

UNIVERSITÉ DE NANTES
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2021

N° 2021-122

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE
HOSPITALIÈRE

Soutenu devant le jury

interrégional

Le 24 septembre 2021

Par **Pauline GENDRE**

Conformément aux dispositions du Décret n° 2012-172 du 3 février

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

**ETUDE EXPLORATOIRE MULTIDIMENSIONNELLE DE
LA DÉPRESCRIPTION DES INHIBITEURS DE LA POMPE
A PROTONS PAR LE PHARMACIEN HOSPITALIER**

Présidente : Madame Sonia PROT-LABARTHE, Professeur des universités - Praticien Hospitalier en Pharmacie Clinique, CHU de Nantes.

Directeurs de thèse : Monsieur Jean-François HUON, Maître de Conférences Universitaire – Praticien Hospitalier en Pharmacie Clinique, CHU de Nantes.

Madame Julie MOCQUARD, Docteur en pharmacie, CHU de Nantes.

Membres du jury : Monsieur Philippe CESTAC, Professeur des universités – Praticien Hospitalier en Pharmacie Clinique, CHU de Toulouse.

Monsieur Xavier POURRAT, Docteur en pharmacie – Praticien Hospitalier en Pharmacie Clinique, CHRU de Tours.

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Sonia Prot-Labarthe,

Vous me faites l'honneur de présider le jury et je vous en remercie.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jean-François Huon,

Tu m'as fait l'honneur d'être mon directeur de thèse et de me confier ce travail.

Tu as toujours été présent depuis mon arrivée à Nantes et je souhaite te faire part de ma profonde reconnaissance pour ta disponibilité, tes conseils, et ta patience. Tu as su me donner confiance. Reçois ici ma plus profonde gratitude.

A Madame le Docteur Julie Mocquard,

Merci d'avoir accepté de diriger et d'encadrer cette thèse.

Tu as marqué mon internat en me transmettant la passion et le goût de cette profession. Merci pour tout ce que tu m'as appris, tous tes précieux conseils et pour ta bienveillance. Il était essentiel pour moi que tu sois présente aujourd'hui. Merci pour tout.

A Monsieur le Professeur Philippe Cestac,

Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de participer à mon jury de thèse. Merci pour l'intérêt que vous portez à mon travail et pour votre présence ce jour. Soyez assuré de ma profonde considération.

A Monsieur le Docteur Xavier Pourrat,

Je suis très touchée de votre présence dans ce jury de thèse. J'ai eu la chance d'avoir travaillé à vos côtés et d'avoir pu profiter de votre enseignement et de votre pédagogie. Pour tout cela, et pour votre présence aujourd'hui, soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mes sincères remerciements.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES TABLEAUX	4
TABLE DES FIGURES	5
TABLE DES ANNEXES	6
LISTE DES ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION	8
ARTICLE 1: APPROPRIATENESS OF PPIs (Proton pump inhibitors) PRESCRIPTION IN PATIENT ADMITTED TO HOSPITAL: AN OBSERVATIONAL STUDY	10
1. Context	11
2. Methods	12
3. Results	16
4. Discussion	18
5. Conclusion	20
ARTICLE 2 : (DÉ)PRESCRIPTION DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS : QUELLES ÉVOLUTIONS CES DERNIERES ANNÉES ? ÉTUDE REGIONALE A PARTIR DE LA BASE DE DONNÉES DE L'ASSURANCE MALADIE	21
1. Contexte	21
2. Méthodes	22
3. Résultats	23
4. Discussion	28
5. Conclusion	30
ARTICLE 3 : LE PHARMACIEN A-T-IL SA PLACE DANS LA DÉPRESCRIPTION DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS À L'HÔPITAL ? : UNE ETUDE QUALITATIVE	31
1. Contexte	31
2. Méthodes	32
3. Résultats	33
4. Discussion	38
5. Conclusion	40
DISCUSSION	41
CONCLUSION	42
BIBLIOGRAPHIE	43
ANNEXE 1: PATIENT QUESTIONNAIRE	47
ANNEXE 2 : TABLEAUX DES PRINCIPAUX VERBATIMS DE L'ETUDE QUALITATIVE	48
ANNEXE 3 : CAS PRATIQUES DE L'ETUDE QUALITATIVE	54

TABLE DES TABLEAUX

Table A 1: Indication of PPIs	13
Table A 2: Drug interactions with PPIs	14
Table A 3: Characteristics of patients	16
Tableau B 1 : Code ATC et doses des molécules d'IPP	23
Tableau B 2 : Caractéristiques socio démographiques de la population de patients chroniques incidents par année entre 2017 et 2020.....	24
Tableau B 3 : Caractéristiques socio démographiques de la population de patients chroniques prévalents par année entre 2017 et 2020	25
Tableau B 4 : Évolution de la répartition des patients consommateurs chroniques d'IPP sur la période d'étude	25
Tableau B 5 : Répartition des prescripteurs qui ont initié un traitement chronique d'IPP par année	26
Tableau B 6 : Répartition du nombre de boîtes dispensées en fonction des molécules et du dosage d'IPP entre 2017 et 2020 chez les patients consommateurs chroniques.....	27
Tableau B 7 : Répartition des DDJ d'IPP chez les patients consommateurs chroniques entre 2017 et 2020	27
Tableau C 1 : Caractéristiques sociodémographiques des médecins enquêtés	34

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Flowchart of the relevance of prescriptions in the study population.....	18
Figure 2 : Illustration des profils de patients consommateurs chroniques ou de l'arrêt d'un traitement chronique par IPP	23

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1: PATIENT QUESTIONNAIRE	47
ANNEXE 2 : TABLEAUX DES PRINCIPAUX VERBATIMS DE L'ETUDE QUALITATIVE.....	48
ANNEXE 3 : CAS PRATIQUES DE L'ETUDE QUALITATIVE.....	54

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS

Anti inflammatoires non stéroïdiens

ANSM

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATC

Anatomical therapeutic chemical

DDJ

Dose définie journalière

DOACs

Direct oral anti-coagulants

ENT

Ear, Nose and throat department

GI

Gastro intestinal

GORD

Gastro oesophageal reflux disease

HAS

Haute Autorité de Santé

IBD

Inflammatory bowel disease

IPP

Inhibiteurs de la pompe à protons

MA

Marketing authorisation

NSAIDs

Non steroidal anti inflammatory drugs

OGD

Oesophago-gastro-duodenoscopy

PPIs

Proton Pump inhibitors

PREPS

Programme de recherche sur la performance du système des soins

RGO

Reflux gastro oesophagien

SNDS

Système national des données de santé

SNFGE

Société nationale française de gastro entérologie

INTRODUCTION

Apparus en 1989, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments indiqués pour réduire l'acidité gastrique et utilisés pour traiter de nombreuses pathologies tel que le reflux gastro œsophagien (RGO), les ulcères, le traitement et la prévention des lésions dues aux AINS (anti inflammatoires non stéroïdiens), l'infection à *Helicobacter pylori*, ou bien les syndromes d'hypersécrétion (Syndrome de Zollinger Ellison). En France, cinq médicaments sont actuellement disponibles : Esomeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, Oméprazole et Rabéprazole avec ou sans prescription médicale. Leur utilisation a permis d'améliorer la prise en charge des affections gastriques entraînant ainsi une consommation forte et croissante de cette classe médicamenteuse.

Entre 2010 et 2015, les ventes d'IPP ont augmenté d'environ 27 % en passant de 67 millions de boîtes vendues en 2010 à plus de 85 millions en 2015. Plus de 15 millions de patients ont reçu une délivrance d'un IPP en 2015, soit près d'un quart de la population française [1]. Au niveau européen, une étude de 2006 montrait que la France était le deuxième pays le plus consommateur d'IPP après l'Espagne avant l'Allemagne, l'Italie et le Royaume-Uni [2].

En raison de leur spécificité d'action au niveau des pompes à protons gastriques H^+/K^+ ATPase, les IPP ont été longtemps considérés comme dénués de toxicité. Pourtant depuis plusieurs années, de nombreuses revues scientifiques ont publié des études démontrant la toxicité des IPP avec des effets secondaires bénins pour la plupart mais qui peuvent être plus graves dans une population de plus en plus exposée sur le long terme. Les complications peuvent être infectieuses, métaboliques, rénales, néoplasiques, ou encore neuropsychiatriques [3, 4, 5].

Des études d'évaluation des pratiques professionnelles menées dans des hôpitaux français ont montré que le taux de prescription d'IPP non conformes aux recommandations pouvait varier de 30 à 60 % [6]. L'HAS (Haute Autorité de Santé) a récemment alerté sur la nécessité de réévaluer l'indication des IPP notamment chez les patients traités au long cours [7]. Néanmoins, en France nous ne disposons pas encore de protocole validé pour déprescrire les IPP. La déprescription est définie comme un arrêt ou une réduction (utilisation intermittente ou doses plus faibles) d'un médicament, ou un changement (switch) vers une autre classe thérapeutique.

L'objectif de ce travail était de mener une étude exploratoire pour consolider et documenter les hypothèses qui serviront à construire un protocole de déprescription des IPP. Notre travail a été mené en 3 parties distinctes :

- Nous avons d'abord étudié la pertinence des prescriptions d'IPP chez les patients hospitalisés au CHU de Nantes au sein des services de chirurgie dans lesquels des pharmaciens cliniciens sont présents quotidiennement.
- Nous avons ensuite étudié le taux de déprescription naturelle des IPP depuis 2017 en région Pays de la Loire, c'est-à-dire la tendance d'arrêt des prescriptions d'IPP dans la région sans intervention.
- Enfin, nous avons réalisé une étude qualitative auprès de médecins hospitaliers pour explorer les éléments influençant la collaboration médecin/pharmacien dans le processus de déprescription des IPP.

Chaque partie fera l'objet d'un article. A ce jour, le manuscrit traitant de la pertinence des IPP a été soumis.

ARTICLE 1: APPROPRIATENESS OF PPIs (Proton pump inhibitors) PRESCRIPTION IN PATIENT ADMITTED TO HOSPITAL: AN OBSERVATIONAL STUDY

European Journal of Hospital Pharmacy

**EUROPEAN JOURNAL OF
HOSPITAL PHARMACY**

APPROPRIATENESS OF PPIs (Proton pump inhibitors) PRESCRIPTION IN PATIENT ADMITTED TO HOSPITAL : AN OBSERVATIONAL STUDY

Journal:	<i>European Journal of Hospital Pharmacy</i>
Manuscript ID	ejhpharm-2021-003012
Article Type:	Original research
Date Submitted by the Author:	11-Aug-2021
Complete List of Authors:	GENDRE, Pauline; University Hospital Centre Nantes, Clinical Pharmacy MOCQUARD, Julie; University Hospital Centre Nantes, Clinical Pharmacy Corbiveau, Erwan; University Hospital Centre Nantes, Clinical Pharmacy Navas, Dominique; University Hospital Centre Nantes, Clinical Pharmacy HUON, Jean-François; University Hospital Centre Nantes, Clinical Pharmacy
Keywords:	GASTROENTEROLOGY, Practice Guideline, PHARMACY SERVICE, HOSPITAL, Drug Misuse, DRUG-RELATED SIDE EFFECTS AND ADVERSE REACTIONS

SCHOLARONE™
Manuscripts

<https://mc.manuscriptcentral.com/ejhpharm>

1. Context

Proton Pump Inhibitors (PPIs) have been marketed since 1989 and are one of the most widely prescribed therapeutic classes of drugs in the community and in hospitals.

Between 2010 and 2015, PPI sales in France increased by approximately 27%, with more than 85 million boxes sold in 2015[1]. More than half (54%, or nearly 4 million) of new adult users initiated a PPI to prevent or treat gastroduodenal lesions caused by NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs). Among them, in more than 90% of cases, the initiation of a PPI and NSAID was concomitant, suggesting a prophylactic treatment. In 80% of cases there was no identifiable risk factor to warrant the co-prescribing of a PPI[1].

