duodéal) assure une guérison sans récurrence (70). Cependant, une résection des tumeurs pancréatiques de taille supérieure à 2 cm peut être proposée en prévention d'une dissémination métastatique (69,70).

La gastrectomie totale ou partielle n'est désormais plus indiquée du fait de l'efficacité des traitements antisécrétoires (70).

Dans le cadre d'une pathologie métastatique, une résection à visée curative des métastases hépatiques peut s'envisager si les métastases sont bien différenciées (74).

### 2.6.4. Traitement systémique

#### Maladie dans les premiers stades

Dans les premiers stades de la maladie, le traitement pharmacologique est principalement symptomatique.

Les symptômes associés à l'hypersécrétion acide gastrique sont traités par les antisécrétoires : inhibiteurs de la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase (IPP) ou des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> (69,72).

Ces symptômes peuvent également être traités par les analogues de la somatostatine qui effectuent un contrôle hormonal de la tumeur en inhibant la sécrétion de gastrine par le gastrinome. L'octréotide et le lanréotide sont les deux molécules ayant l'AMM dans cette indication en France (75). Du fait de la bonne efficacité des IPP sur le contrôle de l'hypersécrétion acide gastrique et de leur administration per os, l'utilisation des analogues de la somatostatine n'est envisagée qu'en cas de maladie avancée pour leur effet sur le contrôle de la croissance tumorale (72).

Les patients présentant une NEM1 développent d'autres endocrinopathies comme l'hyperparathyroïdie et le syndrome de Cushing notamment. Un traitement spécifique est alors instauré (72,73).

### Maladie avancée

Dans le cadre d'une pathologie plus avancée, la prise en charge thérapeutique est particulièrement ciblée sur le gastrinome.

Les protocoles de chimiothérapie à base de streptozotocine seule ou associée au 5-fluorouracile ou à la doxorubicine sont les plus communément utilisés dans les stades métastatiques bien différenciés et présentent des taux de réponse de 20 à 40 % (69,72). L'association capécitabine/temozolomide semble prometteuse avec des taux de réponse à 70 % et fait actuellement l'objet d'études plus poussées (69,72). Les stades peu différenciés sont traités préférentiellement par des thérapies à base de cisplatine pouvant être associé

à l'étoposide, le paclitaxel ou encore la vincristine avec des taux de rémission très variables, entre 14 et 80 % (72).

Les analogues de la somatostatine et l'interféron  $\alpha$  sont employés pour leur effet inhibiteur de la croissance tumorale et antisécrétoire dans les stades avancés et progressifs (69,70). Les analogues de la somatostatine sont préférentiellement utilisés sauf en l'absence de récepteurs à la somatostatine où l'interféron constitue l'alternative thérapeutique (69,72). En France, seul l'interféron  $\alpha 2b$  recombinant possède l'AMM dans les tumeurs carcinoïdes en stade avancé (atteinte ganglionnaire ou métastases hépatiques) (75).

Deux molécules de thérapie ciblée, le sunitinib (inhibiteur de tyrosine kinase) et l'évérolimus (inhibiteur de mTor), inhibiteurs de la croissance tumorale, ont obtenu l'AMM respectivement dans le «[...] traitement des tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression de la maladie chez l'adulte » et le «[...] traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte. » (75).

#### Traitement des métastases hépatiques

Le traitement de la maladie métastatique diffuse et progressive, non résécable chirurgicalement et symptomatique, peut inclure une thérapie palliative directement ciblée sur le foie : l'embolisation des métastases hépatiques (44,69,72). Plusieurs méthodes d'embolisation peuvent être effectuées. La doxorubicine, le 5-fluorouracile, le cisplatine, la mitomycine C et la streptozotocine sont les molécules les plus utilisées pour la chimio-embolisation (72).

### 2.6.5. Perspectives thérapeutiques

De nouvelles approches thérapeutiques sont en cours d'évaluation dans le traitement du SZE en phase avancée.

La radio-embolisation par radiothérapie interne sélective à l'aide de microsphères radio marquées est une thérapeutique ciblée sur les métastases hépatiques qui consiste en l'implantation dans l'artère hépatique de microsphères en verre ou en résine chargées au  $^{90}\text{Yttrium}$ . Ce traitement n'est à l'heure actuelle pas proposé dans le traitement du SZE au stade métastatique car uniquement évalué par la Haute Autorité de Santé dans le traitement du carcinome hépatocellulaire non résécable, non transplantable, et des métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique (76,77).

La radiothérapie par récepteur de peptide est un traitement expérimental permettant un ciblage de la tumeur exprimant un ou plusieurs types de récepteurs à la somatostatine. Un analogue synthétique de la somatostatine couplé à un agent radiochimique cytotoxique est utilisé. L'Agence Européenne du Médicament a accordé un statut de médicament orphelin au ( $^{177}\text{Lu}$ ) Edotrétotide. Des études cliniques sont en cours.

### 2.6.6. Suivi

Le suivi des patients est déterminé en fonction de l'état d'avancement de la pathologie et de la présence ou non d'une NEM1.

Les patients présentant une maladie active non métastatique doivent initialement être suivis tous les 3 à 6 mois, puis tous les ans si la pathologie est stable. Le suivi doit comporter des examens biologiques dont les dosages de la vitamine B12, du calcium ionisé et de la parathormone ainsi qu'une mesure de la gastrinémie et une évaluation du contrôle

de l'acidité gastrique. Une imagerie doit également être effectuée au minimum tous les 3 ans afin de suivre l'évolution tumorale (70).

Le suivi annuel des patients atteints d'une NEM1 comprend une imagerie étendue (abdomen et thorax), des examens biologiques dont les dosages du calcium ionisé, de la parathormone, de la prolactine, de l'insuline et de la gastrinémie, ainsi qu'une évaluation du contrôle de l'acidité gastrique. Une scintigraphie des récepteurs à la somatostatine doit être réalisée tous les 3 ans (70).

Une résection chirurgicale curative s'accompagne d'un suivi annuel de la gastrinémie. Si le patient est traité par antisécrétoires, un test à la sécrétine ainsi qu'une évaluation du contrôle de l'acidité gastrique est de surcroît réalisé (70).

### 3. Les médicaments à visée gastroduodénale

#### 3.1. Les antiacides

Les antiacides sont des sels de calcium, d'aluminium, de magnésium et/ou de sodium dont l'objectif est de tamponner le pH acide de l'estomac (tableau 4). Ils permettent donc uniquement d'augmenter le pH du contenu gastrique et ils n'ont aucune action sur la cause de l'acidité.

Du fait de leur mécanisme d'action, les antiacides altèrent l'absorption de certains médicaments. Ils doivent donc être pris à distance des autres médicaments (au moins à 2h d'intervalle) et en dehors des repas (les aliments ont leur propre pouvoir tampon).

Par ailleurs, plusieurs précautions doivent être prises lors de leur utilisation. Les sels d'aluminium à doses élevées peuvent entraîner des encéphalopathies aluminiques chez les insuffisants rénaux. L'hydroxyde d'aluminium peut causer une déplétion phosphorée. Le phosphate d'aluminium peut induire une constipation. A l'inverse, les sels de magnésium possèdent un effet laxatif et nécessitent une bonne hydratation (78,79).

Molécule	Spécialité
Hydroxyde d'aluminium + magnésium	Gelox®, Maalox®, ...
Phosphate d'aluminium	Phosphalugel®
Carbonate de calcium et de Magnésium	Rennie®, ...
Complexes de plusieurs sels	Moxydar®, Marga®, ...

Tableau 4 : antiacides disponibles en France  
(liste non exhaustive)

### 3.2. Les traitements topiques

Cette famille de médicaments agit en formant une substance visqueuse au contact du liquide gastrique (tableau 5). Cette substance protège alors la muqueuse des attaques acides.

Molécule	Spécialité
Sucralfate	Kéal®, Ulcar®
Alginates	Gaviscon®, ...

Tableau 5 : traitements topiques disponibles en France (liste non exhaustive)

- Le sucralfate se transforme en composé visqueux et adhérent possédant la capacité à se fixer sélectivement sur les lésions des muqueuses par interaction électrostatique. Il possède également une action de stimulation de la production des facteurs protecteurs de la muqueuse gastrique. Son plan de prise est assez complexe (jusqu'à 4 prises par jour à prendre en dehors des repas) et il est à éviter chez l'insuffisant rénal chronique en raison des risques d'encéphalopathie par accumulation d'aluminium (78,79).

- Les alginates sont des polysaccharides non absorbables qui se transforment en gel dont la légèreté lui permet de flotter au-dessus du liquide gastrique. La viscosité de ce gel constitue une barrière physique en s'opposant au reflux (diminution du nombre de reflux). En cas de reflux, le gel, reflué en premier, protège la muqueuse œsophagienne du liquide gastrique (78,79).

Ces médicaments topiques induisent une augmentation du pH gastrique et altèrent donc l'absorption de certains médicaments. Ils doivent de fait être pris à distance de ces



médicaments (au moins 2h). Les alginates, de par leur qualité de flottaison au-dessus du contenu gastrique, seront pris en dernier après les thérapeutiques associées (78,79).

### **3.3. Les médicaments agissant sur les sécrétions gastriques**

#### **3.3.1. Le misoprostol**

Le misoprostol (Cytotec®) est un analogue synthétique de la prostaglandine E1 impliquée dans la sécrétion de mucus et de bicarbonates. Il stimule la production de ces composés en se fixant aux récepteurs des prostaglandines des cellules pariétales. L'activation des récepteurs aux prostaglandines inhibe également la libération de protons  $H^+$  (78,79).

Cependant, ce médicament présente des effets indésirables pouvant être gênants. Il est notamment responsable de diarrhées pouvant être sévères avec une déshydratation majeure. Par ailleurs, des cas d'accidents cardiovasculaires graves ont été rapportés à posologie élevée.

Le misoprostol est contre-indiqué chez la femme enceinte car il induit des contractions utérines pouvant entraîner un avortement (78). Son utilisation hors AMM a d'ailleurs été observée pour le déclenchement artificiel du travail lors de l'accouchement et la dilatation du col utérin dans le cadre de l'interruption volontaire de grossesse par aspiration avec des cas de décès rapportés (80). Une spécialité de misoprostol, Gymiso®, a l'indication dans l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse en complément de la mifépristone (Mifégyne®) (78).

### 3.3.2. Les antihistaminiques H<sub>2</sub>

Les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine inhibent la libération de protons H<sup>+</sup> en bloquant les récepteurs situés sur les cellules pariétales. Il en résulte une diminution de l'acidité des sécrétions gastriques. L'effet antisécrétoire est rapide, bref et d'intensité modérée. L'action des anti-H<sub>2</sub> est surtout marquée sur la sécrétion acide basale.

Quatre molécules sont commercialisées en France : la cimétidine (Tagamet®), la ranitidine (Azantac®, Raniplex®), la famotidine (Pepdine®), et la nizatidine (Nizaxid®). Les anti-H<sub>2</sub> présentent une très bonne tolérance avec des effets indésirables mineurs et transitoires.

Les anti-H<sub>2</sub> sont disponibles en vente libre (Pepcidac®, Stomédine®, ...).

Il est à noter qu'une tolérance pharmacologique avec baisse de l'intensité d'effet s'observe en quelques jours. De plus, en cas d'insuffisance rénale, il est recommandé d'adapter les posologies (78,81).

## 3.4. Focus sur les inhibiteurs de la pompe à protons

### 3.4.1. Présentation de la classe médicamenteuse

Le premier IPP a été mis sur le marché en 1989 (60,82). Cette classe médicamenteuse a révolutionné la prise en charge de plusieurs pathologies gastroduodénales. Leur grande efficacité ainsi que l'élargissement des indications AMM remboursées a induit une explosion mondiale de la consommation d'IPP.

En France, entre 2000 et 2005, le nombre de boîtes d'IPP remboursées par l'assurance maladie a augmenté de 5 % en moyenne par an (82) (figure 14). En 2005, les IPP constituaient la 3<sup>ème</sup> classe la plus coûteuse pour l'assurance maladie et représentaient une dépense de plus d'un milliard d'euros. Une grande partie de ces dépenses était liée à une insuffisance de prescription dans le répertoire générique (51 % en 2006) ainsi qu'à une prescription très large et parfois inadaptée des IPP (82).

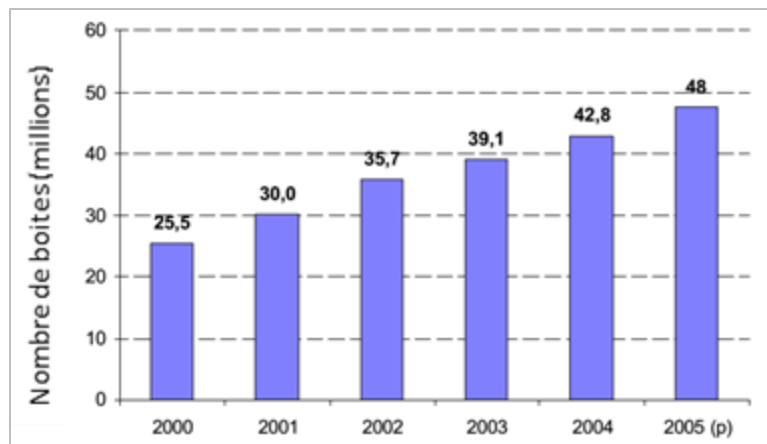


Figure 14 : évolution du nombre de boîtes d'IPP remboursées par l'assurance maladie entre 2000 et 2005 (82)

Comparée aux pays européens, la France présentait la consommation la plus forte d'IPP en 2004, juste derrière l'Espagne, avec près de 17 comprimés/habitant (82).

Suite aux mesures prises par l'assurance maladie en 2006, le taux de progression des IPP en France a fortement ralenti (de 10 % par an à 3,6 % par an en volume) et la part des prescriptions dans le répertoire générique est passée à 63 % (83). Au niveau européen, la France est passée au dernier rang de consommation des IPP (figure 15) (83–85).

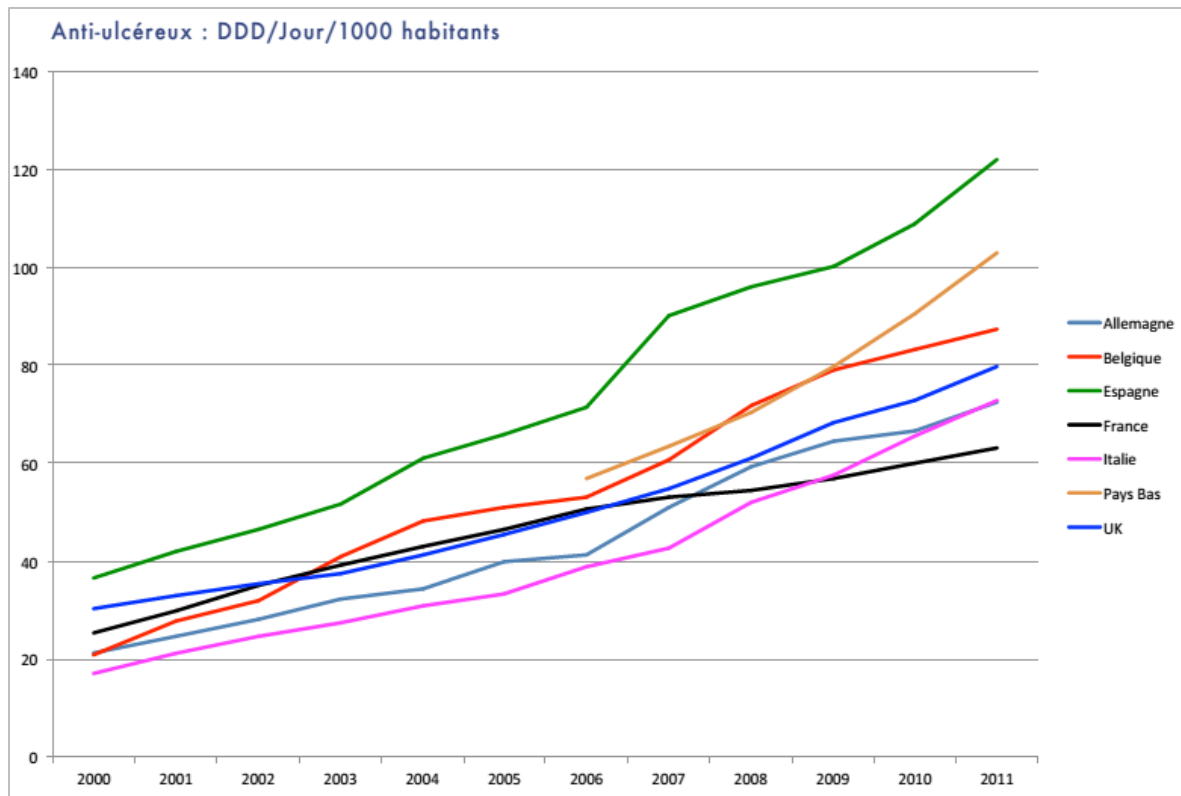


Figure 15 : évolution des consommations d'antiulcéreux entre 2000 et 2011 (85)

*DDD : Daily Defined Dose = dose d'entretien journalière moyenne supposée pour un médicament utilisé dans son indication principale*

En 2015, 5 molécules sont commercialisées en France dans la classe médicamenteuse des IPP. Les tableaux 6 et 7 présentent les spécialités commercialisées remboursables et disponibles sans ordonnance.

DCI	Nom de spécialité	Dosages disponibles	Voie d'administration
Oméprazole	Mopral®	10 mg	Per os
		20 mg	Per os
	Zoltum®	10 mg	Per os
		20 mg	Per os
	Génériques	10 mg	Per os
		20 mg	Per os
Esomeprazole	Inexium®	40 mg	IV
		10 mg	Per os *
		20 mg	Per os
	Génériques	40 mg	Per os / IV
		10 mg	Per os
		20 mg	Per os
Pantoprazole	Eupantol®	40 mg	Per os / IV
		20 mg	Per os
	Inipomp®	40 mg	Per os / IV
		20 mg	Per os
	Génériques	40 mg	Per os / IV
		20 mg	Per os
Lansoprazole	Lanzor®	30 mg	Per os
		15 mg	Per os
	Ogast®	30 mg	Per os
		15 mg	Per os
	Ogastoro®	30 mg	Per os
		15 mg	Per os
Rabéprazole	Pariet®	20 mg	Per os
		10 mg	Per os
	Génériques	20 mg	Per os
		10 mg	Per os

\* sachets-dose à usage pédiatrique

Tableau 6 : IPP délivrés sur ordonnance disponibles en France

DCI	Nom de spécialité	Dosages disponibles	Voie d'administration
Oméprazole	Mopralpro®	20 mg	Per os
	Génériques	20 mg	Per os
Esoméprazole	Nexium control®	20 mg	Per os
Pantoprazole	Inipepsia®	20 mg	Per os
	Ipraalox®	20 mg	Per os
	Prazopant®	20 mg	Per os
	Pantoloc control®	20 mg	Per os
	Génériques	20 mg	Per os

Tableau 7 : IPP en vente libre disponibles en France

### 3.4.2. Pharmacologie

Les IPP appartiennent à la famille chimique des benzimidazolés et possèdent tous le même pharmacophore (figure 16) (86).

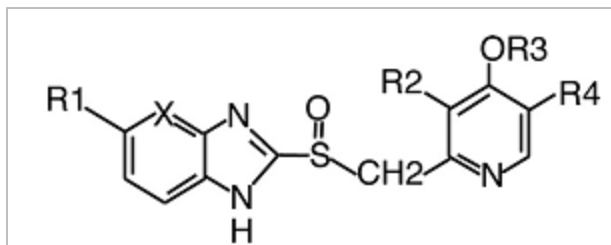


Figure 16 : structure chimique générale des IPP

Il est à noter que l'esoméprazole est l'énantiomère S de l'oméprazole et possède la même activité. Sa commercialisation a fait suite à l'expiration du brevet du Mopral®.

#### 3.4.2.1. Pharmacodynamie

Les IPP sont des prodrogues qui inhibent la pompe à protons ( $H^+/K^+/ATPase$ ) de manière spécifique et irréversible. Ce sont des bases faibles qui, à pH acide, sont ionisées et converties en dérivé sulfamide actif. Ce dérivé se lie de façon covalente à la pompe  $H^+/K^+/ATPase$  et la sécrétion acide est alors inhibée.

Ce mode d'action permet aux IPP d'avoir une action antisécrétoire plus prolongée que leur demi-vie plasmatique. La demi-vie de renouvellement de la pompe à protons est en effet de l'ordre de 18 à 24h (78,79,87).

Par ailleurs, le mode d'action est dose-dépendant avec une atteinte du plateau entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour de traitement. L'effet des IPP n'est donc pas immédiat (79).

Afin d'assurer un effet maximal, les IPP doivent être administrés avant le premier repas de la journée. En effet, la quantité de pompes à protons est la plus importante après la nuit (20).

### 3.4.2.2. Pharmacocinétique

#### Absorption

Les IPP sont instables en milieu acide, d'où une administration orale sous forme gastro résistante. L'absorption intestinale est rapide, entre 1 et 3h (79).

Les biodisponibilités de l'oméprazole et de l'ésooméprazole, faibles le premier jour, croissent avec la répétition des prises (87).

#### Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 95 %. Le volume de distribution est de l'ordre de 0,3 L/Kg de poids corporel (78,79).

#### Métabolisme

Les IPP subissent une biotransformation importante en dérivés inactifs par les cytochromes, notamment les CYP 2C19 et 3A4. Des interactions médicamenteuses par inhibition compétitive de ces CYP en découlent.

Malgré la présence d'un effet de premier passage hépatique pour cette classe médicamenteuse, il n'y a pas lieu d'adapter les posologies d'IPP en cas d'insuffisance hépatique (78,79).

#### Elimination

Les IPP sont majoritairement éliminés par voie urinaire puis biliaire. La demi-vie d'élimination est courte (1h en moyenne).

Les métabolites éliminés étant inactifs, aucune adaptation de posologie n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal (78,79).

Le tableau 8 présente les principaux paramètres pharmacocinétiques des IPP à dose thérapeutique équivalente.

Variable	Oméprazole 20 mg	Lansoprazole 30 mg	Pantoprazole 40 mg	Rabéprazole 20 mg	Ésoméprazole 40 mg
ASC <sub>0-24</sub> <sup>1</sup> au 1 <sup>er</sup> jour (mmol.h/L)	1,11	5,01	9,93	0,86	4,32
Cmax <sup>2</sup> (mmol/L)	0,7	2,25	5,73	0,48	2,4
t <sub>1/2</sub> (h)	0,7	1,5	1,2	1,0	0,9
Biodisponibilité <sup>3</sup> au 1 <sup>er</sup> jour (%)	30-40	91	77	52	64
Linéarité (relation dose-concentration)	non	oui	oui	oui	non

Tableau 8 : paramètres pharmacocinétiques des IPP pour une dose thérapeutique équivalente

### 3.4.3. Pharmacovigilance

#### 3.4.3.1. Interactions médicamenteuses

##### 3.4.3.1.1. Modification de l'absorption de certains médicaments

###### Diminution de l'absorption

De par l'augmentation du pH gastrique, les IPP diminuent l'absorption des médicaments dépendants du pH gastrique tels que les antifongiques imidazolés, les inhibiteurs de tyrosine kinase ou les inhibiteurs de la protéase du VIH.

###### Augmentation de l'absorption

Les IPP, notamment l'oméprazole, augmentent la biodisponibilité de la digoxine par augmentation de son absorption avec un risque de surdosage. Une surveillance renforcée de ce traitement doit être mise en œuvre (88).



### 3.4.3.1.2. Modification du métabolisme de certains médicaments

Les IPP sont des inhibiteurs modérés du CYP 2C19 à des degrés différents. L'oméprazole est le plus inhibiteur, suivi par l'esoméprazole et le lansoprazole, alors que le pantoprazole et le rabéprazole ont une activité inhibitrice plus discrète (figure 17) (89). L'administration concomitante d'un composé métabolisé par le CYP 2C19 peut diminuer la métabolisation de ce dernier.

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

Figure 17 : métabolisme des IPP

Concernant l'interaction des IPP avec le clopidogrel, les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques tendent à démontrer que certains IPP, notamment l'oméprazole, diminuent l'efficacité biologique du clopidogrel par diminution de sa transformation en métabolite actif via les CYP dont le 2C19 majoritairement. Cependant, les données de la littérature présentent des résultats discordants concernant l'impact clinique de cette interaction et aucune n'a formellement démontré d'augmentation des événements cardiovasculaires. Cette interaction, au départ déconseillée pour l'oméprazole avec la recommandation de prescrire le pantoprazole en cas d'absolue nécessité, n'a finalement pas été retenue (90). Il est donc possible de co-prescrire le clopidogrel avec un IPP. La prescription de ces deux thérapeutiques à 12h d'intervalle permet la minimisation du risque de conséquences cliniques de cette interaction (88,91).

Plusieurs médicaments sont sujets à une augmentation de leur concentration plasmatique par compétition au niveau des CYP lors d'une association avec un IPP. Il s'agit notamment du diazépam, de la phénytoïne, de l'escitalopram, des anti-vitamine K (AVK), mais également du tacrolimus, de la ciclosporine et de la clarithromycine. (78,92).

Il est à noter que le métabolisme des IPP est lui-même modifié par certains médicaments. Ainsi, les antifongiques azolés augmentent la concentration plasmatique des IPP alors que l'association tipranavir/ritonavir la diminue.

Par ailleurs, le millepertuis, inducteur enzymatique, diminue les concentrations plasmatiques des IPP (78,92).

#### **3.4.3.1.3. Modification de l'élimination de certains médicaments**

Les IPP augmentent les concentrations plasmatiques du méthotrexate par compétition au niveau de l'élimination rénale. L'association est déconseillée avec des posologies de méthotrexate supérieures à 20 mg/semaine (78,92).

Le thésaurus national des interactions médicamenteuses publié par l'ANSM recense les molécules dont l'association avec un IPP doit être surveillée (tableau 9).

<b>ANTISÉCRÉTOIRES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS</b> (esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, rabeprazole)		
<b>+ ATAZANAVIR</b>		
	Diminution très importante des concentrations plasmatiques de l'atazanavir, avec risque d'échec thérapeutique.	<b>Association DECONSEILLÉE</b>
<b>+ CYANOCOBALAMINE</b>		
	Risque de carence en cyanocobalamine après traitement prolongé (quelques années), la réduction de l'acidité gastrique par ces médicaments pouvant diminuer l'absorption digestive de la vitamine B12.	<b>A prendre en compte</b>
<b>+ INHIBITEURS DES TYROSINE KINASES</b>		
	Risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinases, en raison de son absorption pH-dépendante.	<b>A prendre en compte</b>
<b>+ ITRACONAZOLE</b>		
	Diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.	<b>A prendre en compte</b>
<b>+ KETOCONAZOLE</b>		
	Diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.	<b>A prendre en compte</b>
<b>+ METHOTREXATE</b>		
	Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.	<b>ASDEC - APEC</b> Association déconseillée : - avec le méthotrexate aux doses > 20 mg / semaine  A prendre en compte : - pour des doses inférieures
<b>+ MILLEPERTUIS</b>		
	Risque d'inefficacité du traitement antisécrétoire par diminution de son métabolisme par le millepertuis.	<b>A prendre en compte</b>
<b>+ MYCOPHENOLATE MOFETIL</b>		
	Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité.	<b>A prendre en compte</b>
<b>+ POSACONAZOLE</b>		
	Diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.	<b>Association DECONSEILLÉE</b>
<b>+ RILPIVIRINE</b>		
	Diminution des concentrations plasmatiques de rilpivirine par l'inhibiteur de la pompe à protons (absorption diminuée en raison de l'augmentation du pH gastrique).	<b>CONTRE-INDICATION</b>
<b>+ ULIPRISTAL</b>		
	Risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par diminution de son absorption.	<b>A prendre en compte</b>

Tableau 9: interactions médicamenteuses des IPP

### **3.4.3.2. Effets indésirables**

#### **3.4.3.2.1 A court terme**

Les effets indésirables à court terme des IPP sont répertoriés dans les résumés des caractéristiques du produit (78).

Sont notamment retrouvés des troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements), des céphalées et vertiges.

Plus rarement, des manifestations cutanées de type prurit, rash et urticaire, sont rapportées.

Le risque d'hyponatrémie, bien que rare, est à prendre en compte chez les sujets âgés lors de l'association de plusieurs médicaments connus pour entraîner ce désordre électrolytique (diurétiques thiazidiques, ISRS, antiépileptiques, sulfamides hypoglycémiants, etc.) (92,93).

Des cas d'allergies ont été également rapportés. L'allergie objectivée à un IPP nécessite l'éviction de toute la classe (effet de classe). Les anti-H<sub>2</sub> constituent une alternative thérapeutique.

#### **3.4.3.2.2. A long terme**

Les effets indésirables à long terme des IPP sont désormais bien documentés dans la littérature.

##### **3.4.3.2.2.1. Infections digestives à *Clostridium difficile***

*Clostridium difficile* est un bacille tellurique anaérobie pouvant exister sous deux formes : végétative et sporulée. La contamination s'effectue par voie fécale-orale par le biais de la forme sporulée. La colonisation du tube digestif par la forme végétative de

*C.difficile* est facilitée lors d'une perturbation de la flore entérale. La forme végétative, productrice d'exotoxines, est responsable de l'infection.

De nombreuses études ont mise en exergue un lien entre la prise d'IPP et l'augmentation du nombre d'infections à *C. difficile*. L'odds ratio variait de 1,5 à 5 selon les études comparant des sujets traités par IPP à des sujets non traités. Les résultats sont donc hétérogènes et vont d'un risque modéré à un risque fort. Certains travaux ont par ailleurs observé que les patients traités par IPP et ayant eu une première infection à *C. difficile* avaient un risque plus élevé de récurrence (94).

Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont évoqués.

Premièrement, les IPP diminuent l'acidité gastrique, qui constitue une barrière naturelle contre les germes ingérés. L'augmentation du pH gastrique favorise la colonisation de l'estomac par des germes ingérés, mais également par des germes intestinaux. Cette diminution de l'acidité gastrique permettrait notamment à la forme végétative de *C. difficile* de survivre lors de son passage dans l'estomac.

Deuxièmement, les IPP sont suspectés d'exercer une pression sélective sur la flore bactérienne entérale, ce qui favoriserait la colonisation par *C. difficile*.

Les infections à *C. difficile* sont habituellement l'apanage des sujets âgés du fait des comorbidités, des séjours répétés en institution et d'une utilisation importante d'antibiotiques. L'administration d'un IPP dans cette population constitue de ce fait un facteur de risque supplémentaire et doit être bien réfléchi, surtout si elle s'associe à un antibiotique (6,88,94–97).

Une susceptibilité accrue des patients traités par IPP a été confirmée pour d'autres agents pathogènes. Un risque relatif compris entre 4 et 8 entre la prise d'IPP et les infections à *Salmonella* a été mis en évidence. Concernant les infections à *Campylobacter jejuni*, le risque relatif observé était en moyenne de 4 (6,88).

#### 3.4.3.2.2. Pneumopathies

L'augmentation du risque de pneumopathies communautaires associée à la prise d'IPP a été démontrée dans plusieurs études avec un Odds ratio allant de 1,1 à 1,5.

Le principal mécanisme physiopathologique évoqué est une colonisation accrue du tractus gastro-intestinal supérieur par des germes pathogènes de la cavité orale. Lors d'épisodes de reflux, une contamination des voies respiratoires s'opère.

Une altération de la fonctionnalité des leucocytes par un effet direct des IPP est aussi suspectée.

La pompe à protons étant présente dans les glandes séro-muqueuses du tractus respiratoire, l'hypothèse d'une augmentation du pH des sécrétions de ce tractus est avancée comme un facteur influençant l'environnement bactérien du tractus aérodigestif.

L'augmentation du risque de pneumopathie sous IPP semble accrue lors des 12 premiers mois de traitement comme le démontrent certaines études.

Par ailleurs, ce risque est à prendre particulièrement en compte chez le sujet âgé et les patients présentant un asthme ou une bronchopneumopathie chronique obstructive (6,88,94–97).

**3.4.3.2.2.3. Fractures osseuses**

L'association entre exposition prolongée aux IPP et risque fracturaire a été examinée. Le risque fracturaire retrouvé augmente avec le temps d'exposition aux IPP avec un risque relatif de 1,44 après un an de traitement passant à 1,62 au bout de 7 ans ou plus de traitement. Le risque serait également corrélé à la dose quotidienne d'IPP.

Selon une étude prospective conduite à partir de la cohorte Women's Health Initiative, les fractures vertébrales, du bras ou du poignet seraient les plus concernées par ce lien. A contrario, le risque de fracture du col du fémur ne serait pas modifié par une exposition régulière aux IPP.

L'hypothèse physiopathologique préférentiellement avancée pour expliquer ce lien est la malabsorption intestinale du calcium causée par la diminution de l'ionisation du calcium du fait de la modification du pH gastro-intestinal.

Deux autres mécanismes sont par ailleurs évoqués : une inhibition de la pompe à protons des ostéoclastes qui altérerait la restructuration osseuse et une hypergastrinémie qui induirait une hyperparathyroïdie à l'origine de troubles du remodelage osseux.

Il convient de ce fait d'être vigilant lors de la prescription d'un IPP chez un sujet présentant des facteurs de risque d'ostéoporose, notamment en cas de prise concomitante de corticoïdes ou de biphosphonates (6,88,94–97).

**3.4.3.2.2.4. Carences en vitamines et minéraux**

Pour pouvoir être absorbée dans l'iléon terminal, la vitamine B12 doit être libérée de sa protéine porteuse sous l'action de l'acidité gastrique. Les IPP peuvent, par réduction de l'acidité gastrique, diminuer la biodisponibilité de la vitamine B12 et entraîner une carence. Cependant, ce phénomène n'a que très peu de répercussions cliniques et les cas

de carence avérée avec anémie sont rares. Le monitoring systématique de la vitamine B12 au cours d'un traitement par IPP n'est à ce jour pas recommandé. Cependant, la survenue de signes cliniques neurologiques ou psychiatriques, ou encore de signes biologiques (anémie, macrocytose) chez un patient sous IPP doivent faire suspecter une carence en vitamine B12 et inciter à une exploration. Ceci est notamment vrai chez les sujets de plus de 65 ans pour lesquels la prévalence du déficit en vitamine B12 est estimée entre 5 et 15 % (6,88,95,96,98).

L'acidité gastrique est impliquée dans le processus d'absorption du fer non héminique en facilitant la dissociation des sels de fer et la réduction des ions ferriques en ions ferreux, plus solubles et donc mieux absorbés. Les IPP peuvent donc être responsables d'une diminution de la biodisponibilité du fer. Pourtant, aucune étude n'a relevé de conséquence clinique chez des patients traités au long cours par IPP. Par contre, l'utilisation des IPP chez des patients atteints d'hémochromatose héréditaire permettait de réduire significativement l'absorption du fer et donc le nombre annuel de phlébotomies. Ces observations contradictoires pourraient être expliquées par la mise en jeu de mécanismes adaptatifs permettant de compenser la baisse de biodisponibilité du fer alimentaire. Un contrôle régulier de la ferritinémie n'est donc pas recommandé en cas de traitement long par IPP (6,88,95).

Une trentaine de cas d'hypomagnésémie sévère (tétanie, ataxie, spasmes musculaires) ont été décrits depuis près de 10 ans chez des patients recevant un IPP au long cours. La normalisation de la magnésémie était observée dans tous les cas dans les deux semaines suivant l'arrêt du traitement. Le mécanisme d'action n'est toujours pas



totallement établi mais consisterait en une interférence du transport actif du magnésium au niveau intestinal, associé à une augmentation des pertes digestives de magnésium. Du fait du caractère sévère, bien que rare, de ces hypomagnésémies sous IPP, la food and drug administration (FDA) suggère d'effectuer un dosage plasmatique de magnésium avant l'instauration d'un IPP au long cours. Un dosage périodique est également recommandé chez les patients sous digoxine ou prenant d'autres molécules pouvant aggraver une hypomagnésémie. Par ailleurs, l'exposition chronique à un IPP doit être considérée comme faisant partie du diagnostic différentiel d'une hypomagnésémie (6,88,94).

#### **3.4.3.2.2.5. Hypergastrinémie et cancers gastriques**

Le lien supposé entre le traitement au long cours par IPP et la survenue d'un cancer gastrique est très discuté. L'hypergastrinémie réflexe induite par les IPP serait le facteur mis en cause du fait des effets trophiques de la gastrine sur les cellules pariétales et les cellules entérochromaffines de la muqueuse gastrique. En effet, chez les patients prenant des IPP au long cours, une hyperplasie de ces cellules a été observée dans 10 à 30 % des cas. Ce constat est d'autant plus retrouvé lors d'une infection à *H. pylori* car le traitement par IPP accélère la progression de l'atrophie muqueuse et la sévérité de la gastrite. Or, le lien de causalité entre gastrite atrophique et cancer digestif est bien établi.

A l'heure actuelle, aucun cas de cancer gastrique directement lié aux IPP n'a été rapporté, ce qui est plutôt rassurant étant donné leur utilisation depuis plusieurs décennies. Les études s'accordent à dire que les cas de cancer gastrique décrits sont plutôt dus à la pathologie traitée qu'au traitement lui-même. Néanmoins, les experts de la

conférence de Maastricht proposent d'éradiquer préventivement *H. pylori* avant d'introduire un traitement par IPP au long cours (59,88,94,96,98).

#### **3.4.3.2.2.6. Autres effets indésirables rapportés**

La néphrite tubulo-interstitielle est une cause importante d'insuffisance rénale aiguë. Des observations cliniques de néphrite ont été rapportées pour l'ensemble de la classe des IPP avec des répercussions cliniques variables (d'asymptomatique à une atteinte rénale aiguë). La plupart étaient résolues à court terme mais quelques cas d'insuffisance rénale chronique secondaire ont été décrits (86,88).

La neutropénie est un effet indésirable peu rapporté dans la littérature mais qui incite à penser aux IPP lorsqu'une neutropénie d'origine médicamenteuse est suspectée (94).

#### **3.4.3.2.3. Effet rebond à l'arrêt du traitement**

Plusieurs études ont démontré qu'un effet rebond sur l'acidité gastrique peut s'observer à l'arrêt d'un traitement par IPP. Ce phénomène apparaît quelques semaines après l'arrêt et peut durer plusieurs mois.

Plusieurs hypothèses ont été émises concernant la physiopathologie de cet effet rebond dont notamment une hypergastrinémie, une hypertrophie et une hyperplasie des cellules de la paroi gastrique.

Afin de limiter l'apparition d'une pharmacodépendance, il est recommandé d'arrêter progressivement les IPP, notamment après un traitement long (88,95).

### 3.4.4. Place des IPP dans la prise en charge des pathologies gastroduodénales

Les niveaux de recommandation sont précisés grâce à la notation simplifiée adoptée par la haute autorité de santé (HAS) (99) (tableau 10).

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
<b>A</b> Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
<b>B</b> Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
<b>C</b> Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins. Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Tableau 10 : grades des recommandations

Le traitement par IPP implique les notions de demi-dose, de pleine dose et de double dose définies pour les cinq molécules disponibles (tableau 11).

