

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2016

THESE 2016 TOU3 2097

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Athina CUBILIE

**CARACTERISTIQUES DE LA PRESCRIPTION DES
INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS CHEZ LES
SUJETS > 65 ANS :
ENQUETE A L'OFFICINE**

Le jeudi 1er décembre 2016

Directeur de thèse : Mme BAGHERI Haleh

JURY

Président : Pr ROUSSIN Anne

1er assesseur : Dr BAGHERI Haleh

2ème assesseur : Dr CESTAC Philippe

3ème assesseur : Dr GAUSSIN Muriel

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2014

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E	Pharmacologie
M. FAVRE G	Biochimie
M. HOUIN G	Pharmacologie
M. PARINI A	Physiologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique
M. SIÉ P	Hématologie
M. VALENTIN A	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A	Biologie
Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. BENOIST H	Immunologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B	Biochimie
M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. FABRE N	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
Mme MULLER-STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F	Chimie analytique
M. SALLES B	Toxicologie
Mme SAUTEREAU A-M	Pharmacie galénique
M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAËVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. OLICHON A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PHILIBERT C	Toxicologie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche	
Mme COOL C (**)	Physiologie	Mme PALOQUE L	Parasitologie
Mme FONTAN C	Biophysique	Mme GIRARDI C	Pharmacognosie
Mme KELLER L	Biochimie	M IBRAHIM H	Chimie anal. - galénique
M. PÉRES M. (**)	Immunologie		
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique		
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique		

(**) Nominé au 1^{er} novembre 2014

REMERCIEMENTS

Avant de commencer les remerciements, j'aimerais dédier ce travail à la femme de ma vie, ma Maman... Merci pour tout ce que tu as fait pour moi depuis toutes ces années, tout ce que l'on a partagé ensemble. Merci de m'avoir soutenue, d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir inculqué les valeurs du travail, de la famille, et de m'avoir transmis le goût du voyage. Tu es mon modèle, si j'en suis là aujourd'hui c'est en grande partie grâce à toi, je voulais tout simplement te remercier. Te dire que pour moi, tu es la plus exceptionnelle des mères, que je t'aime très fort et j'espère que de là-haut, tu es fière de moi aujourd'hui. Continue de veiller sur moi, ma petite Etoile.

A mon jury,

A Madame **Anne ROUSSIN**, Présidente du jury, professeur à la faculté de pharmacie de Toulouse, centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-Addictovigilance, CHU de Toulouse. Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Merci d'avoir été présente pendant mon cursus à la faculté, mais surtout merci de m'avoir permis de vivre une expérience très enrichissante, tant sur le plan professionnel qu'humain au Vietnam, lors de mon stage hospitalo-universitaire de 5ème année. Pour tout cela, et pour votre présence aujourd'hui, veuillez trouver ici toute ma gratitude.

A Madame **Haleh BAGHERI**, Directrice de thèse, Praticien hospitalier du CHU de Toulouse, Service de pharmacologie médicale et clinique, centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de pharmaco-épidémiologie et d'information sur le Médicament. Merci d'avoir accepté d'encadrer et de diriger cette thèse. Je souhaite vous remercier et vous faire part de ma plus grande reconnaissance à votre égard, pour votre disponibilité, vos conseils, votre confiance, et votre enthousiasme. Ce fut un plaisir de travailler avec vous durant cette thèse, je vous remercie sincèrement.

A Monsieur **Philippe CESTAC**, Maître de conférences des universités, pharmacien hospitalier au pôle gériatrie du CHU de Toulouse. Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury, c'est un honneur pour moi que vous jugiez mon travail. Merci d'avoir été présent tout au long de ces années, durant mon parcours à la faculté.

A Madame **Muriel GAUSSIN**, Pharmacien d'officine, titulaire de la pharmacie Avenue de Castres à Toulouse. Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Tu as marqué mes études et le début de ma carrière en me donnant la passion et le goût de cette profession que tu exerces avec tant d'enthousiasme. Merci pour tout ce que tu m'as appris, tous les précieux conseils, pour ta bienveillance et ta bonne humeur au quotidien, pour tout cela je te remercie. Il était pour moi essentiel que tu sois présente, afin de clôturer ce chapitre de ma vie.

Aux professionnels de santé, qui ont croisé mon chemin et qui m'ont permis d'arriver là où je suis.

A la **Pharmacie des Pyrénées**, où j'ai fait mes premiers pas en pharmacie comme stagiaire durant ma deuxième, troisième et quatrième année. Je remercie toute l'équipe de la pharmacie pour m'avoir intégrée au sein de l'officine et m'avoir permis de participer aux tâches quotidiennes, cela n'a fait que confirmer l'envie que j'avais d'exercer ce métier. Je souhaite remercier tout particulièrement **Mr Pomies, Mme Mounes et Sébastien**.

A la **Pharmacie Avenue de Castres**, merci les filles de m'avoir accueilli dans votre officine pendant plus de 2 ans. **Mumu** tu sais déjà ce que je pense de toi, merci pour tout, je te souhaite le meilleur avec ta petite famille. **Marie** merci pour ces moments partagés, tous les conseils que tu m'as donnés, pour tous les moments de rires et les papotages, tu es une pharmacienne formidable, et une maman exceptionnelle, je te souhaite le meilleur pour toutes les années à venir. Comment ne pas parler de **Didier**, je te remercie vraiment pour avoir travaillé avec toi, pour ton enseignement des préparations, pour tous les conseils en véto, et pour toutes les blagues plus ou moins racontables, je te remercie pour ta bonne humeur et ta gentillesse, je te souhaite tout simplement d'être heureux. Je remercie également les étudiantes qui sont maintenant pharmaciennes avec qui j'ai eu la chance de travailler, **Julia** je te souhaite de continuer dans cette voie, merci pour les bons moments passés ensemble. **Agathe**, merci pour tes conseils, ta bonne humeur, et nos moments de fous rires, ce fut un plaisir de travailler avec toi, je te souhaite que du bonheur et de la réussite pour cette nouvelle vie à la Réunion.