General practitioners prescribe approximately 90% of PPIs[8]. Observational practice studies in French hospitals have shown that 30-60% of hospitalized patients were on PPIs and that of these prescriptions, only 16-40% were in compliance with the MA (Marketing Authorisation) indications. In 20 to 50% of cases, the indication for treatment was unknown, initiated before hospitalization and automatically renewed without re-evaluation during the hospital stay[9]. PPIs were considered to lack toxicity for many years due to the specificity of their action, however in recent times, adverse effects have become more common[3]. Even if the most frequent side effects are considered to be mild and generally reversible when treatment is stopped, more severe but rarer effects may, in a population heavily exposed to these medications, become significant in terms of public health[10].

Therefore, it is necessary to reassess the indication for PPIs in patients on long-term treatment. Given the public health and economic importance of this class of medication, the hospitalization of a patient on a PPI is an opportunity to reassess the indication for his or her treatment. In hospitals, the aim of medication reconciliation by the clinical pharmacist is to optimize patient safety, evaluate the appropriateness of prescribing and thus improve the patient's clinical outcome.

The clinical pharmacy team is ideally placed to carry out a study on the appropriateness of PPI prescribing.

The primary objective of this study was to assess the appropriateness of PPI prescribing in patients entering a ward with a clinical pharmacy team by comparing the indication, duration of treatment and dosage to the recommendations and therefore identifying inappropriate prescribing. Secondary objectives were to evaluate the indications for PPI use, the type and dose of PPI prescribed and any medication interactions.

2. Methods

A prospective, single-center, observational study was conducted from December 1, 2020, to March 30, 2021 in the neurosurgery, gastrointestinal surgery, orthopedic, ENT (ear, nose and throat) and urology departments of the University Hospital of Nantes, France.

The inclusion criteria were as follows: adults patients admitted to the university hospital for elective or emergency surgery, who had an admission medication assessment performed by the clinical pharmacy team and who were prescribed PPI before admission.

The exclusion criteria were those who used PPIs on an infrequent basis or those who took over-the-counter PPIs.

The clinical pharmacy team consisted of two pharmacists, a pharmacy intern and a pharmacy student.

In the case of elective surgery, the patient was contacted by telephone one week prior to admission as part of their medication review. In the case of an emergency patient admitted to a surgical unit mentioned above, the patient had their medication review completed on the ward. If they met the inclusion criteria, they were interviewed according to a standardized questionnaire (Annexe 1).

An information leaflet was given to the patient and consent was obtained. The study was approved by the local ethics committee.

Demographic data as well as medical history and current medication were collected in the Millennium Power Chart® medical software to complement the information provided by the patient.

An Excel® document was created and the following data was anonymized: patient demographics (sex, age, weight), the type of PPI prescribed, dose, indication, duration of treatment, speciality of the prescribing doctor, whether or not an OGD (oesophago-gastro-duodenoscopy) was performed before initiation, any cessation attempts and medication interactions.

The indication for the PPI was elucidated from the patient or inferred from the medical history. The overall appropriateness, i.e., indication, duration, and dose, was validated by an intern and two clinical pharmacists.

The indications were classified into 3 groups: MA compliant (approved by HAS (Haute Autorité de Santé)[11]), off label use but relevant and off label use (Table A 1). These were verified with a consultant gastroenterologist.

Aspirin (acetylsalicylic acid) at the antiplatelet dose was considered an NSAID.

Table A 1: Indication of PPIs

Approved use of PPIs as per the HAS
Treatment of GORD (Gastro oesophageal reflux disease) (without oesophagitis)
Treatment of erosive oesophagitis
Secondary prevention of erosion oesophagitis
Prevention of NSAID induced gastric ulcers for high-risk patients*
Treatment of NSAID induced ulcers
Treatment of Helicobacter pylori
Treatment of gastric ulcers
Treatment of duodenal ulcers
Secondary prevention of duodenal ulcers
Zollinger Ellison syndrome
Off label but appropriate use of PPIs
IBD (Inflammatory Bowel Disease)
Oesophageal cancer
Gastroparesis
Post bariatric surgery
Anti-platelet therapy **[12]
Anti-coagulant therapy ***[13]
Inappropriate use of PPIs
Asthma
Patients on corticosteroids without concomitant NSAIDs
Low-risk patients on NSAIDs
Post-fundoplication

*Patients on NSAIDs are at risk of a peptic haemorrhagic event if they are over 65 years of age, have a history of peptic ulcer disease, or are being treated concomitantly with antiplatelet agents, anticoagulants or corticosteroids.

** In elderly subjects over 65 years of age, or in case of association with an anticoagulant or NSAID, or in case of a history of gastro duodenal ulcer.

*** In subjects over 65 years of age, or who smoke, or have a current Helicobacter pylori infection, or have a history of gastro-duodenal ulcers.

The SNFGE (French National Society of Gastroenterology) and the HAS recommend that an upper GI (gastro intestinal) endoscopy be performed in all patients over 50 years of age before starting PPI therapy except in the following two clinical situations:

- In typical gastroesophageal reflux at least once a week in a patient under 50 years of age, without warning signs (weight loss, dysphagia, gastro intestinal bleeding, anaemia)
- For prevention of NSAID-induced injury in patients over 65 years of age or with risk factors.

In other circumstances, upper GI endoscopy is required before treatment[14].

PPIs interact with many drugs[10,11]. The individual PPIs involved in these interactions are detailed in the tables below.

Table A 2: Drug interactions with PPIs

Drug Interactions with All PPIs	
Drug Class	Medication
Antivirals	Atazanavir, Nefinavir
	Saquinavir
	Rilpivirine
Tyrosine kinase inhibitors	Crizotinib, Dasatinib, Erlotinib, Géfitinib, Lapatinib et Pazopanib
Azole antifungals	Ketoconazole, Itraconazole, Posaconazole
Vitamins K antagonists	Warfarin
Immunosuppressants	Methotrexate, Mycophenolate
Cardiac medication	Digoxin
Vitamin	Hydroxycobalamin
St John's Wort	
Emergency contraception	Ulipristal

Direct-acting antivirals	Ledipasvir, Velpatasvir
Drug interactions with Lansoprazole	
Drug class	Medication
Immunosuppressants	Tacrolimus
Bronchodilator	Theophylline
Antiacids	Sucralfate
Antidepressants	Fluvoxamine
Drug interactions with Esomeprazole and Omeprazole	
Drug class	Medication
Immunosuppressants	Tacrolimus
Anti-platelet agent	Clopidogrel
Anti-epileptic drugs	Phenytoin
Benzodiazepines	Diazepam
Drug interactions with Esomeprazole	
Drug class	Medication
Azole antifungals	Voriconazole
Drug interactions with Omeprazole	
Drug class	Medication
Chemotherapeutic agents	Anagrelide
Chemotherapeutic agents	Apalutamide
Antidepressants	Citalopram / Escitalopram Imipramine, Clomipramine
Anti-epileptic drugs	Carbamazepine
Protease inhibitor	Saquinavir
Drug interactions with Pantoprazole	
Drug class	Medication
Antidepressants	Fluvoxamine

3. Results

During the study period, 100 patients were included. The characteristics of the patients are detailed in Table A 3.

Table A 3: Characteristics of patients

	N
Number of patient included	100
Sex	
Male	49
Female	51
Age	
18 – 65 years old	48
> 65 years old	52

Esomeprazole was the most frequently prescribed PPI (40%), followed by lansoprazole (24%), omeprazole (17%), pantoprazole (10%) and rabeprazole (9%).

The average duration of treatment was 5.8 years. This information was missing in 11% of cases. The distribution of the duration of treatment was as follows:

- < 6 months : 8% of patients,
- From 1 to 5 years: 43% of patients,
- 6 to 10 years : 16% of patients,
- 11 to 30 years: 22% of patients.

The majority (58%) of patients were on full-dose PPIs, 38% were on half-dose PPIs and 4% were on full-dose PPIs twice a day.

In 40% of cases, treatment was initiated by a general practitioner. In the remaining cases, the initiating prescribers were gastroenterologists in 27% and other hospital specialists in 18% of cases. This data was missing in 15% of cases.

59% of the total number of patients reported that they had never tried to stop treatment, while among the 40 patients treated for GORD on a long-term basis, 38% had never made an attempt to stop.

Out of 100 patients, no clinical indication was identified for 12 patients (Figure 1). Of the 88 patients for whom the indication was found, 65 patients (74%) had an appropriate indication for PPI prescription according to HAS recommendations. The most common indication was

the treatment of GORD without oesophagitis (62%), followed by the prevention of NSAID injury in at-risk patients (29%), then the treatment of oesophagitis (6%) and finally the prevention of recurrence of GORD (3%).

Twenty-three PPI prescriptions (26%) did not comply with the recommendations in terms of indication (Figure 1). Of these, 8 were considered off label but appropriate use of PPIs: prophylactic use in IBD (n=2), oesophageal cancer (n=2), gastroparesis (n=1), history of gastric ulcers in patients co-prescribed clopidogrel (n=1), rivaroxaban (n=1), apixaban and corticosteroid (n=1).

Finally, 17% (n=15) of the prescriptions were not relevant. The indications found were the following: co-prescription of PPI with NSAIDs in non-risk subjects (n=3), non-specific abdominal pain (n=3), gastroprotection for polypharmacy (n=2), operated hiatal hernia (n=2), previous history of gastric ulcer (n=1), long-term corticosteroids (n=1), asthma (n=1), anticoagulant treatment without risk factors (n=1), rabeprazole without marketing authorization for the prevention of NSAID injury in at-risk subjects (n=1).

One patient was prescribed rabeprazole for the prevention of NSAID-associated bleeding events. Rabeprazole has no marketing authorisation for this indication. We considered it irrelevant.

Of the 65 prescriptions that complied with the MA, 36 (55%) had a dose or duration that did not comply with the recommendations (Figure 1):

- dose too high (n= 31)
- dose too low (n=1)
- duration too long (n=2)
- too high a dose and too long a duration (n=2)

At admission, 23 (23%) patients were taking medication that could interact with the PPI class, including 3 patients with 2 interactions on the same prescription. A total of 26 drug interactions were therefore identified.

Co-prescription of a PPI with levothyroxine was the most common 42% (n=11), followed by warfarin and clopidogrel which accounted for 15% of interactions (n=4), then vitamin B12 with 12% (n=3), methotrexate with 8% (n=2), and finally with tofacitinib 4% (n=1) and tacrolimus 4% (n=1).

Of the 29 patients over 50 years of age treated with PPIs for GORD, 23 (80%) reported having had an endoscopy before or since the start of their treatment.

Of the 65 prescriptions for which the indication was compliant with the MA, only 29 were compliant in terms of duration and dose.

Taking into account all the patients included in the study, i.e. 100 patients, 71 had a PPI prescription that did not comply with the MA in terms of indication, type of PPI, dose and duration. The overall relevant results are summarised in Figure 1.