IPP	Demi-dose	Pleine dose	Double dose
Oméprazole	10 mg/j	20 mg/j	40 mg/j en 2 prises
Esoméprazole	20 mg/j	40 mg/j	80 mg/j en 2 prises
Lansoprazole	15 mg/j	30 mg/j	60 mg/j en 2 prises
Pantoprazole	20 mg/j	40 mg/j	80 mg/j en 2 prises
Rabéprazole	10 mg/j	20 mg/j	40 mg/j en 2 prises

Tableau 11 : posologies des IPP

**3.4.4.1. Indications AMM****3.4.4.1.1. Ulcère peptique****➤ Choix du traitement**

Le traitement d'un ulcère peptique implique la suppression rapide et totale des symptômes ainsi que la cicatrisation la plus rapide possible des lésions. Le traitement repose sur l'utilisation d'un antisécrétoire (20). Le misoprostol et le sucralfate, bien qu'ayant l'indication, ne sont pas utilisés dans le traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal du fait de taux de cicatrisation après 4 semaines inférieurs aux antisécrétoires (65 % et 75 % respectivement) (78,79).

Les taux de cicatrisation de l'ulcère duodéal et gastrique obtenus avec les IPP sont supérieurs à ceux obtenus avec les anti-H<sub>2</sub> (90-95 % versus 80-90 % après 4 à 6 semaines), d'où une utilisation préférentielle des IPP (20,79). Aucune différence d'efficacité n'a été démontrée entre les IPP (60).

Les IPP, les anti-H<sub>2</sub> ainsi que le sucralfate ont l'indication de traitement d'entretien de l'ulcère gastrique ou duodéal et leur efficacité dans cette indication est sensiblement identique (78,79).

**➤ Principes de traitement**

Dans le cadre de l'ulcère duodéal, le traitement de la phase aiguë repose sur un antisécrétoire (IPP ou anti-H<sub>2</sub>) prescrit à pleine dose pendant 4 semaines (Grade A).

Dans le cadre de l'ulcère gastrique, la durée de traitement initiale conseillée est de 4 à 8 semaines à pleine dose. Le traitement peut être prolongé s'il existe des facteurs retardant la cicatrisation (tabagisme, ulcère supérieur à 10 mm) (Grade A).

Un traitement d'entretien au long cours peut se justifier chez les patients ayant présenté des complications, ayant un terrain à risque (anticoagulants ou tares viscérales) ou ayant des récives. La dose minimale efficace doit être recherchée (demi-dose chez la plupart des patients) (Grade A). (20,79).

Aucun IPP n'a l'AMM dans la prévention des rechutes de l'ulcère gastrique (20,54,60).

#### **3.4.4.1.2. Eradication de *H. pylori***

La prise en charge médicamenteuse de l'ulcère associé à l'infection à *H. pylori* est détaillée dans le paragraphe 2.5.2.

##### ➤ Choix du traitement

Une méta-analyse de 20 études a conclu en une supériorité des IPP concernant l'éradication d'*H. pylori* avec, sur les études en intention de traiter, un taux moyen d'éradication de 74 % pour les IPP et de 69 % pour les anti-H<sub>2</sub> (100).

Aucun IPP n'a montré de supériorité par rapport à un autre dans le traitement de l'ulcère associé à une infection à *H. pylori* (20,60).

##### ➤ Principes de traitement

Le traitement de première ligne est le traitement séquentiel pendant 10 jours ou la quadrithérapie bismuthée pendant 10 jours. Un IPP à double dose en 2 prises par jour est associé au traitement (Grade A). Si l'infection à *H. pylori* est associée à un ulcère duodéal compliqué ou un ulcère gastrique (compliqué ou non), il est recommandé de poursuivre le traitement par IPP seul à pleine dose pendant 3 à 7 semaines selon la symptomatologie (Accord professionnel) (59,62).

En cas d'échec du traitement de première ligne, la règle est d'utiliser en deuxième ligne le traitement de première ligne non déjà réalisé (quadrithérapie bismuthée si traitement séquentiel utilisé en première intention) (Grade A).

En cas d'échec du traitement de deuxième ligne, la sensibilité de la souche bactérienne aux antibiotiques doit être testée pour proposer un traitement adapté (Grade A).

Un contrôle de l'éradication doit systématiquement être réalisé 4 semaines après l'arrêt du traitement (Grade A). Après éradication, en cas d'ulcère duodéal compliqué ou d'ulcère gastrique, l'IPP peut être prolongé à pleine dose pour 3 à 7 semaines selon les symptômes (Grade A) (59,62).

L'éradication de *H. pylori* réduit la fréquence des récurrences d'ulcère et le risque de complications, ce qui dispense d'un traitement au long cours par IPP (Grade A) (20).

Les figures 18 et 19 présentent les algorithmes de prise en charge de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique (101).

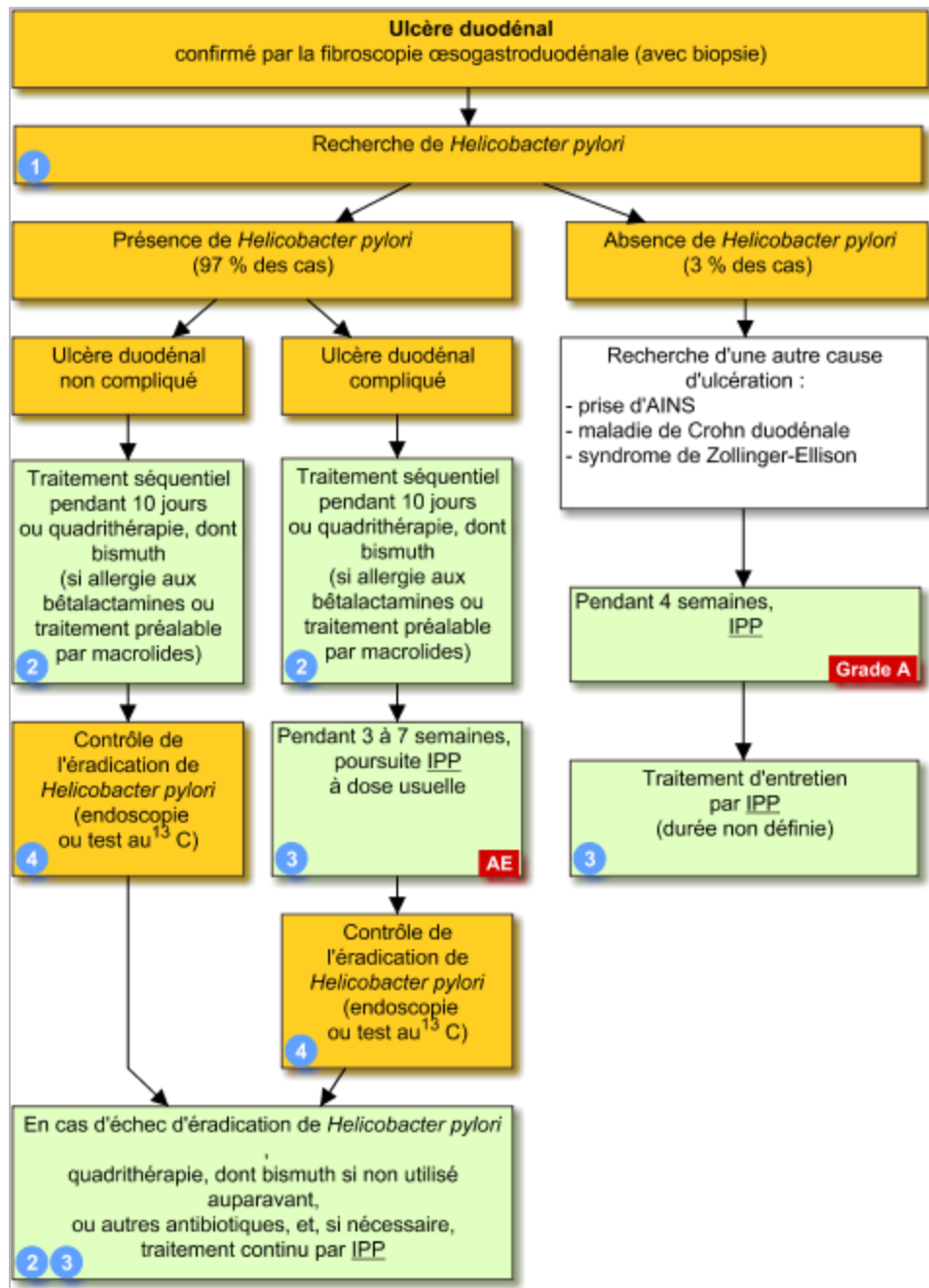


Figure 18 : algorithme de prise en charge de l'ulcère duodénal (101)

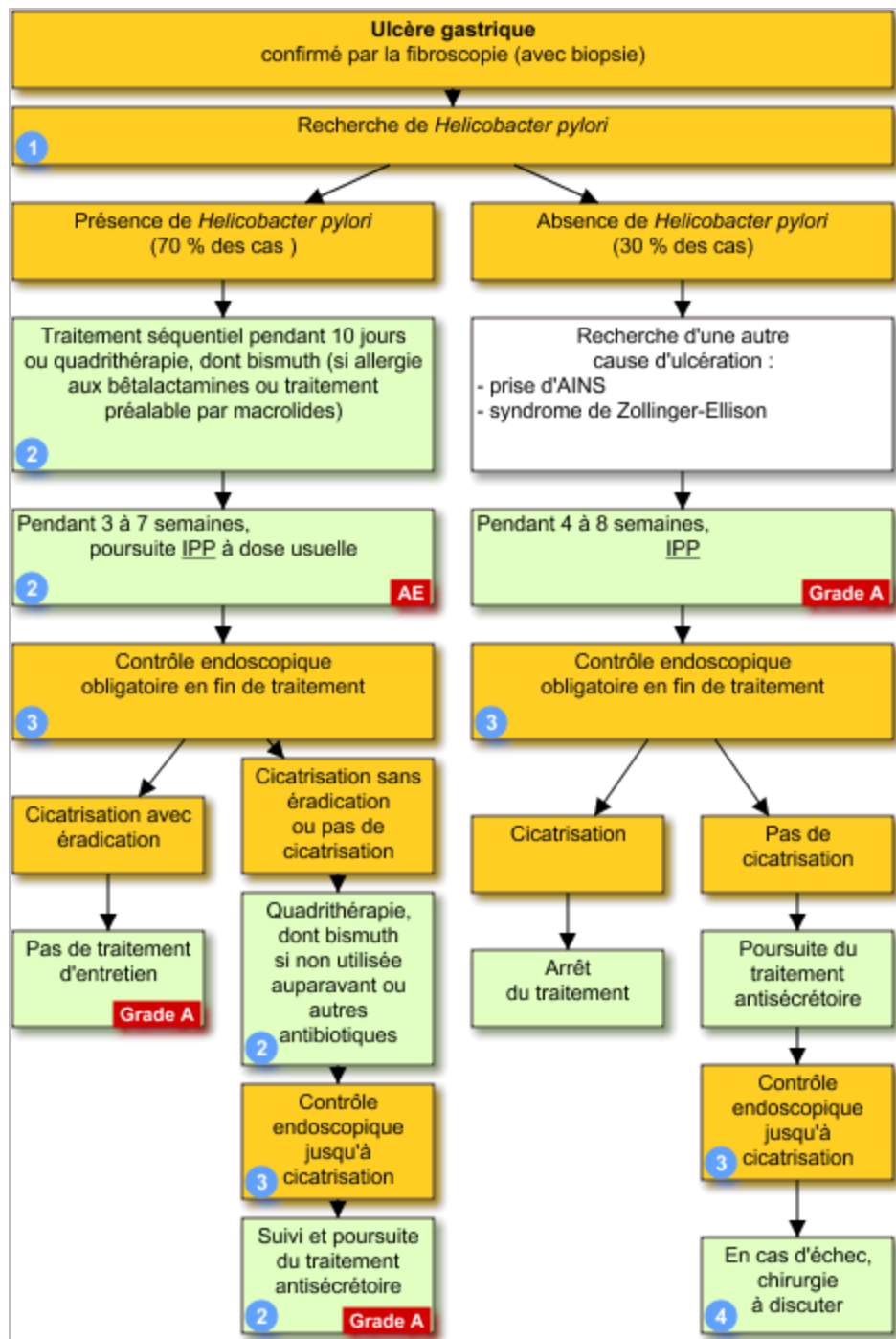


Figure 19 : algorithme de prise en charge de l'ulcère gastrique (101)



**3.4.4.1.3. Traitement et prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS**1/ Traitement des lésions induites par les AINS➤ Choix du traitement

Les IPP ont démontré leur supériorité par rapport aux anti-H<sub>2</sub> vis-à-vis de la cicatrisation des lésions et de la rémission à 6 mois (20,60).

Le misoprostol peut être utilisé dans cette indication mais, en raison de sa tolérance moins bonne que celle des antisécrétoires, il n'est pas recommandé (20).

➤ Principes de traitement

Chez un patient présentant des lésions digestives hautes sous AINS et pour lequel le traitement doit être poursuivi, il est recommandé de traiter par antisécrétoire (Grade A). Le traitement par IPP à pleine dose dure 4 à 8 semaines (sauf ésoméprazole, demi-dose) (Grade A).

2/ Prévention des lésions induites par les AINS➤ Choix du traitement

Les antisécrétoires ont montré une efficacité dans cette indication (20). Les effets indésirables du misoprostol font qu'il n'est pas recommandé en première intention (20,102).

Une revue publiée par la collaboration Cochrane et comparant les traitements dans la prévention des lésions gastroduodénales induites par les AINS rapportait plusieurs résultats (102):

- Misoprostol versus ranitidine : le misoprostol est supérieur à une dose standard de ranitidine ;

- Oméprazole versus ranitidine : l'oméprazole est supérieur à une dose standard de ranitidine ;

- Oméprazole versus misoprostol : l'oméprazole est supérieur au misoprostol.

Les IPP ont montré une efficacité supérieure sur l'ensemble des lésions gastroduodénales liées aux AINS mais concernant la prévention de l'ulcère, seul le misoprostol a démontré son efficacité (Grade A) (60).

➤ Principes de traitement

La première stratégie de prévention consiste prescrire l'AINS à la posologie la plus faible possible et pendant la durée la plus courte.

Le misoprostol ou l'antisécrétoire doit être prescrit sur la même durée que la prescription de l'AINS et il n'y a pas lieu de le prolonger après l'arrêt du traitement. Le misoprostol est utilisé à pleine dose, les IPP à demi-dose. Il n'y a pas de bénéfice clinique à prescrire l'IPP à pleine dose (Grade A).

L'association de deux AINS est contre-indiquée.

L'association d'un IPP au traitement par AINS en prévention ne se justifie que dans les cas suivants :

- sujet de plus de 65 ans ;
- antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal ;
- association à un antiagrégant plaquettaire (notamment aspirine faible dose et clopidogrel), et/ou un corticoïde et/ou un anticoagulant.

L'IPP est utilisé à demi-dose (sauf oméprazole, pleine dose). Il n'y a pas de bénéfice clinique supplémentaire à prescrire une pleine dose (Grade A) (20,60,102).

Le rabéprazole n'a pas l'indication dans la prévention et le traitement des lésions induites par les AINS, le pantoprazole n'a pas l'indication dans la prévention (78).

**3.4.4.1.4. Reflux gastro-œsophagien et œsophagite****3.4.4.1.4.1. RGO sans œsophagite****➤ Choix du traitement**

Une revue de la collaboration Cochrane a conclu que les IPP étaient plus efficaces que les anti-H<sub>2</sub> pour soulager le pyrosis des patients traités de façon empirique et des patients ayant un reflux avec endoscopie normale (risque relatif 0,78 dans les essais comparant IPP et anti-H<sub>2</sub>) (30).

**➤ Principes de traitement****1/ Prise en charge initiale**

Chez les patients présentant des symptômes typiques et moins d'une fois par semaine, les IPP ne sont pas indiqués car leur effet n'est pas immédiat. Il est recommandé d'utiliser de manière ponctuelle un traitement d'action rapide (antiacide, topique, anti-H<sub>2</sub>) (Grade A).

Chez les patients présentant un pyrosis fréquent (au moins une fois par semaine), les IPP s'avèrent plus efficaces (30). Un traitement pendant 4 semaines à demi-dose est généralement efficace (sauf oméprazole, pleine dose) (Grade A). En cas d'inefficacité au bout de 4 semaines, une endoscopie doit être réalisée (Accord professionnel) (20,60).

**2/ Traitement à long terme**

En cas de rechutes précoces à l'arrêt du traitement ou fréquentes, et en l'absence d'œsophagite, la qualité de vie est altérée. Un traitement d'entretien par IPP est recommandé à la dose minimale efficace (Grade A). Ce traitement peut être administré en

continu (Grade A) ou « à la demande » pendant les périodes symptomatiques (Grade B) (20,60).

#### **3.4.4.1.4.2. RGO avec œsophagite**

##### ➤ Choix du traitement

L'inhibition de la sécrétion gastrique a un effet favorable sur la guérison des lésions d'œsophagite. Il est donc recommandé d'utiliser des antisécrétoires (20,60).

Une revue de la collaboration Cochrane a conclu que les IPP étaient plus efficaces que les anti-H<sub>2</sub> dans le traitement des œsophagites par reflux (persistance de l'œsophagite dans 61,5 % des cas dans le groupe anti- H<sub>2</sub> versus 31,5 % dans le groupe IPP) (103).

Les IPP permettent notamment le soulagement des symptômes et la cicatrisation des lésions. Ils sont plus efficaces que les anti- H<sub>2</sub> sur la sécrétion acide (20,25,26,104).

##### ➤ Principes de traitement

###### 1/ Traitement de cicatrisation

En cas d'œsophagite non sévère, les IPP à demi-dose (sauf oméprazole, pleine dose) sont recommandés pendant 4 semaines (Grade A). En cas de persistance des symptômes, une pleine dose sera prescrite.

En cas d'œsophagite sévère, les IPP sont prescrits à pleine dose pendant 8 semaines (Grade A). L'intérêt d'une double dose n'a pas été démontré. Une endoscopie de contrôle est recommandée à la fin du traitement (Accord professionnel). En cas de non cicatrisation malgré une bonne observance, une augmentation de la posologie doit être effectuée (Accord professionnel) (20,104).

### 2/ Prévention des récurrences d'œsophagite

Les IPP en traitement continu sont supérieurs aux anti-H<sub>2</sub> pour maintenir la cicatrisation d'une œsophagite (20,105).

Les traitements intermittents et « à la demande » ne sont pas efficaces pour le maintien en rémission des œsophagites du fait de taux de rémission beaucoup plus faibles qu'avec un traitement continu (20).

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

En cas d'œsophagite sévère, et en raison d'une récurrence quasi constante des lésions à l'arrêt des antisécrétoires, un traitement au long cours par IPP à dose minimale efficace est recommandé (Grade A).

Les complications de l'œsophagite (sténose et EBO symptomatiques) doivent être traitées par IPP au long cours en recherchant la dose minimale efficace (Grade A).

### 3/ Manifestations extra-digestives du RGO

L'efficacité des antisécrétoires dans le soulagement des manifestations extra-digestives n'a pas été démontrée (Grade A) (20).

La figure 20 présente l'algorithme de prise en charge du RGO.

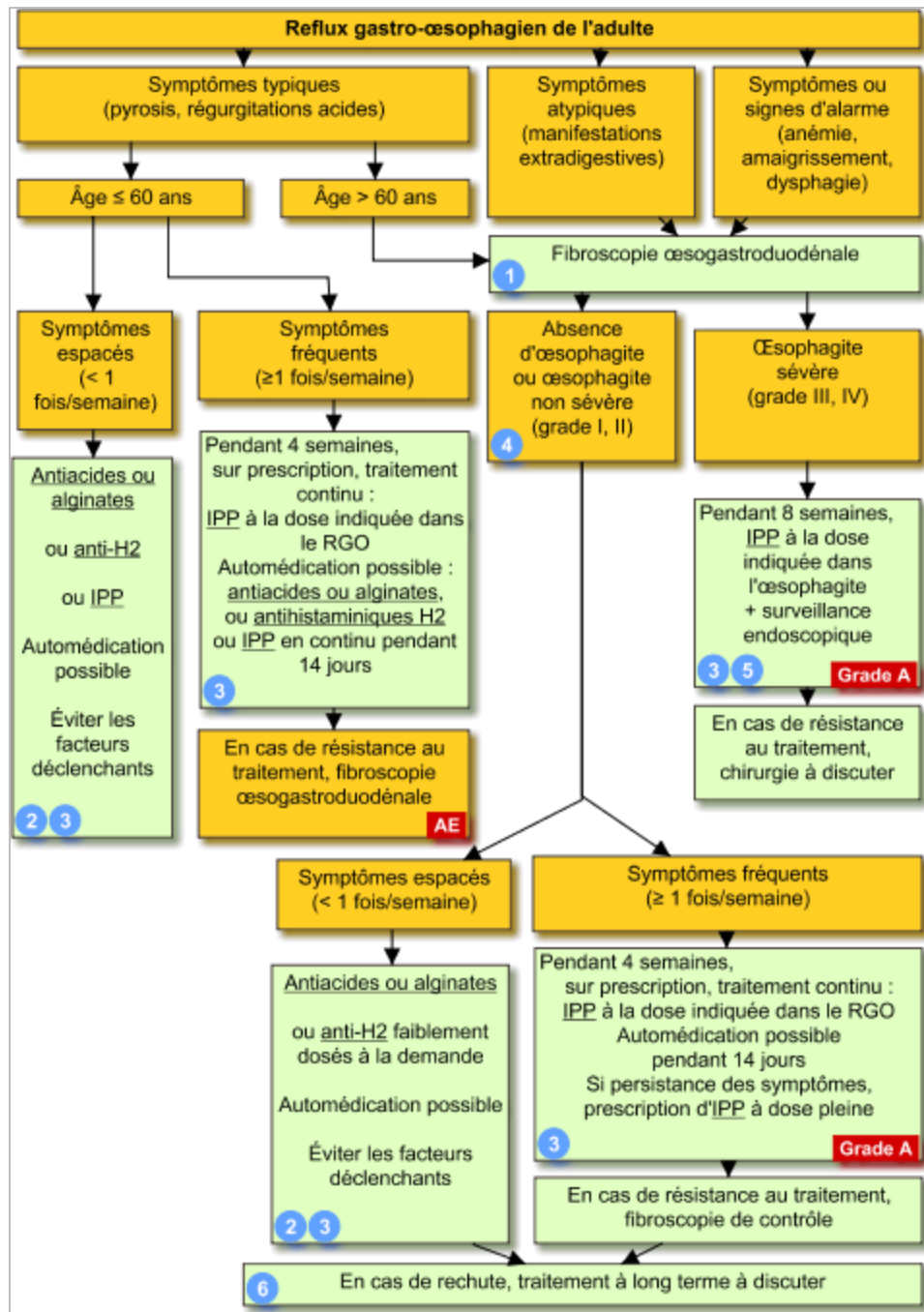


Figure 20 : algorithme de prise en charge du RGO (101)

#### 3.4.4.1.5. Syndrome de Zollinger-Ellison

Les IPP sont plus efficaces et ont une action plus durable et plus constante que les anti-H<sub>2</sub>. Ils constituent le traitement de référence du SZE. Un traitement au long cours à dose efficace (souvent élevée) est recommandé (Grade A) (60).

Le tableau 12 récapitule les posologies selon les indications AMM pour les 5 molécules disponibles en France.

DCI	Traitement symptomatique du RGO	Oesophagite par RGO	Entretien de l'oesophagite par RGO	Traitement des lésions dues aux AINS	Prévention des lésions dues aux AINS	SZE
Oméprazole	20 mg/j 4 semaines	20 mg/j 4 semaines	10 mg/j	20 mg/j 4 semaines	20 mg/j Le temps du traitement	Dose initiale : 60 mg/j
Esoméprazole	20 mg/j 4 semaines	40 mg/j 4 semaines	20 mg/j	20 mg/j 4 semaines	20 mg/j Le temps du traitement	Dose initiale : 80 mg/j
Lansoprazole	15 mg/j 4 semaines	30 mg/j 4 semaines	15 mg/j	30 mg/j 4 semaines	15 mg/j Le temps du traitement	Dose initiale : 60 mg/j
Pantoprazole	20 mg/j 4 semaines	40 mg/j 4 semaines	20 mg/j	\	20 mg/j Le temps du traitement	Dose initiale : 80 mg/j
Rabéprazole	10 mg/j 4 semaines	20 mg/j 4 semaines	10 mg/j	\	\	Dose initiale : 60 mg/j

DCI	Eradication de H.pylori	Ulcère duodénal	Entretien de l'ulcère duodénal	Ulcère gastrique
Oméprazole	20 mg x 2/j 10 jours	20 mg/j 4 semaines	10 mg/j	20 mg/j 4 à 8 semaines
Esoméprazole	20 mg x 2/j 10 jours	\	\	\
Lansoprazole	30 mg x 2/j 10 jours	30 mg/j 4 semaines	15 mg/j	30 mg/j 4 à 8 semaines
Pantoprazole	40 mg x 2/j 10 jours	40 mg/j 4 semaines	\	40 mg/j 4 à 8 semaines
Rabéprazole	20 mg x 2/j 10 jours	20 mg/j 4 semaines	\	20 mg/j 4 à 8 semaines

Tableau 12 : posologies par indications des IPP

**3.4.4.2. Indications hors AMM****3.4.4.2.1. Indications reconnues****3.4.4.2.1.1. Traitement et prévention des lésions induites par les antiagrégants plaquettaires**

Chez les patients ayant présenté une hémorragie digestive sous AAP et pour lesquels le traitement doit être poursuivi, il est recommandé d'associer systématiquement un antisécrétoire après avoir recherché et traité le cas échéant une infection par *H. pylori* (Grade A) (20,60).

Les IPP ont démontré leur supériorité dans le traitement et la prévention des lésions induites par les antiagrégants plaquettaires (106).

Chez les patients traités par AAP, un traitement par IPP doit être envisagé uniquement si présence de facteurs de risque gastro-intestinal :

- Antécédent d'ulcère compliqué ou d'ulcère sans saignement (*H. pylori* doit être recherché et traité le cas échéant) ;
- Saignements digestifs ;
- Double anti-agrégation ;
- Traitement anticoagulant concomitant ;
- Plus d'un des facteurs suivants : âge supérieur à 60 ans, prise de corticoïdes, symptômes de dyspepsie ou de RGO (106).

**3.4.4.2.1.2. Lésions digestives dans les situations de stress**

Dans certaines situations de stress, notamment en service de réanimation, une augmentation de la fréquence des ulcérations gastroduodénales est observée et peut



concerner jusqu'à 30 % des patients hospitalisés dans ces services (20). Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés :

- Intubation de plus de 48h / Troubles de la coagulation (deux facteurs de risque principaux) ;
- Sepsis sévère et choc septique ;
- Coma neurologique ;
- Insuffisance rénale / hépatique ;
- Traitement par corticoïdes ou AINS ;
- Antécédent d'ulcère gastroduodénal.

Bien qu'aucun médicament n'ait l'indication, des recommandations préconisent l'utilisation des antisécrétoires dans la prévention des lésions digestives dans les situations de stress (107,108).

Les IPP sont préférentiellement utilisés en raison de leur plus grande capacité à garder le pH gastrique au-dessus de 4 (20,108).

En dehors de la présence de facteurs de risque, il n'y a pas lieu de prescrire un antisécrétoire dans cette situation (Grade A) (20,108).

#### **3.4.4.2.1.3. Hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse**

Lors de la phase aigüe d'une hémorragie digestive haute d'origine ulcéreuse, et en cas de présence de signes de gravité à l'endoscopie, un traitement antisécrétoire est recommandé afin :

- d'inhiber l'activation protéolytique de suc gastrique, ce qui n'est possible qu'en maintenant le pH gastrique au-dessus de 5 ;

- favoriser l'hémostase en protégeant l'activité plaquettaire (les fonctions plaquettaires sont altérées à pH acide).

Les anti-H<sub>2</sub> n'ont pas démontré leur efficacité dans cette indication. Seuls les IPP administrés par voie parentérale à fortes doses ont permis de réduire le nombre de gestes chirurgicaux d'hémostase, la durée et l'intensité des saignements ainsi que le nombre de transfusions sanguines (20,109).

En cas de signes de gravité (stades 1a à 2b de la classification de Forrest), l'administration d'IPP par voie parentérale à forte dose (bolus 80 mg suivi de 8mg/h) pendant 48 à 72h est recommandée (Grade B) avec un relais par voie per os à pleine dose.

Le pantoprazole a l'indication pour la « poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodéal » (78).

En l'absence de signe de gravité, l'utilisation d'un IPP à pleine dose par voie orale est suffisante (110,111).

L'éradication d'*H. pylori* est recommandée afin de limiter le risque de récurrence hémorragique à distance de la phase aiguë (20).

#### **3.4.4.2.1.4. Prévention des complications liées à la mise en place d'une sonde de gastrostomie**

La mise en place d'une sonde de gastrostomie peut être à l'origine de complications telles que des fuites de liquide gastrique, des œsophagites ou des ulcères peptiques. Les fuites de liquide gastrique induisent une irritation de la peau péristomiale. La Société Française d'Endoscopie Digestive recommande l'administration d'un IPP à court terme afin de limiter les fuites de liquide gastrique (112).

#### **3.4.4.2.1.5. Traitement d'épreuve d'une anémie ferriprive dont l'origine digestive haute est suspectée avec les explorations endoscopiques non réalisables**

En cas d'anémie objectivée par la réalisation d'une numération de formule sanguine et associée à des symptômes digestifs, l'origine digestive haute est suspectée. La conduite diagnostique recommandée est la réalisation d'une endoscopie à la recherche de lésions gastroduodénales. Si cette dernière n'est pas réalisable, ce qui est le cas notamment chez les sujets âgés, un traitement d'épreuve par IPP est effectué en pratique courante pour une durée maximale de 4 semaines (Accord professionnel) (113). En cas de résolution de l'anémie, il est considéré que l'origine digestive haute est confirmée.

#### **3.4.4.2.2. Non indications**

##### **3.4.4.2.2.1. Manifestations extradigestives du RGO**

Les IPP ne sont pas indiqués dans le traitement symptomatique des manifestations extradigestives d'un RGO car ils n'ont pas fait la preuve de leur efficacité (Grade A) (Cf. 3.4.4.1.4.2).

##### **3.4.4.2.2.2 Dyspepsie**

Chez les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle sans facteurs de risque, il n'est pas recommandé de traiter par antisécrétoire. Les études ayant évalué l'efficacité des IPP souffrent de nombreux biais de publication ainsi que d'imperfections méthodologiques. D'autre part, le concept de dyspepsie fonctionnelle ayant beaucoup évolué ces dernières années, les études retrouvant une efficacité des IPP sont souvent concernées par une population d'étude non exclusive avec la présence de patients souffrant d'un RGO sans œsophagite qui répond bien aux IPP (20).

**3.4.4.2.3. Références Médicales Opposables**

Les Références Médicales Opposables (RMO) sont des critères scientifiques reconnus qui définissent les soins et les prescriptions médicalement inutiles, redondants, voire dangereux. Ce dispositif vise à corriger l'hétérogénéité des pratiques médicales.

Le Journal Officiel du 14 novembre 1998 a établi les RMO concernant plusieurs classes médicamenteuses dont les antiulcéreux (114). La RMO n°3 n'a plus lieu d'être suite à l'octroi de l'AMM pour cette indication.

*1. Il n'y a pas lieu d'associer simultanément deux antiulcéreux.*

*2. Il n'y a pas lieu, dans l'ulcère duodéal, 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'ulcère duodéal, en cas d'éradication d'H. 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.*

*(\*) Antiulcéreux : ce vocable recouvre les différentes classes d'antiulcéreux tels qu'ils sont définis dans la fiche de transparence. Sont donc inclus : les inhibiteurs des récepteurs H<sub>2</sub> à l'histamine, les inhibiteurs de la pompe à protons, les analogues des prostaglandines, le sucralfate, les anti-acides ayant l'indication de l'autorisation de mise sur le marché dans l'ulcère.*

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

Les IPP constituent le traitement de référence pour la plupart des pathologies gastroduodénales. Leur utilisation au niveau mondial a explosé suite à l'extension des AMM et un profil de tolérance jugé excellent. Cependant, leur profil d'effets indésirables est désormais bien documenté et la balance bénéfice/risque de ces traitements est plutôt défavorable. Ce constat doit inciter à une réflexion et une vigilance lors de leur prescription, notamment chez les sujets âgés qui présentent un risque accru de développer des effets indésirables sous IPP.

L'ensemble de ces observations justifie la nécessité d'effectuer un état des lieux des pratiques de prescription des IPP au Centre Hospitalier Gériatrique du Mont d'Or, (CHG Mont d'Or), établissement à vocation gériatrique.

# **PARTIE ORIGINALE**

## 1. Contexte de l'étude

Plusieurs changements de la physiologie gastroduodénale s'observent chez le sujet âgé. L'hyposécrétion gastrique est à l'origine de troubles trophiques de la muqueuse (notamment des gastrites) et la diminution de la motilité œsophagienne et gastrique entraîne une augmentation du risque de RGO et d'œsophagite.

Les sujets âgés sont donc fortement concernés par les prescriptions d'IPP. En France, il est estimé que 80 % des patients traités par IPP ont plus de 50 ans (96) et Marie et al. a observé que 70 % des patients admis dans un service de médecine interne et ayant un IPP de prescrit avaient plus de 60 ans (115).

Cependant, plusieurs études ayant évalué les pratiques de prescription des IPP chez le sujet âgé ont retrouvé des taux de prescriptions inappropriées allant de 61 % à 81 % (116–118). Les causes retrouvées étaient notamment une indication hors AMM non argumentée, une posologie non adaptée, une durée de traitement trop longue.

Par ailleurs, la littérature fait état, pour cette classe médicamenteuse, de nombreux effets indésirables à long terme et potentiellement néfastes chez le sujet âgé (notamment augmentation des infections pulmonaires, des infections à *C. difficile*, des fractures par induction du processus d'ostéoporose).

Les IPP constituent une classe médicamenteuse sur-prescrite dans la population gériatrique et au vu d'une balance bénéfice / risque défavorable et mal connue, la question d'une prescription inappropriée doit se poser.

Dans notre établissement gériatrique, les IPP constituent une classe médicamenteuse d'intérêt depuis plusieurs années dans le cadre d'une politique

d'amélioration des pratiques de bon usage du médicament chez le sujet âgé. La réalisation d'une étude sur les pratiques de prescription des IPP en 2014 accompagnée de l'élaboration et la diffusion d'un référentiel de bon usage s'inscrivent dans cette politique institutionnelle.



## 2. Objectifs de l'étude

Cette étude présente trois objectifs :

- Evaluer l'impact des mesures d'amélioration des pratiques mises en place suite aux audits de 2012 et de 2013 sur le bon usage des IPP.
- Etablir un état des lieux exhaustif des pratiques de prescription des IPP au sein de l'établissement en 2014.
- Suivre l'évolution des pratiques de prescription des IPP d'un panel restreint de services sensibilisés aux travaux d'élaboration d'un référentiel local mené par la commission du médicament et des dispositifs médicaux (COMEDIMS).

### 3. Matériels et méthodes

#### 3.1. Cadre de réalisation

Le Centre Hospitalier Gériatrique du Mont d'Or est un établissement public de santé destiné à l'accueil des personnes âgées depuis la fin des années 1980. Il comporte 623 lits de gériatrie. Cet hôpital pavillonnaire est implanté sur deux communes. Le site principal d'Albigny-sur-Saône regroupe sur six pavillons, 21 lits de court-séjour gériatrique (CSG), 161 lits de soins de suite et de réadaptation (SSR), 85 lits d'unité de soins de longue durée (USLD) et 198 lits d'hébergement de personnes âgées dépendantes (EHPAD). Une consultation mémoire de 5 lits accueille des patients en hospitalisation de jour. Le site de Chasselay, situé à 10 km du site principal, compte 153 lits d'EHPAD regroupés sur un même bâtiment : le Val D'Or.

La prescription médicamenteuse est informatisée pour les 623 lits de l'hôpital. La prescription s'effectue sur le logiciel Genois® développé par le syndicat inter-hospitalier de Bretagne. La dispensation nominative des traitements est réalisée manuellement par les préparateurs en pharmacie. La préparation des semainiers est hebdomadaire pour les services de SSR, d'USLD et d'EHPAD et s'effectue trois fois par semaine pour les lits de CSG. Un pharmacien effectue quotidiennement un contrôle aléatoire sur cinq semainiers. Chaque service bénéficie d'une dotation en médicaments et en dispositifs médicaux renouvelée toutes les semaines.

L'équipe pharmaceutique est constituée de trois pharmaciens praticiens hospitaliers correspondant à 2,4 équivalents temps plein et d'un interne en pharmacie. La validation pharmaceutique des prescriptions est réalisée quotidiennement sur l'ensemble des

prescriptions de l'établissement. La formulation d'interventions pharmaceutiques constitue un vecteur de sensibilisation du bon usage des médicaments.

### **3.2. Méthodologie**

#### **3.2.1. Choix du thème**

Dans le cadre du contrat de bon usage en région Rhône-Alpes, le CHG Mont d'Or est tenu de réaliser deux audits cliniques sur des molécules onéreuses remboursées en sus des groupements homogènes de séjour. N'étant concerné que par les érythropoïétines, l'hôpital a obtenu l'autorisation de l'observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique la réalisation d'un audit concernant des molécules non onéreuses.

Le choix de mener un audit sur les IPP a été motivé par la présence très fréquente de cette classe médicamenteuse dans les traitements des patients hospitalisés sans que l'origine de cette prescription ne soit toujours retrouvée. Le potentiel d'amélioration des pratiques est de ce fait intéressant.

En 2012, un premier audit rétrospectif a été effectué sur une période d'un an à partir de 30 dossiers médicaux tirés au sort. Les critères évalués étaient l'indication du traitement, la présence d'un argumentaire et/ou la référence à des travaux cliniques en cas d'indication hors AMM ainsi que le schéma thérapeutique prescrit. L'indication a été retrouvée dans 8 dossiers médicaux mais elle n'était conforme à l'AMM que pour 5 traitements. La posologie et la durée de traitement n'étaient conformes que pour 2 des 5 prescriptions ayant une indication conforme à l'AMM. La conformité globale était alors de 7 %. Un des axes d'amélioration du bon usage a constitué en un ciblage des prescriptions d'IPP lors de l'analyse pharmaceutique des prescriptions. La saisie obligatoire de l'indication en texte libre dans le

logiciel de prescription a également été instaurée dans un objectif de sensibilisation aux indications des IPP.

En 2013, un nouvel audit a été réalisé selon la même méthodologie que l'audit mené en 2012. L'indication a été retrouvée dans 20 dossiers médicaux mais elle n'était conforme à l'AMM que pour 13 dossiers. La posologie et la durée de traitement étaient conformes pour 10 des 13 prescriptions ayant une indication conforme à l'AMM. La conformité globale était alors de 34,5 %, illustrant la sensibilisation des prescripteurs à la pertinence et à la réévaluation du traitement par IPP. Outre le maintien de la saisie obligatoire de l'indication dans le logiciel de prescription, une réflexion a été engagée sur l'élaboration d'un référentiel interne de bon usage des IPP.

L'étude réalisée en 2014 s'inscrit dans la continuité de ce processus d'amélioration des pratiques concernant la prescription des IPP au CHG Mont d'Or (figure 21).