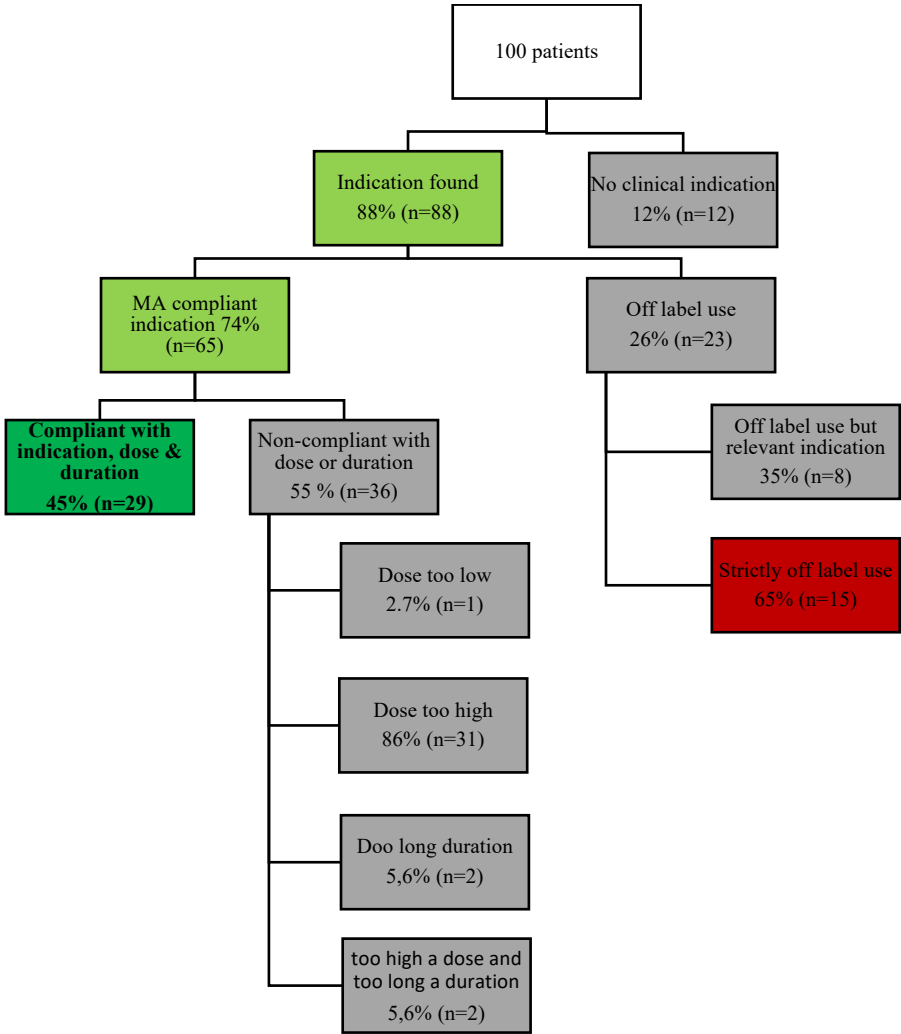


Figure 1 : Flowchart of the relevance of prescriptions in the study population

4. Discussion

Our main objective was to evaluate the appropriateness of PPI prescribing in hospitalized patients entering a ward with a clinical pharmacist. The results of our study show that 71% of PPI prescriptions do not comply with HAS recommendations in terms of indication, dose or duration. These figures echo the study by Marie *et al* which indicates a 67% rate of non-compliance with prescribing guidelines[17]. Furthermore, according to international literature, PPI prescriptions do not comply with expert recommendations, with figures varying from 25 to 70% of cases, both in hospital and outpatient settings[9].

Regarding irrelevant off-label prescriptions, the most frequent was the use of NSAIDs in non-at-risk subjects (20%). The observational study conducted by the ANSM (French National Agency for the Safety of Medicines) on the use of PPIs in France in 2015 showed that the prevention or treatment of gastroduodenal lesions due to NSAIDs was the indication for PPI treatment for almost 4 million subjects, i.e. 53.5% of incident PPI users in 2015[1]. Of these patients, 79.7% had no risk factors, i.e. they were aged 65 years or younger and were not on anti-platelet, anticoagulant and/or corticosteroid therapy.

We also considered that 8 patients had a potentially relevant prescription. Indeed, these indications are outside the MA but are questionable in clinical practice according to certain authors, particularly concerning anti-platelet agent[18] and DOACs (direct oral anti-coagulants)[13] in at-risk patients, and are causing confusion among prescribers, which led the HAS to carry out a review in 2020[11].

The results of our study also showed a potential medication interaction with PPIs in 23 patients (23%). Almost half of them (42%) were co-prescribed with levothyroxine. This association is controversial in the literature. According to Guzman-Prado *et al*, it increases TSH levels and therefore affects the dose required to maintain an euthyroid status. However, it is important to bear in mind that the interaction remains theoretical and has very little clinical impact[19]. We also find the co-prescription of clopidogrel for 4 patients (15%). This association is also rationalized, as it could increase the cardiovascular risk in elderly patients and potentially contribute to an increase in overall morbidity and mortality[15,16].

Our study has some weaknesses such as: the sample size was small (n=100) and the data collected on the indication and duration of PPI treatment was dependent on patient declaration, which may lead to recall bias.

The findings of this study highlight the need for regular reassessment in patients prescribed long-term PPIs. In general, the recommended duration of PPI treatment is 4 to 8 weeks, but some indications recommend the minimum effective dosage without a time limit, such as oesophagitis, Zollinger Ellison syndrome, PPI-responsive GORD, and prevention of NSAID-induced lesions in at-risk subjects. Therefore, in our study, 4 patients were found to be non-compliant with treatment duration. We can compare this problem with the study by Kelly *et al* which showed that following an OGD, 84% of reports recommended the continuation or initiation of PPI therapy but only 7.5% specified the duration of treatment[22]. In our study, 80% of the 29 patients treated for GORD over 50 years of age reported having had an OGD before or since the start of treatment. Though this seems like a positive finding, the average

duration of PPI treatment was 7.8 years, suggesting that OGD may not have determined a specific treatment duration.

On the other hand, the analysis of the relevance of the indications is questionable. Regarding off-label use of PPIs, there are no clear recommendations on dose and duration.

Nevertheless, the validation by a gastroenterologist of these uses based on expert opinion has enabled us to determine an intermediate category of relevant off-label indications. This finer rationalization allows for the study of the relevance of PPI prescriptions beyond the simple MA, and for a better understanding of the indications for PPIs. This highlights the benefits of a collaborative approach between the treating clinician and the pharmacist.

Incorrect dosing, which was overdosing in the vast majority of cases, was the cause of 52% of non-compliant prescriptions. In addition, 58% of patients had never attempted to stop their PPI. Increasing numbers of studies link long-term treatment, high dose PPI and increased risk of *Clostridium difficile* infection[23] or fracture[24].

Multi-disciplinary discussion between pharmacists and doctors allows for rationalisation of PPI prescribing, thereby reducing their use and therefore health expenditure. Administrative measures could also be taken by the health authorities, inspired by the Canadian model, where they have taken measures to control the duration of PPI use[25]. Since 3 May 2017 in Canada, the duration of PPI reimbursement has been limited to a maximum of 90 consecutive days in cases of uninvestigated dyspepsia or without lesions identified during the investigation, with or without predominant symptoms of GORD, *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer.

5. Conclusion

These results highlight the need for regular re-evaluation of PPI therapy. Multi-disciplinary collaboration on the appropriate use of this class of medication as well as increased awareness among general practitioners and hospital doctors, is essential.

The national and international overuse of PPIs requires strong multi-disciplinary collaboration to raise awareness among patients and physicians of the risks of prolonged PPI treatment to facilitate safe and appropriate prescribing.

ARTICLE 2 : (DÉ)PRESCRIPTION DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS : QUELLES ÉVOLUTIONS CES DERNIERES ANNÉES ? ÉTUDE REGIONALE A PARTIR DE LA BASE DE DONNÉES DE L'ASSURANCE MALADIE

1. Contexte

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont commercialisés depuis 1989 et représentent l'une des classes thérapeutiques les plus prescrites en ville et à l'hôpital. Longtemps considérés comme dénués de toute toxicité en raison de leur spécificité d'action, les IPP sont depuis quelques années incriminés dans la survenue d'effets indésirables. Même si les effets secondaires considérés comme bénins sont les plus fréquents et généralement réversibles à l'arrêt du traitement, des effets plus sévères mais plus rares peuvent, à l'échelle d'une population fortement exposée à ces médicaments, devenir significatifs en termes de santé publique [3].

Les IPP sont très largement utilisés, et leur consommation est croissante. Entre 2010 et 2015, en France, les ventes d'IPP ont augmenté d'environ 27 %, atteignant plus de 85 millions de boîtes vendues en 2015 [1]. Plus de la moitié (54 %, soit près de 4 millions) des nouveaux utilisateurs d'âge adulte débutaient un IPP en prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS). Parmi eux, dans plus de 90 % des cas, l'initiation de l'IPP et de l'AINS était concomitante, suggérant un traitement à visée préventive. Néanmoins, et dans 80 % des cas, aucun facteur de risque justifiant leur utilisation n'était retrouvé. Le mésusage important des IPP nécessite la mise en place d'une stratégie de déprescription et demande l'implication de professionnels de santé tel que le pharmacien, expert du médicament.

De multiples études cliniques visant à évaluer l'impact d'interventions de déprescription sont mises en place à des niveaux régionaux ou nationaux. Cependant, cela implique de connaître précisément l'évolution naturelle des consommations ou de leur arrêt dans la population étudiée hors intervention. Ainsi, la réalisation d'une étude pharmaco-épidémiologique en région Pays de la Loire est nécessaire car aucune donnée ne permet d'y décrire l'utilisation des IPP notamment les tendances naturelles en termes de déprescription.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'évolution naturelle des consommations chroniques d'IPP prescrits en ville et leur taux de déprescription.

Les objectifs secondaires étaient de décrire l'évolution de l'incidence et de la prévalence de consommation des IPP, les caractéristiques des prescriptions, des patients ainsi que des prescripteurs.

2. Méthodes

Il s'agissait d'une étude de cohorte historique à partir des bases de données du Système National des Données de Santé (SNDS), comprenant les données nationales exhaustives de remboursement pour tous les individus couverts par l'Assurance Maladie entre le 1^{er} octobre 2016 et le 31 décembre 2020.

L'ensemble des patients adultes (âgés de plus de 18 ans) vivants en région Pays de la Loire et couverts par l'Assurance Maladie (quel que soit le régime de sécurité sociale) et qui ont eu au moins un remboursement pour une délivrance d'IPP entre le 01 octobre 2016 et le 31 décembre 2020 ont été inclus. Seuls les patients consommateurs chroniques ont été retenus. Un patient était défini comme consommateur chronique lorsqu'il consommait au moins 74 doses d'IPP sur 3 mois consécutifs soit une couverture temporelle d'au moins 80 %. Ainsi, un patient était *consommateur chronique* lorsqu'il consommait au 1^{er} janvier de l'année n, avec une consommation sur les 3 derniers mois de l'année n-1 (Figure 2).

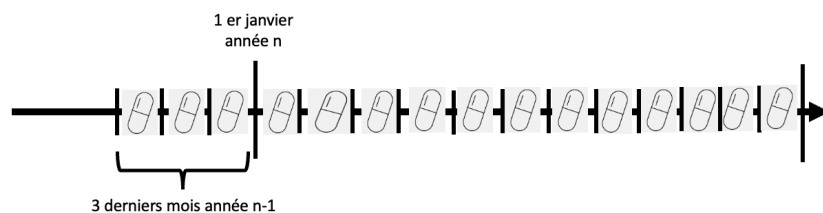
N'étaient pas inclus les patients de moins de 18 ans ainsi que les patients ayant reçu des IPP uniquement par voie injectable.

Les données du SNDS ont donné accès à l'âge, au sexe et au département de résidence. La spécialité du prescripteur était catégorisée en trois groupes : médecin de ville généraliste, médecin de ville spécialiste, ou médecin d'établissement de santé.

Un patient était considéré *incident chronique* lorsqu'il consommait des IPP au 1^{er} janvier de l'année n depuis le 1^{er} octobre de l'année n-1 et qu'il ne consommait pas d'IPP au 1^{er} janvier de l'année n-1.

L'arrêt du traitement chronique était considéré lorsqu'un patient *consommateur chronique* à l'année n ne consommait plus sur les 2 derniers mois de l'année n.

Patient consommateur chronique :



Arrêt du traitement chronique :

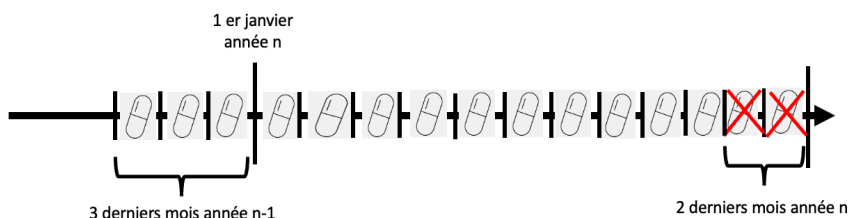


Figure 2 : Illustration des profils de patients consommateurs chroniques et de l'arrêt d'un traitement chronique par IPP

Après l'arrêt du traitement pendant au moins 2 mois consécutifs, la reprise du traitement a été prise en compte comme un nouvel épisode de consommation chronique.

La quantité délivrée pour un patient a été définie soit en unité dispensée soit en DDJ (dose définie journalière). La DDJ est définie comme la dose d'entretien moyenne présumée par jour pour un médicament utilisé dans son indication principale chez l'adulte.

Les molécules, codes ATC (Anatomical therapeutic chemical) et dosages des IPP sont décrits dans le tableau B 1.

Tableau B 1 : Code ATC et doses des molécules d'IPP

Nom	Code ATC	Pleine dose (mg)	Demi-dose (mg)	Dose pédiatrique utilisée hors AMM chez l'adulte
Oméprazole	A02BC01	20	10	
Pantoprazole	A02BC02	40	20	
Lansoprazole	A02BC03	30	15	
Rabéprazole	A02BC04	20	10	
Esomeprazole	AO2BC05	40	20	10 mg

3. Résultats

Les caractéristiques socio-démographiques des patients consommateurs chroniques incidents entre 2017 et 2020 sont décrites dans le tableau B 2.

Parmi les consommateurs chroniques incidents, la moyenne d'âge sur les quatre années était de 67,4 ans. La proportion de femmes était de 54,4 %. L'effectif de patients incidents augmentait d'année en année pour atteindre 77 222 patients en 2020.

Tableau B 2 : Caractéristiques socio démographiques de la population de patients chroniques incidents par année entre 2017 et 2020

	2017	2018	2019	2020
Effectif (N)	46 308	47 684	47 931	77 222
Age (moyenne ; écart-type)	67,6 ; 15,6	68 ; 15,7	68,2 ; 15,6	66,4 ; 15,7
Age (médiane, écart interquartile)	69 ; 22	69 ; 22	70 ; 22	68 ; 21
Sexe (homme) (n, %)	20 562 (44,4 %)	22 205 (46,6 %)	21 812 (45,5 %)	35 397 (45,8 %)
Effectif de patients chroniques incidents	46 308	47 684	47 931	77 222
Population générale en Pays de la Loire	3 757 600	3 781 420	3 800 000	3 801 800
Taux d'incidence des patients sous IPP	1,2 %	1,3 %	1,3 %	2 %

Les caractéristiques de la population de consommateurs chroniques prévalents sont décrites dans le tableau B 3.

Parmi les consommateurs chroniques prévalents, la moyenne d'âge sur les 4 années était de 70,8 ans. La proportion de femmes était de 54 %. L'effectif de patients prévalents augmentait d'année en année.

Tableau B 3 : Caractéristiques socio démographiques de la population de patients chroniques prévalents par année entre 2017 et 2020

	2017	2018	2019	2020
Effectif (N)	156 721	160 498	164 721	167 751
Age (moyenne, écart-type)	70,6 ; 14,6	70,7 ; 14,6	70,9 ; 14,5	71,1 ; 14,4
Age (médiane, écart interquartile)	71 ; 20	72 ; 20	72 ; 20	72 ; 20
Sexe, (homme) (n, %)	71 381 (45,5 %)	73 033 (45,5 %)	76 207 (46,3 %)	77 775 (46,4 %)
Effectif de patients chroniques incidents	156 721	160 498	164 721	167 751
Population générale en Pays de la Loire	3 757 600	3 781 420	3 800 000	3 801 800
Taux de prévalence des patients sous IPP	4,2 %	4,2 %	4,3 %	4,4 %

L'évolution de la consommation chronique d'IPP entre 2017 et 2020 est décrite dans le tableau B 4 ci-dessous. Le nombre de patients décédés (dcd) était pris en compte dans le calcul.

Tableau B 4 : Évolution de la répartition des patients consommateurs chroniques d'IPP sur la période d'étude

Année	Effectif de patients chroniques au 1^{er} janvier de l'année	Effectif de patients chroniques qui ne consomment plus du 31/10 au 31/12 de l'année	Pourcentage d'arrêt de traitement chronique pour l'année *
2017	156 721	19 551 (52 dcd)	12.47% (0,03 %)
2018	160 498	20 761 (71 dcd)	12.89 (0,04 %)
2019	164 721	21 301 (95 dcd)	12.89 (0,06 %)
2020	167 751	20 809 (131 dcd)	12.37 (0,08 %)

* : dont x% de décédés au cours de l'année mais décédés avant le 31/10 de l'année

Concernant l'initiation du traitement par IPP, les caractéristiques des prescripteurs ayant initié le traitement chronique d'IPP sont décrites dans le tableau B 5.

Tableau B 5 : Répartition des prescripteurs qui ont initié un traitement chronique d'IPP par année

Caractéristiques des prescripteurs N (%)	2017	2018	2019	2020
Médecins exerçants en établissement de santé	6 318 (13,6 %)	6 461 (13,6 %)	6 500 (13,6 %)	9 820 (12,7 %)
Médecins généralistes	39 962 (86,2 %)	41 160 (86,3 %)	41 641 (86,2 %)	67 280 (87,1 %)
Autres spécialités médicales	61 (0,03 %)	73 (0,15 %)	90 (0,2 %)	122 (0,17 %)

Nous nous sommes également intéressés à la spécialité du médecin prescripteur lors du premier renouvellement du traitement chronique, c'est-à-dire lorsqu'une deuxième ordonnance était utilisée pour renouveler le traitement. Entre 2017 et 2020, il y a eu 281 311 renouvellements par des médecins exerçants en établissement de santé soit 10,5 %. Les médecins généralistes ont renouvelé 2 402 263 prescriptions soit 89,3 %.

Les 5221 renouvellements restants (0,2 %) ont été faits par d'autres spécialités médicales.

Le nombre de boîtes délivrées ainsi que la molécule et le dosage dispensés chaque année entre 2017 et 2020 sont décrites dans le tableau B 6. Ces données concernaient l'ensemble des patients consommateurs chroniques. Entre 2017 et 2020, l'esomeprazole 20 mg était la boîte la plus dispensée chez les patients consommateurs chroniques.

Tableau B 6 : Répartition du nombre de boîtes dispensées en fonction des molécules et du dosage d'IPP entre 2017 et 2020 chez les patients consommateurs chroniques

IPP (DCI)	Dosage	2017 (%)	2018 (%)	2019 (%)	2020 (%)
ESOMEPRAZOLE	10 mg	0.12	0.14	0.14	0.13
	20 mg	22.31	22.03	21.87	21.67
	40 mg	17.88	17.97	17.78	17.70
LANSOPRAZOLE	15 mg	6.75	7.11	7.70	8.18
	30 mg	5.84	6	6.21	6.44
OMEPRAZOLE	10 mg	3.66	3.69	3.54	3.49
	20 mg	14.73	14.66	14.14	13.78
PANTOPRAZOLE	20 mg	12.02	12.17	12.65	12.79
	40 mg	7.57	7.85	7.87	8.08
RABEPRAZOLE	10 mg	3.74	3.38	3.20	2.96
	20 mg	5.39	4.99	4.89	4.78

En moyenne, les patients avaient reçu 336 DDJ d'IPP par année entre 2017 et 2020 comme cela est présenté dans le tableau B 7.

Tableau B 7 : Répartition des DDJ d'IPP chez les patients consommateurs chroniques entre 2017 et 2020

Année	DDJ (médiane) chez les patients consommateurs chroniques
2017	336
2018	336
2019	336
2020	336

4. Discussion

Cette étude a permis de décrire l'évolution de la déprescription des IPP chez les patients consommateurs chroniques incidents et prévalents en région Pays de la Loire entre 2017 et 2020. Le pourcentage d'arrêt du traitement chronique en 2017 était de 12,47 % et de 12,37 % en 2020. Ces résultats montrent une stagnation de la déprescription des traitements chroniques par IPP dans cette région. Pourtant de plus en plus d'études appellent à une prise de conscience et à déprescrire fortement les IPP [26]. En 2020, la HAS a publié une note de recadrage et a émis de nouvelles recommandations sur le bon usage de cette classe thérapeutique [7]. Actuellement, il n'existe pas d'algorithme validé nationalement permettant de mener et de maintenir la déprescription des IPP. Cela rend pertinent la mise en place d'une étude de l'impact d'une intervention menée par un binôme pharmacien médecin sur la déprescription, et sur son maintien au long cours. La réalisation d'une telle étude demande de connaître le chiffre de déprescription naturelle dans le bras contrôle, résultat désormais disponible dans l'étude que nous avons réalisée.

Le nombre de patients consommateurs chroniques incidents augmente d'année en année avec un taux d'incidence qui passe de 1,2 % en 2017 à 2 % en 2020 par rapport à la population générale de la région Pays de La Loire. De la même façon, par effet cumulatif le nombre de patients consommateurs chroniques prévalents augmente très légèrement et passe de 4,1 % en 2017 à 4,4 % en 2020. Cette tendance à l'augmentation de la consommation des IPP est comparable à celle observée dans d'autres pays européens comme au Royaume-Uni et confirme la surconsommation des IPP dans de nombreux systèmes de soins [27].

Entre 2017 et 2020, l'esomeprazole 20 mg était la boîte la plus dispensée chez les patients consommateurs chroniques. Cette dose correspond à un dosage standard ou demi-dose. Néanmoins ce résultat correspond à une boîte et non à la posologie réellement prise par le patient puisque le SNDS ne permettait pas d'accéder à la posologie prescrite. Ce résultat diffère de l'étude de l'ANSM pour laquelle l'omeprazole était l'IPP le plus prescrit au niveau national en 2015. Le choix de la molécule dépend des habitudes des prescripteurs.

En moyenne, les patients ont reçu 336 DDJ d'IPP par année. Il s'agit de la médiane des DDJ par année pour les consommateurs chroniques. Elle est le reflet de la consommation des IPP pour la population des patients consommateurs chroniques d'IPP. La très grande majorité des patients sont consommateurs chroniques sur l'ensemble de l'année N+1 (soit environ 365 DDJ par patient), sauf les 12 % qui arrêtent toute consommation d'IPP à compter du 1^{er} novembre de l'année N+1 (qui ont au maximum 304 DDJ par patient). Comme le pourcentage de ceux

qui arrêtent est « stable » (12 % par an), il n'y a pas de variation de la médiane de consommation de DDJ selon les années étudiées, ce qui confirme l'aspect chronique de leur traitement avec très peu d'épisodes courts.

La majorité des initiations et le premier renouvellement du traitement chronique par IPP étaient prescrits par un médecin généraliste. Des études de pratiques observationnelles menées dans différents hôpitaux français ont montré que 30 à 60 % des patients hospitalisés étaient sous IPP et que parmi ces prescriptions, seules 16 à 40 % étaient conformes aux indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché [8]. Dans 20 à 50 % des cas, l'indication du traitement n'était pas connue et initiée avant l'hospitalisation [9]. Ces résultats confirment le rôle prédominant des médecins généralistes dans la prescription des IPP.

La médiane d'âge chez les patients consommateurs chroniques incidents était entre 68 et 70 ans. Ainsi, la moitié des patients instaurant un traitement chronique étaient jeunes. Alors que plusieurs études recommandent de cibler en priorité les personnes âgées [28,29] dans les futures interventions de déprescription, il nous semble judicieux de s'intéresser également aux populations plus jeunes.

Chez les patients prévalents et incidents, la majorité était des femmes. D'après l'INSEE (institut national des statistiques et des études économiques), 51,3 % de la population de Pays de La Loire étaient des femmes. Les résultats de notre étude sont comparables à celle de l'ANSM sur les données nationales du SNDS, dans laquelle les patients ayant initié un IPP en 2015 étaient en majorité des femmes à 56,9% [1]. Cela peut être expliqué en partie par le fait que les femmes seraient plus susceptibles de souffrir de RGO selon Kim *et Al* [30]. Mais il n'était pas possible de connaître les indications des traitements chez les patients chroniques dans les données recueillies pour l'étude.

D'autre part, l'absence de données d'utilisation des IPP hors prescription devrait être prise en compte dans l'interprétation des résultats. Toutefois, selon l'ANSM en 2015, 90 % des IPP étaient délivrés en ville et 96,5% des boîtes délivrées étaient prescrites, ce qui limite l'impact de la délivrance des IPP sans ordonnance sur notre étude.

De la même façon, les données du SNDS ne permettent pas de déterminer les posologies prescrites aux patients ni leur observance au traitement.

Le point fort de notre étude est l'utilisation d'une large base de données issues de l'Assurance maladie et généralisable à l'ensemble de la population du pays. A notre connaissance, cette étude est la première à décrire la cinétique de déprescription des IPP sur une durée aussi longue.