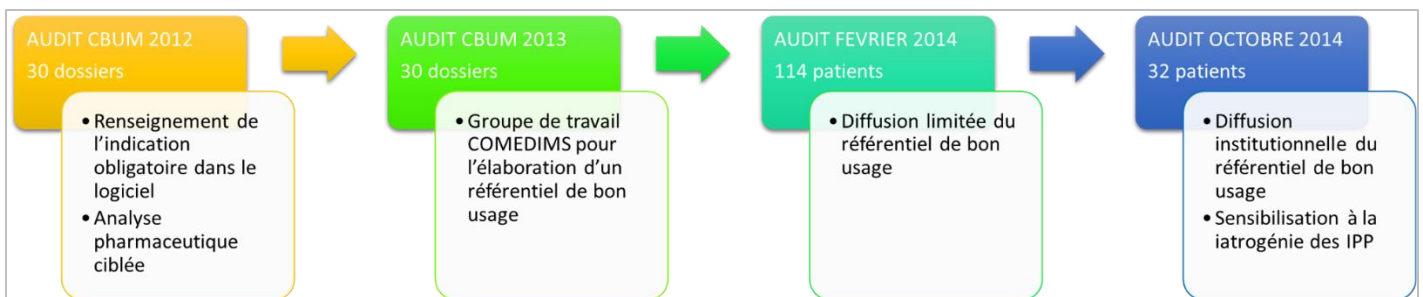


Figure 21: processus chronologique de réalisation des audits au CHG Mont d'Or

### 3.2.2. Choix du type d'étude

Suite aux deux audits de conformité à l'AMM réalisés en 2012 et 2013, la COMEDIMS a engagé des travaux d'élaboration d'un référentiel de bon usage des IPP. Ce référentiel n'ayant pas encore été diffusé en 2014, le choix du type d'étude ne s'est pas porté sur un audit de conformité au référentiel mais sur un audit clinique ciblé un jour donné.

La méthodologie proposée par la HAS a été suivie (1). L'audit clinique ciblé s'inscrit dans le modèle décrit par W. Edwards Deming. La roue de Deming ou roue de la qualité comprend quatre étapes (présentées dans la figure 22) qui se succèdent indéfiniment : planifier, faire, analyser, améliorer. La succession de ces quatre étapes constitue la démarche qualité.

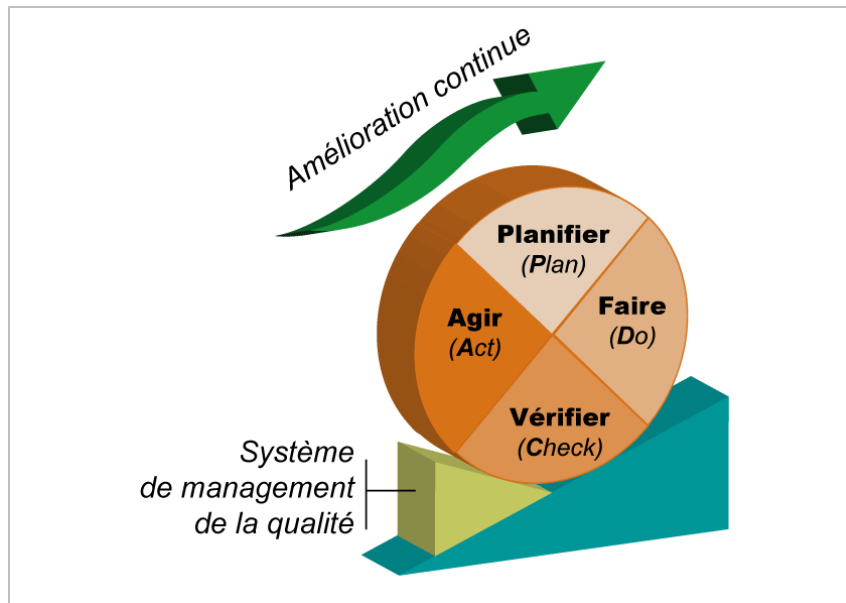


Figure 22 : roue de la qualité

Dans notre étude menée en 2014, deux audits ont été réalisés.

Un premier audit, réalisé sur tous les services de l'établissement, a été réalisé en février 2014 avec un double objectif :

- évaluer l'impact des mesures prises lors des audits précédents (notamment par un recensement des indications renseignées sur les prescriptions et l'appréciation de leur concordance avec les données des dossiers patients) ;
- établir un état des lieux exhaustif des pratiques de prescription avant la diffusion du référentiel de bon usage.

Un deuxième audit restreint a été mené en octobre 2014 afin de suivre l'évolution des pratiques de prescription dans les services dont les prescripteurs ont participé aux travaux d'élaboration du référentiel de bon usage.

### **3.2.3. Construction des outils**

#### **3.2.3.1. Grille d'audit**

Une grille de recueil des données nécessaires à l'audit a été élaborée et validée en pluridisciplinarité en COMEDIMS. Elle comporte 3 grandes parties (annexe 1).

#### Partie I : Identification du patient

Cette partie recense les données administratives concernant le patient (nom, prénom, âge, sexe, service d'hospitalisation et type de séjour).

#### Partie II : Prescription d'IPP

Cette partie recense les informations relatives à la prescription d'IPP (spécialité prescrite, dosage, voie d'administration, durée de traitement, indication, date d'initiation du traitement, origine de la prescription).

Les trois IPP référencés au CHG Mont d'Or sont : Inexium® 20mg comprimé, Inexium® 40 mg comprimé, pantoprazole® 40mg poudre pour solution injectable.

La durée de traitement a été déterminée en considérant la période entre la date d'initiation du traitement et la date de fin de traitement.

1/ Dans le cas où la date de fin de traitement a été retrouvée, la durée de traitement a été déterminée selon la méthode suivante :

- Pour les dossiers où la date d'initiation a été retrouvée, la durée de traitement a été calculée en soustrayant la date de fin à la date d'initiation.

- Pour les dossiers où la date d'initiation n'a pas été retrouvée, la durée de traitement a été définie en fixant la date d'initiation du traitement à la date la plus ancienne à laquelle l'IPP était retrouvé dans le dossier ou, à défaut, en fixant la date d'initiation du traitement au 10 février 2014.

2/ Dans le cas où la date de fin de traitement n'a pas été retrouvée, la durée de traitement a été déterminée selon la méthode suivante :

- Pour les dossiers où la date d'initiation du traitement était connue, la durée de traitement a été calculée en fixant la date de fin de traitement au jour d'extraction soit le 10 février 2014.

- Pour les dossiers où la date d'initiation n'a pu être retrouvée, la durée de traitement a été définie en fixant la date d'initiation du traitement à la date la plus ancienne à laquelle l'IPP était retrouvé dans le dossier et la date de fin de traitement au jour d'extraction soit le 10 février.

3/ Dans le cas où la mention d'un traitement au long cours a été retrouvée, la durée de traitement a été déterminée en fixant la date de fin de traitement au jour d'extraction soit le 10 février 2014.

La figure 23 présente le processus de détermination des durées de traitement

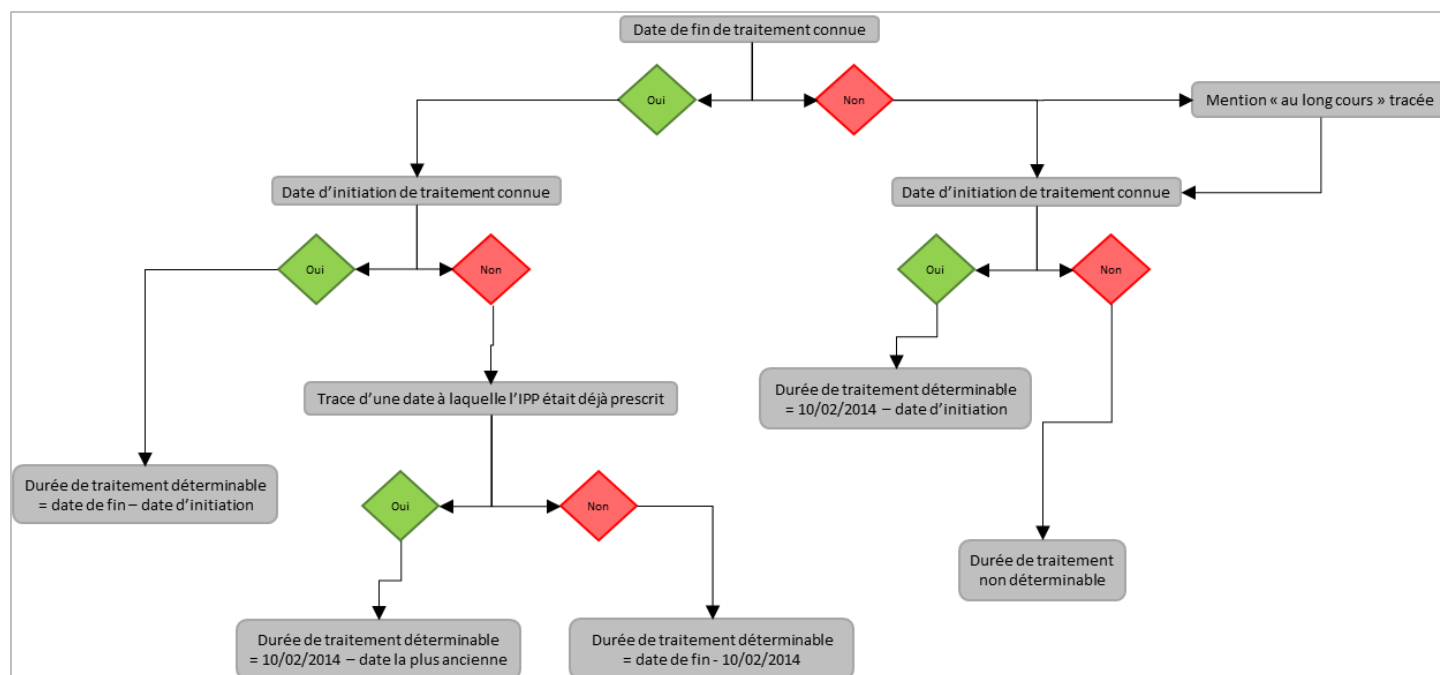


Figure 23: processus de détermination des durées de traitement par IPP

### PARTIE III : Facteurs de risque

Cette partie recense les informations recueillies dans le dossier du patient et relatives aux situations à risque de développement de lésions gastriques retrouvées dans la littérature et pouvant justifier la prise d'un IPP. Cette partie se décompose en 3 sous-parties.

1/ Traitements concomitants : les traitements identifiés comme à risque de lésions gastroduodénales et référencés au livret thérapeutique ont été recensés et sont présentés dans le tableau 13. Il s'agit des AINS, des antiagrégants plaquettaires, des glucocorticoïdes et des anticoagulants. Un seul AINS est référencé au livret thérapeutique de l'établissement sous deux formes galéniques, kétoprofène 50 mg per os et LP 200 mg per os, et fait l'objet d'un encadrement strict de sa prescription. Concernant l'acide acétylsalicylique dosé à 75 mg, cette molécule comme seul traitement concomitant n'a pas été retenue dans les recommandations comme pouvant justifier la prescription d'un IPP (106). Par conséquent, elle a fait l'objet d'un



recueil séparé spécifique afin d'identifier les patients n'ayant que ce médicament en traitement concomitant.

Classe médicamenteuse	Molécules disponibles au livret thérapeutique
<b>Antiagrégants plaquettaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acide acétylsalicylique 75 mg / 160 mg /300 mg /500 mg</li> <li>• Clopidogrel 75 mg</li> </ul>
<b>Anticoagulants</b>	Injectables
	• Héparine sodique
	• Héparine calcique tous dosages
	• Daltéparine 2500 UI / 5000 UI
	• Enoxaparine 6000 UI / 8000 UI / 10 000 UI
	• Tinzaparine 10 000 UI / 14 000 UI / 18 000 UI
	• Fondaparinux 2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg
	• Danaparoïde 750 UI anti Xa
	Per os
	• Fluindione 20 mg
	• Warfarine 2 mg / 5 mg
	• Rivaroxaban 10 mg / 15 mg / 20 mg
	• Dabigatran 75 mg / 110 mg / 150 mg
	• Apixaban 2,5 mg / 5 mg
<b>Glucocorticoïdes</b>	Injectables
	• Cortivazol 3,75 mg
	• Hydrocortisone 100 mg / 500 mg
	• Methylprednisolone 20 mg / 40 mg / 120 mg
	Per os
	• Methylprednisolone 4 mg / 16 mg / 100 mg
	• Prednisone 1 mg / 5 mg / 20 mg
<b>AINS</b>	• Kétoprofène 50 mg / LP 200 mg

Tableau 13: traitements concomitants référencés au livret thérapeutique de l'établissement

2/ Facteurs de risque gastro-intestinal : cette sous-partie recense dans un premier temps les informations relatives à la pathologie gastroduodénale en cours, les symptômes associés et l'exploration qui a été effectuée. Les pathologies retenues sont les pathologies de l'AMM et les pathologies validées par les recommandations des autorités de santé et des sociétés savantes, les consensus d'experts et les données de publications (tableau 14).

Si un patient présente plusieurs pathologies gastroduodénales en cours, la pathologie prépondérante est retenue.

AMM	Ulcère gastrique ou duodéal
	Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal
	Syndrome de Zollinger-Ellison
	Traitement symptomatique du RGO
	Oesophagite par RGO
	Traitement et prévention des lésions gastrointestinales dues aux AINS
RECOMMANDATIONS CONSENSUS DONNEES DE PUBLICATION	Traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse
	Ulcérations et hémorragies dans les ulcères de stress si facteurs de risque
	Traitement et prévention des lésions gastroduodénales dues aux antiagrégants plaquettaires si facteurs de risque
	Prévention d'ulcère peptique sur prise de glucocorticoïdes ou d'anticoagulants si facteurs de risque
ACCORD PROFESSIONNEL	Anémie ferriprive symptomatique d'origine haute suspectée avec impossibilité de réaliser une endoscopie
NON INDIQUE	Dyspepsie fonctionnelle
	Manifestations extradigestives du RGO
	Prévention d'ulcère peptique (AINS, Stress, AAP) sans facteur de risque
	Anémie non symptomatique
Facteurs de risque retenus : âge > 60 ans, antécédent d'ulcère peptique, prise concomitante de glucocorticoïdes/anticoagulants/aspirine faible dose, pathologie cardiovasculaire importante, situation de stress identifiée (post-opératoire, intubation > 48h, troubles de la coagulation, décompensation cardio-vasculaire ou cardio-respiratoire, sepsis sévère ou choc septique, insuffisance rénale/hépatique	

Tableau 14 : indications des IPP retenues pour l'étude

Dans un deuxième temps, les informations relatives à un antécédent de pathologie gastroduodénale sont relevées.

3/ Situation de stress identifiée : cette sous-partie répertorie les situations de stress physiologique et psychologique récentes pouvant justifier la prescription temporaire d'un IPP (opération chirurgicale, décompensation cardio-respiratoire, hospitalisation en service de réanimation avec intubation de plus de 48 h).

La grille d'audit a été testée avant le début de l'audit sur 5 patients : 1 patient de CSG, 2 patients de SSR, 1 patient d'USLD ainsi qu'1 patient d'EHPAD.

### **3.2.3.2. Guide de remplissage de la grille d'audit**

Un guide de remplissage explicitant les modalités de remplissage de la grille d'audit a été élaboré et validé en pluridisciplinarité en COMEDIMS (annexe 2).

### **3.2.4. Choix de la méthode de saisie et d'analyse des données**

#### **3.2.4.1. Choix de la méthode de saisie**

La saisie des données a été réalisée à l'aide du logiciel d'enquête et d'analyse de données Sphinx®.

Le pharmacien responsable qualité de l'établissement, habilité à utiliser ce logiciel d'enquête, a été sollicité afin de préparer la trame de l'enquête dans le logiciel.

Lors de son élaboration, la grille d'audit a été confrontée aux possibilités du logiciel Sphinx® afin que les informations recueillies dans la grille puissent être incluses dans le logiciel. Les items non compatibles avec les fonctionnalités du logiciel ont été reformulés dans la grille.

Les informations recueillies dans la grille d'audit ont été transposées en questions dans le logiciel d'enquête. Le format des réponses à renseigner sur le logiciel a été choisi en fonction du type d'analyse qui serait effectué avec chaque donnée saisie.

Pour limiter le risque d'erreurs lors de la saisie des données, des contrôles de saisie ont été établis (p.ex. la date d'initiation du traitement par IPP ne peut pas être postérieure à la date d'extraction des données). Les différentes questions et les formats de réponse de

l'enquête élaborée sur le logiciel ont été testés par la saisie des données de la grille de recueil d'un des patients tests.

L'annexe 3 présente la trame de l'enquête préparée sur le logiciel.

#### **3.2.4.2. Choix de la méthode d'analyse**

L'analyse des données a été effectuée à l'aide des fonctionnalités du logiciel Sphinx®. Les tableaux croisés et le tableur ont été principalement employés. Pour certaines données spécifiques ne pouvant pas être analysées dans le logiciel (p. ex. le calcul de la durée de traitement à partir des dates de début et de fin de traitement), une analyse manuelle des données à l'aide d'un tableur a été réalisée.

#### **3.2.5. Communication des résultats aux prescripteurs**

Il est prévu une diffusion des résultats globaux des deux audits aux médecins de la COMEDIMS. En effet, tous les responsables de structure sont présents dans cette commission et ont une légitimité pour diffuser les informations à leurs équipes.

Il a également été décidé de communiquer les résultats détaillés par service à chaque responsable de service.

A l'issue de la communication des résultats des deux audits, la diffusion du référentiel est envisagée.

## **4. Premier audit (audit tous services)**

### **4.1. Choix de la population**

Cet audit a concerné tous les services sanitaires et médico-sociaux du CHG Mont d'Or. Tous les patients entrés au CHG Mont d'Or jusqu'à la veille du jour d'extraction des données et dont l'ordonnance comportait une prescription active d'un IPP ont été inclus dans l'audit. Les patients dont l'ordonnance comportait une prescription suspendue d'un IPP ont été exclus de la population à étudier.

### **4.2. Choix de la période d'évaluation**

L'audit a porté sur un jour donné : le 10 février 2014.

### **4.3. Réalisation de l'audit**

#### **4.3.1. Extraction des prescriptions des patients concernés**

Le 10 février 2014, une requête a été effectuée sur le logiciel de prescription Genois® à l'aide du module de requête présent dans le logiciel. L'extraction a été effectuée par un auditeur unique.

Dans un premier temps, tous les patients présents au CHG Mont d'Or le 10 février 2014 et dont l'ordonnance comportait une ligne de prescription d'un IPP référencé au livret thérapeutique de l'établissement ont été extraits.

Dans un deuxième temps, une requête a été réalisée afin d'extraire d'éventuelles ordonnances comprenant une prescription d'un IPP non référencé au livret thérapeutique.

Les patients présentant un traitement par IPP suspendu depuis au moins la veille du jour d'extraction n'ont pas été retenus dans les résultats des requêtes effectuées.

Pour chaque patient extrait, l'ordonnance complète ainsi que l'indication renseignée par le prescripteur pour la prescription d'IPP ont été sauvegardées.

#### **4.3.2. Recueil des données de la prescription**

A partir des données recueillies sur la prescription, une grille d'audit a été renseignée pour chaque patient inclus.

Les nom, prénom, sexe, date de naissance et le service d'hospitalisation ont été renseignés dans la partie « Identification du patient ».

La spécialité prescrite, le schéma posologique, la voie d'administration, la date de fin de traitement et l'indication renseignée sur la prescription ont été renseignés dans la partie « Prescription dans Genois® d'un IPP ».

Ces éléments ont été renseignés dans chaque grille d'audit le jour de l'extraction par un auditeur unique.

#### **4.3.3. Recueil des données du dossier patient**

Le recueil des données dans les dossiers patients s'est déroulé du 11 février au 4 mars 2014 et a été effectué par un auditeur unique.

Les dossiers concernant les patients hospitalisés dans les services de CSG et de SSR ont été traités en priorité afin de limiter le nombre de dossiers archivés suite au départ du patient.

Les dossiers ont été consultés dans chaque service.

Les dossiers des patients étant sortis de l'établissement avant le jour du recueil ont été mis à disposition par les secrétariats sur demande. Si, dans le dossier patient, les informations relatives à un séjour donné étaient manquantes, le secrétariat du service a été sollicité pour

savoir si ces informations avaient été archivées. Le cas échéant, ces données ont été sorties des archives pour consultation.

En cas de difficulté rencontrée lors de la lecture du dossier patient, un médecin du service a été sollicité.

Pour chaque dossier consulté, la grille d'audit pré-remplie a été complétée.

- La date d'initiation du traitement ainsi que l'origine de la prescription, extraites du dossier patient, ont été renseignées dans la partie « Prescription dans Génois® d'un IPP ».

- Les items de la partie « Identification des facteurs de risque » ont été renseignés à partir des données trouvées dans les dossiers.

#### **4.3.4. Saisie des données**

La saisie des données s'est effectuée du 11 février au 4 mars 2014. Les données ont été saisies au fur et à mesure que les grilles d'audit ont été complétées.

La saisie des données recueillies dans les grilles d'audit a été effectuée sur le logiciel Sphinx® par un binôme comprenant l'auditeur et le responsable qualité de l'établissement afin d'assurer un double contrôle de l'exactitude des données saisies.

L'anonymisation des dossiers a été opérée par le logiciel par incrémentation numérique de chaque grille d'audit saisie. Le numéro d'anonymisation a été reporté sur chaque grille d'audit.

#### **4.3.5. Analyse des données**

Les tableaux de bord proposés par le logiciel Sphinx® ont été majoritairement exploités pour l'analyse des données. Le tableur proposé par le logiciel Sphinx® a permis d'analyser certaines données non exploitables avec les tableaux de bord.

Quelques données, non réalisables dans le logiciel Sphinx®, ont du faire l'objet d'une analyse manuelle sur un fichier tableur (p.ex. calcul de la durée de traitement par IPP). Les tableaux croisés dynamiques, les formules mathématiques ainsi que la réalisation de graphiques ont été les principales fonctions employées sur le fichier tableur.

### **4.4. Résultats**

#### **4.4.1. Descriptif de la population**

##### **4.4.1.1. Nombre de patients traités**

Le 10 février 2014, 559 patients étaient présents au sein de l'établissement. Parmi ces patients, 119 présentaient dans leur ordonnance une prescription d'IPP. La prescription d'IPP était suspendue pour 5 patients qui ont par conséquent été exclus de la population à étudier.

La population à étudier était composée de 114 patients.

##### **4.4.1.2. Répartition des patients selon les secteurs médicaux**

Les patients étaient à 39 % (45/114) hospitalisés en secteur sanitaire (CSG, SSR, USLD) et à 61 % (69/114) en secteur médico-social.

La figure 24 présente la répartition détaillée des patients selon les secteurs médicaux.



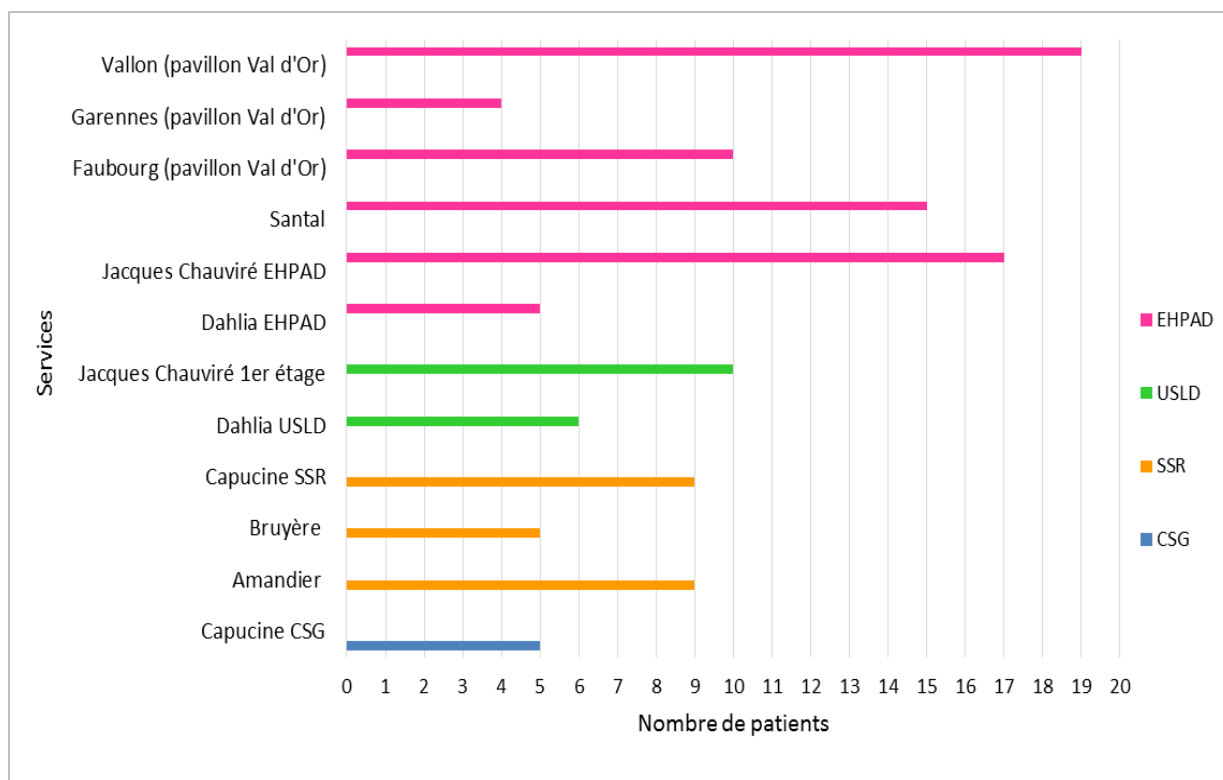


Figure 24: répartition des patients selon les services et les secteurs médicaux

#### 4.4.1.3. Taux d'imprégnation des IPP

Le taux d'imprégnation des IPP a été déterminé à l'aide de la formule suivante et est présenté dans le tableau 15 :

$$\text{Taux d'imprégnation (\%)} = \frac{\text{Nombre de dossiers présentant une prescription d'IPP active}}{\text{Nombre total de patients}}$$

Séjour	Nombre de dossiers inclus dans l'audit	Nombre total de patients le jour de l'extraction	Taux d'imprégnation (%)
CSG	6	20	30
SSR	23	122	19
USLD	69	335	20,5
EHPAD	16	82	19,5
Total	114	559	20

Tableau 15 : taux d'imprégnation des IPP

Le taux d'imprégnation global des IPP était de 20 %. Le taux d'imprégnation des IPP était proche du taux global pour chaque type de séjour excepté pour le CSG qui présentait un taux plus élevé.

#### **4.4.1.4. Caractéristiques démographiques**

La population était composée de 31 % (35/114) d'hommes et de 69 % (79/114) de femmes. Le sex ratio était égal à 0,44.

L'âge moyen de la population étudiée était de 85,7 ans ([66;104]).

#### **4.4.2. Données de la prescription des IPP**

##### **4.4.2.1. Schéma posologique**

##### Spécialité

Tous les patients étaient traités par Inexium® sauf un qui était traité par pantoprazole®.

##### Forme galénique et voie d'administration

Inexium® était prescrit en comprimé et était administré per os. Pantoprazole® poudre pour solution injectable était administré par voie intraveineuse à l'aide d'un pousse-seringue électrique.

##### Dosage

Inexium® 20 mg était prescrit chez 67 % des patients (76/114). Inexium® 40 mg était prescrit chez 33 % des patients (38/114). Pantoprazole® 40 mg était prescrit chez moins de 1 % des patients (1/114).

Nombre de prises

Le traitement était prescrit en une prise par jour pour 96 % des patients (109/114), en deux prises par jour pour 3 % des patients (4/114) et en continu pour moins de 1 % des patients (1/114).

La figure 25 présente le dosage et le nombre de prises par jour observés par patient.

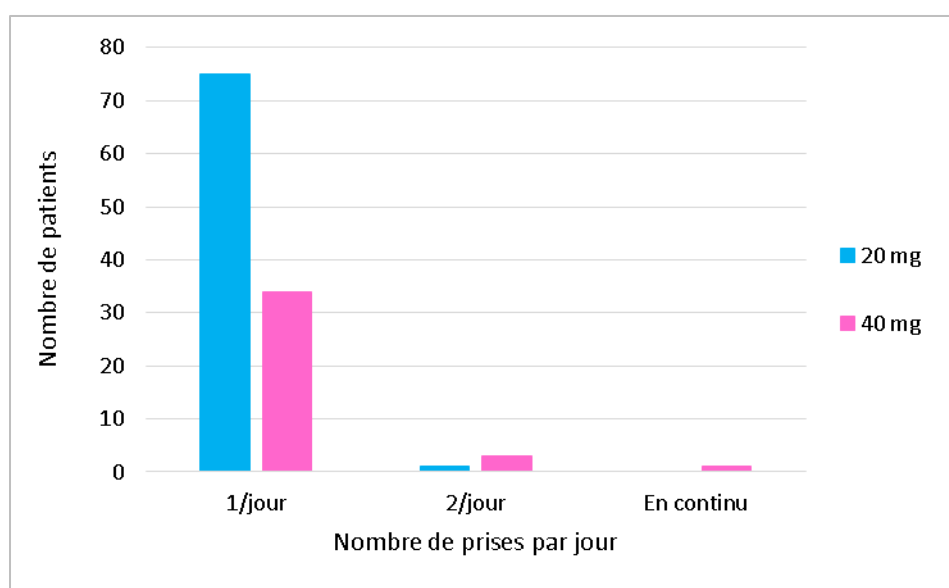


Figure 25 : dosage et nombre de prises par jour

Moment d'administration

Parmi les patients prenant leur traitement une fois par jour, 90 % le prenaient le soir (98/109), 4,5 % le midi (5/109), 4,5 % le matin (5/109) et 1 % au coucher (1/109).

Parmi les patients prenant leur traitement en deux prises par jour, 100 % le prenaient matin et soir (4/4).

Un traitement en continu sur 24h était prescrit pour 1 patient.

La figure 26 présente les moments d'administration prescrits dans la population d'étude.

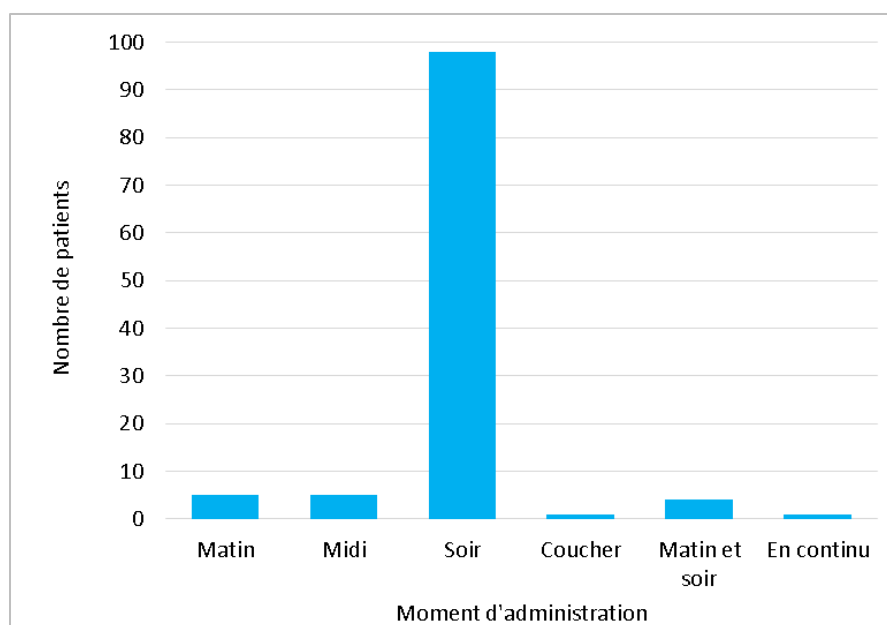


Figure 26 : moment d'administration

Le schéma posologique majoritairement prescrit était Inexium® 20 mg comprimé en une prise à administration vespérale.

#### Durée de traitement

Une date de fin de traitement était prescrite pour 9 % des patients (10/114). Parmi ces 10 patients, la date de fin de traitement était formellement prescrite dans 70 % des cas (7/10). Une date de revalidation du traitement en vue d'une réévaluation était prescrite dans 30 % des cas (3/10).

Pour 91 % des patients (104/114), aucune date de fin n'était prescrite. Parmi ces patients, la notion de traitement « au long cours » était précisée dans le libellé de l'indication dans 12,5 % des cas (13/104).

#### 4.4.2.2. Indication et origine des prescriptions

##### Origine des prescriptions

La prescription d'IPP a été initiée durant le séjour au CHG Mont d'Or pour 27 % (31/114) des patients.

Pour 72 % des patients (82/114), la prescription d'IPP a été initiée antérieurement et a été poursuivie lors du séjour du patient.

Entre le jour de l'extraction et le jour du recueil dans le dossier patient, une seule prescription, initiée avant l'admission au CHG Mont d'Or, a été interrompue.

##### Indications

Une indication était renseignée sur la prescription pour 75 % des patients (85/114).

Un libellé d'indication ne renvoyant pas à une pathologie a été relevé pour 3 patients : « gastroscopie prévue », « traitement habituel », « traitement au long cours ».

La figure 27 présente les indications renseignées sur la prescription et classées selon les indications de la grille d'audit.

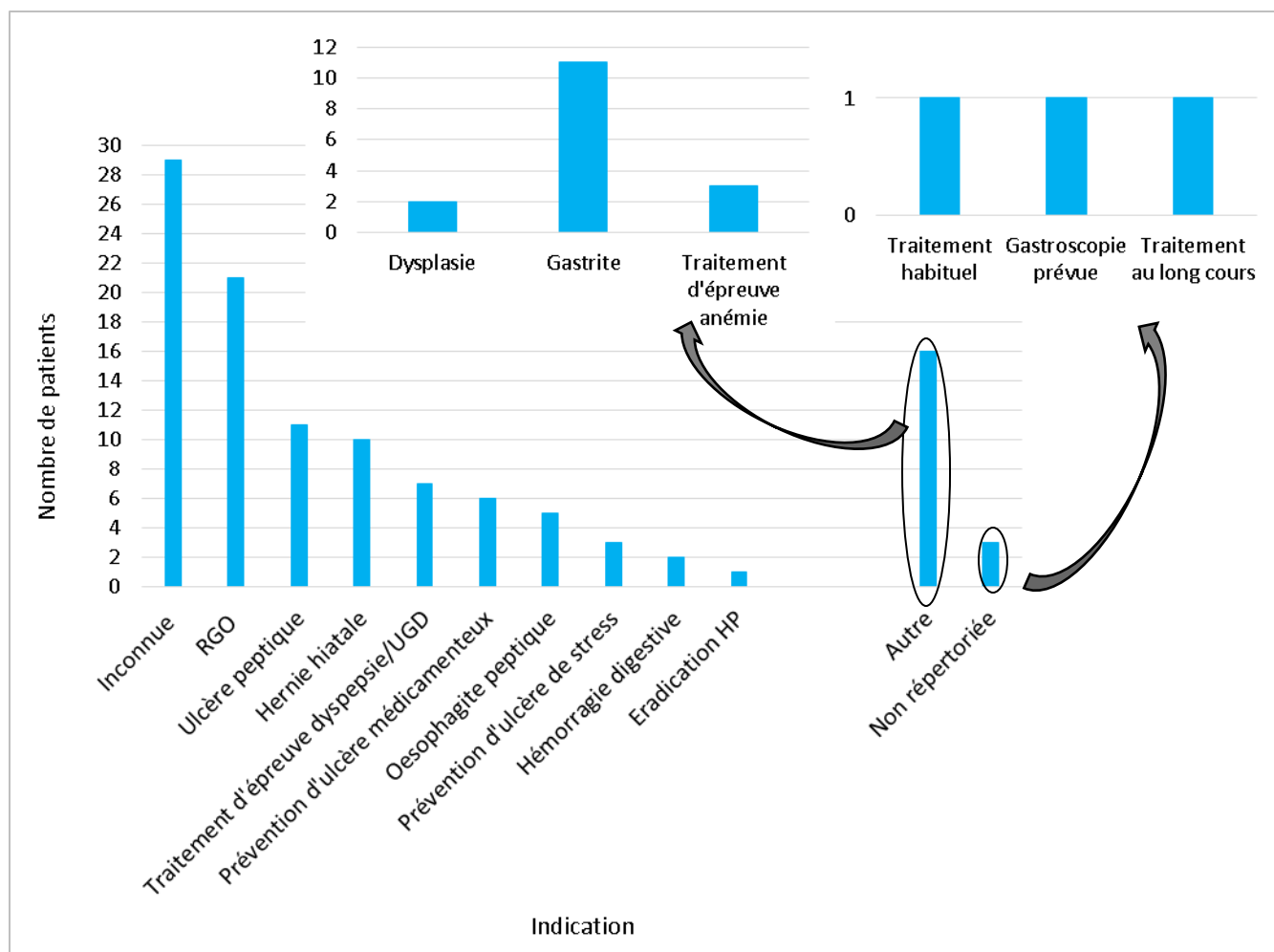


Figure 27 : indications renseignées sur la prescription

L'indication majoritairement observée était le traitement du RGO (25 % des patients, 21/85), suivi du traitement de l'ulcère (13 % des patients, 11/85).

Des indications ne figurant pas dans la liste des indications de la grille d'audit ont été relevées pour 15 % des patients. Elles correspondaient au traitement d'une gastrite dans 65 % des cas (11/17), à un traitement d'épreuve d'une anémie dans 18 % des cas (3/17), au traitement d'un endobrachyœsophage ou une dysplasie dans 12 % des cas (2/17).

#### 4.4.2.3. Traitements concomitants

Un traitement concomitant a été retrouvé chez 67 % des patients (76/114).

Un seul traitement concomitant était retrouvé dans 53 % des cas (60/114).

Pour 12 % (14/114) des patients, deux traitements concomitants ont été retrouvés soit 28 prescriptions.

La figure 28 présente le nombre et la nature des traitements concomitants prescrits dans la population d'étude.

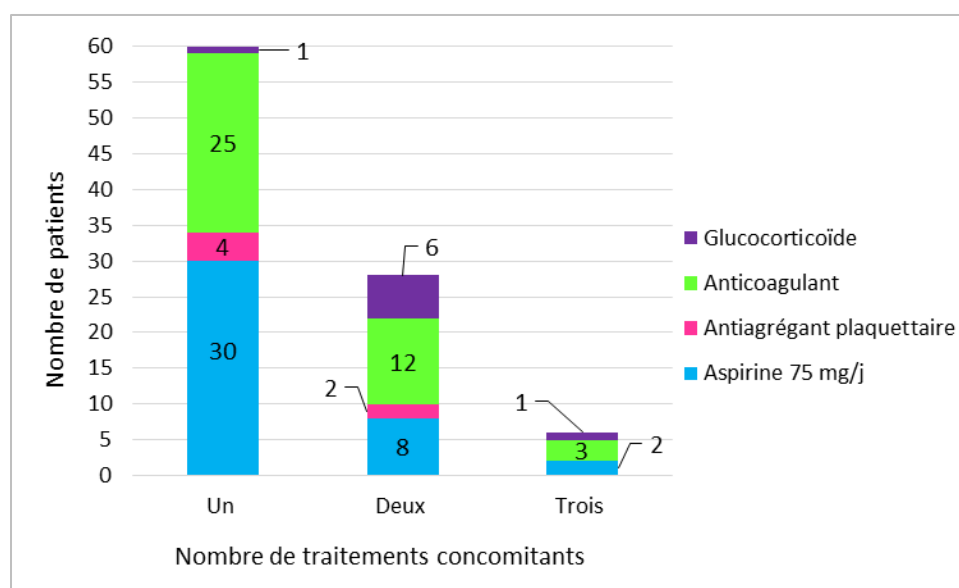


Figure 28: nombre et nature des traitements concomitants prescrits par patient

Parmi les 4 patients ayant pour seul traitement concomitant un antiagrégant plaquettaire, 100 % étaient sous acide acétylsalicylique 160 mg.