5. Conclusion

En conclusion, la stagnation du processus de déprescription naturelle des IPP ces quatre dernières années renforce l'intérêt de la mise en place d'un projet de déprescription conjointement mené par les médecins et les pharmaciens. En effet, les résultats de notre étude et un taux de déprescription naturelle désormais connu permettent de définir un bras contrôle pour une future étude de déprescription des IPP, permettant un meilleur comparatif avec le bras expérimental.

Ainsi, une étude sur l'impact de la déprescription et son maintien au long cours pourrait permettre de valider un algorithme de déprescription comme cela a pu être fait notamment au Canada afin d'encourager les cliniciens dans la pratique de la déprescription des IPP et de limiter ainsi leurs mésusages.

ARTICLE 3 : LE PHARMACIEN A-T-IL SA PLACE DANS LA DÉPRESCRIPTION DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS À L'HÔPITAL ? : UNE ETUDE QUALITATIVE

1. Contexte

Les Inhibiteurs de Pompe à Proton (IPP) représentent l'une des classes thérapeutiques les plus prescrites dans le monde.

Or, ils sont depuis plusieurs années incriminés dans la survenue d'effets indésirables qui peuvent, à l'échelle d'une population fortement exposée à ces médicaments, devenir significatifs en termes de santé publique [31]. Différentes études ont montré que 30 à 60 % des patients hospitalisés étaient sous IPP et que, parmi ces prescriptions, seules 16 à 40 % étaient conformes aux indications de l'AMM [9].

La prescription d'IPP consiste, comme pour tout autre médicament, à évaluer la balance bénéfice/risque de son administration, et ce, à tous les instants de la prise en charge. Ainsi, le bon usage des IPP regroupe le respect des indications, l'adaptation de la posologie à la dose minimale efficace, la réévaluation du traitement à chaque nouvelle prescription, le tout dans le but de limiter la survenue d'effets indésirables. Cette réévaluation peut ainsi amener à arrêter le traitement s'il est identifié comme inapproprié.

La déprescription est définie comme un arrêt ou une réduction (utilisation intermittente ou doses plus faibles) d'un médicament, ou un changement (switch) vers une autre classe thérapeutique.

La revue spécialisée "*Cochrane*" a publié en 2017 un article traitant des avantages et inconvénients associés à la déprescription des IPP prescrits au long cours [32]. Cette revue relève plusieurs barrières à la déprescription de ces médicaments [33] : les croyances des médecins (sécurité des IPP, difficulté de modification d'un traitement initié par un confrère, manque de guidelines de déprescription ou encore peur des effets rebonds), la charge de travail, ou encore la pression exercée par les patients (volonté d'obtenir une prescription médicale en sortie de consultation).

La pharmacie clinique est un aspect du métier de pharmacien visant le développement et la promotion d'une utilisation appropriée, sûre et économique des produits de santé [34]. Du fait des nombreuses situations de mésusage sur les prescriptions d'IPP, la réévaluation des traitements et leur prescription s'inscrit dans une démarche d'optimisation thérapeutique qui fait intervenir plusieurs professionnels de santé, dont le pharmacien.

Ainsi, la mise en place d'une intervention conjointe médecin hospitalier – pharmacien clinicien permettrait de diminuer des prescriptions inappropriées, le maintien dans le temps d'une action interprofessionnelle coordonnée, afin d'assurer une meilleure sécurité des patients [35]. En effet, l'interprofessionnalité, ou collaboration interprofessionnelle, est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme un apprentissage et une activité qui se concrétisent lorsque des spécialistes issus d'au moins deux professions travaillent conjointement. Ils apprennent les uns des autres au sens d'une collaboration effective ce qui permet d'améliorer les résultats en matière de santé [36]. Des études ont permis de montrer qu'une collaboration entre les pharmaciens de ville et les médecins de premier recours, centrée autour de la prise en charge de l'adhésion au traitement, est possible et qu'elle améliore la prise en charge à long terme de patients touchés par des maladies chroniques [37]. Ce type de collaboration n'a pas été évalué à ce jour dans un environnement hospitalier, il pourrait ainsi être élargi aux différentes étapes de prise en charge du patient.

L'objectif principal de notre étude était de comprendre et d'analyser quels étaient les éléments de la collaboration médecin/pharmacien hospitaliers qui pouvaient influencer la déprescription des IPP.

Les objectifs secondaires étaient d'identifier, d'une part, les obstacles et motivations dans la déprescription des IPP par le médecin et, d'autre part, d'explorer comment la connaissance et la confiance du médecin à l'égard du travail du pharmacien hospitalier peut influencer leur collaboration et la déprescription.

2. Méthodes

Une étude qualitative monocentrique, descriptive a été conduite au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes en France en avril 2021.

L'enquêteur était un pharmacien hospitalier. Il a choisi arbitrairement vingt médecins hospitaliers qu'il connaissait et qu'il a contactés directement ou par mail : dix médecins exerçant dans des services sans équipe de pharmacie clinique (groupe 1) et dix médecins exerçant dans des services avec une activité de pharmacie clinique déjà en place (groupe 2). Après une information sur l'étude et la garantie de l'anonymat, l'enquêteur a recueilli le consentement des médecins participants.

L'étude a été réalisée en utilisant la méthode des entretiens focalisés ou "focus groupe" afin de déterminer les réponses et les attitudes adoptées par les médecins interrogés concernant la déprescription des IPP [10,11].

Ainsi, dans le cadre de deux cas pratiques (annexe 3) de déprescription initiée par le pharmacien hospitalier, il a été demandé aux enquêtés d'exprimer leurs idées et leurs convictions. Conformément au principe de « focus groupe », les questionnements spontanés ont été favorisés en lieu et place des questions ouvertes formalisées et explicites. L'animateur principal disposait d'un guide d'entretien avec des questions ouvertes si le besoin de recentrer le débat se faisait sentir. Dans le premier cas pratique, le scénario était tel que le pharmacien prenait trop de place dans la relation de travail médecin-pharmacien, en prenant l'initiative personnelle de la déprescription sans en informer le médecin au préalable. Dans le deuxième scénario, le médecin s'opposait à la déprescription proposée par le pharmacien.

Cette méthode a été validée par une méthodologiste, docteure en sociologie, spécialiste dans l'analyse qualitative au sein du centre hospitalier.

L'enquêteur principal des entretiens a réalisé ici sa première expérience en conduite d'entretiens d'analyse qualitative et a été assisté dans la préparation et la réalisation des rencontres par deux pharmaciens ayant déjà réalisé plusieurs analyses qualitatives.

Les entretiens ont été enregistrés par dictaphone puis retranscrits à l'aide du logiciel d'analyse qualitative "Nvivo V.12". Ils ont été intégralement anonymisés.

Les entretiens devaient durer le temps nécessaire pour que les enquêtés puissent s'exprimer pleinement.

L'analyse qualitative a été réalisée ensuite par les trois pharmaciens et a consisté en une catégorisation et une thématization de l'ensemble des verbatim de chaque groupe.

Les résultats des deux groupes ont été analysés de façon indépendante. Les verbatims ont été catégorisés en sous-thèmes puis en thème. Les thèmes de chacun des deux groupes ont ensuite été mis en commun. Les principaux verbatims sont disponibles en annexe 2.

3. Résultats

L'enquêteur a recueilli le consentement de douze médecins, cinq dans le groupe 1 et sept dans le groupe 2.

Les deux entretiens ont duré respectivement quatre-vingts minutes et quatre-vingt-cinq minutes et se sont déroulés au Centre Hospitalier Universitaire à Nantes en avril 2021.

Le premier groupe était constitué d'un néphrologue, de deux pédiatres, d'un infectiologue et d'un urgentiste.

Le deuxième groupe était constitué d'un chirurgien digestif, un chirurgien orthopédique, deux urologues, un chirurgien maxillo-facial et deux anesthésistes.

Les caractéristiques socio-démographiques des médecins enquêtés sont décrites dans le tableau C 1.

Tableau C 1 : Caractéristiques sociodémographiques des médecins enquêtés

Sujet	Spécialités	Sexe	Age (années)	Statut hospitalier	Ancienneté (années)
Groupe 1					
1	Pédiatre	F	33	PH* contractuel	4
2	Urgentiste	H	38	PH*	9
3	Infectiologue	H	30	Assistant des hôpitaux	2
4	Néphrologue	F	41	PH*	12
5	Pédiatre	F	42	PU-PH**	14
Groupe 2					
1	Médecin anesthésiste	H	28	Interne	3
2	Chirurgien digestif	H	28	Interne	3
3	Urologue	H	32	Assistant des hôpitaux	1
4	Médecin anesthésiste	H	33	PH*	1
5	Chirurgien maxillo facial	F	31	Assistant-chef de clinique	2
6	Urologue	H	34	PH*	3
7	Chirurgien orthopédique	H	30	Assistant des hôpitaux	1

*PH = Praticien hospitalier

**PU-PH = Professeur des universités-praticien hospitalier

Après analyse, cinq grandes catégories ont été identifiées :

- les motivations et obstacles à la déprescription des IPP,
- l'interprofessionnalité intra-hospitalière et son influence sur la déprescription des IPP,
- l'interprofessionnalité extra-hospitalière et son influence sur la déprescription des IPP,
- la mise en œuvre pratique de la déprescription,
- la médecine personnalisée centrée sur le patient.

Les motivations et obstacles à la déprescription des IPP

Il a été admis par tous les médecins que la déprescription des IPP était essentielle et nécessaire.

Ils ont estimé que cette déprescription se justifiait du fait du coût socio-économique très important du mauvais usage des IPP et du sentiment de fausse innocuité entraîné (annexe 2, tableau 1, **a1 et a2**).

Selon eux, la déprescription pouvait se concentrer dans un premier temps sur les patients les plus à risque, identifiés comme étant les patients âgés, polyopathologiques. C'est dans cette population qu'il serait le plus dur de procéder à la déprescription mais c'est également là qu'elle serait la plus importante et nécessaire (annexe 2, tableau 1, **a3 et a4**).

Concernant les obstacles à la déprescription, les professionnels interrogés ont principalement fait état du manque de temps pour la réaliser et expliquer au patient la démarche (annexe 2, tableau 1, **a5 a6 a7**). Ils ont également relevé une réticence à arrêter un traitement mis en place par un confrère (annexe 2, tableau 1, **a8**), ne s'estimant pas légitimes, ou étant parfois dans l'ignorance des indications du traitement notamment pour les médicaments hors de leur périmètre de spécialité (annexe 2, tableau 1, **a9 a10**). Le renouvellement automatique était donc décrit comme la solution de facilité par la plupart des enquêtés, renforcée par l'informatisation en santé facilitant le renouvellement en un clic.

L'interprofessionnalité intra-hospitalière et son influence sur la déprescription des IPP

Les entretiens ont révélé que l'image renvoyée par le pharmacien hospitalier auprès des médecins était positive (annexe 2, tableau 2, **b1**) : la technicité du pharmacien hospitalier

enrichit la prestation du médecin lui permettant ainsi un gain de temps (annexe 2, tableau 2 **b2**), grâce à une analyse fine de l'ordonnance et des interactions médicamenteuses (annexe 2, tableau 2, **b3 b4**).

Néanmoins, les médecins admettaient être dans tous les cas les garants de la responsabilité médicale sur la prescription du patient. De plus, le pharmacien était décrit comme n'étant pas forcément le plus compétent pour juger des indications, ne connaissant pas toutes les pathologies et n'ayant pas d'expérience « de la vraie vie » (annexe 2, tableau 2, **b5**) pour conseiller au mieux les médecins dans leur orientation thérapeutique. Le pharmacien devait selon les enquêtés rester transversal et ne pas se spécialiser dans un domaine particulier : il devait connaître tous les aspects de la prise en charge médicamenteuse de son patient.

Les sujets du groupe 1 ont exprimé leur inquiétude sur le manque d'intérêt que pouvaient porter leurs confrères chirurgiens et anesthésistes sur la déprescription. A leurs yeux, il semblait difficile de faire adopter la déprescription dans des services de chirurgie. Les chirurgiens étaient certes des médecins, mais leur spécialité les éloignait beaucoup de la gestion du médicaments (annexe 2, tableau 2, **b6**). En effet, le chirurgien n'avait pas pour but de gérer les traitements chroniques (annexe 2, tableau 2, **b7**), tandis que les anesthésistes étaient débordés et n'avaient pas le temps nécessaire pour réaliser la déprescription dans de bonnes conditions (annexe 2, tableau 2, **b8**). La collaboration menant à la déprescription était donc variable selon les services et l'interaction avec un médecin ou un chirurgien. Les sujets du groupe 2 ont porté un intérêt positif sur le sujet et n'étaient pas opposés à cette collaboration.