Parmi les 25 patients ayant pour seul traitement concomitant un anticoagulant, 88 % étaient sous anticoagulant per os (22/25) dont 95 % sous AVK (21/22) et 5 % sous anticoagulant oral d'action directe (AOD) (1/22). Les 12 % de patients traités par anticoagulant sous-cutané étaient à 100 % sous calciparine.

Parmi les patients ayant 2 traitements concomitants, 79 % (11/14) étaient traités par anticoagulant. L'anticoagulant prescrit était un AVK dans 45 % des cas (5/11), la calciparine

dans 45 % des cas (5/11), une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dans 10 % des cas (1/11).

Les 2 patients présentant 3 traitements concomitants étaient respectivement traités par aspirine à 75 mg/j, AVK, calciparine et aspirine à 75 mg/j, prednisone, AVK.

#### **4.4.3. Données du dossier patient**

##### **4.4.3.1. Données relatives au traitement**

###### **4.4.3.1.1. Indication**

Un contexte clinique se rapportant au traitement par IPP a été retrouvé dans 81 % des dossiers des patients (92/114).

L'indication majoritairement retrouvée était la prévention de l'ulcère médicamenteux ou de stress (16 % des patients, 15/92), suivie du traitement de l'ulcère (14 % des patients, 13/92).

Des indications ne figurant pas dans la liste des indications de la grille d'audit ont été relevées pour 37 % des patients (34/92). Il s'agissait, entre autres, du traitement d'une gastrite dans 38 % des cas (13/34), d'une hernie hiatale dans 24 % des cas (8/34), d'un endobrachyœsophage, d'une dysplasie ou d'un carcinome dans 21 % des cas (7/34).

Une indication ne renvoyait pas à une pathologie gastroduodénale : il s'agissait d'un surdosage en AVK.

La figure 29 présente les indications retrouvées dans les dossiers des patients.



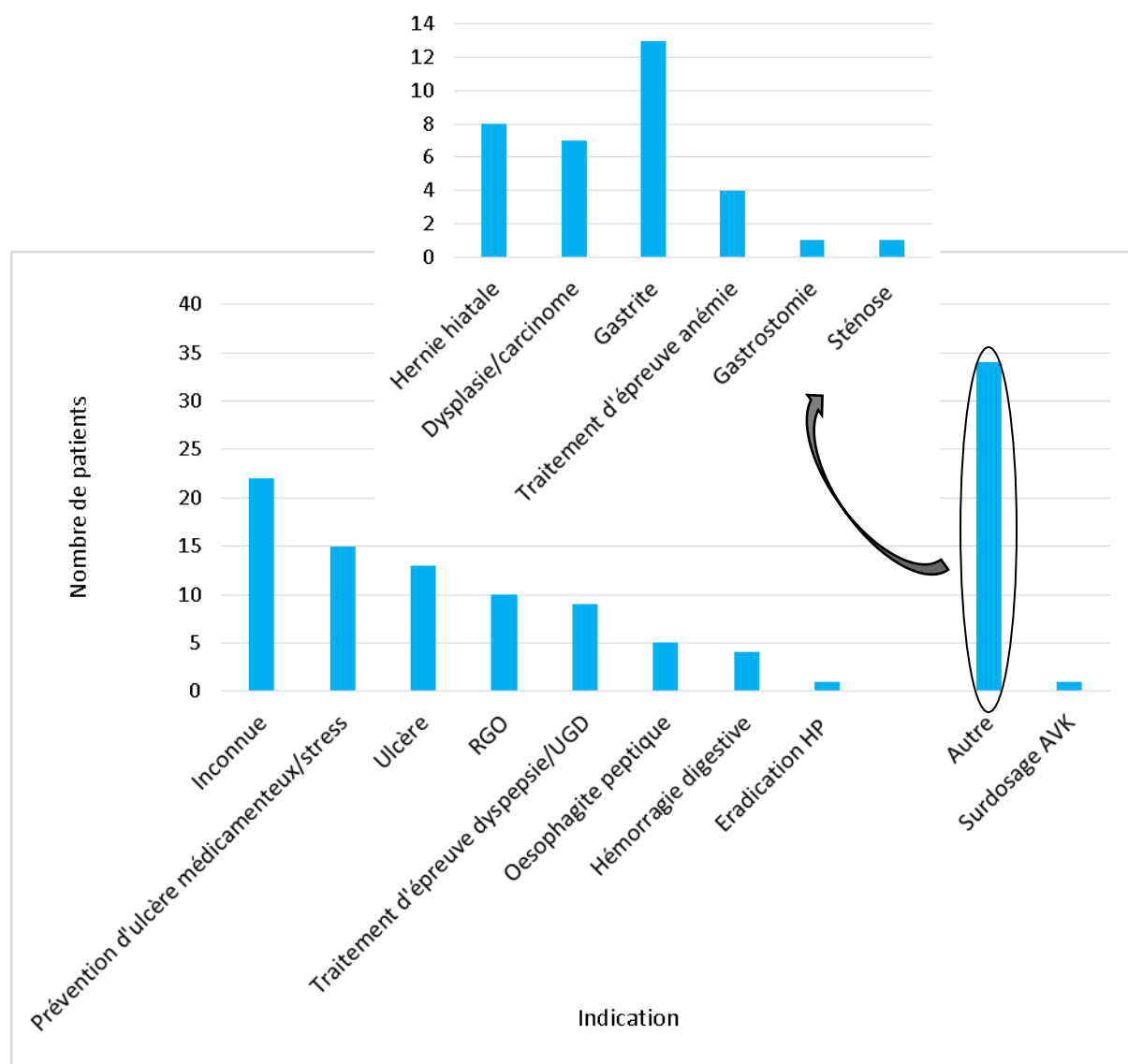


Figure 29: indications retrouvées dans les dossiers patients

#### 4.4.3.1.2. Durée de traitement

La durée de traitement par IPP a pu être déterminée pour 76 % des patients (87/114). La moyenne de durée de traitement était alors de 2 ans et 166 jours et la médiane de durée de traitement de 1 an 199 jours. Le traitement le plus court durait 4 jours, le plus long durait 12 ans et 44 jours.

La durée de traitement par IPP n'a pas pu être déterminée pour 24 % des patients (27/114) car ni la date d'initiation de traitement, ni la date de fin de traitement n'ont pu être retrouvées.

Pour 11 % des patients (13/114), le traitement par IPP était défini comme « au long cours ». Pour 10 de ces patients, la date d'initiation du traitement a été retrouvée. La moyenne de durée de traitement était alors de 2 ans 124 jours et la médiane de 2 ans 172 jours.

La figure 30 représente la répartition des patients selon la détermination ou non de la durée de traitement.

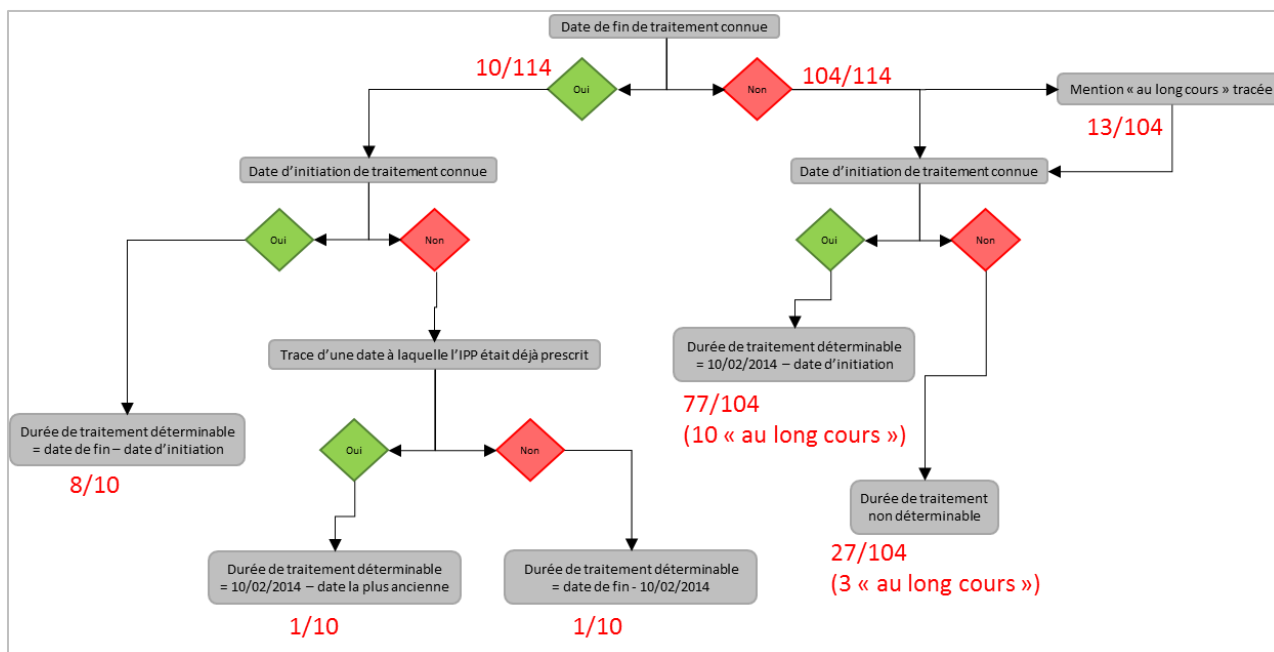


Figure 30: répartition des patients selon la détermination de la durée de traitement

#### 4.4.3.2. Données relatives au patient

##### 4.4.3.2.1. Exploration diagnostique

Une exploration endoscopique a été tracée pour la pathologie gastroduodénale en cours pour 41 % de la population étudiée (47/114). La recherche d'une infection par *H. pylori* a été tracée dans 30 % des cas (14/47). La recherche a été retrouvée positive pour 1 patient.

L'examen endoscopique a été tracé comme non réalisable pour 1 patient et n'a pas été réalisé pour 4 patients.

Une exploration biologique a été retrouvée pour 44 % des patients (50/114). Un hémogramme a été retrouvé pour tous les patients, un bilan ferrique pour 10 patients.

L'exploration de la pathologie en cours n'a pas été renseignée dans le dossier pour 30 % des patients (35/114).

#### **4.4.3.2.2. Antécédents de pathologie gastroduodénale**

Un antécédent de pathologie gastroduodénale a été renseigné pour 31 % des patients (35/114). L'ulcère peptique était l'antécédent le plus rencontré, dans 43 % des cas (15/35).

L'ancienneté de l'antécédent a été retrouvée dans 77 % des cas (27/35). L'antécédent de pathologie gastroduodénale était survenu en moyenne 8 ans avant la pathologie actuelle. L'antécédent le plus ancien était survenu 54 ans avant la pathologie actuelle, le plus récent approximativement 1 an et demi avant.

#### **4.4.4. La concordance entre l'indication renseignée sur la prescription et celle retrouvée dans le dossier patient**

Une concordance entre l'indication renseignée sur la prescription et celle retrouvée dans le dossier a été observée pour 65 % des patients (73/114). Parmi ces patients, la concordance se traduisait par l'absence d'indication sur la prescription et dans le dossier dans 15 % des cas (11/73). La concordance de l'indication, lorsqu'elle était retrouvée, était alors de 54 % (62/114).

L'indication n'était pas concordante entre la prescription et le dossier patient pour 35 % des patients (41/114). L'indication n'était pas renseignée sur la prescription mais a été

retrouvée dans le dossier dans 44 % des cas (18/41). L'indication était renseignée sur la prescription mais non retrouvée dans le dossier patient dans 27 % des cas (11/41). L'indication renseignée sur la prescription différait de celle retrouvée dans le dossier dans 29 % des cas (12/41).

La figure 31 présente la répartition des patients selon la concordance

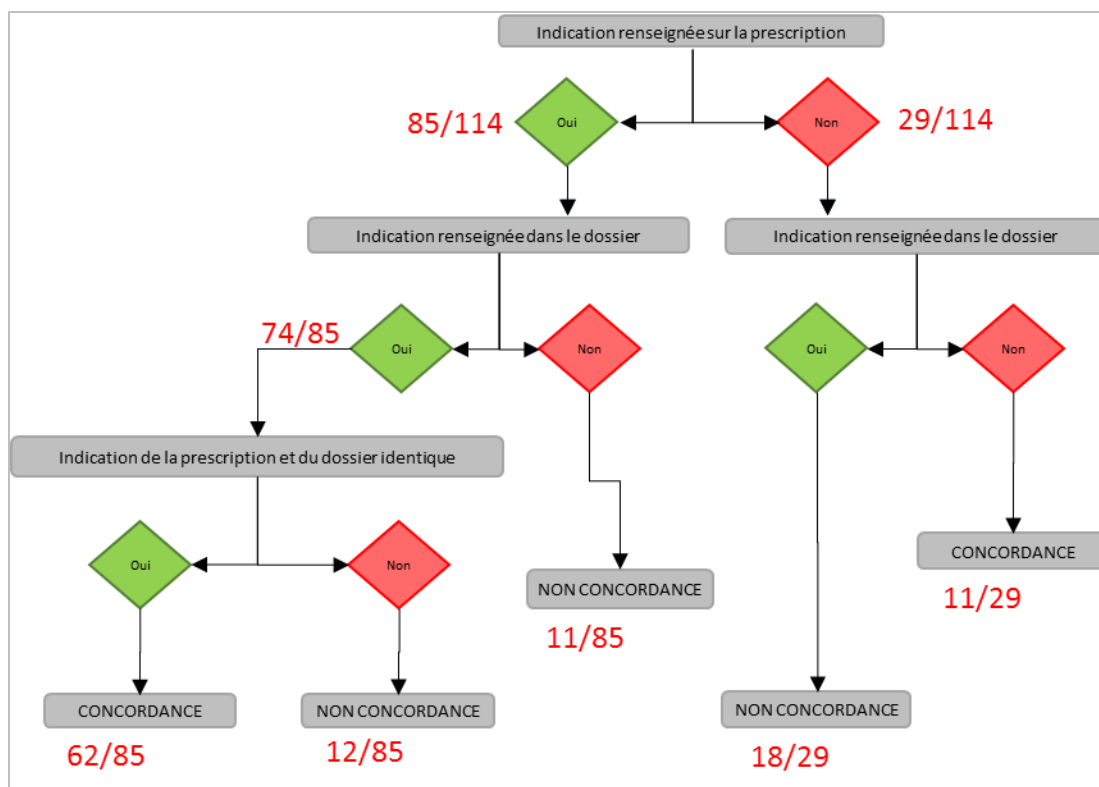


Figure 31: répartition des patients selon la concordance des indications

#### 4.5. Communication des résultats aux prescripteurs.

Une fois l'analyse effectuée, les résultats ont été communiqués aux prescripteurs de l'établissement sous forme d'un dossier présentant les résultats globaux de l'établissement et les résultats personnalisés pour chaque prescripteur. Ce dossier est décomposé en trois volets présentés dans l'annexe 4.

Le premier volet rapporte les résultats généraux de l'audit, tous services et tous types de séjour confondus.

Le deuxième volet présente les résultats généraux par type de séjour.

Le troisième volet constitue le support de communication des résultats du/des services pour le(s)quel(s) le prescripteur est concerné. Ce troisième volet présente les résultats du/des service(s) sous le même format que les volets précédents et inclut de plus un format de communication personnalisé à l'attention de chaque prescripteur.

Le travail de recueil de données cliniques dans les dossiers patients effectué lors de cet audit a représenté une charge de travail importante. Par conséquent, il a été considéré profitable de communiquer les informations détaillées recueillies aux prescripteurs. Pour ce faire, l'anonymisation des données a été levée et un tableau récapitulant les données recueillies a été établi pour chaque patient inclus dans l'audit. Les tableaux ainsi élaborés ont été communiqués à chaque prescripteur concerné.

Le dossier ainsi que les résultats globaux de l'audit ont été présentés en COMEDIMS et en commission médicale d'établissement (CME). Chaque prescripteur de l'établissement s'est vu remettre en mains propres le dossier de résultats contenant les résultats personnalisés de son service.

## **5. Deuxième audit restreint**

### **5.1. Choix de la population**

L'audit a été restreint aux services dont les prescripteurs étaient impliqués dans les travaux d'élaboration du référentiel de bon usage. Par conséquent, seuls les patients des services de SSR ont été inclus dans l'audit. Les patients des autres services ont été exclus de l'audit.

Tous les patients des services de SSR entrés au CHG Mont d'Or jusqu'à la veille du jour d'extraction des données et dont l'ordonnance comportait une prescription active d'un IPP ont été inclus dans l'audit. Les patients dont l'ordonnance comportait une prescription suspendue d'un IPP ont été exclus de la population à étudier.

### **5.2. Choix de la période d'évaluation**

La période d'évaluation a porté sur un jour donné : le 6 octobre 2014.

### **5.3. Réalisation de l'audit**

#### **5.3.1. Extraction des prescriptions des patients concernés**

L'extraction des prescriptions a été effectuée selon la même méthodologie que l'audit de février 2014. Le jour d'extraction a été défini au 6 octobre 2014.

#### **5.3.2. Recueil des données de la prescription**

Le recueil des données de la prescription a été réalisé avec la même méthodologie que l'audit de février 2014.

### **5.3.3. Recueil des données du dossier patient**

Le recueil des données cliniques dans le dossier patient s'est déroulé du 6 au 9 octobre 2014 selon la même méthodologie et avec les mêmes outils que pour l'audit de février 2014.

### **5.3.4. Saisie des données**

La même méthodologie que celle de l'audit de février 2014 a été suivie pour la saisie des données dans le logiciel Sphinx®. La saisie a cependant été effectuée par un opérateur unique.

### **5.3.5. Analyse des données**

Les données ont été analysées avec la méthodologie de l'audit de février 2014.

## **5.4. Résultats**

### **5.4.1 Descriptif de la population**

#### **5.4.1.1. Nombre de patients traités**

Le 6 octobre 2014, 133 patients étaient hospitalisés en service de SSR. La requête du logiciel de prescription a permis d'extraire 38 patients traités par IPP. La prescription d'IPP était suspendue pour 6 patients qui ont par conséquent été exclus de la population à étudier.

La population d'étude était de 32 patients.

#### **5.4.1.2. Répartition des patients selon les secteurs médicaux**

Tous les patients inclus dans l'étude étaient hospitalisés en SSR.

La figure 32 présente la répartition des patients par service.

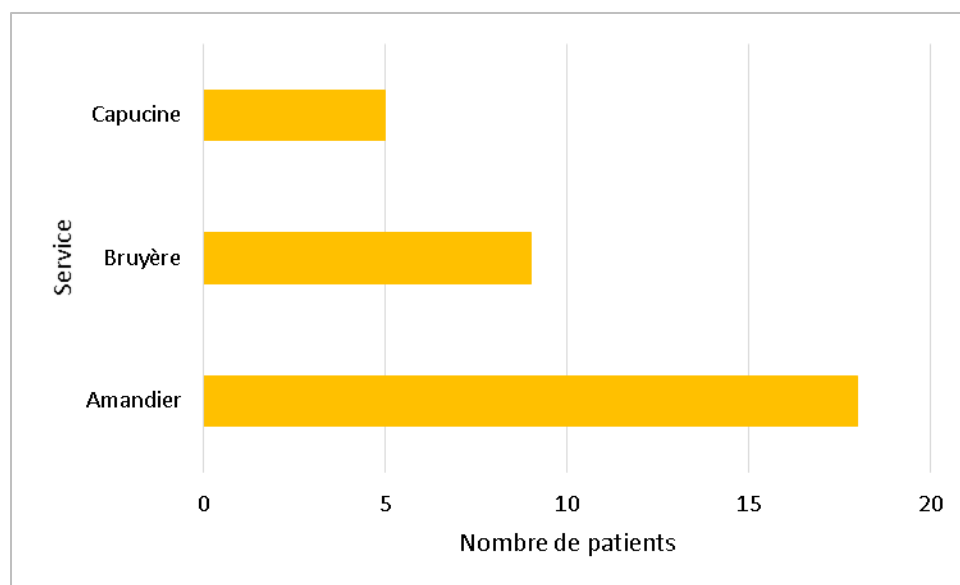


Figure 32: répartition des patients par service

#### 5.4.1.3. Taux d'imprégnation des IPP

Le taux d'imprégnation des IPP était 24 % (32/133).

#### 5.4.1.4. Caractéristiques démographiques

La population étudiée comptait 11 hommes et 21 femmes soit un sex ratio de 0,52.

L'âge moyen était de 83 ans [69 ans ; 94 ans].

#### 5.4.2. Données de la prescription

##### 5.4.2.1. Schéma posologique

##### Spécialité

Tous les patients étaient traités par Inexium®.

##### Forme galénique et voie d'administration

Inexium® était prescrit en comprimé et était administré per os chez tous les patients.



### Dosage

Inexium® 20 mg était prescrit chez 56 % des patients (18/32). Inexium® 40 mg était prescrit chez 44 % des patients (14/32).

### Nombre de prises

Le traitement était prescrit en une prise par jour pour 97 % des patients (31/32) et en deux prises par jour pour 3 % des patients (1/32).

La figure 33 présente les dosages et nombre de prises par jour observés

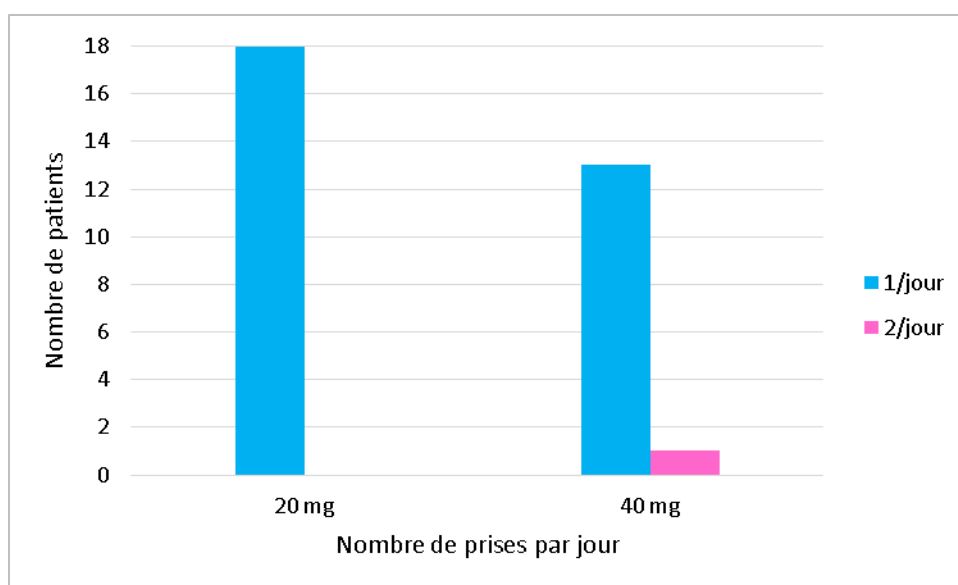


Figure 33: dosage et nombre de prises par jour

### Moment d'administration

Parmi les patients prenant leur traitement une fois par jour, 90 % le prenaient le soir (28/31), 6,5 % le matin (2/31), et 3,5 % à midi (1/31). Le patient prenant son traitement en deux prises par jour le prenait matin et soir.

La figure 34 présente les moments d'administration prescrits dans la population d'étude.

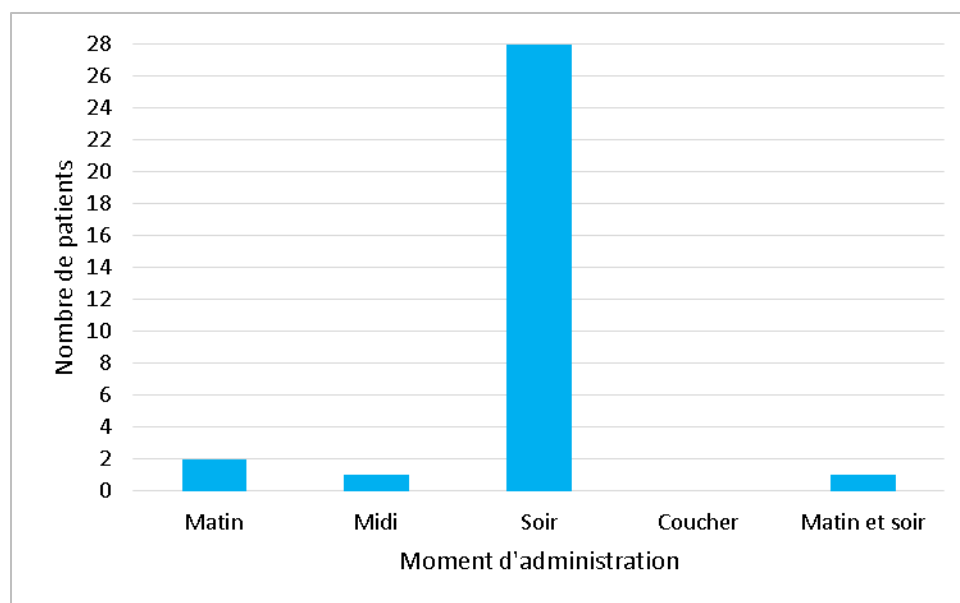


Figure 34: moment d'administration

Le schéma posologique majoritairement prescrit était Inexium® 20 mg par jour en une prise vespérale.

#### Durée de traitement

Une date de fin de traitement était formellement prescrite pour 25 % des patients (8/32). Pour 75 % des patients (24/32), aucune date de fin n'était prescrite. La notion de traitement « au long cours » était précisée dans le libellé de l'indication dans 6 % des cas (2/32).

#### 5.4.2.2. Indication et origine des prescriptions

##### Origine des prescriptions

Dans 81 % des cas (26/32), la prescription a été initiée précédemment au séjour au CHG Mont d'Or et poursuivie. La prescription a été initiée au CHG Mont d'Or dans 19 % des cas (6/32).

Une prescription a été suspendue entre le jour de l'extraction et le jour du recueil dans le dossier patient.

##### Indications des prescriptions

Une indication était renseignée sur la prescription pour 100 % des patients. Pour 3 patients, le libellé de l'indication renvoyait à une indication non encore connue au moment de l'audit : « à réévaluer (attente du courrier d'hospitalisation) », « non connue » et « recherche en cours ».

La figure 35 présente les indications renseignées sur les prescriptions.

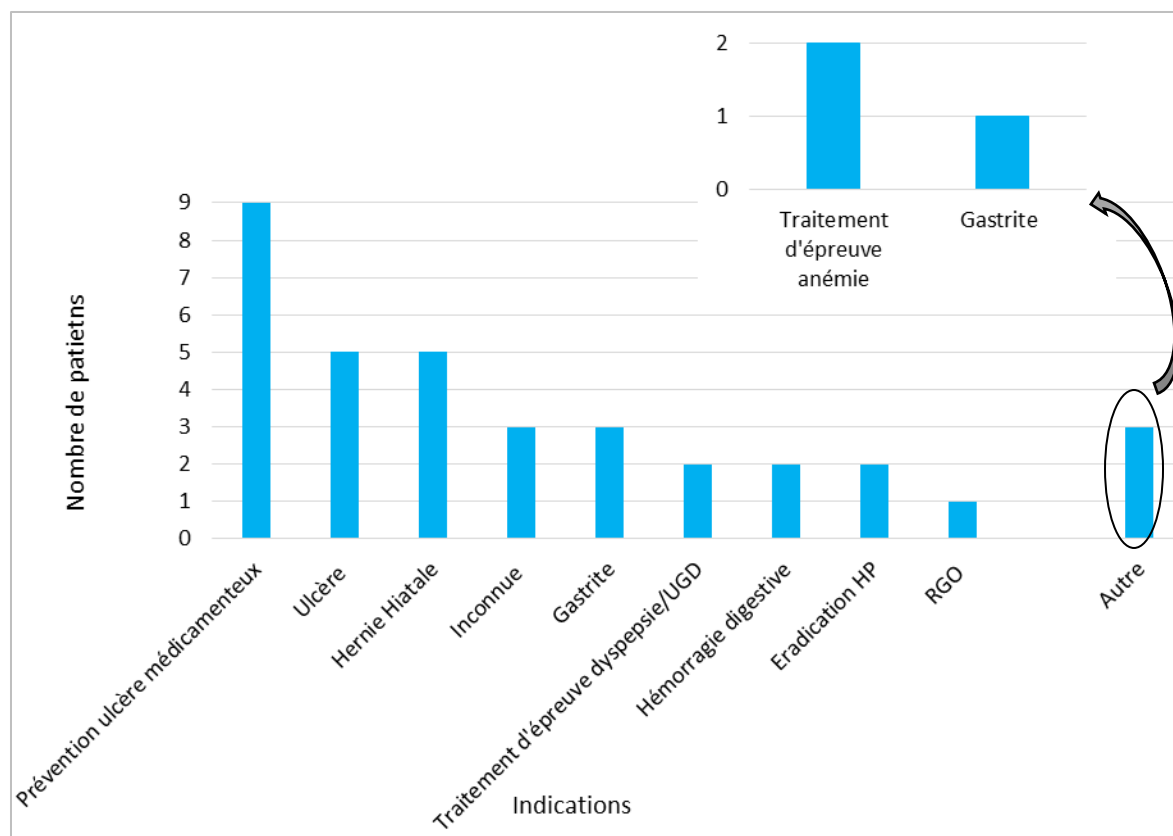


Figure 35: indications renseignées sur les prescriptions d'IPP

Le traitement de l'ulcère, la prévention de l'ulcère médicamenteux et le traitement de la hernie hiatale représentaient respectivement 47 % des indications retrouvées (15/32).

#### 5.4.2.3. Traitements concomitants

Un traitement concomitant a été retrouvé chez 69 % des patients (22/32).

Un seul traitement concomitant était retrouvé dans 64 % des cas (14/22). Deux traitements concomitants ont été retrouvés chez 32 % des patients (7/22).

La figure 36 présente le nombre et la nature des traitements concomitants prescrits dans la population d'étude.

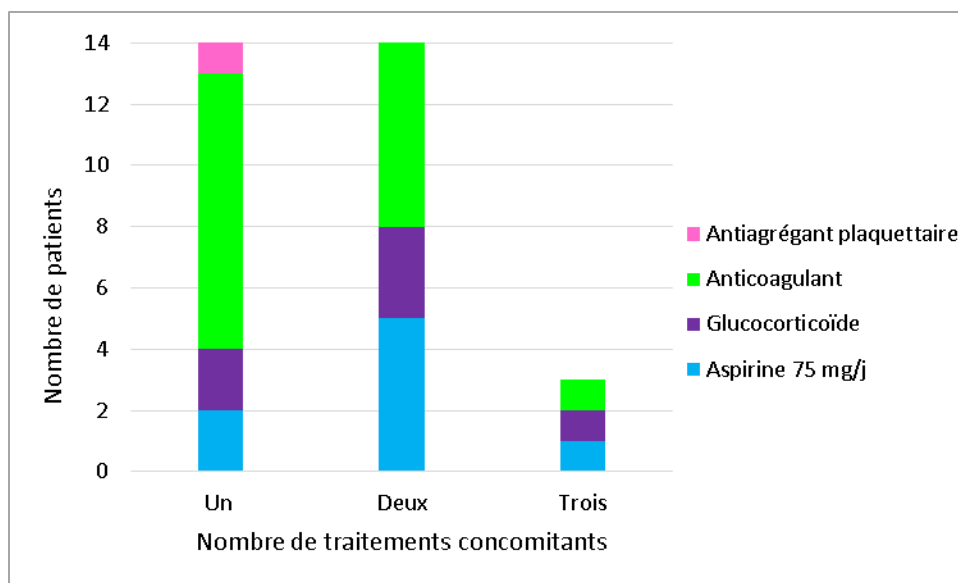


Figure 36: nombre et nature des traitements concomitants prescrits par patient

Parmi les 9 patients ayant pour seul traitement concomitant un anticoagulant, 44 % étaient sous anticoagulant per os (4/9) dont 25 % sous AVK (1/4) et 75 % sous AOD (3/4). Les 5 patients traités par anticoagulant injectable étaient à 60 % sous HBPM (3/5) et à 40 % sous calciparine (2/5).

Parmi les patients ayant 2 traitements concomitants, les anticoagulants représentaient 43 % des traitements (6/14) : il s'agissait d'un AVK ou d'une HBPM dans 50 % des cas respectivement.

Pour un patient, 3 traitements concomitants étaient prescrits : l'aspirine à 75 mg/j, une HBPM et un glucocorticoïde.

### 5.4.3. Données du dossier patient

#### 5.4.3.1. Données relatives au traitement

##### 5.4.3.1.1. Indication

Une indication se rapportant à la prescription d'IPP a été retrouvée dans 91 % des dossiers (29/32).

Pour 3 dossiers, l'indication n'a pas été retrouvée.

La figure 37 présente les indications retrouvées dans les dossiers des patients.

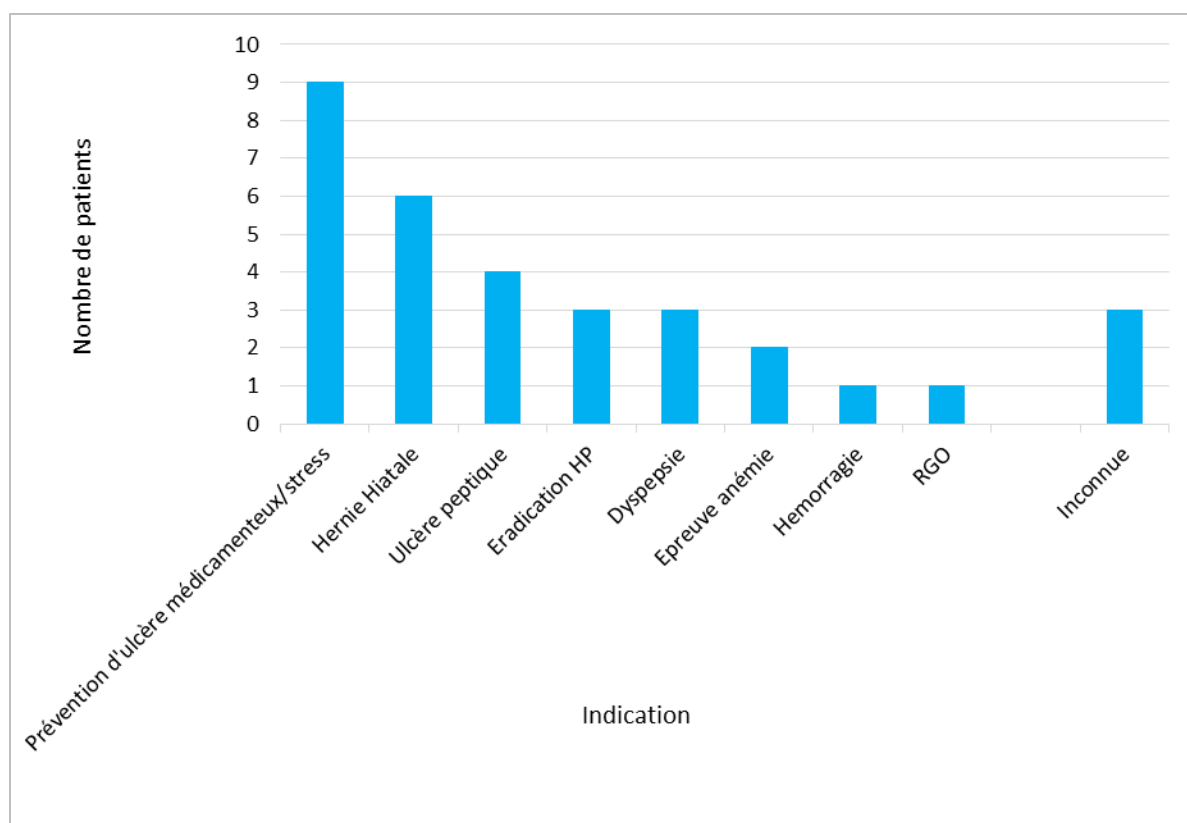


Figure 37: indications retrouvées dans les dossiers patients

L'indication la plus retrouvée était la prévention de l'ulcère médicamenteux ou de stress, dans 31 % des cas, suivie du traitement de la hernie hiatale (19 % des cas) et du traitement de l'ulcère (13 % des cas).

#### 5.4.3.1.2. Durée de traitement

La durée de traitement par IPP a pu être déterminée pour 97 % des patients (31/32). La moyenne de durée de traitement était alors de 245 jours et la médiane de durée de traitement de 38 jours. Le traitement le plus court durait 4 jours, le plus long durait 7 ans et 280 jours.

La durée de traitement par IPP n'a pas pu être déterminée pour 1 patient.

Pour 6 % des patients (2/32), le traitement par IPP était défini comme « au long cours ». Pour ces patients, la date d'initiation du traitement a été retrouvée. La moyenne de durée de traitement était alors de 14 jours.

La figure 38 représente la répartition des patients selon la détermination ou non de la durée de traitement.

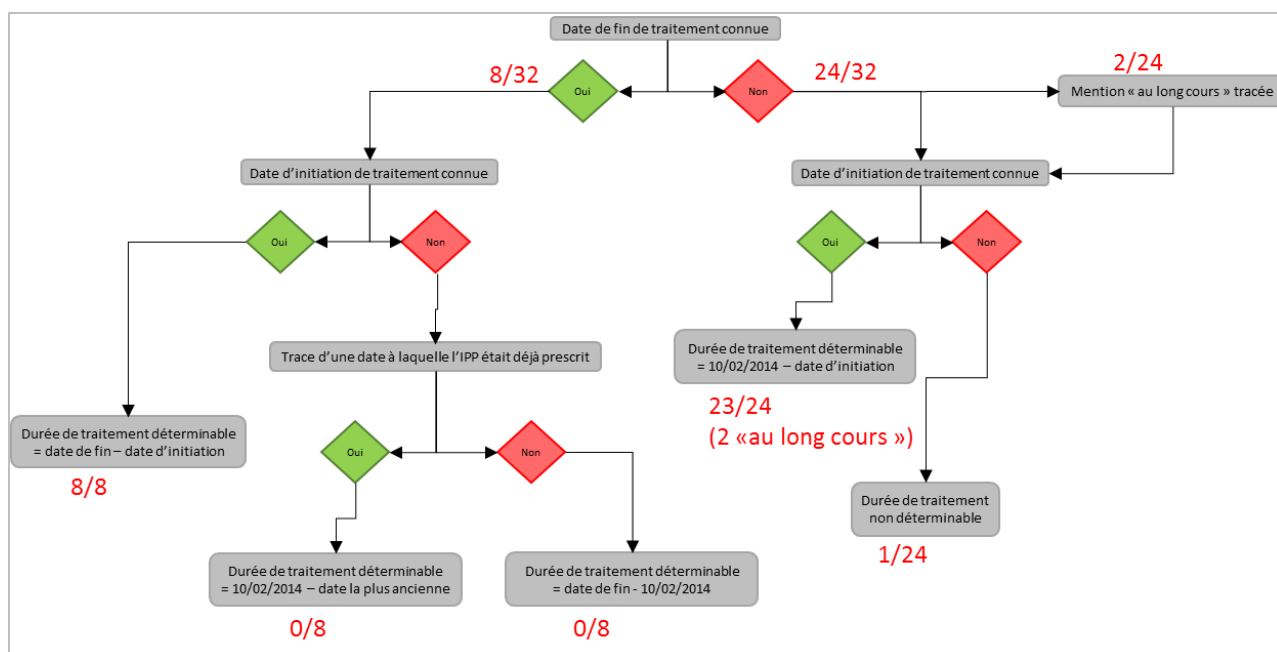


Figure 38: répartition des patients selon la détermination de la durée de traitement

### **5.4.3.2. Données relatives au patient**

#### **5.4.3.2.1. Exploration diagnostique**

Une exploration endoscopique a été tracée pour la pathologie gastroduodénale en cours pour 47 % de la population étudiée (15/32). La recherche d'une infection par *H. pylori* a été tracée dans 27 % des cas (4/15). L'examen endoscopique a été tracé comme non réalisable pour 2 patients et n'a pas été réalisé pour 4 patients.

Une exploration biologique a été retrouvée pour 9 % des patients (3/32). Un hémogramme a été retrouvé pour tous les patients, un bilan ferrique pour 2 patients.

L'exploration de la pathologie en cours n'a pas été retrouvée dans le dossier pour 25 % des patients (8/32).

#### **5.4.3.2.2. Antécédents de pathologie gastroduodénale**

Un antécédent de pathologie gastroduodénale a été renseigné pour 22 % des patients (7/32). L'ancienneté de l'antécédent a été retrouvée dans 43 % des cas (3/7). La hernie hiatale était l'antécédent le plus rencontré, dans 71 % des cas (5/7).

L'antécédent de pathologie gastroduodénale était survenu en moyenne 1 an et 289 jours avant la pathologie actuelle. L'antécédent le plus ancien était survenu 3 ans avant la pathologie actuelle, le plus récent approximativement 1 an et 1 mois avant.

### **5.4.4. La concordance entre l'indication renseignée sur la prescription et celle retrouvée dans le dossier patient**

Une concordance entre l'indication renseignée sur la prescription et celle retrouvée dans le dossier a été observée pour 100 % des patients. Parmi ces patients, la concordance se



traduisait par l'absence d'indication sur la prescription et dans le dossier dans 9 % des cas (3/32).

La figure 39 présente la répartition des patients selon la concordance.

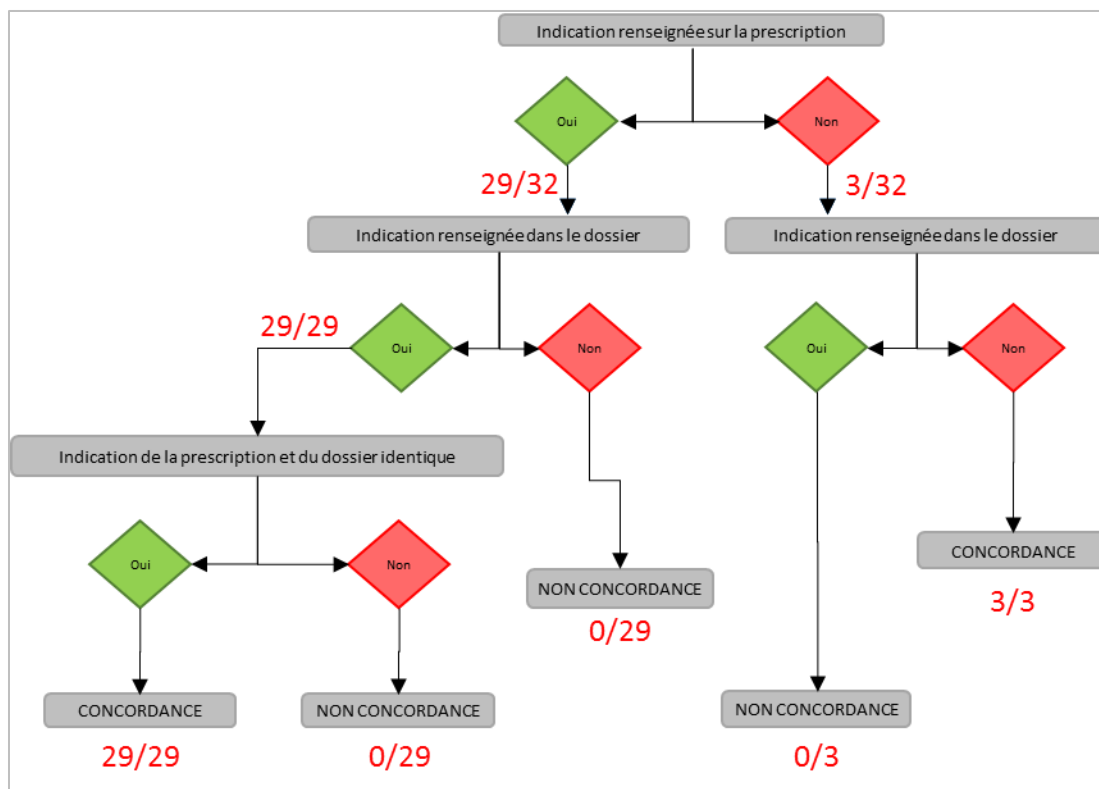


Figure 39: répartition des patients selon la concordance des indications

La concordance de l'indication, lorsqu'elle était retrouvée, était ramenée à 91 %.

#### 5.4.5. Communication des résultats aux prescripteurs

Les résultats du deuxième audit seront communiqués dans le cadre de la diffusion du référentiel de bon usage.

## 6. Analyse et commentaires des résultats

### 6.1. Premier audit (audit tous services)

#### 6.1.1. Descriptif de la population

##### Répartition des patients selon les secteurs médicaux

Plus de la moitié des patients traités par IPP étaient hospitalisés en secteur médico-social. Cependant, le taux d'imprégnation des IPP dans ce secteur est comparable aux taux observés pour les services du secteur sanitaire. Ce résultat est donc à rapprocher de la répartition des lits en fonction des séjours dans l'établissement : le CHG Mont d'Or est doté de 623 lits au total dont 351 lits d'EHPAD soit la moitié de l'effectif.

##### Taux d'imprégnation des IPP

Le taux global de prescription des IPP au CHG Mont d'Or était 20 % soit un taux sensiblement moins important que ceux retrouvés dans la littérature pour la population générale: Deux études distinctes menées au sein d'un service de médecine interne ont observé des taux de prescription des IPP respectivement de 30,7 % (115) et 36 % (119). Les médecins exerçant au CHG Mont d'Or étant pour la plupart gériatres, et de ce fait mieux sensibilisés à la juste prescription chez le sujet âgé, le taux d'imprégnation des IPP retrouvé dans l'audit s'explique aisément. En effet, Seite et al. a retrouvé un taux de prescription des IPP de 35,5 % dans une population de 250 patients âgés mais a constaté que le taux de prescription était moins important pour les médecins gériatres que pour les généralistes (9 % vs. 50 %) (120).

Le taux d'imprégnation plus élevé observé pour le CSG (30 %) peut s'expliquer en partie par le caractère aigu des pathologies présentées par les patients accueillis et très souvent accompagnées d'une prescription d'IPP afin de limiter les risques gastriques.

### 6.1.2. Données de la prescription d'IPP

#### Schéma posologique

Le schéma posologique majoritairement prescrit était Inexium® 20 mg comprimé en une prise à administration vespérale. L'expérience quotidienne hospitalière en service non gériatrique observe plus volontiers des prescriptions d'IPP à 40 mg/j en prévention des complications gastroduodénales liées à l'hospitalisation. Le schéma posologique de 20 mg/j majoritairement retrouvé dans cette étude reflète une pratique de prescription adaptée à la population gériatrique.

Concernant la posologie, elle correspond à la plus petite posologie proposée dans le résumé des caractéristiques du produit. Il s'agit en outre de la posologie couvrant la majorité des indications de l'AMM.

Concernant la forme galénique, Inexium®, référencé au livret thérapeutique de l'établissement, est un comprimé dispersible dans l'eau, ce qui permet son utilisation chez les patients présentant des troubles de la déglutition. Ceci explique le recours peu fréquent à la forme injectable dans la population d'étude.

Concernant le moment de prise, les recommandations émises à l'époque par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) (20) préconisent une administration des IPP avant le petit déjeuner afin de concorder avec le pic d'activité de la pompe à protons. Chez les patients présentant une symptomatologie à prédominance nocturne, une administration avant le repas du soir reste conseillée (20). Dans la population

d'étude, 90 % des patients prenaient leur traitement le soir, ce qui laisse supposer une méconnaissance de cette recommandation d'administration des IPP par les prescripteurs.

Concernant la durée de traitement, moins d'un patient sur 10 présentait une prescription comportant une date de fin de traitement alors que les indications de l'AMM sont majoritairement accompagnées d'un schéma posologique précis incluant une durée de traitement. La date était soit d'emblée prescrite, soit indirectement définie par le renseignement d'une date de revalidation du traitement. Cette fonctionnalité proposée par le logiciel se traduit par l'arrêt automatique de la prescription si elle n'a pas été reconduite à la date prévue. L'utilisation de cette option par le prescripteur, observée pour 3 des 10 prescriptions comportant une date de fin de traitement, illustre la réflexion menée concernant la pertinence de l'IPP et est donc intéressante à souligner.

Parmi les patients traités « au long cours », la prescription renseignait dans la plupart des cas une indication pouvant justifier un traitement au long cours.

Parmi les patients sans durée de traitement, l'indication n'a pas été renseignée dans 22 % des cas (20/104), et ce malgré les avis pharmaceutiques formulés demandant de renseigner l'indication sur la prescription. Parmi ces 20 patients, la moitié était sous IPP depuis plus d'un an. Ces prescriptions regroupant trois facteurs de non prescription d'un IPP doivent donc être arrêtées.

#### Origine des prescriptions

Sur les 82 patients dont l'IPP a été initié avant l'entrée au CHG Mont d'Or, 30 % n'avaient pas d'indication renseignée sur la prescription, ce qui traduit la difficulté rencontrée par les prescripteurs pour obtenir les informations relatives à ces traitements n'ayant pas été initiés au sein de l'établissement (notamment difficulté d'obtention des comptes rendus

d'hospitalisation ou à joindre le médecin traitant). Il est à noter que cette difficulté d'obtention d'informations relatives au traitement par IPP perdure dans le temps. En effet, les patients n'ayant pas d'indication retrouvée étaient exclusivement des patients d'EHPAD présents dans l'établissement depuis plus d'un an pour la majorité, et pour lesquels un avis pharmaceutique a été formulé pour que l'indication soit renseignée sur la prescription. L'absence de réponse à ces avis traduit la difficulté d'autant plus importante pour retrouver les indications de ces prescriptions non initiées au CHG Mont d'Or dans les dossiers de ces patients aux durées de séjour très longues.

Une prescription a été suspendue entre le jour d'extraction et le jour de recueil des données dans le dossier patient suite à une réévaluation du traitement ayant constaté une bulbite asymptomatique.

#### Indications des prescriptions

L'indication n'a pas été renseignée sur le logiciel de prescription pour 1 patient sur 4. Il s'agissait exclusivement de patients d'USLD et d'EHPAD, ce qui est à rapprocher de la décision de rendre obligatoire le renseignement de l'indication sur le logiciel de prescription. En effet, cette mesure, mise en place à partir de 2012, ne s'applique qu'aux prescriptions initiées après la date de paramétrage du logiciel. De ce fait et considérant les durées moyennes de séjour, les indications des dossiers de CSG et de SSR sont obligatoirement renseignées. Les dossiers d'USLD et d'EHPAD pour lesquels l'indication n'est pas renseignée correspondent aux dossiers dont la prescription d'IPP a été initiée avant 2012.

### Traitements concomitants

Parmi les patients présentant des traitements concomitants, un seul traitement a été retrouvé dans la plupart des cas. L'aspirine à 75 mg/j était retrouvée une fois sur deux soit 10 patients n'ayant que ce médicament en traitement concomitant. Pour la majorité de ces patients, l'indication n'était pas renseignée sur la prescription. D'autre part, un des patients avait comme indication la prévention d'un ulcère médicamenteux. Pour ces 10 patients, les données de la prescription évoquent une prescription d'IPP non pertinente. L'analyse du dossier patient est alors intéressante pour identifier les éléments permettant de justifier ces prescriptions.

Les protecteurs gastriques peuvent également être utilisés pour soulager les symptômes gastriques. De par leur mode d'action, ils limitent l'absorption des autres principes actifs administrés conjointement. Ils doivent donc être pris à distance des autres médicaments. Dans la population étudiée, la prescription d'un protecteur gastrique et d'un IPP a été observée pour quelques patients. Le protecteur gastrique était administré au même moment que l'IPP dans 75 % des cas.

#### **6.1.3. Données du dossier patient**

##### Indication

Une indication a été retrouvée dans 81 % des dossiers patients (92 patients). La répartition des indications selon l'AMM est présentée dans le tableau 16.

On entend par « indication reconnue » toute indication mentionnée dans une des ressources bibliographiques ayant permis d'élaborer le référentiel de bon usage (consensus d'experts, recommandations de sociétés savantes, données de publications).

	Indication reconnue	Indication non reconnue
Indication AMM	31/92 (35 %)	
Indication hors AMM	58/92 (62 %) <sup>(a)</sup>	3/92 (3 %) <sup>(b)</sup>

Tableau 16 : répartition des indications retrouvées selon l'AMM

*(a) Un IPP a été instauré en prévention d'un ulcère de stress chez 6 patients. Tous ont fait l'objet d'un stress physique qui était en cours ou résolu dans le mois précédent le recueil de données.*

*(b) Pour 1 patient, l'IPP a été initié en raison de l'observation de mélénas qui se sont avérés être révélateurs d'un surdosage en AVK. Le traitement par IPP a été maintenu après diagnostic sans argumentation tracée dans le dossier.*

Une étude française réalisée sur 224 patients d'âge moyen 72 ans dans un service de médecine interne a identifié 150 prescriptions d'IPP dont l'indication n'était pas conforme à l'AMM soit un taux de 67 % (115). D'autre part, une étude menée dans un service de SLD a identifié 79 % de prescriptions non conformes à l'AMM (121). Ces taux sont proches de celui observé lors de l'audit.

L'indication de la prescription d'IPP n'a pas été retrouvée pour 22 patients qui étaient presque tous hospitalisés en EHPAD. En effet, les patients d'USLD et d'EHPAD présentent la plupart du temps des antécédents médicaux lourds et des durées de séjour longues. Les dossiers de ces patients sont de ce fait souvent très chargés et la recherche d'un historique médical ou médicamenteux peut s'avérer fastidieuse et chronophage. A titre d'exemple, lors de la réalisation des tests de la grille d'audit, la recherche des informations nécessaires au remplissage de la grille a nécessité 25 minutes pour le patient d'USLD et 33 minutes pour le patient d'EHPAD.

La prescription d'IPP sans indication de ces 22 patients ne comportait pas non plus de date de fin de traitement. La durée de traitement n'a pas pu être déterminée dans 45 % des cas car la date d'initiation du traitement n'a pas été retrouvée et aucune mention de la prescription d'IPP n'a été retrouvée à une date antérieure au début du séjour au CHG Mont d'Or. Par ailleurs, aucun facteur de risque pouvant justifier un traitement par IPP n'a été retrouvé pour 10 de ces patients. Les patients traités par IPP sans indication ni durée de traitement étaient, en moyenne, sous IPP depuis 3 ans et demi environ. La prescription d'IPP n'était pas pertinente pour 10 patients ne présentant ni indication, ni durée de traitement, ni facteur de risque susceptible de justifier le traitement par IPP.

Lors de l'analyse des données de la prescription, 10 patients semblaient présenter une prescription d'IPP non pertinente car ils n'avaient que l'aspirine à 75 mg/j en traitement concomitant et ne présentaient aucune indication. L'analyse des données du dossier patient a permis de déterminer que 6 de ces patients n'avaient aucune indication tracée dans leur dossier et ne présentaient aucun facteur de risque. La prescription d'IPP chez ces 6 patients n'est donc pas pertinente.

#### Exploration diagnostique

Une exploration endoscopique gastrique a été retrouvée pour moins de la moitié de la population étudiée. En outre, l'examen endoscopique n'était pas réalisable pour 1 patient, a été refusé par 1 patient, a été reporté à une date ultérieure au recueil de données pour 1 patient, a été programmé mais non conduit pour 2 patients. Ces résultats suggèrent une probable difficulté de réalisation de cet examen invasif chez le sujet âgé qui oriente sur des examens alternatifs tels que la numération de formule sanguine à la recherche d'une anémie.



Dans cet audit, 4 patients prenaient un IPP en traitement d'épreuve d'une anémie. Ces 4 patients ont bénéficié d'une numération de formule sanguine révélant une anémie et aucun examen endoscopique n'a été retrouvé dans leur dossier.

#### Antécédents

La majorité des patients présentant un antécédent de pathologie gastrique étaient sous IPP lors de l'audit pour la même pathologie, une complication de cette pathologie ou en prévention d'une récurrence de cette pathologie.

Il a notamment été observé 1 patient qui avait présenté un ulcère peptique en 2007 et qui était traité par IPP lors de l'audit pour une dysplasie gastrique symptomatique. De même, un patient traité par IPP lors de l'audit pour un endobrachyœsophage avait un antécédent d'œsophagite.

#### **6.1.4. La concordance entre l'indication renseignée sur la prescription et celle retrouvée dans le dossier patient**

La concordance des indications est détaillée dans la figure 40.

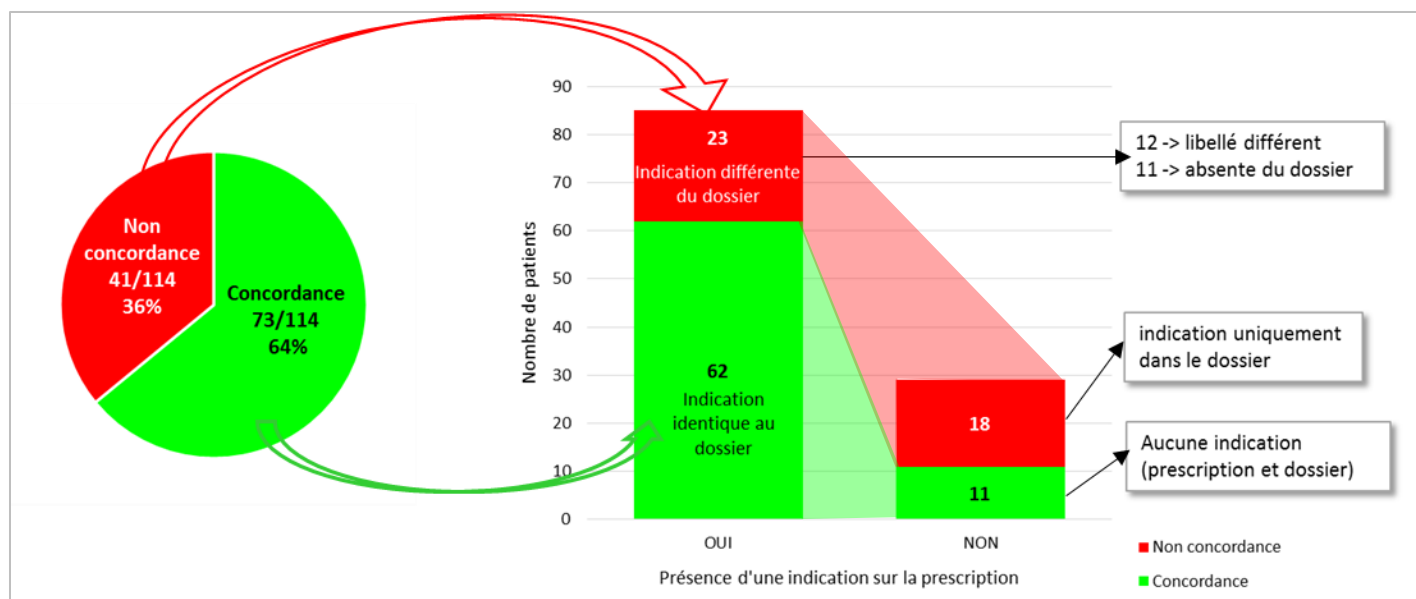


Figure 40 : concordance des indications – données détaillées

Concernant les patients ayant une indication sur la prescription mais pas dans le dossier patient, il s'agissait majoritairement de patients d'EHPAD dont la prescription a été initiée après la mise en place de l'obligation de renseigner l'indication. Il peut être supposé qu'une indication par défaut a probablement été renseignée pour certains de ces patients afin de pouvoir prescrire l'IPP.

### 6.1.5. Conclusion

Le nombre de prescriptions non conformes selon les critères pris en compte dans l'audit (indication, présence d'une date de fin de traitement, facteurs de risque) a été déterminé. L'analyse de chaque patient s'est faite en considérant l'indication retrouvée dans le dossier et en vérifiant si les éléments justifiant cette indication étaient retrouvés. En cas d'indication non connue, il a été vérifié si des éléments du dossier pouvaient se rapporter à l'une des indications de l'AMM ou hors AMM reconnue (p.ex. indication non tracée dans le dossier mais deux traitements concomitants présents sur l'ordonnance).

Dans cet audit, 15 prescriptions non conformes ont été identifiées soit 13 % des patients de la population d'étude. Ce taux est nettement inférieur aux données retrouvées dans la littérature. Une étude anglaise a rapporté 61 % de prescriptions d'IPP considérées inappropriées au regard des indications (6) et Akram et al. a conclu que sur une population de 150 sujets âgés de plus de 65 ans, 81 % présentaient une prescription d'IPP sans indication valide documentée (5). Dans une étude française réalisée sur 50 patients de plus de 65 ans hospitalisés en USLD, 79 % des prescriptions d'IPP ont été considérées non indiquées et ont été arrêtées (12). Cependant, le résultat observé dans l'audit est à modérer car la conformité de la durée de traitement par rapport à l'AMM n'a pas été évaluée, or moins d'1 patient sur 10 avait une date de fin prescrite. Si ce critère avait également été pris en compte lors de l'audit, le taux de prescriptions non conformes aurait de ce fait été bien plus élevé.

Cet audit rapporte des résultats encourageants : la mise en place du renseignement obligatoire de l'indication sur la prescription est plutôt bien suivie (75 % des prescriptions comportaient une indication) et les actions de sensibilisation menées antérieurement se traduisent par un taux de prescription d'IPP assez faible (20 %). Cependant, seul un tiers des prescriptions est conforme à l'AMM. De plus, la prescription d'une date de fin pour le traitement par IPP n'est que très peu appliquée (9 % des prescriptions), ce qui aboutit à des durées de traitement très longues.

Les résultats de cet audit illustrent la nécessité d'élaborer et diffuser un référentiel de bon usage des IPP afin d'améliorer les pratiques de prescription.

## 6.2. Deuxième audit restreint

### 6.2.1. Descriptif de la population

#### Taux d'imprégnation

Le taux d'imprégnation retrouvé lors de ce deuxième audit était de 24 %. Lors du premier audit, le taux d'imprégnation était de 20 %. La comparaison de ces deux résultats n'est pas pertinente car ces résultats reflètent seulement le nombre de prescriptions d'IPP et non leur pertinence.

### 6.2.2. Données de la prescription d'IPP

#### Schéma posologique

Le schéma posologique majoritairement prescrit était Inexium® 20 mg comprimé en une prise à administration vespérale.

Concernant le moment de prise, 90 % des patients prenaient l'IPP le soir. Ce taux, identique à celui rencontré lors du premier audit, peut s'expliquer par l'absence de diffusion des prescripteurs sensibilisés à leurs confrères de la recommandation de l'AFSSAPS sur l'administration matinale des IPP.

Concernant la durée de traitement, 8 patients présentaient une date de fin de traitement prescrite. Le taux de prescriptions comportant une date de fin de traitement est passé de 9 % lors de l'audit de février 2014 à 25 % lors de l'audit d'octobre 2014. Cette évolution pourrait être due à la sensibilisation des prescripteurs ayant participé aux travaux d'élaboration du référentiel de bon usage durant lesquels les durées de traitement par indication ont été rappelées.

Origine des prescriptions

Pour 3 des 26 patients dont l'IPP a été initié avant l'entrée au CHG Mont d'Or, l'indication était « en cours de recherche ». Parmi ces 3 patients, 2 étaient entrés au CHG Mont d'Or dans le mois précédent le jour d'extraction de l'audit, ce qui correspond à la période habituellement observée de recherche d'une indication non connue pour un traitement.

Une prescription a été suspendue entre le jour d'extraction et le jour de recueil des données dans le dossier patient suite à l'observation d'une hyponatrémie pour laquelle l'imputation de l'IPP a été suspectée.

Indications des prescriptions

Le taux d'indications inconnues est passé de 34 % dans le premier audit (29/85 indications renseignées) à 9 % dans le deuxième audit (3/32 indications renseignées). Le deuxième audit ne comportant que des patients hospitalisés en SSR, une indication est obligatoirement renseignée sur la prescription, ce qui peut expliquer cette évolution.

Traitements concomitants

Environ la moitié des patients avait un seul traitement concomitant (15/32). Ce traitement était l'aspirine à 75 mg/j pour 2 de ces patients. L'indication était en cours de recherche pour l'un d'entre eux. Au vu des données de la prescription, le traitement par IPP de ce patient pourrait s'avérer non pertinent. L'analyse des données du dossier permettront de confirmer ou non cette hypothèse.

Dans la population étudiée, la prescription d'un protecteur gastrique et d'un IPP a été observée pour 2 patients. Le protecteur gastrique était administré au même moment que l'IPP dans les deux cas.

### 6.2.3. Données du dossier patient

#### Indications

L'indication a été retrouvée dans le dossier patient dans 91 % des cas.

La répartition des indications retrouvées selon l'AMM est présentée dans le tableau 17.

	Indication reconnue	Indication non reconnue
Indication AMM	9/29 (31 %)	
Indication hors AMM	20/29 (69 %) <sup>(a)</sup>	0/29 (0 %)

Tableau 17 : répartition des indications retrouvées selon l'AMM

(a) La majorité des patients traités par IPP en prévention d'un ulcère médicamenteux avaient deux traitements concomitants.

Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés lors de l'audit de février 2014, démontrant que la sensibilisation des prescripteurs n'a pas eu d'impact sur le nombre de prescriptions conformes à l'AMM. Comme cela sera explicité dans la discussion, les prescriptions hors AMM se rencontrent fréquemment dans notre établissement du fait des spécificités de la population gériatrique accueillie. Elles ne sont pas pour autant non pertinentes.

Il est à noter que pour les 2 patients dont le traitement par IPP était mentionné « au long cours », l'avis d'un médecin spécialiste argumentant cette prescription au long cours a été retrouvée dans le dossier.

Exploration diagnostique

Il n'a pas été retrouvé d'information relative à la réalisation d'un examen endoscopique pour 53 % des patients (17/32). L'endoscopie n'était, en outre, pas réalisable pour 3 patients. Pour 2 d'entre eux, une exploration biologique a été réalisée devant des mélénas et une anémie post-opératoire carcinologique. Le troisième patient, sous IPP pour une anémie ferriprive avec mélénas en contexte post-opératoire oncologique, n'avait pas d'indication pour une exploration endoscopique.

**6.2.4. La concordance entre l'indication renseignée sur la prescription et celle retrouvée dans le dossier patient**

La concordance de l'indication était de 100 % lors de cet audit dont 3 patients pour lesquels la concordance se traduisait par l'absence d'indication renseignée sur la prescription et dans le dossier. L'indication, lorsqu'elle a été retrouvée, était donc concordante entre la prescription et le dossier dans 91 % des cas. Ce taux est nettement supérieur à celui observé lors de l'audit de février 2014 où l'indication, lorsqu'elle était retrouvée, était concordante dans 54 % des cas.

**6.2.5. Conclusion**

Dans cette étude, 1 prescription non conforme selon les critères étudiés a été retrouvée soit un taux de 3 %. Une démarche de recherche de l'indication a été observée pour 3 prescriptions qui seront à priori stoppées si aucune indication n'est retrouvée.

Par ailleurs, une nouvelle pratique de prescription a été observée lors de l'audit. En effet, à la demande des prescripteurs, une ligne de prescription fictive a été créée dans le logiciel : « réévaluation du traitement ». L'usage de cette ligne par certains prescripteurs a

permis de tracer la réévaluation d'un traitement directement dans l'ordonnance du patient en mentionnant les résultats de cette réévaluation et sa conséquence sur la prescription du traitement.

Les résultats de cet audit montrent une amélioration des pratiques de prescription des IPP sur plusieurs points : le taux de prescriptions sans indication retrouvée est passé de 19 % à 9 %, le taux de prescriptions comportant une date de fin de traitement est passé de 9 % à 25 %, la concordance de l'indication, lorsqu'elle était renseignée, entre la prescription et le dossier patient est passée de 54 % à 91 %. Ces résultats sont repris dans le tableau 18.

	Février 2014		Octobre 2014		Evolution (%)
	Valeur brute	%	Valeur brute	%	
Taux de prescriptions comportant une indication	92 / 114	81	29 / 32	91	+ 10
Taux d'indications conformes à l'AMM	32 / 92	35	9 / 29	31	- 4
Taux de prescriptions comportant une date de fin de traitement	10 / 114	9	8 / 32	25	+ 16
Taux de concordance de l'indication entre la prescription et le dossier patient (indication retrouvée)	62 / 114	54	29 / 32	91	+ 37
Taux de prescriptions inappropriées	14 / 114	12	1 / 32	3	- 9

Tableau 18 : principaux résultats des deux audits

L'accueil favorable des prescripteurs aux travaux menés par la COMEDIMS et l'évolution des pratiques de prescriptions observée entre les deux audits encouragent à la diffusion institutionnelle et argumentée du référentiel de bon usage des IPP.



## 7. Discussion

### 7.1. Limites et biais de l'étude

#### 7.1.1. Méthodologiques

##### 7.1.1.1. Dossiers présentant un traitement par IPP suspendu lors de l'extraction

Lors de l'extraction des ordonnances contenant une prescription d'IPP, 5 patients comportaient une prescription d'IPP suspendue lors des deux audits. Cette pratique de prescription illustre la réflexion menée par le prescripteur concernant un traitement dont la pertinence chez un patient n'a pas encore été évaluée. Cependant, la suspension d'un traitement peut parfois perdurer. A titre d'exemple, parmi les prescriptions d'IPP suspendues retrouvées lors des deux audits, une était suspendue depuis 3 mois. L'intérêt de conserver cette ligne de prescription qui alourdit l'ordonnance se pose alors.

En raison de l'absence d'administration de l'IPP durant la suspension du traitement, il a été choisi d'exclure les patients présentant une prescription d'IPP suspendue de l'étude. Cependant, leur analyse aurait pu se révéler intéressante. En effet, la raison de la suspension du traitement et la durée de cette suspension auraient pu constituer une information utile pour mieux comprendre les pratiques de prescriptions associées et apporter des pistes d'amélioration.

La validation pharmaceutique des ordonnances par l'équipe pharmaceutique pourrait notamment constituer un support pour identifier les prescriptions d'IPP suspendues et signaler au prescripteur tout traitement suspendu depuis une longue durée.

De plus, il peut être supposé que l'absence de réévaluation d'un traitement suspendu est également liée à la lisibilité de l'ordonnance sur le logiciel de prescription. Le logiciel utilisé jusqu'à présent au CHG Mont d'Or identifie les lignes de prescription suspendues par

l'apposition d'un S au début de la ligne, ce qui rend la lisibilité de l'ordonnance difficile lorsque celle-ci comporte de nombreux traitements. Une nouvelle interface de prescription plus visuelle, en cours de déploiement, permettra potentiellement au prescripteur d'identifier plus aisément les lignes de traitement suspendues et donc de les réévaluer plus rapidement.

#### **7.1.1.2. Deuxième audit restreint à une sous-population du premier audit**

Il aurait été méthodologiquement plus pertinent d'effectuer le deuxième audit sur l'ensemble des patients de l'établissement également. Cela n'a pas été possible en raison du temps limité pour réaliser ce deuxième audit. Le choix s'est donc porté sur un audit restreint.

L'objectif de ce deuxième audit était d'évaluer les changements des pratiques de prescription suite à la sensibilisation des équipes des prescripteurs participant aux travaux d'élaboration du référentiel de bon usage. Cette évolution des pratiques s'observe plus rapidement dans les services de SSR du fait des durées de séjour plus courtes ainsi que des dossiers patients plus aisément analysés qu'en long séjour pour réévaluer la prescription d'IPP. De ce fait, et pour des raisons de commodité, il a été décidé d'effectuer le deuxième audit sur les patients hospitalisés en SSR uniquement.

Le choix de la population du deuxième audit constitue un biais méthodologique car les médecins responsables des services de SSR travaillent sur l'élaboration du référentiel depuis 2013. De ce fait, leur sensibilisation à la bonne prescription des IPP a débuté avant le premier audit de février 2014. Les patients des services de SSR traités par IPP du deuxième audit ne sont donc pas représentatifs de l'ensemble des patients inclus lors du premier audit.

Il aurait été préférable, pour la réalisation du deuxième audit, d'effectuer un tirage au sort d'un nombre de dossiers défini sur l'ensemble des patients de l'hôpital.

### **7.1.2. Institutionnels**

#### **7.1.2.1. Accès aux dossiers patients, tenue des dossiers et archivage**

Le recueil des données dans les dossiers patients a constitué une charge de travail importante lors de ces deux audits, et ceci pour plusieurs raisons.

Premièrement, concernant la tenue des dossiers, deux méthodes d'organisation des dossiers ont été observées : d'une part un rangement par type de document (observations médicales, courriers, résultats d'examens etc...) dans l'ordre chronologique et tous séjours confondus, d'autre part un rangement par séjour (une pochette par séjour comprenant les documents classés selon leur nature). Ce dernier mode d'organisation, très employé en secteur médico-social, a rendu difficile la lisibilité de l'historique du patient lors de leur consultation.

Deuxièmement, concernant l'archivage des dossiers, le CHG Mont d'Or n'est, pour l'heure, pas doté d'un système centralisé d'archivage. Les dossiers patients sont donc archivés dans les différents services de l'établissement. Lors de la consultation de certains dossiers (notamment ceux utilisant la méthode de rangement par séjour), certaines données relatives à un ancien séjour n'ont pas été retrouvées car archivées dans un autre service que celui où le patient était hospitalisé au moment de l'audit.

#### **7.1.2.2. Impossibilité de revue de l'ensemble des dossiers des patients inclus dans l'audit en pluridisciplinarité**

Le recueil effectué dans les dossiers des patients a été réalisé par un auditeur unique. Quelques médecins ont été sollicités concernant certains patients mais au vu du nombre de dossiers analysés, et du ratio peu favorable en personnel médical par rapport au nombre de lits (notamment pour les services de long séjour), il n'a pas été possible de solliciter chaque

médecin de l'établissement pour les patients le concernant. L'analyse de la pertinence des prescriptions n'a donc pas pu être réalisée en pluridisciplinarité, ce qui constitue un biais dans l'interprétation de la conformité à l'AMM des indications prescriptions d'IPP.

### **7.1.3. Problématique des situations rencontrées en gériatrie et adéquation aux recommandations**

Les différents audits menés au sein du CHG Mont d'Or ont permis de constater que de nombreuses prescriptions d'IPP ne sont pas conformes aux indications de l'AMM mais ne sont pas pour autant non pertinentes. Les principales indications hors AMM retrouvées sont la prévention de l'ulcère de stress ou médicamenteux et le traitement d'épreuve d'une anémie ou d'une dyspepsie non explorables. Cette observation soulève le problème des situations spécifiquement rencontrées en gériatrie.

En effet, les patients âgés sont pour la plupart polypathologiques et polymédiqués. Plusieurs études retrouvent un nombre moyen de médicaments prescrits allant de 5,2 à 8 chez des patients hospitalisés (121–124). Une étude réalisée en médecine interne gériatrique rapportait 6,4 pathologies par patient en moyenne (122). Gentes et al. ont observé 3,34 comorbidités sur une cohorte de 100 patients hospitalisés en filière gériatrique ou en service de cardiologie (125) tandis que dans une population de 691 patients de court séjour, Lachamp et al. ont observé que 20 % des patients présentaient plus de 3 comorbidités (124). Ces patients sont de fait une population à haut risque de développer des troubles gastro-intestinaux dans plusieurs contextes.

L'augmentation du risque de développement ou d'aggravation de lésions gastroduodénales liée à la prise d'AINS est bien connue (20,60,126) et la prescription d'un IPP

en traitement ou en prévention de ces lésions a été retenue dans les indications de l'AMM. Cependant, d'autres classes médicamenteuses favorisent l'apparition de lésions gastroduodénales ou les aggravent telles que les corticoïdes et les anticoagulants (127,128), les antiagrégants plaquettaires (129–131). Les IPP sont donc fréquemment utilisés chez les patients âgés hospitalisés présentant ce type de traitement.

De la même manière, les situations de stress constituent un facteur de risque d'ulcère gastrique chez le sujet âgé (132). Bien que reconnue par les autorités de santé (60), la prévention de l'ulcère de stress n'est pas une indication des IPP couverte par l'AMM.

Ces patients sont également à haut risque de présenter des complications lors d'examens nécessaires au diagnostic. L'endoscopie œsogastroduodénale, examen de référence effectué sous anesthésie générale pour diagnostiquer la majeure partie des pathologies traitées par IPP, peut s'avérer non réalisable chez ces patients. Le diagnostic ne peut alors pas être posé et le recours aux IPP s'effectue en tant que traitement d'épreuve, notamment en cas de dyspepsie ou d'anémie non explorable par endoscopie.

La forte proportion de ces indications hors AMM mais cependant pertinentes nécessite un encadrement des pratiques de prescription des IPP dans ces contextes. L'élaboration d'un référentiel des indications des IPP est alors pleinement bienvenue.

## **7.2. Bilan de l'étude**

### **7.2.1. Apports de l'étude aux professionnels**

Ce travail a constitué un outil intéressant afin de sensibiliser et accompagner les prescripteurs pour le bon usage des IPP. En effet, le dossier présentant les résultats du premier audit (audit tous services), remis en mains propres à chaque prescripteur, a premièrement

opéré une sensibilisation passive en présentant les résultats pour leur service et les résultats globaux afin de leur permettre de se positionner au sein de l'établissement. Deuxièmement, il a permis aux prescripteurs de bénéficier du travail d'analyse des dossiers patients réalisé lors de l'audit. Le fruit de l'analyse exhaustive et minutieuse de chaque dossier patient a été mis à disposition pour faciliter leur travail de réévaluation de la pertinence de la prescription d'IPP. En effet, cette réévaluation ne peut être faite sans une revue approfondie du dossier

Par ailleurs, la participation de certains prescripteurs aux travaux d'élaboration du référentiel de bon usage a assuré leur sensibilisation de manière active et leur implication dans le processus de réflexion mené depuis 2012 concernant les bonnes pratiques de prescription des IPP.