L'interprofessionnalité extra-hospitalière et son influence sur la déprescription des IPP

La vision des enquêtés sur les relations interprofessionnelles était marquée par une distinction entre l'hôpital et la médecine de ville. En effet, l'hôpital semblait être le bon endroit pour réévaluer le traitement chronique car le patient restait hospitalisé plusieurs jours. Le contexte universitaire en hôpital public était décrit comme facilitant particulièrement l'ouverture à la discussion (annexe 2, tableau 3, **c1**). La déprescription à l'hôpital était considérée comme réalisée dans un environnement contrôlé et sécurisé afin de limiter l'apparition d'événements indésirables potentiels survenant à la suite de l'arrêt du traitement. En revanche, cela remettait en cause la place de l'hôpital dans la gestion du traitement chronique, ce qui ne faisait pas partie de ses missions hors épisode aigu (annexe 2, tableau 3, **c4**). De plus, les enquêtés ont jugé inopportun la modification d'un traitement chronique lors d'un épisode

d'hospitalisation source d'un stress important. Les praticiens hospitaliers estimaient aussi qu'une telle pratique pourrait être responsable d'une augmentation des Durées Moyennes de Séjour à l'hôpital ce qui n'était pas compatible avec la politique de santé actuelle (annexe 2, tableau 3, **c3**).

Suite à la remise en question du rôle de l'hôpital, les 2 groupes ont discuté sur le rôle de la médecine de ville et ont défini que la déprescription devrait normalement relever des missions du médecin traitant (annexe 2, tableau 3, **c5**). Or, il était constaté que la plupart du temps, le médecin traitant n'assurait pas cette mission par manque de temps ou d'énergie. En effet, cela nécessitait une réelle implication du prescripteur de par le suivi des potentiels effets rebonds à la déprescription. Le médecin traitant ne pouvait également pas connaître toutes les pathologies, les indications des traitements et leurs spécificités. En revanche, les enquêtés admettaient que le généraliste devait être inclus dans la déprescription. En effet, c'est lui qui connaissait le mieux son patient et qui pouvait également connaître l'indication initiale de l'IPP (annexe 2, tableau 3, **c6**). Le risque de corrompre le lien ville hôpital en cas de mauvaise communication a été abordé. En effet, les médecins de ville pourraient ne pas comprendre pourquoi l'hôpital interférerait avec les traitements chroniques de son patient (annexe 2, tableau 3, **c9**). Une communication suffisante et adaptée entre l'hôpital, le patient et le médecin généraliste était donc primordiale pour permettre la réussite de la déprescription (annexe 2, tableau 3, **c10**).

La mise en œuvre pratique de la déprescription

Concernant la mise en œuvre pratique de la déprescription, 5 thèmes ont été évoqués par les enquêtés : les acteurs, la forme, la temporalité, les outils et les moyens financiers.

Le pharmacien était considéré comme le professionnel le plus légitime pour mettre en place la déprescription (annexe 2, tableau 4, **d1**).

Les médecins étaient unanimes sur la forme que la déprescription devait prendre. Pour eux, le pharmacien devait émettre une recommandation à l'équipe médicale sans outrepasser son rôle de conseil (annexe 2, tableau 4, **d2**). Cela devait aboutir à une décision partagée entre le médecin, le pharmacien et le patient.

Concernant le moment le plus approprié pour déprescrire au cours de l'hospitalisation, les avis étaient partagés. Pour certains, elle devait se faire en début d'hospitalisation pour permettre de surveiller la tolérance du patient à l'arrêt du traitement (annexe 2, tableau 4, **d7**). En revanche, pour d'autres, la déprescription devait avoir lieu en fin d'hospitalisation à

distance du stress aigu (annexe 2, tableau 4, **d8**). La discussion de l'arrêt du traitement entre le pharmacien et l'équipe médicale pouvait se faire lors de la visite médicale séniorisée.

A propos des outils de communication utilisés, les deux groupes ont évoqué l'utilisation d'un outil commun comme une partie dédiée de la lettre de liaison, déjà utilisée dans le centre hospitalier, cosignée par le pharmacien et transmise au médecin traitant et au patient. Les médecins généralistes seraient peu enclins à utiliser les courriers électroniques qu'ils pourraient ne pas recevoir ou ne pas lire.

La grande majorité des enquêtés a jugé inadaptée la création d'un protocole de déprescription. Cela a évoqué chez eux la protocolisation à outrance et la déresponsabilisation qu'elle entraînait chez les jeunes médecins (annexe 2, tableau 4, **d4**).

En fin d'entretien et dans les 2 groupes, les enquêtés ont proposé d'adopter des mesures financières telles que le déremboursement des IPP ou la rémunération de leur déprescription (annexe 2, tableau 4, **d10**).

Le patient et la médecine personnalisée

Les médecins ont insisté sur la place centrale que devait prendre le patient dans la déprescription de son traitement IPP. Sa compréhension étant un facteur d'acceptation et son information était nécessaire afin d'obtenir son accord. Les raisons de l'arrêt devaient lui être expliquées afin qu'il ne perde pas confiance en son médecin traitant (annexe 2, tableau 5, **e1 e2**).

En outre, les enquêtés ont manifesté de la lassitude par rapport à une médecine devenant de plus en plus collective et de moins en moins individuelle. En effet, il était primordial que le patient soit mis au cœur de sa prise en charge et que la vraie vie prenne le pas sur la théorie (annexe 2, tableau 5, **e3 et e5**).

4. Discussion

Cette étude qualitative a permis d'explorer les éléments de la collaboration médecin/pharmacien influençant le processus de déprescription des IPP. L'analyse thématique des verbatims a montré plusieurs éléments influençant la collaboration médecin/pharmacien dans la déprescription.

Tout d'abord la déprescription des IPP en ville ou à l'hôpital n'est pas faite pour de multiples raisons, plus pratiques qu'idéologiques : les médecins exprimaient ne pas avoir le temps, les

connaissances suffisantes pour arrêter l'IPP de leur patient et avaient une certaine réticence à arrêter le traitement instauré par un confrère. Une étude qualitative anglaise menée par Sawan *et al* en 2020, mettait en évidence que la contrainte la plus forte pour déprescrire était le manque de temps des médecins [40]. Pourtant, les médecins avaient conscience de la nécessité de cette déprescription du fait de la toxicité avérée des IPP, notamment dans les populations les plus à risque comme la personne âgée polymédiquée. Ce résultat peut faire écho à l'étude de Andersen *et al* qui montrait que les prescripteurs préféraient l'inertie. Elle est définie comme étant l'incapacité d'agir malgré la prise de conscience que la déprescription est nécessaire. En effet, l'inaction était préférée à l'action [41].

Des barrières plus spécifiques étaient mises en évidence sur la déprescription de l'IPP à l'hôpital. Les médecins pensaient qu'il n'était pas dans leur rôle de déprescrire un traitement instauré par un confrère, d'autant plus par un médecin généraliste. Cette pratique remettait également en cause le rôle initial de l'hôpital qui consiste en la prise en charge aigüe d'un patient. Un focus-group avec des médecins généralistes est à prévoir dans le futur pour être exhaustif sur le sujet. Malgré cela, les médecins admettaient que des opportunités existaient pour déprescrire en milieu hospitalier. La présence du pharmacien et le bilan médicamenteux d'entrée qu'il réalise lors de la conciliation médicamenteuse peuvent faciliter la déprescription dans le cadre d'une discussion avec l'équipe médicale. Ces éléments sont également décrits dans l'étude de Sawan *et al* [40]. En effet, leur étude concluait que l'hospitalisation d'un patient était le meilleur moment pour réévaluer son traitement de par l'accès à une équipe multidisciplinaire (médecins et pharmaciens) et la disponibilité du patient sur une période longue [40]. De plus, le groupe de médecins venants de services sans pharmacien clinicien n'avait pas de représentation différente du rôle du pharmacien hospitalier que l'autre groupe. Dans les deux cas, l'image du pharmacien était positive. Ainsi, un contact préexistant ou une expérience de travail n'influence pas la collaboration médecin/pharmacien dans la déprescription. Les enquêtés souhaitaient que la déprescription soit proposée par le pharmacien puis discutée avec les médecins. Cette méthode fait écho aux résultats de Whitman *et al* qui proposait d'inclure le pharmacien dans un service de gériatrie pour déprescrire les traitements inutiles chez la personne âgée atteinte de cancer. Il montrait ainsi que les pharmaciens, s'ils sont intégrés au milieu clinique, ont la capacité de jouer un rôle important et d'alléger la charge de travail des médecins [42]. La décision doit cependant être partagée entre le pharmacien, le médecin hospitalier et le médecin généraliste qui était considéré comme la personne qui connaît le mieux son patient et son traitement. Cette collaboration est également décrite dans de nombreuses études [14,12,4]. Bundeff *et al* a

démontré l'impact significatif que les pharmaciens cliniciens peuvent avoir dans la réduction de l'utilisation chronique des IPP au sein d'une équipe médicale dans un milieu de soins ambulatoires. Le pharmacien envoyait au médecin généraliste des recommandations de diminution de l'IPP la veille de chaque rendez-vous avec le médecin traitant [43].

Enfin, pour réaliser avec succès la déprescription, les médecins ont insisté sur le fait qu'il fallait impliquer le patient. Cette approche tripartite (pharmacien/médecin/patient) de la déprescription est soutenue par une revue systématique récente sur les obstacles à la déprescription, qui suggère que la décision d'arrêter un médicament par un individu est influencée par de nombreux éléments (compréhension, confiance envers le médecin...) [44]. Ainsi il est primordial de placer le patient au centre de la déprescription de son IPP. Martin *et al* a réalisé une étude sur l'impact du pharmacien pour réduire l'utilisation de médicament inapproprié chez la personne âgée. Dans la population d'étude, 43 % des patients n'ont pas renouvelé leur traitement contre 12 % dans le bras sans intervention du pharmacien [45]. Ce résultat significatif indique que les efforts pour impliquer le patient dans le processus décisionnel de déprescription sont plus efficaces qu'une simple communication entre le médecin et le pharmacien.

5. Conclusion

En conclusion, cette étude permet de mieux comprendre les éléments qui influencent la collaboration pharmacien/médecin dans la déprescription. Face à des enjeux médicaux mais également économiques elle permet d'envisager plus facilement une démarche de déprescription faisant intervenir également le patient dans une approche globale. Cela permet ainsi d'aboutir à des stratégies efficaces pour déprescrire les IPP et limiter leur usage excessif et injustifié.

DISCUSSION

En tant que chercheur, ce travail a nécessité beaucoup de recherche par son aspect multidimensionnel.

L'étude basée sur des données issues du système national de données de santé faisait intervenir d'autres partenaires de recherche (médecins de l'Assurance Maladie) pour pouvoir colliger les résultats. Il a fallu définir avec précision dans notre protocole de recherche les données à étudier. D'autre part, nous n'avions pas la main sur les délais de rendus des résultats ce qui a pu être parfois ressenti comme une difficulté.

J'ai également été confrontée à des difficultés lors de la recherche des indications des IPP dans l'étude de pertinence. Nous souhaitions initialement appeler les médecins généralistes des patients inclus pour leur demander l'indication du traitement par IPP. Malheureusement nous avons dû y renoncer car au même moment une étude était en cours, un PREPS (programme de recherche sur la performance du système des soins) mené par le Département de Médecine Générale de l'Université de Nantes, auprès des médecins généralistes de la région sur leur prescription d'IPP. Nos appels auraient pu créer un biais dans leur étude. Ainsi, nous avons dû changer notre méthodologie et faire preuve d'adaptabilité.

Concernant l'étude qualitative, il m'a fallu effectuer des recherches sur le thème de la recherche qualitative car je ne connaissais que très peu le sujet. En effet, dans le cadre de notre formation nous avons plutôt l'habitude de réaliser de la recherche quantitative. Il a fallu que je m'entraîne pour la conduite des entretiens de groupe pour avoir une connaissance des techniques de communication et des positions à adopter face aux enquêtés. J'ai trouvé cette expérience de travail aux côtés des médecins très enrichissante et je suis persuadée qu'elle me servira dans l'exercice de mon métier de pharmacien hospitalier. La méthode de recherche qualitative m'apparaît comme étant complémentaire à la recherche quantitative même si elle est encore peu utilisée dans le milieu médical.

CONCLUSION

Lorsqu'ils sont indiqués, le bénéfice des IPP n'est plus à prouver. Malgré une prise de conscience de la communauté scientifique [3] et des rappels de bonnes pratiques émanant de l'HAS [7], notre étude de pertinence des indications a mis en évidence que 71% des prescriptions d'IPP étaient non conformes aux recommandations en termes d'indication, de dosage ou de durée. Ce mésusage a un impact économique important sur notre système santé par le coût entraîné par la surprescription [46]. L'apparition d'effets indésirables graves pour les populations exposées sur le long terme doit également être pris en compte.

Pourtant, comme démontré dans notre étude sur la base de données du SNDS, depuis 2017 le taux de déprescription des IPP reste stable à environ 12 % en région Pays de La Loire. Devant ce constat, il est pertinent d'envisager de déprescrire les IPP sans indications claires. Dans notre troisième étude, nous nous sommes intéressés aux éléments qui influencent la collaboration entre le médecin et le pharmacien dans le processus de déprescription. Pour réussir, la déprescription nécessite la conception d'une stratégie intégrant à la fois le pharmacien clinicien, le médecin hospitalier, le médecin généraliste et le patient.

A partir de ces résultats, nous pouvons désormais construire un protocole d'étude de déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons par un binôme pharmacien clinicien/médecin hospitalier. Il aurait pour objectif l'exploration d'une intervention conjointe entre un médecin hospitalier et un pharmacien clinicien sur le maintien de la déprescription à six mois des IPP non pertinents chez des patients hospitalisés. Il permettra d'évaluer la diminution des prescriptions inappropriées, le maintien dans le temps d'une action interprofessionnelle coordonnée, afin d'assurer une meilleure sécurité des patients.

La communication aux prescripteurs libéraux permettra une amélioration du lien ville hôpital et une meilleure acceptation de la déprescription. La mise en place d'entretiens patients aurait comme bénéfice une autonomisation et un meilleur *empowerment* des malades.

L'intervention interprofessionnelle coordonnée sur la déprescription des IPP aurait de multiples retombées : une rationalisation de l'utilisation des IPP menant à une amélioration de la sécurité des patients préconisée par les recommandations de l'HAS, une baisse de la consommation et donc des dépenses, une prise de conscience et une sensibilisation des médecins généralistes, un renforcement du lien entre la médecine hospitalière et de ville ainsi que le développement de la prise en charge interprofessionnelle des patients.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ; Étude observationnelle à partir des données du SNDS 2015 [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 May 25]. Available from: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cd53a115d61537a049f16954c021313c.pdf.
- [2] Lemasson H, Roulliere-Lelidec DC. La consommation médicamenteuse dans 5 pays européens : une réévaluation [Internet] 2007 [cité 20 mai 2021] disponible sur <https://www.leem.org/sites/default/files/914.pdf>. 2007; 62.
- [3] Freedberg DE, Kim LS, Yang Y-X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017; 152: 706–715.
- [4] Sierra F, Suarez M, Rey M, et al. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007; 26: 545–553.
- [5] P. Marcuard S, Albernaz L, G. Khazanie P. Omeprazole Therapy Causes Malabsorption of Cyanocobalamin (Vitamin B12) [Internet] 1994[cité 20 mai 2021] disponible sur <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-120-3-199402010-00006>. *Annals of Internal Medicine*. Epub ahead of print 1 February 1994. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-3-199402010-00006>.
- [6] L. Sauvaget, L. Rolland b , S. Dabadie a. L. Sauvaget, L. Rolland b , S. Dabadie et al. Rapport sur l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons : les recommandations françaises sont-elles respectées ? La Revue de médecine interne 36 (2015) 651–65. *La Revue de médecine interne* 36 (2015) 651–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2015.04.014>.
- [7] Les IPP restent utiles mais doivent être moins et mieux prescrits [Internet]. Octobre 2020 ;[12 janvier 2021] Disponible sur. *Haute Autorité de Santé*, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits (accessed 13 June 2021).
- [8] Chevreul K. Sécurité Sociale. Les prescriptions d'IPP - Rapport de la Commission des comptes de la Sécurité Sociale [Internet]. 2009 Oct [cited 2020 May 25]. Available from: <https://www.securite-sociale.fr/files/live/sites/SSFR/files/medias/CCSS/2009/RAPPORT/CCSS-RAPPORT->

OCTOBRE_2009-FICHE-LES_PRESCRIPTIONS_D-IPP.pdf. 4.

- [9] Forgacs Ian AL. Over prescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008; 336: 1–2.
- [10] Coté GA, Howden CW. Potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 208–214.
- [11] Recommandations HAS [Internet]. juin 2009 ;[cité 20 avril 2021] disponible sur, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf (accessed 12 April 2021).
- [12] Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med* 2016; 14: 179, s12916-016-0718-z.
- [13] Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Pantoprazole to Prevent Gastroduodenal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019; 157: 403-412.e5.
- [14] Dupas J-L. Haute autorité de santé. Référentiels professionnels. Indication à visée diagnostique de l’endoscopie digestive haute en pathologie oeso gastro duodénale de l’adulte à l’exclusion de l’échoendoscopie et l’entéroscope. (Internet). Mars 2001. Available from <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/endoscopdigrecos.pdf>. 2001; 7.
- [15] Agence nationale de sécurité du médicament. Thesaurus des interactions médicamenteuses. October 2020 Internet cited 2021 May 25. Available from <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>. 2020; 257.
- [16] Pflugbeil S, Böckl K, Pongratz R, et al. Drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2020; 40: 511–521.
- [17] I. Marie, A. Moutot, A. Tharrasse, M.-F. Hellot, S. Robaday, F. Hervé, H. Lévesque. Validity of proton pump inhibitors’prescriptions in a department of internal medicine. *Rev Med Interne* 28:86–93. DOI: 10.1016/j.revmed.2006.09.030.
- [18] Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56: 2051–2066.
- [19] Guzman-Prado Y, Vita R, Samson O. The impact of proton pump inhibitors on levothyroxine absorption: The good, the bad and the ugly. *European Journal of Internal Medicine* 2020; 76: 118–119.

- [20] Frelinger AL, Lee RD, Mulford DJ, et al. A Randomized, 2-Period, Crossover Design Study to Assess the Effects of Dexlansoprazole, Lansoprazole, Esomeprazole, and Omeprazole on the Steady-State Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel in Healthy Volunteers. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 59: 1304–1311.
- [21] Harrison RW, Mahaffey KW. Clopidogrel and PPI Interaction: Clinically Relevant or Not? *Curr Cardiol Rep* 2012; 14: 49–58.
- [22] Kelly OB, Dillane C, Patchett SE, et al. The Inappropriate Prescription of Oral Proton Pump Inhibitors in the Hospital Setting: A Prospective Cross-Sectional Study. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2280–2286.
- [23] Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 6500–6515.
- [24] Yu EW, Bauer SR, Bain PA, et al. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011; 124: 519–526.
- [25] Jehanno C, Baril J, Chamberland C, et al. *Suivi de la mesure de remboursement des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) / rapport*. Québec, Qc: INESSS, 2014.
- [26] Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, et al. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med* 2017; 37: 19–24.
- [27] Othman F, Card TR, Crooks CJ. Proton pump inhibitor prescribing patterns in the UK: a primary care database study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2016; 25: 1079–1087.
- [28] Pizzola L, Acpr FJR, Rojas-Fernandez C, et al. Deprescribing proton pump inhibitors. *Can Fam Physician* 2017;63:354-64; Vol 63: may • mai 2017: 11.
- [29] Masclee GMC, Sturkenboom MCJM, Kuipers EJ. A benefit-risk assessment of the use of proton pump inhibitors in the elderly. *Drugs Aging* 2014; 31: 263–282.
- [30] Kim YS, Kim N, Kim GH. Sex and Gender Differences in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 575–588.
- [31] Vaezi MF, Yang Y-X, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology* 2017; 153: 35–48.
- [32] Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Epub ahead of print 16 March 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD011969.pub2.
- [33] Raghunath AS, Hungin APS, Cornford CS, et al. Use of Proton Pump Inhibitors: An Exploration of the Attitudes, Knowledge and Perceptions of General Practitioners. *Digestion* 2005; 72: 212–218.

- [34] McBane SE, Dopp AL, Abe A, et al. Collaborative Drug Therapy Management and Comprehensive Medication Management—2015. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2015; 35: e39–e50.
- [35] Martin P, Tamblyn R, Ahmed S, et al. A consumer-targeted, pharmacist-led, educational intervention to reduce inappropriate medication use in community older adults (D-PRESCRIBE trial): study protocol for a cluster randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 266.
- [36] World Health Organization. Framework for Action on Interprofessional Education & Collaborative [Internet]. 2010;[cité 14 juillet 2021] disponible sur http://www.who.int/hrh/nursing_midwifery/en/, http://www.who.int/hrh/nursing_midwifery/en/ (2010, accessed 14 July 2021).
- [37] Santschi V, Rodondi N, Bugnon O, et al. Impact of electronic monitoring of drug adherence on blood pressure control in primary care: A cluster 12-month randomised controlled study. *European Journal of Internal Medicine* 2008; 19: 427–434.
- [38] Traynor M. Focus group research. *Nurs Stand* 2015; 29: 44–48.
- [39] Rabiee F. Focus-group interview and data analysis. *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 655–660.
- [40] Sawan M, Reeve E, Turner J, et al. A systems approach to identifying the challenges of implementing deprescribing in older adults across different health-care settings and countries: a narrative review. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2020; 13: 233–245.
- [41] Anderson K, Stowasser D, Freeman C, et al. Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systematic review and thematic synthesis. *BMJ Open* 2014; 4: e006544.
- [42] Whitman A, DeGregory K, Morris A, et al. Pharmacist-led medication assessment and deprescribing intervention for older adults with cancer and polypharmacy: a pilot study. *Support Care Cancer* 2018; 26: 4105–4113.
- [43] Bundeff AW, Zaiken K. Impact of Clinical Pharmacists' Recommendations on a Proton Pump Inhibitor Taper Protocol in an Ambulatory Care Practice. *JMCP* 2013; 19: 325–333.
- [44] Reeve E, To J, Hendrix I, et al. Patient Barriers to and Enablers of Deprescribing: a Systematic Review. *Drugs Aging* 2013; 30: 793–807.
- [45] Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, et al. Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults. *JAMA* 2018; 320: 1889–1898.
- [46] Ladd AM, Panagopoulos G, Cohen J, et al. Potential costs of inappropriate use of proton pump inhibitors. *Am J Med Sci* 2014; 347: 446–451.

ANNEXE 1: PATIENT QUESTIONNAIRE

- 1) Do you take a stomach protection tablet every day?
- 2) Why are you taking a PPI?
- 3) Who is the doctor who prescribed it?
- 4) How long have you been taking this treatment?
- 5) Have you ever tried to stop this medication? If so, why did you start again?
- 6) Do you have a history of stomach?
- 7) Have you ever had an endoscopy?