De plus, ce travail a permis aux pharmaciens, de par une participation aux travaux d'élaboration du référentiel, et de par un ciblage des IPP lors de l'analyse pharmaceutique, de concourir à l'amélioration du bon usage des IPP en mettant à jour et en enrichissant leurs connaissances à propos de cette classe médicamenteuse.

### **7.2.2. Apports de l'étude à l'établissement**

La décision de réaliser cette étude et d'élaborer un référentiel de bon usage des IPP a été engendrée par plusieurs constats : les IPP sont sur prescrits et souvent non pertinents chez les sujets âgés, leur balance bénéfice/risque à long terme est mal connue, et enfin, les référentiels nationaux de bon usage des IPP ne répondent pas aux problématiques de la prescription de ces médicaments en gériatrie. Le travail réalisé a donc permis de proposer des solutions pour améliorer les constats effectués et d'impliquer l'ensemble des médecins et des pharmaciens pour la mise en place de ces propositions.

Par ailleurs, les IPP augmentant le risque d'infections pulmonaires et à *C.difficile* sur le long terme chez les patients âgés, ce travail s'inscrit en complémentarité avec les actions menées au sein de l'établissement pour améliorer la prise en charge de ces infections.

Le travail sur le bon usage des IPP mené en 2014, présenté en COMEDIMS et en CME, ainsi que le référentiel de bon usage qui en découle, sont de ce fait les témoins de la mise en place d'une dynamique de réflexions et d'actions pluridisciplinaires à échelle institutionnelle concernant un enjeu plus global : l'amélioration de la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé.

## **8. Mesures d'amélioration**

### **8.1. Elaboration et diffusion d'un référentiel de bon usage**

Suite aux résultats des deux audits de conformité des prescriptions réalisés en 2012 et 2013, il a été décidé d'élaborer un référentiel de bon usage des IPP propre à l'établissement et adapté à la population accueillie.

#### **8.1.1 Elaboration du référentiel**

Dans le cadre de la COMEDIMS, un groupe de travail a réalisé une synthèse bibliographique des indications des IPP et des durées de traitement.

Chaque indication et les durées de traitement associées ont par la suite été discutées afin de déterminer trois niveaux d'acceptation. Les indications AMM constituent le premier niveau d'acceptation. Les indications validées dans les rapports des autorités de santé ou de comités d'experts définissent le deuxième niveau d'acceptation. Enfin, les indications définies comme non justifiées par les autorités de santé ou les comités d'experts constituent le troisième niveau d'acceptation.

Les facteurs de risque permettant la justification des indications hors AMM ont également été recensés.

#### **8.1.2. Le référentiel**

Le référentiel, élaboré et validé par la COMEDIMS, est présenté à l'annexe 5.

Le référentiel se présente sous la forme d'un document recto verso.



1 / Le recto consiste en une note informative sur l'IPP retenu au marché du CHG Mont d'Or, les indications principales de l'AMM et les effets indésirables des IPP. Il présente également les sources bibliographiques utilisées pour l'élaboration du référentiel.

2 / Le verso du document comporte un tableau synthétique des indications et de leur niveau d'acceptation selon un code couleur pour une meilleure appropriation du document par les prescripteurs.

- Les indications relevant de l'AMM sont renseignées dans le champ vert.
- Les indications considérées comme acceptables sous réserve de justification sont renseignées dans le champ orange.
- Les indications considérées comme non acceptables sont renseignées dans le champ rouge.

Un quatrième champ bleu comporte les facteurs de risque identifiés permettant la justification d'une indication hors AMM.

La relecture du référentiel sera proposée à un praticien gastro-entérologue avant sa diffusion afin de vérifier la cohérence du référentiel avec les pratiques.

### **8.1.3. Diffusion du référentiel**

La diffusion du référentiel a été dans un premier temps réalisée de manière informelle par le biais des prescripteurs siégeant à la COMEDIMS et ayant participé à son élaboration.

Une diffusion institutionnelle à l'ensemble de l'établissement est envisagée. Elle s'effectuera sous la forme d'une présentation en deux temps. Premièrement, les résultats des audits menés depuis 2012 seront exposés. Deuxièmement, les bonnes pratiques de prescription des IPP seront présentées.

#### **8.1.4. Adaptation du modèle de prescription au référentiel**

Dans un second temps, une adaptation du modèle de prescription informatique des IPP sera effectuée. Il est en effet envisagé de mettre en place un système de prescription calqué sur celui déjà appliqué pour les molécules onéreuses : les indications du référentiel seront pré-renseignées et catégorisées en trois groupes correspondant aux trois niveaux d'acceptation définis dans le référentiel. Lors de la prescription d'un IPP, il sera demandé au prescripteur de cocher l'indication correspondante. Ce renseignement sera obligatoire pour pouvoir signer informatiquement la prescription. Cette mesure devra être accompagnée afin de limiter le renseignement d'une indication qui pourrait être influencé par les indications pré-renseignées (choix d'une indication dans la liste des indications pré-renseignées même si elle n'est pas correcte car les indications de la liste seraient perçues comme les seules indications autorisées pour pouvoir prescrire l'IPP).

#### **8.2. Mesures de sensibilisation au bon usage des IPP**

Des actions de sensibilisation au bon usage des IPP seront développées au sein du CHG Mont d'Or auprès des médecins et des pharmaciens (sénior et internes). Elles prendront essentiellement la forme de présentations faites en réunions médicales et seront effectuées de manière régulière, notamment à chaque début de semestre pour sensibiliser les nouveaux internes.

Le référentiel de bon usage des IPP sera également intégré au classeur d'accueil remis aux nouveaux praticiens de l'établissement.

Ces mesures de sensibilisation porteront sur les indications des IPP, les schémas posologiques, ainsi que sur la iatrogénie de cette classe médicamenteuse.

Une sensibilisation à la réévaluation des traitements sera également menée et sera principalement appuyée par la validation pharmaceutique des ordonnances. L'équipe pharmaceutique, sensibilisée au bon usage des IPP, constituera une aide pour identifier les traitements par IPP suspendus ou potentiellement inappropriés.

## 9. Perspectives : les IPP dans le parcours de soins

### 9.1. Impact de l'hôpital sur la ville des prescriptions d'IPP

La littérature fait état d'un nombre important de prescriptions hospitalières d'IPP non stoppées à la sortie de l'hôpital et dont l'indication n'est plus pertinente dans le cadre du retour à domicile. Farley et al. a ainsi observé que 39 % des prescriptions d'IPP débutées en réanimation étaient maintenues à la sortie du patient sans motif valable (133). Ces prescriptions ne sont pas arrêtées par les médecins généralistes tel que l'a démontré Grant et al. avec 71 % de prescriptions hospitalières inappropriées poursuivies à 6 mois en ambulatoire (134).

Ces prescriptions hospitalières poursuivies inutilement en ambulatoire représentent un coût non négligeable. Selon le rapport de l'ANSM sur les ventes de médicaments en France en 2013, l'ésoméprazole représente la 4<sup>ème</sup> molécule la plus vendue en officine sous sa forme générique, ce qui représente 20 millions de boîtes vendues pour un total de 84 millions d'euros. D'autre part, les prix de ces médicaments, négociés à l'hôpital et pouvant s'avérer très bas, sont bien plus élevés en officine. D'autre part, le prix du princeps reste élevé par rapport au prix du générique : le prix unitaire d'un comprimé d'ésoméprazole 20 mg en ville est de 0,18 € tandis que celui d'un comprimé d'Inexium® 20 mg est de 0,47 €.

La réévaluation de la pertinence du maintien d'un traitement par IPP lors de la rédaction de l'ordonnance de sortie est donc primordiale pour limiter l'impact économique de ces prescriptions sur le secteur ambulatoire. Par ailleurs, les prescripteurs doivent être incités à ne pas prescrire le médicament princeps lorsque celui-ci n'est pas justifié. Les logiciels de prescription disponibles en secteur hospitalier proposent notamment une

prescription en DCI systématique sur l'ordonnance de sortie, sauf mention spéciale de la part du prescripteur.

## **9.2. Limites au bon usage des IPP dans le parcours de soins**

### **9.2.1. Méconnaissance de la iatrogénie des IPP et banalisation des prescriptions**

La mise à disposition des IPP dans l'arsenal thérapeutique des pathologies gastroduodénales a constitué une révolution dans la prise en charge des patients atteints de ces pathologies. Plus efficaces que les anti-H2 et présentés comme ayant un profil de tolérance plus avantageux, ils sont devenus un traitement de référence pour de nombreuses situations et les prescriptions se sont rapidement élargies à des indications hors AMM, en traitement préventif et sans examen préalable, notamment en ambulatoire. Le rapport de la commission des comptes de la sécurité sociale de 2009 précisait que 90 % des prescriptions d'IPP émanaient des médecins généralistes (135) et avançait que la très forte augmentation des prescriptions d'IPP était en partie liée à l'image rassurante que véhiculait cette classe médicamenteuse. Très efficaces et présentés comme ayant peu d'effets indésirables, les IPP sont considérés à tort comme un traitement pratique et fiable d'utilisation pour prévenir les complications digestives chez les patients à risque.

#### **9.2.1.1. En ville...**

Une étude menée sur 255 prescriptions d'IPP initiées par des médecins généralistes a démontré que 92 % de ces prescriptions ont été initiées sans prendre l'avis d'un spécialiste, que 41 % des prescriptions concernaient des patients de plus de 50 ans n'ayant pas eu d'endoscopie et que la plupart des prescriptions avaient été initiées en raison de douleurs

épigastriques ou de désordres fonctionnels sans RGO ou antécédents d'ulcère objectivés (136).

Cette augmentation des prescriptions d'IPP aboutit à une part non négligeable de prescriptions inappropriées.

La première cause de prescription inappropriée est l'indication. Batuwitage et al. retrouvait dans une cohorte de 66 patients du secteur ambulatoire 54 % de prescriptions inappropriées (indication non conforme aux recommandations ou non retrouvée) (137). Levy-Neumand et al. a constaté 46 % de prescriptions initiées en ambulatoire non conformes à l'AMM (136).

La durée des prescriptions constitue un deuxième facteur pourvoyeur de prescriptions inappropriées. Une étude menée sur 2 275 patients ambulatoires a retrouvé 901 patients traités par IPP depuis au moins un an dont 51 % des patients pour lesquels la prescription n'était pas justifiée du point de vue de l'indication (138).

La non connaissance des recommandations ne semble pas être le facteur prépondérant induisant ces prescriptions inappropriées. En effet, deux enquêtes menées auprès de médecins généralistes concluaient que ces derniers connaissaient en majorité les recommandations de prescription des IPP (139,140). Néanmoins, une interview menée auprès de 10 médecins généralistes retenait que les IPP n'étaient pas considérés comme une classe médicamenteuse prioritaire lors de la revue des traitements des patients et que la prescription d'IPP était le plus souvent poursuivie, même si l'indication n'était pas connue, du fait du caractère très habituel de ces prescriptions (141).

### 9.2.1.2. ...Et à l'hôpital

La littérature fait état d'un constat similaire en secteur hospitalier : les IPP sont très fréquemment prescrits en prévention de complications gastroduodénales, et ceci quels que soient les facteurs de risque éventuellement présentés par le patient. De plus, ces prescriptions ne sont pas arrêtées à la sortie du patient. Une étude menée dans un service de chirurgie rapportait que sur 67 patients traités par IPP en prévention d'un ulcère de stress, 79 % ne présentaient pas de facteurs de risque. De plus, 33 % de ces prescriptions ont été maintenues à la sortie du patient sans explication communiquée ni au patient, ni au médecin traitant (142). Lai Pi et al. a observé que des douleurs abdominales non documentées avaient mené à 81 prescriptions empiriques d'IPP par voie intraveineuse dont la moitié n'étaient pas correctes au vu de l'indication et du schéma posologique (143). Une étude espagnole a conclu à un taux de prescriptions incorrectes d'IPP de 74 % à l'entrée du patient, de 61 % durant son hospitalisation et de 80 % à sa sortie de l'hôpital (144). La principale cause de sur prescription des IPP durant l'hospitalisation était la prévention de l'ulcère de stress chez des patients non à risque.

Les raisons de cette utilisation hospitalière abusive des IPP en prévention ont été recherchées dans une étude ayant analysé les prescriptions d'IPP émanant de praticiens académiques (impliqués dans des missions d'enseignement et de recherche) et de praticiens non académiques (non impliqués dans de telles missions) (145). Les médecins non académiques étaient plus souvent à l'origine des prescriptions non conformes aux recommandations que les médecins académiques (71 % vs. 50 %).

Le mauvais usage des IPP s'observe donc tout au long du parcours de soin du patient. Bien qu'aucune étude ne l'ait démontré, les effets indésirables à long terme des IPP,

désormais largement décrits dans la littérature, ne sont très probablement pas connus ou sous-estimés par la majorité des prescripteurs, ambulatoires comme hospitaliers. Le profil iatrogène mal connu des IPP explique en grande partie ces pratiques de prescription massive de cette classe médicamenteuse et la non réévaluation de ces traitements.

Une meilleure communication auprès des prescripteurs ambulatoires comme hospitaliers des indications des IPP et de leur profil iatrogénique s'avère essentielle dans l'objectif d'une amélioration des pratiques.

### **9.2.2. Une communication ville/hôpital difficile à mettre en œuvre**

La communication entre les différents acteurs de santé intervenant dans le parcours de soin du patient est essentielle pour assurer la sécurité de la prise en charge médicamenteuse mais elle est actuellement difficile à mettre en œuvre.

#### **9.2.2.1. De la ville à l'hôpital**

Lors de l'hospitalisation d'un patient, le praticien hospitalier doit effectuer un recueil exhaustif de tous les traitements pris par ce dernier afin d'assurer une prise en charge optimale. Ce travail de recueil s'avère fréquemment très fastidieux et chronophage de par la multiplicité des sources informations ou à contrario l'absence d'information, mais également de par la difficulté fréquemment rencontrée à joindre les professionnels de santé ayant pris en charge le patient.

De plus, aucun support ne trace, à l'heure actuelle, les médicaments pris en automédication, et seul l'interrogatoire du patient et de son entourage permet de renseigner le prescripteur sur cette pratique, ce qui constitue une source d'information peu satisfaisante au regard de la fiabilité et de l'exhaustivité. L'obtention de ce type d'information est pourtant



essentielle pour assurer la sécurité de la prise en charge médicamenteuse du patient, d'autant plus que les IPP sont disponibles sans ordonnance et font l'objet de publicité destinée au grand public.

#### **9.2.2.2. De l'hôpital à la ville**

Le médecin traitant est le pivot central du parcours de soins. Il coordonne les prises en charges ambulatoire et hospitalière du patient et centralise les informations concernant les soins prodigués. Il constitue de ce fait une source d'informations fiable et exhaustive.

Cependant, la communication des informations relatives à une prise en charge par le médecin généraliste s'avère souvent difficile à obtenir, d'une part, par manque de temps de ce dernier, d'autre part, par la difficulté qu'il peut rencontrer pour obtenir les informations concernant les différents parcours de soins. Plusieurs études retrouvées dans la littérature en attestent. Une enquête menée auprès de 50 médecins généralistes faisait état d'une transmission d'information satisfaisante (mais très variable selon le type d'hospitalisation) en termes de quantité mais peu efficace en termes de qualité. Les points faibles pointés étaient la difficulté à joindre les correspondants hospitaliers, un changement fréquent de ces interlocuteurs et une méconnaissance de la pratique de ville (146). Hiance-Delahaye et al. a évalué la communication de l'hôpital vers la ville dans le cadre d'hospitalisations pour iatrogénie médicamenteuse (147) : 95 % des 20 médecins généralistes interrogés avaient reçu le compte-rendu d'hospitalisation mais seulement 45 % l'avaient reçu dans la semaine suivant la sortie d'hospitalisation. De plus, la lecture des informations essentielles du compte-rendu a été estimée difficile dans 65 % des cas.

### 9.2.3. L'officine : un nomadisme des patients et des outils peu efficaces

Le pharmacien officinal représente une source d'information précieuse concernant les traitements pris par le patient. Il peut effectivement apporter des informations sur la nature des traitements dispensés sur ordonnance au patient ainsi que sur l'observance de ce dernier vis-à-vis de ces traitements (fréquence des renouvellements des traitements). Il peut également renseigner sur les traitements pris en automédication.

Cependant, l'organisation du système de santé français n'oblige pas les patients à déclarer un pharmacien officinal référent. Le patient peut donc se voir dispenser ses traitements par plusieurs pharmacies. Dans ce contexte, l'information mise à disposition par le pharmacien officinal ne présente aucune garantie d'exhaustivité.

Afin de pallier à ce nomadisme des patients en ambulatoire, le dossier pharmaceutique (DP) a été créé par la loi du 30 janvier 2007. Il s'agit d'un dossier informatisé visant à regrouper toutes les informations relatives aux traitements d'un patient. Il peut être consulté par tout pharmacien, officinal ou hospitalier, afin de connaître les traitements pris par le patient, qu'ils soient délivrés sur ordonnance ou non. Cet outil permet donc d'obtenir rapidement et facilement un historique exhaustif des traitements du patient, et ce quelques soient ses habitudes pour la délivrance de ses traitements en ambulatoire. Cependant, le DP n'étant pas obligatoire, seul un français sur deux en possède un (148) et l'accès au DP s'effectuant à l'aide de la carte vitale du patient, les traitements d'automédication n'y sont que très rarement renseignés. De plus, le patient peut demander à ce qu'un traitement dispensé ne figure pas dans le DP. Par ailleurs, le DP ne conserve que les 4 derniers mois d'historique de dispensation, ce qui peut être limitant. L'information renfermée dans ce dossier est de ce fait souvent parcellaire.

#### 9.2.4. Les IPP en vente libre

La première autorisation de vente sans ordonnance a été octroyée à un IPP en 2009. Aujourd'hui, plusieurs princeps et génériques sont disponibles sans ordonnance pour une indication unique : le traitement symptomatique du RGO chez l'adulte. Afin d'accompagner cette mesure, l'agence du médicament a publié une brochure d'information à l'attention des patients concernant l'automédication pour les brûlures d'estomac et les remontées gastriques (149) ainsi qu'une fiche d'aide à la délivrance à destination des pharmaciens. Cependant, au vu du profil d'effets indésirables des IPP, des nombreuses interactions médicamenteuses recensées avec cette classe pharmacologique ainsi que de leur prescription souvent non pertinente, leur mise à disposition sans ordonnance va à l'encontre des mesures déployées pour promouvoir leur bon usage et contrôler leur utilisation trop étendue.

L'automédication par IPP peut potentiellement être délétère pour le patient. En effet, la grande efficacité des IPP dans le soulagement des symptômes digestifs hauts pourrait masquer des complications sous-jacentes et retarder la prise en charge d'une pathologie gastroduodénale compliquée ou potentiellement grave. Par ailleurs, une pérennisation du recours aux IPP en automédication est à craindre avec la possible apparition d'effets indésirables sur le long terme. De fait, la mise en vente libre des IPP pourrait induire un impact négatif en termes économiques et de santé publique.

Un contrôle renforcé de l'utilisation des IPP en vente libre doit s'opérer, notamment par le biais du conseil pharmaceutique. Seulement, l'action du pharmacien officinal est limitée par un certain nomadisme des patients et le manque d'outils efficaces pour suivre les pratiques d'automédication. D'autre part, l'insuffisance de transmission des informations entre le pharmacien officinal et le médecin traitant constitue un frein à la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient.

### **9.3. Facteurs d'amélioration du bon usage des IPP dans le parcours de soins**

#### **9.3.1. Éléments de sécurisation du traitement entre deux prises en charges**

##### **9.3.1.1. Conciliation médicamenteuse**

La conciliation médicamenteuse constitue une des mesures définies par le projet High 5s engagé par l'OMS. Ce projet international lancé en 2006, a pour objectif principal la réduction pérenne et mesurable des problèmes liés à la sécurité des patients.

La conciliation médicamenteuse est un processus pluridisciplinaire qui garantit la sécurité des soins par la réalisation d'un bilan médicamenteux optimisé à chaque point de transition du parcours de soins du patient. Le processus est dit proactif s'il est exécuté avant la rédaction de l'ordonnance d'entrée (prévention des erreurs) et rétroactif s'il est exécuté après rédaction de l'ordonnance d'entrée (interception des erreurs).

Plusieurs types d'organisation sont décrits dans la littérature concernant la mise en place de la conciliation médicamenteuse à l'hôpital.

L'implication du service pharmaceutique était l'organisation la plus observée et consistait en la réalisation, par un membre de l'équipe pharmaceutique, d'un relevé exhaustif des traitements du patient et la conciliation rétroactive de ce relevé avec les traitements prescrits à l'hôpital, lors de l'entrée du patient et à sa sortie (150–153). Le taux de divergences non intentionnelles (omission d'un traitement, modification non volontaire de la posologie, etc...) interceptées était compris entre 0,4 et 0,7 par patient (150,152–154), ce qui illustre l'intérêt de cette démarche dans la prévention de la iatrogénie médicamenteuse.

L'utilisation d'outils informatiques et électroniques a aussi été fréquemment observée. Ces outils visaient à optimiser l'accès aux informations de préadmission (comptes rendus

médicaux électroniques, ordonnances ambulatoires en ligne, etc...) et permettaient de réduire les divergences de traitement et la iatrogénie médicamenteuse (155). L'utilisation du DP lors de la conciliation d'entrée a notamment été évaluée (156). Son intérêt dans la facilitation de la conciliation des traitements à l'entrée a été démontré mais des évolutions de l'outil sont souhaitées pour optimiser cet apport positif.

Il a aussi été observé l'utilisation d'une trame de compte-rendu pharmaceutique de sortie d'hospitalisation expliquant les modifications faites par rapport au traitement d'entrée (157) ou la mise en place d'un protocole infirmier pour l'établissement d'une liste exhaustive des traitements et des données d'observance associées (155). Ces dispositifs ont également montré leur intérêt dans la prévention de la iatrogénie médicamenteuse en réduisant les divergences non intentionnelles et en limitant la iatrogénie médicamenteuse lors du retour à domicile.

L'éducation thérapeutique du patient fait également partie du processus de conciliation médicamenteuse en impliquant ce dernier dans la compréhension des changements de thérapeutiques effectués. Cette démarche a fait ses preuves comme l'illustrent de nombreuses données de la littérature, aussi bien à l'hôpital que dans les réseaux de santé avec des résultats positifs sur la prévention de la iatrogénie médicamenteuse (158–160). Elle constitue de ce fait un excellent outil permettant d'assurer la continuité des soins entre les secteurs ambulatoire et hospitalier.

#### **9.3.1.2. Outils d'amélioration de la communication ville/hôpital**

De nouveaux outils et de nouvelles organisations se développent afin d'améliorer les échanges entre la ville et l'hôpital. Le dossier médical personnel (DMP), créé par la loi du 13 août 2004, est un dossier informatisé sécurisé utilisable par tous les professionnels de santé

afin de partager les informations nécessaires à la prise en charge et à la coordination des soins d'un patient (161). Cependant, la mise en ligne de données personnelles de santé, bien que sécurisée, a provoqué une réticence du grand public vis-à-vis de cet outil dont le déploiement s'est avéré grandement freiné (162). Son utilisation n'est pas prévue à ce jour au CHG Mont d'Or.

D'autres outils et modes d'organisation se développent afin d'optimiser la communication entre la ville et l'hôpital. Des réseaux de santé permettent le regroupement d'acteurs autour d'une pathologie ou d'une population spécifique. Leur objectif est de favoriser l'accès aux soins, la coordination, la continuité ou l'interdisciplinarité des prises en charge.

Des outils informatiques sont également apparus afin de faciliter la transmission de données médicales entre deux professionnels de santé. Les messageries sécurisées et les serveurs partagés sécurisés en sont les principaux supports.

#### **9.3.1.3. Le dossier pharmaceutique**

Le DP, outil développé pour optimiser la traçabilité des dispensations médicamenteuses, présente des points faibles. Son renseignement reste à l'heure actuelle un acte volontaire du pharmacien d'officine et la carte vitale du patient est indispensable pour y accéder. Plusieurs propositions d'amélioration peuvent être envisagées pour optimiser cet outil au potentiel intéressant. Un renseignement à postériori des traitements dispensés permettrait de tracer une dispensation antérieure pour laquelle la carte vitale du patient n'était pas disponible. De plus, l'identification de l'officine ayant effectué la dispensation permettrait à tout professionnel de santé de savoir qui contacter au sujet de cette dispensation.

### 9.3.2. Vers un pharmacien d'officine référent ?

La réforme de l'assurance maladie de 2004 a adopté l'obligation pour le patient de déclarer un médecin traitant. L'objectif était alors de préserver l'assurance maladie en luttant contre le gaspillage et les abus en termes de consommation de soins.

La nouvelle convention pharmaceutique signée en 2012 dans le cadre de la loi « Hôpital, Patients, Santé et Territoires » marque un tournant dans l'exercice officinal par la définition de nouvelles missions telles que l'accompagnement des patients pour les pathologies chroniques et l'éducation thérapeutique (163). La désignation d'un pharmacien officinal référent pourrait s'inscrire dans cette optique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse et l'inobservance. Le renseignement des coordonnées du pharmacien référent dans le DP du patient permettrait alors aux différents acteurs de santé intervenant dans le parcours de soins du patient d'obtenir plus aisément et rapidement les informations nécessaires à la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse.

### 9.4. Les IPP en gériatrie : un référentiel national ?

Le dernier référentiel national traitant des antiulcéreux a été publié en 2009 par l'HAS et ne traite pas des spécificités de la population gériatrique, or la pratique médicale quotidienne fait état de nombreuses prescriptions d'IPP chez le sujet âgé pour des indications non retenues dans ce référentiel mais cependant pertinentes et justifiées.

La part importante des prescriptions inappropriées chez le sujet âgé, ainsi que la forte proportion d'indications non conformes au référentiel 2009 du fait des spécificités gériatriques, incitent à l'élaboration d'un référentiel national précisant les particularités de la prescription des IPP en gériatrie. Ce référentiel s'inscrirait pleinement dans les objectifs du programme pilote « Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé » engagé par l'HAS.

# CONCLUSIONS



## CONCLUSIONS

### MEMOIRE SOUTENU PAR BAUDOUIN Amandine

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont devenus un traitement de référence dans plusieurs pathologies gastroduodénales. De leur simplicité d'utilisation et de la méconnaissance de leur iatrogénie découle une prescription croissante de cette classe médicamenteuse chez de nombreux patients. Les sujets âgés, polypathologiques et polymédiqués, sont particulièrement concernés et la question d'une prescription inappropriée doit se poser. La littérature fait état d'effets indésirables notoires pouvant se révéler néfastes pour cette population (augmentation des infections pulmonaires, digestives, du risque de fractures, etc...). Par conséquent, la pertinence de la prescription de cette classe en termes de bénéfice clinique par rapport aux risques d'effets indésirables doit être évaluée chez la personne âgée.

Dans la première partie de ce travail, une revue bibliographique des données actuelles sur les IPP (notamment pharmacologie, indications reconnues, effets indésirables) est proposée.

Dans un second temps, les travaux menés au sein d'un hôpital gériatrique de 623 lits sur les pratiques de prescription des IPP sont présentés. Le contexte du travail s'inscrit dans une réflexion initiée depuis plusieurs années, et fait suite aux deux audits ciblés réalisés en 2012 et 2013 dans le cadre du contrat de bon usage. Ces derniers, réalisés sur un

échantillonnage de la population hospitalisée, ont révélé un fort potentiel d'amélioration des pratiques. L'objectif de ce travail est double : d'une part évaluer l'impact des mesures d'amélioration mises en place suite aux deux audits de bon usage (notamment le renseignement obligatoire de l'indication sur la prescription), d'autre part établir un état des lieux élargi des pratiques de prescription des IPP dans l'ensemble de l'établissement en 2014. Pour ce faire, un audit prospectif un jour donné a été conduit sur l'ensemble des patients hospitalisés, afin de recueillir les données relatives à la prescription des IPP et leur corrélation avec les données cliniques des patients, tracées dans leur dossier médical.

Durant cette étude, 114 patients de 85,7 ans d'âge moyen et présentant une prescription active d'IPP ont été inclus soit 20 % des patients hospitalisés.

Concernant l'indication, elle a été renseignée dans 80 % des cas (92/114 patients). Un tiers des indications étaient conformes à l'AMM. Les deux tiers d'indications non conformes se répartissaient en plusieurs groupes d'indications tels que la prévention de l'ulcère médicamenteux ou de stress, le traitement d'épreuve d'une dyspepsie ou d'une anémie non exploratoire, le traitement d'une gastrite non ulcérée ou d'une hernie hiatale simple. En outre, trois indications sans rapport avec une pathologie ont été relevées (p. ex. « traitement habituel »).

Concernant la concordance entre la prescription et le dossier patient, elle a été observée dans 65 % des cas. Ceci doit être modéré par le fait que la concordance résultait, dans 10 % des cas, de l'absence d'indication dans la prescription et dans le dossier patient. Par ailleurs, certaines indications non conformes ne faisaient pas l'objet d'un argumentaire tracé dans le dossier patient.

Concernant la durée de traitement, très peu de prescriptions (9 %) comportaient une date de fin de traitement d'emblée prescrite, alors que l'AMM mentionne une durée définie

pour la plupart des indications. Parmi les nombreuses prescriptions où le traitement par IPP a été initié depuis plusieurs années, l'indication n'était pas conforme pour une grande majorité. Ces prescriptions n'avaient, par ailleurs, pas été réévaluées (p. ex. un patient était traité par IPP depuis plus de 12 ans pour une hernie hiatale sans réévaluation du traitement tracée dans le dossier).

Un deuxième audit restreint a été réalisé 8 mois après le premier en suivant la même méthodologie. L'objectif était d'évaluer l'évolution des pratiques de prescription suite à la sensibilisation de quelques prescripteurs impliqués dans l'élaboration d'un référentiel de bon usage des IPP, conduite sous l'égide de la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles. L'audit a inclus 32 patients d'âge moyen 83 ans et tous hospitalisés en service de SSR.

Une indication a été retrouvée dans 91% des cas (29/32). Un tiers des indications étaient conformes à l'AMM. La proportion et les groupes d'indications non conformes à l'AMM retrouvés étaient sensiblement les mêmes que dans le premier audit. Ceci peut s'expliquer par le fait, que les deux audits réalisés étant rapprochés dans le temps, le recul était insuffisant pour observer un changement des pratiques concernant les indications hors AMM.

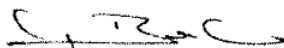
Concernant la concordance entre la prescription et le dossier patient, elle a été observée dans 100 % des cas. Là encore, ce résultat est à modérer car pour 3 cas, il était mentionné dans la prescription et dans le dossier patient que l'indication était « en cours de recherche ». Ceci témoigne d'une réflexion des prescripteurs sur la pertinence du maintien de ces prescriptions dont l'indication n'est pas connue.

Concernant la durée de traitement, la proportion de prescriptions comportant d'emblée une date de fin de traitement a augmenté, passant de 9 % à 25 % des prescriptions. L'émergence de traitements « au long cours » motivés par un avis spécialisé a également été observée.

Les résultats ont induit une prise de conscience et une sensibilisation à la nécessaire réévaluation des prescriptions d'IPP chez le sujet âgé. L'effort doit néanmoins être poursuivi en ce qui concerne les durées de traitement, les indications reconnues et la réévaluation des prescriptions d'IPP. L'accueil favorable des prescripteurs lors des travaux d'élaboration du référentiel de bon usage confirme l'intérêt d'une diffusion argumentée de cet outil à l'ensemble de l'établissement. Par ailleurs, l'implication au quotidien des pharmaciens dans l'analyse pharmaceutique de l'ensemble des prescriptions est un atout précieux pour accompagner la mise en application du référentiel local.

Par la suite, le développement de la conciliation médicamenteuse constituera un outil essentiel afin que les bénéfices des travaux menés soient pérennes pour le patient et s'inscrivent durablement dans la démarche d'optimisation des relations ville-hôpital à travers les parcours de santé.

**Le Président du Jury,**  
(Nom et Signature)

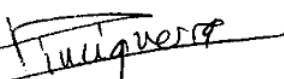


**Professeur Roselyne BOULIEU**

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Lyon, le

**Vu, La Directrice de l'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon**  
**Pour le Président de l'Université Claude Bernard**



**Professeur Christine VINCIGUERRA**



# BIBLIOGRAPHIE

### BIBLIOGRAPHIE

1. Bado A, Mignon M, Jian R. Rappel de la physiologie de la sécrétion et de la motricité gastriques et de leurs techniques d'exploration. In : Cadiot G, Galmiche JP, Matuchansky C, Mignon M. Gastro-entérologie. Paris : Ellipses; 2005. p. 224-42.
2. Poitras P, Dumont A, Dubé S, Galmiche J-P. L'œsophage. In: Poitras P. L'appareil digestif, des sciences fondamentales à la clinique. Montréal : Les presses de l'université de Montréal; 2014. p. 11-32.
3. Ropert A, Bretagne J-F. Dyspepsie. In : Cadiot G, Galmiche JP, Matuchansky C, Mignon M. Gastro-entérologie. Paris : Ellipses; 2005. p. 287-97.
4. Poitras P, Paré P, Soucy G. L'estomac. In : Poitras P. L'appareil digestif, des sciences fondamentales à la clinique. Montréal: Les presses de l'université de Montréal; 2014. p. 33-66.
5. Di Mario F, Goni E. Gastric acid secretion: Changes during a century. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014;28(6):953-65.
6. Masclee GMC, Sturkenboom MCJM, Kuipers EJ. A Benefit-Risk Assessment of the Use of Proton Pump Inhibitors in the Elderly. Drugs Aging. 2014;31(4):263-82.
7. Delvaux M, Gay G. Pathologies digestives du sujet âgé. In : Cadiot G, Galmiche JP, Matuchansky C, Mignon M. Gastro-entérologie. Paris : Ellipses; 2005. p. 694-705.
8. Grassi M, Petraccia L, Mennuni G, Fontana M, Scarno A, Sabetta S, et al. Changes, functional disorders, and diseases in the gastrointestinal tract of elderly. Nutr Hosp. 2011;26(4):659-68.
9. Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive. Hernie hiatale. <http://www.snfge.org/content/hernie-hiatale> (consulté le 05.04.2015).
10. Roman S, Kahrilas PJ. The diagnosis and management of hiatus hernia. BMJ. 2014;349:g6154.
11. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2013;108(3):308-28.
12. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Conseil de pratique : Prise en charge de la dyspepsie. 2014. <http://www.snfge.org/download/file/fid/645> (consulté le 19.03.2014).
13. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada J-R, et al. Functional Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology. 2006;130(5):1466-79.
14. Poitras P. La dyspepsie. In : Poitras P. L'appareil digestif, des sciences fondamentales à la clinique. Montréal: Les presses de l'université de Montréal; 2014. p. 307-9.

15. Ansari S, Ford AC. Initial management of dyspepsia in primary care: an evidence-based approach. *Br J Gen Pract.* 2013;63(614):498-9.
16. Lyod RA, McClellan DA. Update on the Evaluation and Management of Functional Dyspepsia. *Am Fam Physician.* 2011;83(5):547-52.
17. NICE. Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease. Guidance and guidelines. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184> (consulté le 10.12.2014).
18. Peyrin-Biroulet L, Bigard M-A. Dyspepsie. In : *Encyclo Méd Chir, Gastro-Entérologie* [Article 9-001-A-10], 2006.
19. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1377-90.
20. AFSSAPS. Recommandations de Bonne Pratique - Antisécrétoires gastriques chez l'adulte. [http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/107\\_recommandations\\_anti\\_secretoire\\_gastrique\\_adultes.pdf](http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/107_recommandations_anti_secretoire_gastrique_adultes.pdf) (consulté le 11.08.2014).
21. Ducrotté P, Chaput U. Physiopathologie du reflux gastro-œsophagien. In : *Encyclo Méd Chir, Hépatogastro-entérologie* [Article 9-000-A-16], 2005.
22. Lee YY, McColl KEL. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(3):339-51.
23. Galmiche J-P, Bretagne J-F. Le reflux gastro-œsophagien de l'adulte. In : Cadiot G, Galmiche JP, Matuchansky C, Mignon M *Gastro-entérologie*. Paris : Ellipses; 2005. p. 170-84.
24. Ronkainen J, Agréus L. Epidemiology of reflux symptoms and GORD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(3):325-37.
25. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Conseil de pratique: Prise en charge du reflux gastro-œsophagien. <http://www.snfge.org/download/file/fid/289> (consulté le 19.03.2014).
26. Fuchs KH, Babic B, Breithaupt W, Dallemagne B, Fingerhut A, Furnee E, et al. EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2014;28(6):1753-73.
27. Ates F, Vaezi MF. Approach to the patient with presumed extraoesophageal GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(3):415-31.
28. Bredenoord AJ, Pandolfino JE, Smout AJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *The Lancet.* 2013;381(9881):1933-42.
29. Gastroesophageal reflux disease: nonpharmacological treatment. *Rev Assoc Médica Bras Engl Ed.* 2012;58(1):18-24.

30. Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; Issue 3. Art No. : CD002095. DOI: 10.1002/14651858.CD002095.pub3
31. Simon M, Zerbib F. Reflux gastro-œsophagien : comment progresser au-delà des inhibiteurs de la pompe à protons ? *Presse Médicale*. 2013;42(7–8):1081-4.
32. Woodland P, Amarasinghe G, Sifrim D. Emerging therapeutic options in GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(3):455-67.
33. Schneider JL, Corley DA. A review of the epidemiology of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(1):29-39.
34. Parasa S, Sharma P. Complications of gastro-oesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(3):433-42.
35. Naini BV, Chak A, Ali MA, Odze RD. Barrett's oesophagus diagnostic criteria: endoscopy and histology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(1):77-96.
36. Baruah A, Buttar NS. Chemoprevention in Barrett's oesophagus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(1):151-65.
37. Blevins CH, Iyer PG. Endoscopic therapy for Barrett's oesophagus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(1):167-77.
38. Rugge M, Pennelli G, Piloizzi E, Fassan M, Ingravallo G, Russo VM, et al. Gastritis: the histology report. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2011;43 Suppl 4:S373-84.
39. Vieth M, Neumann H, Falkeis C. The diagnosis of gastritis. *Diagn Histopathol*. 2014;20(6):213-21.
40. Lauwers GY, Fujita H, Nagata K, Shimizu M. Pathology of non-*Helicobacter pylori* gastritis: extending the histopathologic horizons. *J Gastroenterol*. 2010;45(2):131-45.
41. Sobhani I, Bretagne J-F. Gastrites et gastropathies. In : Cadiot G, Galmiche JP, Matuchansky C, Mignon M. *Gastro-entérologie*. Paris : Ellipses; 2005. p. 257-64.
42. Varbanova M, Frauenschläger K, Malfertheiner P. Chronic gastritis – An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(6):1031-42.
43. Orphanet - Portail des maladies rares et médicaments orphelins. Maladie de Ménétrier. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=2494](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2494) (consulté le 05.04.2015).
44. Orphanet - Portail des maladies rares et médicaments orphelins. Syndrome de Zollinger Ellison. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=FR&data\\_id=3595&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=zollinger&Disease\\_Disease\\_Search\\_di-](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=3595&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=zollinger&Disease_Disease_Search_di-)



- seaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Syndrome-de-Zollinger-Ellison &title=Syndrome-de-Zollinger-Ellison&search=Disease\_Search\_Simple (consulté le 22.07.2014).
45. Saurin J-C. Pourquoi et comment surveiller une gastrite chronique? *Acta Endosc.* 2011;41(2):77-80.
  46. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Ulcère gastrique et duodéal. Gastrite. Abrégé d'hépatogastro-entérologie. <http://www.snfge.org/content/abrege-dhepatogastro-enterologie> (consulté le 02.09.2014).
  47. Burri E, Meier R. Ulcères peptiques – mise à jour 2011. *Forum Méd Suisse.* 2011(49):897-906.
  48. Stewart DJ, Ackroyd R. Peptic ulcers and their complications. *Surg Oxf.* 2011;29(11):568-74.
  49. Raynard B, Fagon J-Y. Hémorragies digestives hautes de stress en réanimation. *Encyclo Méd Chir, Anesthésie-Réanimation* [Article 36-725-G-10], 2005.
  50. Levenstein S, Rosenstock S, Jacobsen RK, Jorgensen T. Psychological Stress Increases Risk for Peptic Ulcer, Regardless of Helicobacter pylori Infection or use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(3):498-506
  51. Gokakin AK, Atabey M, Koyuncu A, Topcu O. Peptic Ulcer Perforation in Elderly: 10 years' Experience of a Single Institution. *Int J Gerontol.* In press 2013.
  52. Watson EF, Church NI. Haematemesis and melaena. *Medicine.* 2013;41(2):92-8.
  53. Wong SH, Sung JJY. Management of GI emergencies: Peptic ulcer acute bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27(5):639-47.
  54. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Les anti-ulcéreux : indications chez l'adulte. [http://www.snfge.asso.fr/01-bibliotheque/0d-pratiques-cliniques/reco\\_hors\\_has/antisecretoire-gastrique-argu.pdf](http://www.snfge.asso.fr/01-bibliotheque/0d-pratiques-cliniques/reco_hors_has/antisecretoire-gastrique-argu.pdf) (consulté le 10.01.2014).
  55. Bouyssou C. Helicobacter pylori : l'essentiel pour comprendre. *Actual Pharm.* 2014;53(536):20-4.
  56. Tseng Y-Y, Liou J-M, Hsu T-L, Cheng W-C, Wu M-S, Wong C-H. Development of bacterial transglycosylase inhibitors as new antibiotics: Moenomycin A treatment for drug-resistant Helicobacter pylori. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014;24(11):2412-4.
  57. Sapmaz F, Kalkan IH, Güliter S, Atasoy P. Comparison of Helicobacter pylori eradication rates of standard 14-day quadruple treatment and novel modified 10-day, 12-day and 14-day sequential treatments. *Eur J Intern Med.* 2014;25(3):224-9.
  58. De Korwin JD. Helicobacter pylori. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2007;31(12):1110-7.

59. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646-64.
60. Haute Autorité de Sante - Commission de la Transparence. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire\\_ipp\\_2009-04-27\\_14-15-18\\_458.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf) (consulté le 20.01.2014).
61. Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, Korwin J-D de, Delchier J-C, Fauchère J-L, et al. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. *Hépatogastro Oncol Dig*. 2012;19(7):475-502.
62. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Conseil de pratique : Infection à *Helicobacter pylori* de l'adulte [Internet]. <http://www.snfge.org/download/file/fid/286> (consulté le 19.03.2014).
63. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana Cerf N, Bossard N. Survie des personnes atteintes de cancer en France - 1989-2007. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. <http://www.e-cancer.fr/toutes-les-actualites/7324> (consulté le 19.08.2014).
64. Bouyssou C. Évolution des stratégies thérapeutiques pour *Helicobacter pylori*. *Actual Pharm*. 2014;53(536):25-30.
65. Bouyssou C. Une nouvelle approche thérapeutique pour l'éradication de *Helicobacter pylori*. *Actual Pharm*. 2014;53(536):31-5.
66. Pan-In P, Banlunara W, Chaichanawongsaroj N, Wanichwecharungruang S. Ethyl cellulose nanoparticles: Clarithromycin encapsulation and eradication of *H. pylori*. *Carbohydr Polym*. 2014;109:22-7.
67. Takeuchi H, Trang VT, Morimoto N, Nishida Y, Matsumura Y, Sugiura T. Natural products and food components with anti-*Helicobacter pylori* activities. *World J Gastroenterol WJG*. 2014;20(27):8971-8.
68. Wilcox CM, Seay T, Arcury JT, Mohnen J, Hirschowitz BI. Zollinger–Ellison syndrome: Presentation, response to therapy, and outcome. *Dig Liver Dis*. 2011;43(6):439-43.
69. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. 2012;61(1):6-32.
70. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98-119.

71. Tang S, Wu R, Bhaijee F. Zollinger–Ellison Syndrome. Video J Encycl GI Endosc. 2014;1(3–4):666–8.
72. Ito T, Igarashi H, Uehara H, Jensen RT. Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome. Expert Opin Pharmacother. 2013;14(3):307–21.
73. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: clinical features, diagnosis and medical treatment: advances. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012;26(6):737–53.
74. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. Neuroendocrinology. 2012;95(2):157–76.
75. VIDAL, la base de données de référence du médicament. <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed> (consulté le 12.04.2015).
76. Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé. SIR SPHERES - Avis de la commission. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/sir\\_spheres-21\\_decembre\\_2010\\_2952\\_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/sir_spheres-21_decembre_2010_2952_avis.pdf) (consulté le 05.08.2014).
77. Haute Autorité de Santé - Commission Nationale d'Evaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé. THERASPHERE - Avis de la Commission. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/therasphere-31\\_mai\\_2011\\_3508\\_avis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/therasphere-31_mai_2011_3508_avis.pdf) (consulté le 28.07.2014).
78. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. <http://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php> (consulté le 12.04.2015).
79. Calop J, Limat S, Fernandez C, Aulagner G. Pharmacie clinique et thérapeutique. 4<sup>e</sup> éd. Paris: Elsevier Masson; 2012.
80. ANSM. Mise en garde sur les risques potentiels liés à l'utilisation hors AMM du Cytotec (misoprostol) dans le déclenchement de l'accouchement et toute autre utilisation gynécologique - Point d'information. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-informa-tion/Mise-en-garde-sur-les-risques-potentiels-lies-a-l-utilisation-hors-AMM-du-Cytotec-misoprostol-dans-le-declenchement-de-l-accouchement-et-toute-autre-utilisation-gynecologique-Point-d-information> (consulté le 09.04.2015).
81. Service information conseil adaptation rénale - CHU Pitié-Salpêtrière. Guide de prescription et rein. <http://www.sitegpr.com/recherche-med.php> (consulté le 09.04.2015).
82. L'Assurance Maladie. Maitrise des dépenses de Santé : l'Assurance Maladie souhaite agir sur la consommation de médicaments anti-ulcéreux. <http://www.ameli.fr/fileadmin/>

- user\_upload/documents/cp18012006-medicaments\_anti-ulcereux.pdf (consulté le 03.03.2014).
83. L'Assurance Maladie. Etude européenne : Les Français ont modéré leur consommation de médicaments mais restent en retard sur les génériques. [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Fiche\\_Focus\\_Conso\\_medicaments\\_en\\_Europe\\_Vdef.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Fiche_Focus_Conso_medicaments_en_Europe_Vdef.pdf) (consulté le 03.03.2014).
  84. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Consommation et dépenses de médicaments - Comparaison des pratiques françaises et européennes. [http://www.puppem.com/documents/cnamts\\_consommation\\_depenses\\_med\\_europe\\_10-2007.pdf](http://www.puppem.com/documents/cnamts_consommation_depenses_med_europe_10-2007.pdf) (consulté le 03.03.2014).
  85. Chahwakilian P, Ferrier-Battner A, De Pourville G. Evolution comparée des ventes de médicaments dans 7 pays européens (2000-2011). <http://www.melchior.fr/fileadmin/fichiers/Elig/2012/ETUDE%20LIR-ESSEC-CONSO%20DE%20MDTS.pdf> (consulté le 20.03.2014).
  86. Lee MW. Design and use of a proton pump inhibitor case to integrate physiology, pharmacology, and biochemistry. *Adv Physiol Educ.* 2014;38(1):104-7.
  87. Matuchansky C. Pharmacologie clinique comparée des inhibiteurs de la pompe à protons : 40 mg\j est-elle la dose standard optimale du traitement d'attaque des maladies liées à l'acide ? *Hépto-Gastro Oncol Dig.* 2004;11(2):129-35.
  88. Roulet L, Vernaz N, Giostra E, Gasche Y, Desmeules J. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton : faut-il craindre de les prescrire au long cours ? *Rev Médecine Interne.* 2012;33(8):439-45.
  89. Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques - Hôpitaux Universitaires de Genève. Table des interactions médicamenteuses / cytochromes P450 / P-gp. [http://www.pharmacoclin.ch/\\_library/pdf/cytp450pgp.pdf](http://www.pharmacoclin.ch/_library/pdf/cytp450pgp.pdf) (consulté le 08.04.2015).
  90. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(24):2051-66.
  91. Szymezak J, Gaussem P. Inhibiteurs de la pompe à protons et clopidogrel (Plavix®) : une liaison dangereuse ? *Rev Médecine Interne.* 2013;34(2):99-104.
  92. La Revue Prescrire. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses - comprendre et décider. *Rev Prescrire.* 2012;32(350 Suppl. Interactions Médicamenteuses):188-9.
  93. Buon M, Gaillard C, Martin J, Fedrizzi S, Mosquet B, Coquerel A, et al. Risk of Proton Pump Inhibitor-Induced Mild Hyponatremia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(11):2052-4.

94. 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 Médicale*. 2013;42(2):e53-62.
95. Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(3):443-54.
96. Salles N, Pautas E, Maheut-Bosser A. Médicaments et personnes âgées (IPP, AAP, anticoagulants,...[http://www.lesentretiensdebichat.com/Media/publications/medecine\\_88\\_94\\_wmk\\_0.pdf](http://www.lesentretiensdebichat.com/Media/publications/medecine_88_94_wmk_0.pdf) (consulté le 20.01.2014).
97. La Revue Prescrire. Inhibiteurs de la pompe à protons : infections à *Clostridium difficile*. *Rev Prescrire*. 2013;432-3.
98. De Korwin J-D. Pourquoi et comment arrêter un traitement prolongé par les inhibiteurs de la pompe à protons ? *Rev Médecine Interne*. 2012;33(8):417-20.
99. Haute Autorité de Santé. Etat des lieux : niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat\\_des\\_lieux\\_niveau\\_preuve\\_gradation.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf) (consulté le 09.04.2015).
100. Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, Gabriel R, Carballo F, Pajares JM. Meta-analysis: proton pump inhibitors vs. H2-receptor antagonists — their efficacy with antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(8):757-66.
101. Vidal. VIDAL Recos. <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed> (consulté le 12.04.2015).
102. Rostom A, Dube C, Wells GA, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art No.: CD002296. DOI: 10.1002/14651858.CD002296
103. Moayyedi P, Santana J, Khan M, Preston C, Donnellan C. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No. : CD003244. DOI: 10.1002/14651858.CD003244.pub3
104. Dutta U, Moayyedi P. Management of reflux-related symptoms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(3):387-400.
105. Donnellan C, Preston C, Moayyedi P, Sharma N. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 2. Art. No.: CD003245. DOI: 10.1002/14651858.CD003245.pub3.
106. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: A Report of the American College of

- Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(18):1502-17.
107. ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1999;56(4):347-79.
108. Madsen KR, Lorentzen K, Clausen N, Oberg E, Kirkegaard PRC, Maymann-Holler N, et al. Guideline for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. *Dan Med J*. 2014;61(3):C4811.
109. Neumann I, Letelier LM, Rada G, Claro JC, Martin J, Howden CW, et al. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD007999. DOI: 10.1002/14651858.CD007999.pub2.
110. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Intern Med*. 2010;152(2):101-13.
111. Laine L, Jensen DM. Management of Patients With Ulcer Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(3):345-60.
112. Société Française d'Endoscopie Digestive. Consensus en endoscopie digestive : gastrostomie et jéjunostomie percutanées endoscopiques. [http://www.sfed.org/sites/sfed.prod/files/documents\\_sfed/files/recommandations/GastrostomieJéjunostomie.pdf](http://www.sfed.org/sites/sfed.prod/files/documents_sfed/files/recommandations/GastrostomieJéjunostomie.pdf) (consulté le 11.04.2015).
113. Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique - Hôpitaux Universitaires de Genève. CAPP Info. Indications de l'omeprazole. Enquête et recommandations dans le Département de gériatrie. <http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/cappinfo/cappinfo01.pdf> (consulté le 11.04.2015).
114. Arrêté du 13 novembre 1998 portant règlement conventionnel minimal applicable aux médecins en l'absence de convention médicale. *J.O.R.F.* 14 novembre 1998 : 17147
115. Marie I, Moutot A, Tharrasse A, Hellot M-F, Robaday S, Hervé F, et al. Adéquation aux recommandations des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons dans un service de médecine interne. *Rev Médecine Interne*. 2007;28(2):86-93.
116. Akram F, Huang Y, Valencia L, Huggan PJ, Merchant RA. Proton pump inhibitors : are we still prescribing them without valid indications? *Australas Med J*. 2014;7(11):465-70.
117. Hamzat H, Sun H, Ford JC, MacLeod J, Soiza RL, Mangoni PAA. Inappropriate Prescribing of Proton Pump Inhibitors in Older Patients. *Drugs Aging*. 2012;29(8):681-90.
118. Pasina L, Nobili A, Tettamanti M, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, et al. Prevalence and appropriateness of drug prescriptions for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease in a cohort of hospitalized elderly. *Eur J Intern Med*. 2011;22(2):205-10.

119. Breuvar E, Berthier S, Hars B, Nicolas B, Leguy-Seguin V, Samson M, et al. Étude de la conformité des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons aux recommandations HAS de 2009 : étude prospective sur 208 patients. *Rev Médecine Interne*. 2013;34:A40.
120. Seite F, Delelis-Fanien AS, Valero S, Pradère C, Poupet J-Y, Ingrand P, et al. Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie. *Rev Médecine Interne*. 2008;29:S327.
121. Merad A, Djebbas M, Nser N, Hachemi K, Guairad A, Kadi-Hanifi N, et al. Évaluation systématique et suivi des prescriptions médicamenteuses des patients admis en soins de longue durée. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 2015;15(85):12-20.
122. Andro M, Estivin S, Gentric A. Prescriptions médicamenteuses en gériatrie : overuse (sur-utilisation), misuse (mauvaise utilisation), underuse (sous-utilisation). Analyse qualitative à partir des ordonnances de 200 patients entrant dans un service de court séjour gériatrique. *Rev Médecine Interne*. 2012;33(3):122-7.
123. Foucher N, Lahille B, Bernard N, Poutrel S, Pedebosq S, Bonnet F, et al. Influence de l'hospitalisation sur la polymédication des sujets de plus de 60 ans. *Rev Médecine Interne*. 2009;30(1):20-4.
124. Lachamp M, Pauly V, Sambuc R, Thirion X, Potard I, Molines C, et al. Impact de la modification des prescriptions chez les sujets âgés hospitalisés en service de court séjour gériatrique en termes de coût. *Rev Médecine Interne*. 2012;33(9):482-90.
125. Gentes É, Hertzog M, Vogel T, Lang PO. Grande fréquence des prescriptions médicamenteuses à visée cardiovasculaire potentiellement inappropriées dans la population âgée. *Presse Médicale*. 2015;44(2):e41-50.
126. L'Assurance Maladie. Prévention des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/memo-reco-ipp-fevrier2009.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/memo-reco-ipp-fevrier2009.pdf) (consulté le 20.01.2014).
127. Moustafa F, Milhaud G, Dublanchet N, Lebreton A, Dutheil F, Schmidt J. Étude rétrospective concernant 73 patients traités par un anticoagulant oral direct admis consécutivement dans un service d'urgence. *J Mal Vasc*. 2015;40(1):1-9.
128. Loffredo L, Perri L, Violi F. Impact of new oral anticoagulants on gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation: A meta-analysis of interventional trials. *Dig Liver Dis*. In press 2015.
129. Sostres C, Gargallo CJ. Gastrointestinal lesions and complications of low-dose aspirin in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(2):141-51.
130. Kawamura N, Ito Y, Sasaki M, Iida A, Mizuno M, Ogasawara N, et al. Low-dose aspirin-associated upper gastric and duodenal ulcers in Japanese patients with no previous history of peptic ulcers. *BMC Res Notes*. 2013;6:455.
131. Scheiman JM. Prevention of damage induced by aspirin in the GI tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(2):153-62.

132. Champagne Danielou A, Rohr S. Prophylaxie de l'ulcère de stress en chirurgie: quelle attitude en pratique? *J Chir (Paris)*. 2006;143(4):226-9.
133. Farley KJ, Barsed KL, Crozier TM. Inappropriate continuation of stress ulcer prophylaxis beyond the intensive care setting. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. 2013;15(2):147-51.
134. Grant K, Al-Adhami N, Tordoff J, Livesey J, Barbezat G, Reith D. Continuation of proton pump inhibitors from hospital to community. *Pharm World Sci PWS*. 2006;28(4):189-93.
135. Commission des comptes de la sécurité sociale. Les comptes de la sécurité sociale - Résultats 2008 - Prévisions 2009 et 2010. <http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/ccss200910.pdf> (consulté le 29.03.2015).
136. 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. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2007;31(1):78-83.
137. Batuwitage BT, Kingham JGC, Morgan NE, Bartlett RL. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgrad Med J*. 2007;83(975):66-8.
138. Reimer C, Bytzer P. Clinical trial: long-term use of proton pump inhibitors in primary care patients - a cross sectional analysis of 901 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(7):725-32.
139. Baldesi M. Connaissance des recommandations sur les inhibiteurs de la pompe à protons : enquête auprès de 371 médecins généralistes de Loire-Atlantique et de Vendée. Thèse de doctorat : Médecine : Nantes ; 2011.
140. Le Tourneur P. Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons par les médecins généralistes normands: état des lieux en 2014. Thèse de doctorat : Médecine : Rouen ; 2014.
141. Corsin L. Facteurs explicatifs de la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons hors recommandations chez les sujets de plus de 75 ans: méthode qualitative. Thèse de doctorat : Médecine : Paris-Est Créteil; 2015.
142. Bez C, Perrottet N, Zingg T, Leung Ki E-L, 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(2):374-8.
143. Lai PSM, Wong YY, Low YC, Lau HL, Chin K-F, Mahadeva S. Unexplained abdominal pain as a driver for inappropriate therapeutics: an audit on the use of intravenous proton pump inhibitors. *PeerJ*. 2014;2:e451.
144. 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(4):288-97.



145. Eid SM, Boueiz A, Paranj S, Mativo C, Ba RL, Abougergi MS. Patterns and Predictors of Proton Pump Inhibitor Overuse among Academic and Non-Academic Hospitalists. *Intern Med.* 2010;49(23):2561-8.
146. Hubert G, Galinski M, Ruscev M, Lapostolle F, Adnet F. Information médicale : de l'hôpital à la ville. Que perçoit le médecin traitant ? *Presse Médicale.* 2009;38(10):1404-9.
147. Hiance-Delahaye A, Teillet L, Lechowsky L, Aquino J-P, Harboun M. Iatrogénie médicamenteuse, sujet âgé et lien ville-hôpital : enquête sur la transmission médicale hospitalière à la médecine générale. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* 2015;15(85):3-11.
148. Ordre National des Pharmaciens. Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique [Internet]. <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP> (consulté le 28.03.2015).
149. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Brûlures d'estomac et remontées acides. [http:// http://digestion.comprendrechoisir.com/ebibliotheque/voir/245462/brulure-d-estomac-et-remontees-acides-afssaps](http://digestion.comprendrechoisir.com/ebibliotheque/voir/245462/brulure-d-estomac-et-remontees-acides-afssaps) (consulté le 28.03.2015).
150. Dufour M, Philippe S, Bourdenet G, Borel C, Capet C, Jegou A, et al. Conciliation médicamenteuse en médecine interne gériatrique : une collaboration efficace médecins – pharmaciens pour prévenir la iatrogénèse médicamenteuse. Étude prospective de 200 patients. *Rev Médecine Interne.* 2013;34:A117-8.
151. Boissinot L, Bachalat N, Perrier-Cornet E, Leglise P, Huchon-Bécel D. Conciliation des traitements médicamenteux en gériatrie : Pertinence et faisabilité. 2014;47(2):105-13.
152. Pérennes M, Carde A, Nicolas X, Dolz M, Bihannic R, Grimont P, et al. Conciliation médicamenteuse : une expérience innovante dans un service de médecine interne pour diminuer les erreurs d'anamnèse médicamenteuses. *Presse Médicale.* 2012;41(3, Part 1):e77-86.
153. Dufay E, Baum T, Doerper S, Conrard E, Dony A, Piney D, et al. Conciliation des traitements médicamenteux: détecter, intercepter et corriger les erreurs médicamenteuses à l'admission des patients hospitalisés. *Risques Qual En Milieu Soins.* 2011;(2):130-8.
154. Quélenec B, Beretz L, Paya D, Ciobanu E, Blickle J-F, Gourieux B, et al. Conciliation des traitements médicamenteux à l'admission : quel est l'impact clinique des divergences non intentionnelles ? Étude prospective dans un service de médecine interne. *Rev Médecine Interne.* 2012;33:S50.
155. Mueller SK, Sponsler KC, Kripalani S, Schnipper J. Hospital-based Medication Reconciliation Practices: A Systematic Review. *Arch Intern Med.* 2012;172(14):1057-69.
156. Fayad N, Carde A, Bihannic R, Paleiron N, Vinsonneau U, Paule P. Conciliation médicamenteuse à l'admission des patients à l'hôpital : quelle place pour le dossier pharmaceutique ? *Presse Médicale.* 2014;43(6, Part 1):722-3.

157. Simonin C, Skalli S, Martin C, Nouvel M, Faudel A, Parat S, et al. P2043 Continuité des soins pharmaceutiques après l'hospitalisation du patient diabétique de type 2 : Mise en place d'un courrier pharmaceutique de sortie. *Diabetes Metab.* 2013;39, Suppl 1:A78-9.
158. Léger S, Allenet B, Pichot O, Figari G, Calop J, Carpentier P, et al. Impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur les attitudes de prévention vis-à-vis du risque iatrogène : étude pilote contrôlée visant les patients sous anticoagulants oraux pour maladie thromboembolique veineuse. *J Mal Vasc.* 2004;29(3):152-8.
159. Maspero-Bembaron C, Luciani M, Lévy M. P115 Impact des séances d'éducation thérapeutique de groupe délivrées par un réseau ville-hôpital sur le niveau de connaissance de leur maladie de diabétiques de type 2. *Diabetes Metab.* 2010;36, Supplement 1:A66.
160. Blaise S, Satger B, Fontaine M, Yver J, Rastel D, Toffin L, et al. Évaluation d'un programme d'éducation thérapeutique pour les traitements anticoagulants oraux : expérience du réseau Ville-Hôpital GRANTED du secteur Sud-Isère. *J Mal Vasc.* 2009;34(5):346-53.
161. Ministère des affaires sociales, de la santé et du droit des femmes. Site d'information du Dossier Médical Personnel - DMP. Disponible sur: <http://www.dmp.gouv.fr/web/dmp/> (consulté le 28.03.2015).
162. Inspection générale des finances. Le dossier médical personnel (DMP). <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/074000713/> (consulté le 28.03.2015).
163. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie. *J.O.R.F.* 6 mai 2012 : 8112.

# ANNEXES

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE  
DU MONT D'OR  
Albigny sur Saône

Grille d'audit  
Page 1/2

Indications des inhibiteurs  
de la pompe à protons en gériatrie

## GRILLE DE RECUEIL DE DONNEES CLINIQUES

Date de recueil :

### IDENTIFICATION DU PATIENT

NOM	PRENOM	Service
DDN		Sexe

### PRESCRIPTION DANS GENOIS D'INHIBITEUR DE LA POMPE A PROTONS

Médicament prescrit (spécialité + dosage + voie) :

Posologie :

Durée de traitement :

Indication renseignée dans Génois :

Date d'initiation du traitement :

☐ Poursuite d'une prescription à l'entrée

☐ Traitement interrompu durant le séjour

☐ Date introuvable

☐ Prescription durant le séjour

Motif :

### IDENTIFICATION DES FACTEURS DE RISQUE

#### 1/ Traitements concomittants

☐ AAP

Spécialité + dosage :

Posologie :

Indication :

☐ Glucocorticoïdes

Spécialité + dosage :

Posologie :

Indication :

☐ Anticoagulant

Spécialité + dosage :

Posologie :

Indication :

☐ Autre

Spécialité + dosage :

Posologie :

Indication :

#### 2/ Facteurs de risque gastro-intestinaux

##### ☐ Pathologie en cours

☐ RGO

☐ Eradication HP

☐ Ulcère peptique

☐ Hémorragie digestive

☐ Oesophagite peptique

☐ Prévention d'ulcère médicamenteux/stress

☐ Zollinger - Ellison

☐ Ttt épreuve dyspepsie / UGD

☐ Autre :

\* Date de diagnostic :

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE  
DU MONT D'OR  
Albigny sur Saône

Grille d'audit  
Page 2/2

Indications des inhibiteurs  
de la pompe à protons en gériatrie

IDENTIFICATION DES FACTEURS DE RISQUE (suite)			
* <u>Exploration endoscopique :</u>		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui, résultat :		<input type="checkbox"/> Non réalisable	
Si non, autre examen effectué et résultat :			
* <u>Exploration biologique :</u>			
<input type="checkbox"/> NFP	Dernière valeur d'Hb (date) :		
<input type="checkbox"/> Bilan Martial	Fer sérique (date) :		
Ferritinémie (date) :			
* <u>Symptomatologie associée :</u>			
<input type="checkbox"/> Dyspepsie	<input type="checkbox"/> Pyrosis	<input type="checkbox"/> Régurgitations acides	
<input type="checkbox"/> Manifestations extra-digestives			
<input type="checkbox"/> Autre :			
<input type="checkbox"/> Antécédents d'ulcère gastroduodénal			
* <u>Date de diagnostic :</u>			
* <u>Exploration endoscopique :</u>		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Si oui, résultat :		<input type="checkbox"/> Non réalisable	
Si non, autre examen effectué :			
* <u>Traitement associé :</u>			
* <u>Dates(s) de récurrence + traitement(s) associé(s) :</u>			
→			
→			
→			
3/ <u>Situation de stress identifiée</u>			
<input type="checkbox"/> Post-opératoire			
Date de l'opération :			
<input type="checkbox"/> Réanimation avec intubation > 48h			
Dates du séjour :			
Date d'extubation :			
<input type="checkbox"/> Décompensation cardio-vasculaire ou cardio-respiratoire			
<input type="checkbox"/> Résolue		<input type="checkbox"/> En cours	
Date de résolution de l'épisode :			

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Guide de remplissage de la grille d'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Page 1/4	

## GUIDE DE REMPLISSAGE DE LA GRILLE DE RECUEIL DE DONNEES CLINIQUES

La saisie des données est effectuée de manière anonyme

Utiliser une grille par patient

Les parties *Identification du patient* et *Prescription dans Géois d'un inhibiteur de la pompe à protons* peuvent être renseignées sans nécessité de consulter le dossier clinique.

### Partie Identification du patient

- **NOM** : nom du patient (nom marital pour les femmes mariées)
- **Prénom** : prénom du patient
- **DDN** : date de naissance du patient
- **Sexe** : sexe du patient
- **Service** : service d'hospitalisation du patient le jour du recueil des données

### Partie prescription dans génois d'inhibiteur de la pompe à protons

- **Médicament prescrit** : spécialité, dosage et voie d'administration
- **Posologie** : posologie journalière
- **Durée de traitement** : durée de traitement prescrite. Si aucune durée prescrite, noter « SD »
- **Indication renseignée dans Géois** : libellé renseigné par le prescripteur dans l'onglet Indications ou Modalités sur la prescription informatique
- **Date d'initiation du traitement** : si la date d'initiation est connue, la renseigner
- **Date introuvable** : si la date d'initiation du traitement n'est pas connue, cocher cette case
- **Poursuite d'une prescription/Prescription durant le séjour/Traitement interrompu** : cocher la case correspondante en précisant le motif si interruption du traitement durant le séjour

### Partie Identification des facteurs de risque

Traitements concomitants

- **AAP** : cocher cette case si traitement par :
  - Aspegic 500 mg
  - Kardegic 75 (si plus de 1 sachet par jour)/160/300 mg
  - Plavix 75 mg

Renseigner la spécialité + le dosage ainsi que la posologie journalière

- **Glucocorticoïdes** : cocher cette case si traitement par :
  - Altim inj
  - Hydrocortisone inj
  - Methylprednisolone inj 20/40/120 mg
  - Medrol 4/16/100 mg
  - Cortancyl 1/5/20 mg

Renseigner la spécialité + le dosage ainsi que la posologie journalière

V5 du 22 janvier 2014

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Guide de remplissage de la grille d'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Page 2/4	

- **Anticoagulant** : cocher cette case si traitement par :
- Calciparine inj 0.2/0.3/0.5/0.8/1 ml
  - Héparine sodique inj
  - Fragmine inj 2500/5000 UI
  - Orgaran 750 UI inj
  - Lovenox inj 6000/8000/10000 UI
  - Innohep inj 10000/14000/18000 UI
  - Arixtra inj 2.5/5/7.5 mg
  - Previscan 20 mg
  - Coumadine 2/5 mg
  - Xarelto 2,5/10/15/20 mg
  - Pradaxa 75/110/150 mg
  - Eliquis 2,5 mg
- **Autre** : cocher cette case si le traitement n'est pas listé ci-dessus

#### Facteurs de risque gastro-intestinaux

- **Pathologie en cours** : si le patient présente au moment du recueil une des pathologies citées, cocher la case correspondant à la pathologie prépondérante.
- ✓ RGD : reflux gastro-œsophagien
  - ✓ Eradication HP : ulcère à Helicobacter pylori
  - ✓ Prévention d'ulcère médicamenteux/stress : si présence d'un traitement concomitant à risque ou d'un contexte clinique générateur d'un stress physique
  - ✓ Traitement d'épreuve dyspepsie/UGD : si suspicion d'ulcère et examen endoscopique non réalisable.
  - ✓ Autre : cocher si la pathologie n'est pas répertoriée et expliciter
- **Date de diagnostic** : date à laquelle le diagnostic de la pathologie a été posé
  - **Exploration endoscopique** :
    - ✓ Oui : si une exploration a été effectuée
    - ✓ Non : si l'exploration n'a pas été menée ou aucune information n'est disponible
    - ✓ Non réalisable : si des données du dossier clinique justifient du caractère non réalisable de l'endoscopie (intubation impossible, patient fragile, etc...)
  - **Résultat** : si un compte-rendu de l'exploration est disponible, noter si présence de lésions ou éléments anatomopathologiques en faveur d'une des pathologies suscitées : hernie hiatale, ulcère peptique, œsophagite, nécrose, hémorragie, etc.
  - **Autre examen** : renseigner dans ce champ si un examen autre que l'endoscopie a été réalisé (test à l'uréase, pHmétrie des 24h).
  - **Exploration biologique** : cocher si anémie et/ou carence en fer et renseigner la dernière valeur d'hémoglobine et/ou de fer sérique et/ou de ferritinémie connue
  - **Symptomatologie associée** :
    - ✓ Dyspepsie : cocher si présence de douleurs épigastriques, nausées, éructations
    - ✓ Pyrosis : cocher si présence de brûlures rétrosternales ascendantes
    - ✓ Manifestations extradiigestives : cocher si présence d'une laryngite postérieure, toux chronique, dyspnée asthmatiforme, douleur thoracique pseudoangineuse

V5 du 22 janvier 2014

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Guide de remplissage de la grille d'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Page 3/4	

- **Antécédents d'ulcère gastroduodénal** : cocher cette case si des informations concernant un ou des antécédents d'ulcère sont disponibles dans le dossier clinique
- **Date de diagnostic** : date à laquelle le diagnostic a été posé
  - **Exploration endoscopique** :
    - ✓ Oui : si une exploration a été effectuée
    - ✓ Non : si l'exploration n'a pas été menée ou aucune information n'est disponible
    - ✓ Non réalisable : si des données du dossier clinique justifient du caractère non réalisable de l'endoscopie (patient fragile...)
  - **Résultat** : si un compte-rendu de l'exploration est disponible, noter si présence de lésions ou éléments anatomopathologiques en faveur d'une des pathologies suscitées : hernie hiatale, ulcère peptique, œsophagite, nécrose, hémorragie, etc.
  - **Autre examen** : renseigner dans ce champ si un examen autre que l'endoscopie a été réalisé (test à l'uréase, pHmétrie des 24h).
  - **Traitement associé** : indiquer la spécialité, le dosage et la posologie du ou des traitement(s) qui a (ont) été(s) conduit(s)
  - **Dates de récurrence** : indiquer les éventuelles dates auxquelles une récurrence de l'ulcère a été diagnostiquée ainsi que les traitements associés si différents de celui indiqué à l'item précédent

Situation de stress identifiée

- **Post-opératoire** : cocher cette case si une opération chirurgicale a été effectuée dans le mois précédent la date de recueil des données cliniques
- **Date de l'opération** : renseigner la date de l'opération
- **Réanimation avec intubation > 48h** : cocher cette case si le patient a effectué un séjour en réanimation avec intubation de plus de 48h dans le mois précédent la date de recueil des données cliniques
- **Dates du séjour** : renseigner la date de début de séjour et de fin de séjour si elles sont connues
  - **Date d'extubation** : si la date n'est pas connue, il sera considéré que l'extubation a été effectuée le jour de la sortie du séjour en réanimation.
- **Décompensation cardio-vasculaire et cardio-respiratoire** : cocher cette case si le patient présente ou a présenté dans le mois précédent le recueil une des pathologies suivantes :
- Décompensation cardiaque aiguë gauche, droite ou globale (insuffisance cardiaque aiguë, OAP, insuffisance ventriculaire gauche ou droite, Angor instable, IDM...)
  - Endocardite
  - Péricardite
  - Décompensation respiratoire aiguë d'origine infectieuse, thrombotique (EP, HTAP...), BPCO/Asthme, syndrome restrictif (corps étranger, fibrose...), hémorragique (contexte oncologique), toxique, etc...
  - Arrêt cardio respiratoire
- **Episode résolu** : cocher cette case si l'épisode est résolu
- **Date de résolution de l'épisode** : renseigner la date à laquelle l'épisode a été considéré résolu. A défaut, noter la date de diagnostic de la décompensation et la durée de l'épisode.
- **Episode en cours** : cocher cette case si l'épisode est en cours

V5 du 22 janvier 2014



## Indications des IPP en gériatrie

### 1. Date de recueil

*La réponse doit être supérieure à 10/02/2014.*

*La réponse est obligatoire.*

### Identification du patient

#### 2. Age

*La réponse doit être supérieure à 50.*

*La réponse est obligatoire.*

#### 3. Sexe

- ☐ 1. Homme ☐ 2. Femme

*La réponse est obligatoire.*

#### 4. Service

- ☐ 1. A1      ☐ 2. A2      ☐ 3. B2  
☐ 4. Court séjour   ☐ 5. C1 SSR   ☐ 6. C2  
☐ 7. D1      ☐ 8. D2      ☐ 9. S1  
☐ 10. S2      ☐ 11. JC0      ☐ 12. JC1  
☐ 13. JC2      ☐ 14. Faubourg   ☐ 15. Garennes  
☐ 16. Vallon

*La réponse est obligatoire.*

#### 5. Type de séjour

- ☐ 1. Court séjour ☐ 2. SSR ☐ 3. USLD ☐ 4. EHPAD

*La réponse est obligatoire.*

### Prescription dans Genois d'IPP

#### 6. Spécialité prescrite

- ☐ 1. Inexium ☐ 2. Pantoprazole

*La réponse est obligatoire.*

#### 7. Dosage

- ☐ 1. 20 mg ☐ 2. 40 mg

*La réponse est obligatoire.*

#### 8. Posologie

- ☐ 1.1 ☐ 2.2 ☐ 3.3 ☐ 4.4 ☐ 5.5

*La réponse est obligatoire.*

#### 9. Voie d'administration

- ☐ 1. Per os ☐ 2. IV

*La réponse est obligatoire.*

#### 10. Date de début de traitement

*La réponse doit être inférieure à 11/02/2014.*

#### 11. Durée du traitement

#### 12. Indication Génois

#### 13. Statut de la prescription

- ☐ 1. Poursuite d'une prescription à l'entrée  
☐ 2. prescription durant le séjour en cours  
☐ 3. traitement interrompu durant le séjour en cours  
☐ 4. donnée inconnue

*La réponse est obligatoire.*

#### 14. Motif de l'interruption

*La question n'est pertinente que si statutprescription = "traitement interrompu durant le séjour en cours"*

### Identification des FR

#### 15. Nombre de traitements concomitants

- ☐ 1.0 ☐ 2.1 ☐ 3.2 ☐ 4.3 ☐ 5.4 ☐ 6.5 ☐ 7.>5

*La réponse est obligatoire.*

#### 16. si traitements concomitants > 5

*La question n'est pertinente que si nbttconcom = ">5"*

#### 17. Type de traitement 1

- ☐ 1. AAP      ☐ 2. anticoagulant per os  
☐ 3. anticoagulant IV/SC   ☐ 4. glucocorticoïdes  
☐ 5. aspirine 75 mg/j

*La question n'est pertinente que si nbttconcom # "0"*

**18. Type de traitement 2**

- ☐ 1. AAP                      ☐ 2. anticoagulant per os  
☐ 3. anticoagulant IV/SC   ☐ 4. glucocorticoïdes  
☐ 5. aspirine 75 mg/j

La question n'est pertinente que si nbtttconcom # "0" et nbtttconcom # "1"

**19. Type de traitement 3**

- ☐ 1. AAP                      ☐ 2. anticoagulant per os  
☐ 3. anticoagulant IV/SC   ☐ 4. glucocorticoïdes  
☐ 5. aspirine 75 mg/j

La question n'est pertinente que si nbtttconcom # "0" et nbtttconcom # "1" et nbtttconcom = "2"

**20. Type de traitement 4**

- ☐ 1. AAP                      ☐ 2. anticoagulant per os  
☐ 3. anticoagulant IV/SC   ☐ 4. glucocorticoïdes  
☐ 5. aspirine 75 mg/j

La question n'est pertinente que si nbtttconcom # "0" et nbtttconcom # "1" et nbtttconcom = "2" et nbtttconcom = "3"

**21. Type de traitement 5**

- ☐ 1. AAP                      ☐ 2. anticoagulant per os  
☐ 3. anticoagulant IV/SC   ☐ 4. glucocorticoïdes  
☐ 5. aspirine 75 mg/j

La question n'est pertinente que si nbtttconcom # "0" et nbtttconcom # "1" et nbtttconcom = "2" et nbtttconcom = "3" et nbtttconcom = "4"

**22. Type de traitement 6**

- ☐ 1. AAP                      ☐ 2. anticoagulant per os  
☐ 3. anticoagulant IV/SC   ☐ 4. glucocorticoïdes  
☐ 5. aspirine 75 mg/j

La question n'est pertinente que si nbtttconcom = ">5"

**23. Pathologie(s) en cours**

- ☐ 1. RGO  
☐ 2. Eradication HP  
☐ 3. Ulcère peptique  
☐ 4. Hémorragie digestive  
☐ 5. Oesophagite peptique  
☐ 6. Prévention d'ulcère médicamenteux/stress  
☐ 7. Zollinger-Ellison  
☐ 8. Traitement d'épreuve dyspepsie/RGO  
☐ 9. Traitement d'épreuve anémie  
☐ 10. Autre  
☐ 11. Donnée inconnue  
☐ 12. Aucune

Vous pouvez cocher plusieurs cases (4 au maximum).

**24. Si 'pathologie autre', précisez :**

La question n'est pertinente que si patho = "Autre"

**25. Date du diagnostic****26. Type d'exploration**

- ☐ 1. Endoscopique           ☐ 2. Biologique  
☐ 3. Non fait                   ☐ 4. Non réalisable  
☐ 5. Donnée inconnue       ☐ 6. Autre

Vous pouvez cocher plusieurs cases (3 au maximum).

**27. Si 'Autre', précisez :**

La question n'est pertinente que si exploration = "Autre"

**28. Présence d'une anémie ?**

- ☐ 1. Oui   ☐ 2. Non

La question n'est pertinente que si exploration = "Biologique"

**29. Présence d'une carence martiale ?**

- ☐ 1. Oui   ☐ 2. Non   ☐ 3. Donnée inconnue

La question n'est pertinente que si exploration = "Biologique"

**30. Symptomatologie associée**

- ☐ 1. Dyspepsie  
☐ 2. pyrosis  
☐ 3. régurgitations acides  
☐ 4. manifestations extra-digestives  
☐ 5. anémie  
☐ 6. donnée inconnue  
☐ 7. autre  
☐ 8. Aucune

Vous pouvez cocher plusieurs cases (6 au maximum).

**31. Si 'autre', précisez :**

La question n'est pertinente que si symptomato = "autre"

**32. ATCD de pathologie gastrique**

- ☐ 1. Oui   ☐ 2. Non   ☐ 3. Donnée inconnue

La réponse est obligatoire.

**33. Nature de la pathologie gastrique**

- ☐ 1. RGO                      ☐ 2. Eradication HP  
☐ 3. Ulcère peptique       ☐ 4. Hémorragie digestive  
☐ 5. Oesophagite peptique ☐ 6. Zollinger Ellison  
☐ 7. Donnée inconnue       ☐ 8. Autre

Vous pouvez cocher plusieurs cases (5 au maximum).

La question n'est pertinente que si ATCDpathogastrique = "Oui"

**34. Si 'Autre', précisez :**

La question n'est pertinente que si naturepathogastrique = "Autre"

**35. Date de diagnostic pathologie gastrique**

La question n'est pertinente que si ATCDpathogastrique = "Oui"

**36. Type d'exploration si ATCD de pathologie gastrique**

- ☐ 1. Endoscopique           ☐ 2. Biologique  
☐ 3. Non fait                   ☐ 4. Non réalisable  
☐ 5. Donnée inconnue       ☐ 6. Autre

Vous pouvez cocher plusieurs cases (3 au maximum).

La question n'est pertinente que si ATCDpathogastrique = "Oui"

**37. Si 'Autre', précisez :**

La question n'est pertinente que si explorationpathogast = "Autre"

**38. Traitements associés si ATCD pathologie gastrique**

- ☐ 1. IPP                      ☐ 2. Anti-H2  
☐ 3. PG                      ☐ 4. Topique  
☐ 5. Alginate                ☐ 6. Donnée inconnue  
☐ 7. Autre

*Vous pouvez cocher plusieurs cases (5 au maximum).*

*La question n'est pertinente que si ATCDpathogastrique = "Oui"*

**39. Si 'Autre', précisez :**


*La question n'est pertinente que si ttassociépathogast = "Autre"*

**40. Dosage du traitement associé**

- ☐ 1. Pleine dose            ☐ 2. demie-dose  
☐ 3. fort                      ☐ 4. faible  
☐ 5. dosage unique        ☐ 6. donnée inconnue

*La question n'est pertinente que si ttassociépathogast # "Donnée inconnue" et ttassociépathogast # "Non réponse"*

**41. Posologie du traitement associé**

- ☐ 1. Faible                      ☐ 2. usuelle    ☐ 3. élevée  
☐ 4. donnée inconnue

*La question n'est pertinente que si dosagettassocié # "Non réponse" et dosagettassocié # "donnée inconnue"*

**42. Voie d'administration du traitement associé**

- ☐ 1. IV   ☐ 2. per os   ☐ 3. SC   ☐ 4. donnée inconnue

*La question n'est pertinente que si ttassociépathogast # "Non réponse" et ttassociépathogast # "Donnée inconnue"*

**43. Situation de stress identifiée ?**

- ☐ 1. Oui   ☐ 2. Non   ☐ 3. Donnée inconnue

*La réponse est obligatoire.*

**44. Type de situation de stress**

- ☐ 1. Post-opératoire  
☐ 2. réanimation avec intubation > 48h  
☐ 3. décompensation cardio-vasculaire/cardio-respiratoire  
☐ 4. donnée inconnue  
☐ 5. autre

*Vous pouvez cocher plusieurs cases (4 au maximum).*

*La question n'est pertinente que si stressident = "Oui"*

**45. Si 'autre', précisez :**


*La question n'est pertinente que si typstress = "autre"*

**46. Date de l'opération/fin de séjour/résolution de l'épisode**

- ☐ 1. > 1 mois                ☐ 2. < 1 mois    ☐ 3. en cours  
☐ 4. donnée inconnue

*La question n'est pertinente que si stressident = "Oui"*

**47. Indication dossier médical**


*La réponse est obligatoire.*

**48. Concordance indications Genois/dossier**

- ☐ 1. Oui   ☐ 2. Non   ☐ 3. Impossible

*La réponse est obligatoire.*

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Retour aux prescripteurs des résultats de l'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Volet 1 – Page I	

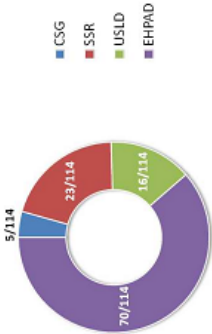
VOLET 1 : RESULTATS GENERAUX DE L'ETABLISSEMENT

I. Résultats généraux

Nombre total de patients présents dans l'établissement le jour de l'audit	559 patients
Nombre total de dossiers extraits le jour de l'audit	119 dossiers
Nombre total de dossiers inclus dans l'audit	114 dossiers
Taux d'imprégnation des IPP : 20 %	

II. Répartition des dossiers

Répartition des dossiers au sein du CHG



III. Descriptif de population

Moyenne d'âge	85 ans
	Min ■ 66 ans ; Max ■ 104 ans
Sex ratio	35 hommes
	79 femmes

V05112014

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Retour aux prescripteurs des résultats de l'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Page de garde	

I. Contexte

Dans le cadre du contrat de bon usage ainsi que d'un travail de thèse, un audit prospectif un jour donné concernant les indications des inhibiteurs de la pompe à protons au CHG du Mont d'Or a été réalisé le 10 février 2014 par l'interne du service pharmacie.

Dans cet objectif, toutes les ordonnances contenant un IPP prescrit ont été extraites le 10 février 2014. Les dossiers médicaux des patients concernés ont ensuite été audités sur la période du 11 février au 27 février 2014 afin de recueillir les données concernant l'indication du traitement par IPP.

Une communication des résultats de cet audit est effectuée sous forme d'un retour aux prescripteurs des résultats généraux ainsi que les résultats détaillés du service clinique concerné.

II. Documents associés

Volet 1 : Résultats généraux de l'établissement

Volet 2 : Résultats généraux par type de séjour

Volet 2A : Court Séjour Gériatrique

Volet 2B : SSR

Volet 2C : USLD

Volet 2D : EHPAD

Volet 3 : Résultats par service

V05112014

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Retour aux prescripteurs des résultats de l'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Volet 1 – Page II	

IV. La prescription informatique d'IPP

Voie d'administration	PO : 113/114 IV : 1/114
Posologie	20 mg : 76/114 40 mg : 37/114 200 mg : 1/114
Rythme d'administration	En 1 prise : 109/114 En 2 prises : 4/114 En continu : 1/114
Moment de prise (1 prise/j)	Matin : 5/109 Midi : 5/109 Soir : 98/109
Moment de prise (2 prises/j)	Coucher : 1/109
Prescription concomitante d'un topique digestif	Matin et soir : 4/4
Prescription d'un topique digestif au même moment d'administration que l'IPP	16/114 7/16
Présence d'un ou plusieurs traitements concomitants / nombre de dossiers	Pas de traitement concomitant : 38/114 1 traitement concomitant : 60/114 2 traitements concomitants : 14/114 3 traitements concomitants : 2/114
Nature du/des traitements concomitants /nombre de traitements concomitants	Antiagrégant plaquettaire (autre qu'aspirine 75 mg) : 6/96 Anticoagulant PO : 31/96 Anticoagulant SC/IV : 11/96 Glucocorticoïde : 8/96 Aspirine 75 mg : 40/96
Kardégic 75 mg en seul traitement concomitant / nombre de dossiers avec traitement concomitant	30/76

Indication de la prescription	Présente : 85/114 Absente : 29/114	Reconnue : 82/85 Non reconnue : 3/85*
Date de fin de traitement	Précisée : 23/114 Non précisée : 91/114	Date de fin précisée : 10/23 Au long cours : 13/23
Statut des prescriptions	Poursuite d'une prescription hors CHG : 82/114 Prescription durant le séjour au CHG : 31/114 Traitement interrompu durant le séjour au CHG : 1/114	

\* Prescriptions présentant un libellé ne correspondant pas à une indication valide (e gastro prévue » ou « traitement habituel » par exemple)

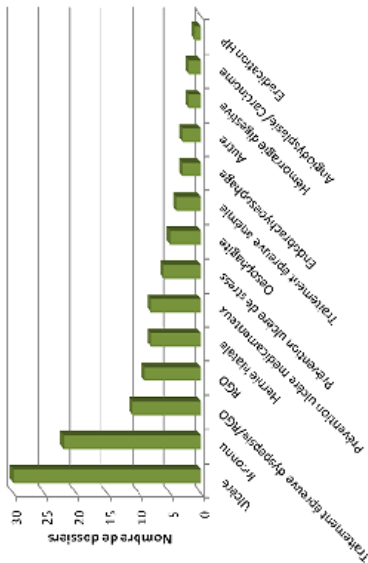
V05112014

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Retour aux prescripteurs des résultats de l'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Volet 1 – Page III	

V. La prescription d'IPP dans le dossier patient

Indication retrouvée dans le dossier	Oui : 92/114 Non : 22/114
Durée moyenne de prescription	907 jours Min : 4 jours ; Max : 12 ans 44 jours
Durée calculée de la date d'initiation du traitement (à défaut date la plus ancienne connue à laquelle le traitement était prescrit) jusqu'à la date de fin de traitement indiquée (à défaut date d'extraction des dossiers soit 10/02/2014)	

IPP - Indications rencontrées dans les dossiers



Indications

* Indications autre : Gastrostomie, sténose peptique, surdosage en AVK	
Patients ayant eu une endoscopie	Pour la pathologie en cours : 36/114 Pour un antécédent : 11/114
	Pour la pathologie en cours et un antécédent : 11/114

V05112014

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Retour aux prescripteurs des résultats de l'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Volet 2A – Page I	

VOLET 2 : RESULTATS GENERAUX PAR TYPE DE SEJOUR

VOLET 2A : Résultats Court Séjour Gériatrique

A. Résultats généraux

Nombre total de patients présents dans le service de court séjour	20 patients
Nombre total de dossiers inclus dans l'audit pour le service de court séjour	5 dossiers
Taux d'imprégnation des IPP : 25 %	

B. Descriptif de population

Moyenne d'âge	87 ans Min ■ 84 ans ; Max ■ 91 ans
Sex ratio	2 hommes 3 femmes

C. La prescription informatique d'IPP

Voie d'administration	PO : 4/5 IV : 1/5
Posologie	20 mg : 2/5 40 mg : 2/5 200 mg : 1/5
Rythme d'administration	En 1 prise : 4/5 En continu : 1/5
Moment de prise	Soir : 4/5 En continu : 1/5
Prescription concomitante d'un topique digestif	0/5
Présence d'un ou plusieurs traitements concomitants	Pas de traitement concomitant : 0/5 1 traitement concomitant : 2/5 2 traitements concomitants : 2/5 3 traitements concomitants : 1/5
Nature des traitements concomitants/nombre de traitements concomitants	Antagrégant plaquettaire : 0/9 Anticoagulant PO : 2/9 Anticoagulant SC/IV : 3/9 Glucocorticoïde : 1/9 Aspirine 75 mg : 3/9
Kardégic 75 mg en seul traitement concomitant	0/5

V05112014

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Retour aux prescripteurs des résultats de l'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Volet 2A – Page II	

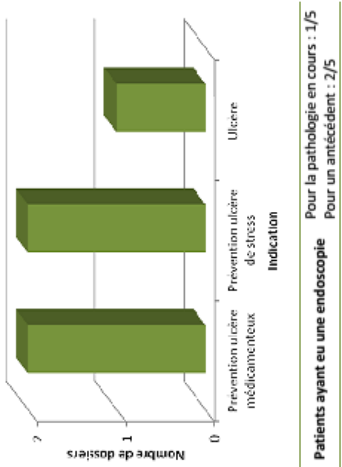
Indication de la prescription	Présente : 5/5 Absente : 0/5	Reconnue : 5/5 Non reconnue : 0/5*
Date de fin de traitement	Précisée : 2/5 Non précisée : 3/5	Date de fin précisée : 2/2 Au long cours : 0/2
Statut des prescriptions	Poursuite d'une prescription hors CHG : 4/5 Prescription durant le séjour au CHG : 1/5 Traitement interrompu durant le séjour au CHG : 0/5	

\* Prescriptions présentant un libellé ne correspondant pas à une indication valide (« gastro prévue » ou « traitement habituel » par exemple)

D. La prescription d'IPP dans le dossier patient

Indication retrouvée dans le dossier	Oui : 5/5 Non : 0/5
Durée moyenne de prescription	849 jours Min : 59 jours ; Max : 6 ans 43 jours
Durée calculée de la date d'initiation du traitement (à défaut date la plus ancienne connue à laquelle le traitement était prescrit) jusqu'à la date de fin de traitement indiquée (à défaut date d'extraction des dossiers soit 10/02/2014)	

IPP - Indications rencontrées dans les dossiers - CSG



V05112014

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Retour aux prescripteurs des résultats de l'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Volet 2B – Page I	

VOLET 2B : Résultats SSR

A. Résultats généraux

Nombre total de patients présents dans les services SSR122

Nombre total de dossiers inclus dans l'audit pour le service de court séjour23

Taux d'imprégnation des IPP : 19 %

B. Répartition des dossiers

Répartition des dossiers - SSR

A1

A2

B2

C1 SSR

C2

7/23

6/23

3/23

5/23

2/23

C. Descriptif de population

Moyenne d'âge86 ans

Min ■ 72 ans ; Max ■ 93 ans

Sex ratio6 hommes17 femmes

D. La prescription informatique d'IPP

Voie d'administrationPO : 23/23IV : 0/23

Posologie20 mg : 4/2340 mg : 19/23

Rythme d'administrationEn 1 prise : 21/23En 2 prises : 2/23

V05112014

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Retour aux prescripteurs des résultats de l'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Volet 2B – Page II	

Moment de prise

Matin : 1/23  
Midi : 2/23  
Soir : 18/23  
Matin et soir : 2/23

Prescription concomitante d'un topique digestif1/23

Présence d'un ou plusieurs traitements  
concomitants

Pas de traitement concomitant : 5/23  
1 traitement concomitant : 11/23  
2 traitements concomitants : 7/23

Nature des traitements concomitants/nombre  
de traitements concomitants

Antiagrégant plaquettaire : 2/25  
Anticoagulant PO : 5/25  
Anticoagulant SC/IV : 7/25  
Glucocorticoïde : 2/25  
Aspirine 75 mg : 9/25

Kardégic 75 mg en seul traitement concomitant5/23

Indication de la prescription

Présente : 22/23  
Absente : 1/23

Date de fin de traitement

Précisée : 7/23  
Non précisée : 16/23

Statut des prescriptions

Poursuite d'une prescription hors CHG : 17/23  
Prescription durant le séjour au CHG : 6/23  
Traitement interrompu durant le séjour au CHG : 0/23

\* Prescriptions présentant un libellé ne correspondant pas à une indication valide (« gastro prévue » ou « traitement habituel » par exemple)

E. La prescription d'IPP dans le dossier patient

Indication retrouvée dans le dossier

Oui : 22/23  
Non : 1/23

Durée moyenne de prescription

239 jours  
Min : 7 jours ; Max : 4 ans 57 jours

Durée calculée de la date d'initiation du traitement (à défaut date la plus ancienne connue à laquelle le traitement était prescrit) jusqu'à la date de fin de traitement indiquée (à défaut date d'extraction des dossiers soit 10/02/2014)

V05112014

234

BAUDOUIN  
(CC BY-NC-ND 2.0)

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Retour aux prescripteurs des résultats de l'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Volet 2C – Page I	

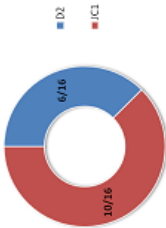
VOLET 2C : Résultats USLD

A. Résultats généraux

Nombre total de patients présents dans les services USLD	82
Nombre total de dossiers inclus dans l'audit pour les services d'USLD	16
Taux d'imprégnation des IPP : 19,5 %	

B. Répartition des dossiers

Répartition des dossiers - USLD



C. Descriptif de population

Moyenne d'âge	84 ans
	Min ■ 71 ans ; Max ■ 90 ans
Sex ratio	11 hommes 5 femmes

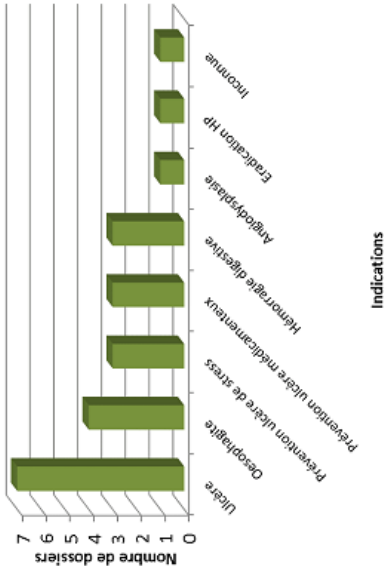
D. La prescription informationnelle d'IPP

Voie d'administration	PO : 16/16
Posologie	20 mg : 11/16 40 mg : 5/16
Rythme d'administration	En 1 prise : 14/16 En 2 prises : 2/16
Moment de prise	Matin : 1/16 Soir : 13/16
Prescription concomitante d'un topique digestif	Matin et soir : 2/16 3/16

V05112014

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Retour aux prescripteurs des résultats de l'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Volet 2B – Page III	

IPP - Indications retrouvées dans les dossiers - SSR



Patients ayant eu une endoscopie

Pour la pathologie en cours : 16/23

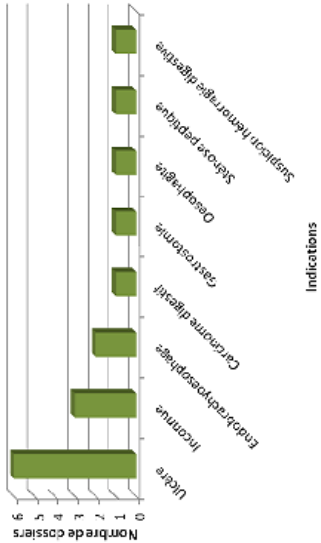
Pour la pathologie en cours et un antécédent : 1/23

V05112014



CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Retour aux prescripteurs des résultats de l'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Volet 2C – Page III	

IPP - Indications rencontrées dans les dossiers -  
USLD



Patients ayant eu une endoscopie	Pour la pathologie en cours : 5/16
	Pour un antécédent : 1/16
	Pour la pathologie en cours et un antécédent : 4/16

V05112014

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Retour aux prescripteurs des résultats de l'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Volet 2C – Page II	

Prescription d'un topique digestif au même moment d'administration que l'IPP 1/3

Présence d'un ou plusieurs traitements concomitants	Pas de traitement concomitant : 6/16
	1 traitement concomitant : 8/16 2 traitements concomitants : 2/16
Nature des traitements concomitants/nombre de traitements concomitants	Antiagrégant plaquettaire : 0/12
	Anticoagulant PO : 5/12
	Anticoagulant SC/IV : 0/12
	Glucocorticoïde : 1/12 Aspirine 75 mg : 16/12
Kardégic 75 mg en seul traitement concomitant	6/16

Indication de la prescription	Présente : 13/16	Reconnue : 13/13
	Absente : 3/16	Non reconnue : 0/13*
Date de fin de traitement	Précisée : 5/16	Date de fin précisée : 0/5
	Non précisée : 11/16	Au long cours : 5/5
Statut des prescriptions	Poursuite d'une prescription hors CHG : 11/16	
	Prescription durant le séjour au CHG : 4/16	
Traitement interrompu durant le séjour au CHG : 1/16		
* Prescriptions présentant un libellé ne correspondant pas à une indication valide (ex gastro prévue » ou « traitement habituel » par exemple)		

E. La prescription d'IPP dans le dossier patient

Indication retrouvée dans le dossier	Oui : 13/16
	Non : 3/16
Durée moyenne de prescription	768 jours
	Min : 50 jours ; Max : 4 ans 107 jours
Durée calculée de la date d'initiation du traitement (à défaut date la plus ancienne connue à laquelle le traitement était prescrit) jusqu'à la date de fin de traitement indiquée (à défaut date d'extraction des dossiers soit 10/02/2014)	

V05112014

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Retour aux prescripteurs des résultats de l'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Volet 2D – Page I	

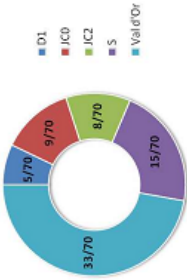
VOLET 2D : Résultats EHPAD

A. Résultats généraux

Nombre total de patients présents dans les services EHPAD	335
Nombre total de dossiers inclus dans l'audit pour les services d'EHPAD	70
Taux d'imprégnation des IPP : 21 %	

B. Répartition des dossiers

Répartition des dossiers - EHPAD



C. Descriptif de population

Moyenne d'âge	86 ans
Min	66 ans ; Max
Sex ratio	16 hommes 54 femmes

D. La prescription informatique d'IPP

Voie d'administration	PO : 70/70
Posologie	20 mg : 59/70 40 mg : 11/70
Rythme d'administration	En 1 prise : 70/70
Moment de prise	Matin : 3/70 Midi : 3/70 Soir : 63/70

V05112014

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Retour aux prescripteurs des résultats de l'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Volet 2D – Page II	

Prescription concomitante d'un topique digestif	Coucher : 1/70 12/70
Prescription d'un topique digestif au même moment d'administration que l'IPP	7/12

Présence d'un ou plusieurs traitements concomitants	Pas de traitement concomitant : 27/70 1 traitement concomitant : 37/70 2 traitements concomitants : 5/70 3 traitements concomitants : 1/70
Nature des traitements concomitants/nombre de traitements concomitants	Antiagrégant plaquettaire : 4/50 Anticoagulant PO : 19/50 Anticoagulant SC/IV : 1/50 Glucocorticoïde : 4/50 Aspirine 75 mg : 22/50
Kardégic 75 mg en seul traitement concomitant	19/70

Indication de la prescription	Présente : 45/70 Absente : 25/70	Reconnue : 43/45 Non reconnue : 2/45*
Date de fin de traitement	Précisée : 9/70 Non précisée : 61/70	Date de fin précisée : 1/9 Au long cours : 8/9
Statut des prescriptions	Poursuite d'une prescription hors CHG : 50/70 Prescription durant le séjour au CHG : 20/70 Traitement interrompu durant le séjour au CHG : 0/70	

\* Prescriptions présentant un libellé ne correspondant pas à une indication valide (« gastro prévue » ou « traitement habituel » par exemple)

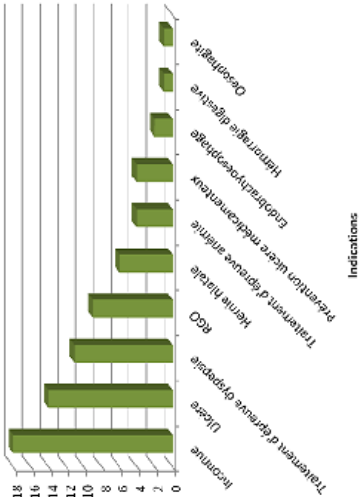
E. La prescription d'IPP dans le dossier patient

Indication retrouvée dans le dossier	Oui : 52/70 Non : 18/70
Durée moyenne de prescription	3 ans 114 jours Min : 7 jours ; Max : 12 ans 44 jours
Durée calculée de la date d'initiation du traitement (à défaut date la plus ancienne connue à laquelle le traitement était prescrit) jusqu'à la date de fin de traitement indiquée (à défaut date d'extraction des dossiers soit 10/02/2014)	

V05112014

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Retour aux prescripteurs des résultats de l'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Volet 2D – Page III	

IPP - Indications rencontrées dans les dossiers - EHPAD



Patients ayant eu une endoscopie	Pour la pathologie en cours : 14/70 Pour un antécédent : 8/70 Pour la pathologie en cours et un antécédent : 6/70
----------------------------------	---

V05112014

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Retour aux prescripteurs des résultats de l'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Volet 3 – Page I	

VOLET 3 : RESULTATS PAR SERVICE

A : Résultats du service XX

X Dossiers

A. Descriptif de population

Sex ratio	Moyenne d'âge	X ans
	Min ■ X ans ; Max ■ X ans	
	X hommes	X femmes

B. La prescription informatique d'IPP

Voie d'administration	PO : 9/9 20 mg : 8/9 40 mg : 1/9
Posologie	En 1 prise : 9/9
Rythme d'administration	Matin : 1/9 Midi : 1/9 Soir : 7/9
Moment de prise	
Prescription concomitante d'un topique digestif	2/9
Prescription d'un topique digestif au même moment d'administration que l'IPP	2/2
Présence d'un ou plusieurs traitements concomitants	Pas de traitement concomitant : 4/9 1 traitement concomitant : 4/9 2 traitements concomitants : 1/9
Nature des traitements concomitants/nombre de traitements concomitants	Antiagrégant plaquettaire : 2/6 Anticoagulant PO : 1/6 Anticoagulant SC/IV : 0/6 Glucocorticoïde : 0/6 Aspirine 75 mg : 3/6
Kardégic 75 mg en seul traitement concomitant	2/9

V05112014

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Retour aux prescripteurs des résultats de l'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Volet 3 – Page III	

B : Détail des dossiers des patients toujours présents dans le service XX

NOM PRENOM	SERVICE	
Médicament prescrit	Inexium X mg PO, X le soir/matin/midi	
Indication Généis	XX/XX/XXXX ou Non retrouvée	
Date d'initiation du traitement	XX/XX/XXXX ou Non renseigné	
Date de fin de traitement		
Traitement topique prescrit en même temps que l'IPP	OUI/NON	
Indication Dossier		
NOM PRENOM	SERVICE	
Médicament prescrit	Inexium X mg PO, X le soir/matin/midi	
Indication Généis	XX/XX/XXXX ou Non retrouvée	
Date d'initiation du traitement	XX/XX/XXXX ou Non renseigné	
Date de fin de traitement		
Traitement topique prescrit en même temps que l'IPP	OUI/NON	
Indication Dossier		
NOM PRENOM	SERVICE	
Arrêt des IPP le XX/XX/XXXX		

CENTRE HOSPITALIER GERIATRIQUE DU MONT D'OR Albigny sur Saône	Retour aux prescripteurs des résultats de l'audit	Indication des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie
	Volet 3 – Page II	

Indication de la prescription	Reconnue : 7/7 Non reconnue : 0/7*
	Présente : 7/9 Absente : 2/9
Date de fin de traitement	Précisée : 1/9 Non précisée : 8/9
Statut des prescriptions	Poursuite d'une prescription hors CHG : 7/9 Prescription durant le séjour au CHG : 2/9

\* Prescriptions présentant un libellé ne correspondant pas à une indication valide (« gastro prévue » ou « traitement habituel » par exemple)

C. La prescription d'IPP dans le dossier patient

Indication retrouvée dans le dossier	Oui : 5/9 Non : 4/9
Durée moyenne de prescription	X an X jours Min : X jours ; Max : X ans X jours
Durée calculée de la date d'initiation du traitement (à défaut date la plus ancienne connue à laquelle le traitement était prescrit) jusqu'à la date de fin de traitement indiquée (à défaut date d'extraction des dossiers soit 10/02/2014)	

[HISTOGRAMME INDICATIONS RETROUVEES DANS LES DOSSIERS PATIENTS]

Patients ayant eu une endoscopie	Pour la pathologie en cours : 0/9 Pour un antécédent : 2/9 Pour la pathologie en cours et un antécédent : 1/9
----------------------------------	---

V05112014

V05112014

## Recommandations de Bon usage des médicaments à visée gastroduodénale :

### les Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en gériatrie

#### Préambule : sécurité d'emploi des IPP

Les IPP sont généralement considérés comme des médicaments bien tolérés, d'où le risque d'une banalisation de leur prescription. Cependant, leur large utilisation a révélé des effets indésirables, qui peuvent être graves, et/ou avec une fréquence en progression : il convient donc de les connaître et de les prendre en compte pour évaluer au cas par cas, le rapport bénéfice/risque de ce type de prescription, sans compter l'aspect économique qui a un impact non négligeable en terme de santé publique :

- 1/ élévation du risque de fractures ostéoporotiques** (il serait lié à la diminution de l'absorption du calcium en raison de l'augmentation du pH gastrique, ainsi qu'à une perturbation du fonctionnement des ostéoclastes, par inhibition de la H/K ATPase) : il augmente avec la durée du traitement et avec la dose administrée
- 2/ élévation du risque de pneumopathie bactérienne**
- 3/ élévation du risque d'infections gastro-intestinales, notamment à Clostridium difficile**
- 4/ anorexie**
- 5/ toxicité hématologique** (leuconéutropénie)
- 6/ perturbations métaboliques ou hydroélectrolytiques** (hyponatrémie, notamment)
- 7/ affections du système nerveux** (céphalées, vertiges, paresthésies, ...)
- 8/ interactions médicamenteuses**, par interférence avec le CYP2C19
- 9/ ...**

**Esomeprazole INEXIUM®** est l'**IPP retenu marché CHG 2013-2015 pr la voie orale**

½ dose=20mg ; pleine dose=40mg

Dans la cadre de leur AMM, les IPP ont 3 indications principales :

- Traitement du Reflux gastro-oesophagien (RGO) et de l'oesophagite par RGO
- Traitement de l'ulcère gastro-duodéal ... dont éradication de Helicobacter pylori
- Prévention et traitement des lésions gastroduodénales induites par les AINS, dont la prescription est très controversée en gériatrie et chez les patients à risque.

En pratique, dans le cadre de l'utilisation chez nos patients et résidents âgés au sein de notre établissement gériatrique, il a été défini une hiérarchie dans les indications, avec 3 cas de figure, en fonction de la force des preuves et de la prise en compte des spécificités gériatriques : cf tableau récapitulatif au verso

#### Références bibliographiques

- Fiche de bon usage IPP HAS (2009)
- Recommandations AFSSAPS (2007) : version courte (14 pages) + complète avec argumentaire, si besoin (50p.).
- RCP de la spécialité INEXIUM, IPP du livret actuellement retenu au marché.
- Bulletin CAPP-INFO (HU Genève) (oct 2008) : « indications de l'esoméprazole : statistiques et recommandations d'usage en gériatrie
- Recommandations de Pratique Clinique / anti-ulcéreux SNFGE (2001)
- Fiches-pratique IPP à usage des professionnels de santé, publiées par l'assurance maladie (Ameli.fr) 2009-2010-2011

**ESOMEPRAZOLE (voie orale)**  
**Résumé des indications validées & posologies associées**

Traitement justifié	
<b>Dose ≥ 40 mg / j</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maladie de Zollinger-Ellison → <b>durée et dose ajustées sur la clinique</b></li> </ul>
<b>Dose à 40 mg / j</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eradication <i>Helicobacter pylori</i> (en association bi-antibio / traitement séquentiel → <b>6 semaines</b>)</li> <li>Récidive ulcère peptique (<b>durée 6 à 8 semaines</b>)</li> </ul>
<b>Dose à 20 mg / j</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oesophagite peptique : <b>4 à 8 semaines</b> pr stades I &amp; II ; <b>8 à 12 semaines</b> pr stades III à IV</li> <li>Ulcère peptique (1<sup>er</sup> épisode) : <b>6 à 8 semaines</b></li> <li>Reflux GastroEsoophagien modéré à sévère : ttt symptomatique : <b>4 à 8 semaines</b></li> <li>Dyspepsie non investiguée / suspicion ulcère gastroduodénal et gastroscopie non réalisable : traitement d'épreuve → <b>4 semaines maxi</b></li> <li>Prévention ulcère peptique sur prise d'AINS (controversée en gériatrie) chez patients avec au moins 2 facteurs de risque <sup>(1)</sup></li> </ul>
Traitement éventuellement justifié	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prévention ulcère peptique sur prise d'AINS chez patients avec 1 seul facteur de risque <sup>(1)</sup></li> <li>Prévention ulcère peptique sur prise d'aspirine (<b>100-300mg / jour</b>) chez patients avec 1 ou plusieurs facteurs de risque <sup>(1)</sup></li> <li>Prévention ulcère peptique sur prise de <b>corticoïde</b> chez patients avec au moins 2 facteurs de risque <sup>(1)</sup> → <b>durée = jusqu'à 8 jours maxi</b> après l'arrêt de la corticothérapie</li> <li>Anémie ferriprive dont l'origine digestive haute est suspectée, chez un patient pour qui les explorations endoscopiques ne sont pas réalisables → <b>4 semaines maxi</b></li> <li><b>Prévention</b> ulcère de stress, dans l'une des situations suivantes → <b>durée = 14 jours maxi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Situation post-opératoire</li> <li>Réa avec intubation &gt; 48h</li> <li>Décompensation cardio-vasculaire</li> <li>Décompensation cardio-respiratoire</li> </ul> </li> </ul>
Traitement non justifié	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>RGO sans lésions oesophagiennes</li> <li>Prévention ulcère peptique sur prise d'AINS sans facteurs de risque <sup>(1)</sup></li> <li>Prévention ulcère peptique sur prise d'aspirine (100-300mg) sans facteurs de risque <sup>(1)</sup></li> <li>Prévention ulcère peptique sur prise d'aspirine 75mg sans facteur de risque autre que l'âge <sup>(1)</sup></li> <li>Prévention ulcère peptique sur prise de corticoïde sans facteurs de risque <sup>(1)</sup></li> <li>Prévention ulcère peptique sur prise d'anticoagulant sans facteurs de risque <sup>(1)</sup></li> <li>Prévention secondaire ulcère gastroduodénal (ttt de choix = éradication <i>H. pylori</i>)</li> <li>Anémie sans symptômes digestifs</li> </ul>
<sup>1</sup> Facteurs de risques identifiés	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Age &gt; 60 ans</li> <li>Antécédent(s) d'ulcère gastroduodénal</li> <li>endobrachyoesophage</li> <li>Prise concomitante d'aspirine (<b>100-300 mg/jour</b>)</li> <li>Prise concomitante de glucocorticoïdes</li> <li>Prise concomitante de traitement anticoagulant (oral ou injectable)</li> <li>Pathologie cardiovasculaire importante</li> <li>Situation de Stress identifiée (post-opératoire, Réa avec intubation &gt; 48h, Décompensation cardio-vasculaire ou cardio-respiratoire, ...)</li> </ul>

**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.**

**BAUDOUIN Amandine**

**Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie : évaluation des pratiques au Centre Hospitalier Gériatrique du Mont d'Or et proposition d'un référentiel de bon usage.**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2015.

**RESUME**

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont devenus un traitement de référence dans plusieurs pathologies gastroduodénales. Leur simplicité d'utilisation et la méconnaissance de leur iatrogénie induit une prescription croissante chez les patients âgés déjà polymédiqués : la question d'une prescription inappropriée doit se poser.

Après une revue bibliographique des données actuellement disponibles sur les IPP, une étude a été conduite au centre hospitalier gériatrique du Mont d'Or avec un double objectif : évaluer l'impact des mesures d'amélioration mises en place suite aux deux audits de bon usage menés en 2012 et 2013, et établir un état des lieux élargi des pratiques de prescription des IPP dans l'ensemble de l'établissement en 2014. Pour atteindre cet objectif, un audit prospectif, un jour donné, a été mené sur l'ensemble des patients hospitalisés : 114 avaient une prescription active d'IPP soit 20 % des patients hospitalisés. L'indication était renseignée dans 80 % des cas mais seul un tiers des indications étaient conformes à l'AMM. La concordance de l'indication entre la prescription informatique et le dossier patient était de 65 %. Très peu de prescriptions comportaient une date de fin de traitement d'emblée prescrite. Pour les traitements initiés depuis plusieurs années, l'indication était majoritairement non conforme.

Un deuxième audit restreint (32 patients) a été mené 8 mois après le premier selon la même méthodologie. L'objectif était d'évaluer l'évolution des pratiques de prescription suite à la sensibilisation de quelques prescripteurs, membres de la commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles, chargée de l'élaboration d'un référentiel de bon usage. Une indication a été retrouvée dans 91% des cas (29/32). Un tiers des indications étaient conformes à l'AMM. La concordance de l'indication était de 100% mais pour 3 patients l'indication était « en cours de recherche », témoignant d'un questionnement des prescripteurs. La proportion de prescriptions comportant d'emblée une date de fin de traitement a augmenté, passant de 9 % à 25 %.

Les résultats ont induit une sensibilisation à la réévaluation des prescriptions d'IPP chez le sujet âgé. L'effort doit être poursuivi en ce qui concerne les durées de traitement, les indications et la réévaluation des prescriptions d'IPP. Une diffusion argumentée à l'ensemble de l'établissement du référentiel de bon usage est en cours avec pour support l'analyse pharmaceutique quotidienne des prescriptions. Le développement de la conciliation médicamenteuse constituera par la suite un outil pour pérenniser les bénéfices de ces travaux auprès des patients.

**MOTS CLES**  
Inhibiteur de la pompe à protons  
Bon usage  
Gériatrie

**JURY**  
Mme BOULIEU Roselyne, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
Mme SAUTOU Valérie, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
Mme LEPINE Marie-Agnès, Praticien Hospitalier  
Mr SOUQUET Jean-Christophe, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
Mme VRAY Christine, Praticien Hospitalier  
Mr LUIGGI Jean-Stéphane, Praticien Hospitalier

**DATE DE SOUTENANCE**  
Lundi 27 Avril 2015

**ADRESSE DE L'AUTEUR**  
Les Ocrez Bâtiment H, 4 Rue Charles Fourier - 69600 Oullins