ANNEXE 2 : TABLEAUX DES PRINCIPAUX VERBATIMS DE L'ETUDE QUALITATIVE

Tableau 1 : Verbatims pour la catégorie "Obstacles et motivation à la déprescription"

Obstacles et motivation à la déprescription		
Thèmes	Sous-thèmes principaux	Unités de sens
Motivations à la déprescription	Conscience du coût socio/économique des IPP –	<i>a1</i> " <u>c'est clair que c'est un problème de santé publique et d'économie</u> "
	Sentiment de fausse innocuité avec cette classe	<i>a2</i> " <u>on a une fausse impression typiquement sur ce truc là qu'il y a une parfaite innocuité, alors que c'est faux</u> "
	Population à cibler en priorité	<i>a3</i> " <u>les polymédiqués</u> " <i>a4</i> " <u>les polypathologiques les plus âgés. Mais c'est là où ça va être le plus difficile</u> "
Obstacles à la déprescription	Manque de temps Facilité du renouvellement de la prescription Devoir justifier de son acte	<i>a5</i> " <u>c'est une solution de facilité de fermer les yeux dessus</u> " <i>a6</i> " <u>ça prend plus de temps d'expliquer pourquoi on arrête</u> " <i>a7</i> " <u>c'est vrai que nous on prend pas le temps de revoir le traitement habituel</u> "
	Forcément une raison derrière toute prescription	<i>a8</i> " <u>Si c'est prescrit, c'est qu'il y a toujours raison</u> "
	Manque de connaissance du médicament - Peur d'arrêter un traitement	<i>a9</i> " <u>le médicament que je connais pas, moi, j'y touche pas</u> "
	Manque de connaissances des traitements hors de la spécialité du médecin	<i>a10</i> " <u>je trouve que ça serait déplacé que l'urologue fasse des propositions de modification des traitements habituels du patient</u> "

Tableau 2 : Verbatims pour la catégorie “L’interprofessionnalité intra-hospitalière et son influence sur la deprescription des IPP”

L’interprofessionnalité intra-hospitalière et son influence sur la deprescription des IPP		
Thèmes	Sous-thèmes principaux	Unités de sens
Relation médecin/pharmacien	Image positive du pharmacien - Il a la confiance du médecin	<i>b1</i> “Je fais confiance au pharmacien”
	Il rend service et fait gagner du temps	<i>b2</i> “mais probablement qu'on a tous à gagner d'avoir un pharmacien dans son service”
	Il connaît bien les Interaction Médicamenteuses - Plus performant qu’un MG pour “nettoyer” les ordonnances	<i>b3</i> “ <u>mais à mon avis [le pharmacien est] bien plus performant qu'un médecin généraliste</u> ” - <i>b4</i> “ <u>Je pense que vous faites 10 fois mieux le travail sur le nettoyage des ordonnances</u> ”
	Il ne peut pas prescrire - Médecin reste responsable de la prescription - Pas d’expérience de la “vie”	<i>b5</i> “Il y a des indications théoriques AMM et même après la vraie vie, la vraie vie. Je pense que c'est très important dans une décision médicale. La vraie vie, ça prend le pas.”
Relation entre les médecins	Difficulté de la deprescription dans les services de chirurgie car le chirurgien ne s’intéresse pas aux médicaments	<i>b6</i> “Moi, je pense qu'entre la chirurgie et la médecine.... C’est un monde” <i>b7</i> “Le chirurgien, il opère. Il n'est pas là pour gérer les interactions médicamenteuses.” <i>b8</i> “Les anesthésistes ils ont autre chose à faire. Ils sont débordés.”

Tableau 3 : Verbatims pour la catégorie “L’interprofessionnalité extra-hospitalière et son influence sur la déprescription des IPP”

L’interprofessionnalité extra-hospitalière et son influence sur la déprescription des IPP		
Thèmes	Sous-thèmes principaux	Unités de sens
Rôle de l’hôpital dans la déprescription	L’hôpital est le bon endroit pour revoir le traitement chronique du patient car le patient reste plusieurs jours donc il y a le temps et il y a des gens compétent	c1 <u>“Mais c’est le bon moment de faire le tri parce qu’on a des gens qui sont compétents pour ça.”</u> c2 <u>“au moins, on sait que c’est fait”</u>
	Remise en cause de la doctrine de réduction des coûts à l’hôpital	c3 <u>“On essaye de plus en plus d’essayer d’avoir des DMS qui sont les plus courtes possibles. Du coup, si dans la pathologie aiguë, on doit y intégrer tout cela...”</u>
	Mais cela remet en cause le rôle de l’hôpital et la gestion du traitement chronique	c4 <u>“Est ce que c’est la fonction de l’hôpital de gérer le traitement chronique des malades quand on a un épisode aigu intercurrent”</u>
Rôle du médecin de ville dans la déprescription	La déprescription devrait normalement être faite par le médecin traitant	c5 <u>“ça devrait être un travail de médecin généraliste”</u>
	Mais il ne le fait pas pour plusieurs raisons : Il n’a pas le temps, il ne connaît pas toutes les pathologies et les traitements	c6 <u>“Et je pense que les médecins traitants n’ont pas le temps de faire ça ou l’énergie”</u> c7 <u>“Le médecin gé il est déjà censé connaître quasiment l’ensemble des pathologies, mais en plus, il faut qu’il connaisse les spécificités de tous les traitements. Finalement, c’est juste impossible.”</u>
	Mais il doit être inclus dans la réflexion autour des IPP car c’est lui qui connaît le mieux son patient et qui connaît en général l’indication initiale.	c8 <u>“ça reste le mec qui, en théorie, connaît le mieux son patient”</u>

	Il y a également un risque d'abimer le lien ville-hôpital	c9 "Leurs relations peuvent être tendues si on commence à se sabrer leurs ordonnances" c10 " <u>s'il n'y a pas d'infos et qu'il n'y a pas de raison, les gens vont mal le prendre</u> " c11 "Une suggestion d'arrêt, je pense que c'est de la com"
--	---	--

Tableau 4 : Verbatims pour la catégorie "Mise en oeuvre pratique de la déprescription"

Mise en oeuvre pratique de la déprescription		
Thèmes	Sous-thèmes principaux	Unités de sens
Les acteurs	Le pharmacien est légitime pour le faire	d1 " <u>il faut que ça soit mis au nom du pharmacien clinicien qui a une qualité et une légitimité pour le faire</u> "
La forme	Cela doit être fait sous forme de proposition	d2 " <u>je pense que ça doit être une soumission aux médecins responsables de l'ordre médical</u> " d3 "une recommandation ou une proposition et que ce soit discuté avec l'équipe médicale"
Les outils	La protocolisation à outrance n'est pas forcément une bonne chose, cela déresponsabilise notamment les jeunes médecins	d4 "Les internes ne se sentent plus responsables à force de tout protocoliser"
	Développer des outils de communication efficace avec le patient et avec les médecins généralistes	d5 " <u>oui ça fait multiplier le truc Je pense, si le mec reçoit un CRH une lettre de liaison une note du pharmacien ca fait beaucoup</u> " d6 "parce que aujourd'hui tous les médecins traitants n'ont pas des adresses mail MS santé qui sont ouverte"

La temporalité	Début d'hospitalisation	d7 "En début d'hospitalisation, ça peut donner l'occasion de montrer au patient s' il est surveillé que ça se passe bien mieux sans"
	En fin d'hospitalisation pour laisser passer l'épisode de stress aigu	d8 " <u>attendre justement, qu'elle soit sortie de la période de stress et proposer l'arrêt</u> "
Les moyens financiers	Dérembourser les IPP	d9 "L'autre moyen de pas prescrire des médicaments c'est de les dérembourser"
	Rémunérer les prescripteurs pour qu'ils arrêtent les prescriptions	d10 "on pourrait nous payer pour arrêter de prescrire"

Tableau 5 : Verbatims pour la catégorie "Le patient et la médecine personnalisée"

Le patient et la médecine personnalisée		
Thèmes	Sous-thèmes principaux	Unités de sens
Le patient doit être au centre de la déprescription de son IPP	Le patient doit comprendre et donner son accord pour arrêter. Sa compréhension est un facteur d'acceptation	e1 "Il faut que le patient comprenne pourquoi on a sabré l'ordonnance"
	Le patient ne doit pas perdre confiance en son médecin généraliste	e2 "l'observance thérapeutique des malades chroniques est dépendante de la crédibilité qu'un patient a enfin de la confiance qu'il vous accorde [...] On a fait un travail à l'hôpital, mais qui est tellement mal transmis aux médecins traitants et aux patients que c'est plutôt un échec cuisant"
Il faut prendre en compte l'histoire de chaque patient et ne pas tout collectiviser	Il n'est pas forcément nécessaire de tout protocoliser	e3 "Mais je pense que la médecine théorique d'algorithme d'amm, c'est très bien. Mais il faut faire attention parce que personne ne rentre dans les

		cases” e4 “Y a un moment le <u>protocole pour tout ça sert à rien</u> ”
	Différence entre la théorie et la “vraie vie”	e5 “Il y a des indications théoriques AMM et même après la vraie vie, la vraie vie. [...]La vraie vie, ça prend le pas”

Légende :

Groupe avec pharmacien

Groupe sans pharmacien

ANNEXE 3 : CAS PRATIQUES DE L'ETUDE QUALITATIVE

Cas pratique n°1

- M. D est hospitalisé en chirurgie digestive, il prend habituellement de l'esomeprazole.
- Le pharmacien s'entretient avec le patient et lui propose d'arrêter le traitement, le patient accepte.
- Le pharmacien ne propose pas le traitement dans le logiciel de prescription et indique l'arrêt dans le CRH.
- Il vient ensuite vous voir pour vous informer de l'arrêt du traitement.

Comment réagissez-vous ?

Cas pratique n°2

- Mme B est hospitalisée pour fracture du col de fémur gauche.
- Elle prend du rabéprazole 20 mg.
- Le pharmacien propose d'arrêter l'IPP.
- Le médecin du service refuse.

Que pensez-vous de cette situation ?

Nom - Prénoms : Gendre Pauline, Hélène

Titre de la thèse : Étude exploratoire multidimensionnelle de la déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons par le pharmacien hospitalier

Résumé de la thèse :

Contexte : Face à la surconsommation des IPP ces dernières années, la réévaluation du traitement est nécessaire afin de limiter l'impact médico économique des IPP notamment chez les patients traités au long cours.

Objectifs : L'objectif de ce travail était de mener une étude exploratoire pour consolider et documenter les hypothèses qui serviront à construire un protocole de déprescription des IPP.

Méthodes : Nous avons d'abord étudié la pertinence des prescriptions d'IPP chez les patients hospitalisés dans des services de chirurgie du CHU de Nantes. Puis nous nous sommes intéressés à étudier le taux de déprescription naturelle des IPP depuis 2017 en région Pays de la Loire à partir des bases de données de l'Assurance Maladie. Enfin, nous avons réalisé une étude qualitative pour explorer les éléments influençant la collaboration médecin/pharmacien dans le processus de déprescription des IPP.

Résultats : Le taux de déprescription des IPP sur les 4 dernières années reste stable à environ 12 %. De plus, 71 % des prescriptions d'IPP chez les patients entrant en service de chirurgie au CHU de Nantes sont non conformes aux recommandations. Ces résultats renforcent l'intérêt de la mise en place d'un projet de déprescription. Les éléments influençant la collaboration médecin/pharmacien pour déprescrire ont mis en évidence l'importance d'une approche tripartite entre le médecin, le pharmacien et le patient pour réussir la déprescription des IPP.

Conclusion : Le nombre très important de prescriptions non appropriées justifie la mise en place d'un protocole de déprescription des IPP. La connaissance du taux de déprescription naturelle permet de définir un bras contrôle pour un meilleur comparatif avec le bras expérimental. Enfin, l'exploration du ressenti des médecins hospitaliers sur la collaboration pharmacien/médecin permet de mieux comprendre les éléments qui l'influencent. Ainsi nous pouvons envisager de construire un protocole basé sur une intervention interprofessionnelle coordonnée sur la déprescription des IPP pour limiter leur mésusage.

Mots clés :

DEPRESCRIPTION, INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS, ETUDE QUALITATIVE, PERTINENCE.

IURY :

Présidente :	Madame Sonia PROT-LABARTHE, Professeur des universités - Praticien Hospitalier en Pharmacie Clinique, CHU de Nantes
Directeurs de thèse :	Monsieur Jean-François HUON, Maître de Conférences Universitaire – Praticien Hospitalier en Pharmacie Clinique, CHU de Nantes Madame Julie MOCQUARD, Docteur en pharmacie, CHU de Nantes.
Membres du jury :	Monsieur Philippe CESTAC, Professeur des universités – Praticien Hospitalier en Pharmacie Clinique, CHU de Toulouse Monsieur Xavier POURRAT, Docteur en pharmacie – Praticien Hospitalier en Pharmacie Clinique, CHRU de Tours

Adresse de l'auteur : 3 rue Alain Barbe Torte. 44200 Nantes