A la **Pharmacie du Conseil**, Merci à **Jean-Charles** mon patron pour m'avoir permis d'effectuer l'enquête de ma thèse dans sa pharmacie, merci de m'avoir donné l'opportunité de débiter ma carrière dans votre officine, et merci de me faire confiance tous les jours à la pharmacie. Je souhaite aussi remercier mes collègues, **Coco** mon ancien binôme pendant une année, je voulais te remercier pour toutes les journées passées ensemble, je souhaite d'être heureuse dans ta nouvelle aventure, sache que ce fut un plaisir de travailler avec toi. **Marie**, ma chouchoute, je te souhaite le meilleur, tu es une fille super, pleine de valeurs dans le travail et aussi dans la personne que tu es, c'est un plaisir de travailler avec toi, merci. Enfin ma petite **Vivi**, Merci pour m'avoir si bien accueilli et intégrée dans cette équipe, merci pour tes précieux conseils, pour tous les moments partagés ensemble. Tu es quelqu'un de rare, et je suis heureuse que tu fasses partie de ma vie, je te souhaite tout le bonheur avec ta magnifique famille.

A ma famille,

A mon **Papa**, mon papou. Merci pour tout ce que tu m'as apporté et m'apportes encore aujourd'hui. Merci de me soutenir depuis petite, et d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Grace à ton amour, tes conseils et ta présence au quotidien, je suis épanouie et heureuse dans ma vie. Merci d'être le plus merveilleux, et le meilleur des pères.

A ma grande sœur, **Véro**, je voulais te dire que je suis très heureuse que l'on se soit enfin retrouvé après tant d'années perdues. Maintenant sache que je serais toujours là pour toi, et pour les filles, vous êtes une partie de moi, de ma vie, et je suis très fière, de t'avoir pour sœur. Notre complicité ne cesse de se renforcer chaque jour et j'en suis très heureuse. Pour tout cela je te remercie sincèrement.

A ma cousine, **Angélique**, ma Chita. Depuis toutes petites, on a grandi comme des sœurs jumelles, tu es mon repère, un modèle pour moi. Toujours présente l'une pour l'autre, pour traverser les épreuves de la vie. Tu vas bientôt avoir le plus beau rôle de ta vie, celui de Maman, et je suis tellement contente pour toi, ce petit bout va changer ta vie, mais aussi la mienne. J'espère être à la hauteur de ce nouveau rôle que tu me confis, celui de marraine. Je te remercie pour ta confiance, ton amour, et pour ton inconditionnel soutien.

A mes nièces adorées, **Mia** mon petit rayon de soleil, fonceuse et patineuse aguerrie, déjà 7 ans que tu illumines ma vie. **Anouk**, ma nounou, toujours à faire le pitre, mais toujours pleins de câlins d'amour. Merci pour tout l'amour que vous m'apportez, je serai toujours là pour vous mes chéries, je vous aime.

A Mamie **Arlette**, merci Mamie pour avoir été toujours présente depuis ma naissance, et pour m'avoir donné tout ton amour.

A ma **Marraine, Liliane**, et à **Alex**, je vous remercie pour votre présence de petite à aujourd'hui.

A mes grands-parents partis trop tôt, **Clément, Mamie Mimi**. A mon Papi chéri, mon **Papi Roger** qui me manque indéniablement, jamais je ne t'oublierais, tu étais pour moi quelqu'un d'important dans ma vie, et je pense encore très souvent à toi, j'espère que de là-haut tu es fière de moi.

A ma tatie préférée, **Tatie Hug**, merci pour tout l'amour que tu me portes depuis toute petite, tu as toujours été là pour moi, je te remercie pour ta présence, ta générosité et ton amour sans failles.

A ma cousine **Anaïs**, Nanou, inséparables depuis l'enfance, tu es quelqu'un de formidable, je suis heureuse de t'avoir dans ma vie, je serais toujours là pour toi ma Nanou.

A la **Famille Meyer**, Merci à vous tous, **Germain, Monique**, les enfants et petits-enfants pour votre présence, et votre soutien. Aussi à celle du côté d'Annecy, **Bruno, Sandrine, Maxime**, mes cousins chéris, merci pour les bons moments passés avec vous, pour votre amour, et votre générosité.

Aux amis de mes parents, vous êtes ma seconde famille, toujours de bons conseils, et toujours bienveillant à mon égard. Je vous remercie d'être présents dans les moments forts de ma vie, pour votre amour et votre soutien. Merci à la Famille Molina, la Famille Nardou, à Ivy, à Maryse, et à tous ceux qui se reconnaîtront.

A ma belle-famille, Merci **Manou** et **Frédo** pour m'avoir si bien accueilli et intégrée dans votre famille, pour votre soutien, votre écoute, et pour votre présence aujourd'hui, je vous remercie sincèrement.

A mes amis,

A **Audrey**, ma Darling, ma meilleure amie, toi qui es là depuis plus de 10 ans à mes côtés, je te remercie pour tout, tu es mon rayon de soleil, celle qui a le remède à tous mes maux. Tu sais tout, je serais toujours présente à tes côtés, je pourrais faire un roman sur nous deux, mais sache que je t'aime plus que tout au monde, merci d'être qui tu es.

A **Manon**, ma Wifou, une amitié hors du commun, depuis plus de 20 ans, tu fais partie de moi, tu as toujours été présente. De nos vacances en Espagne à ta visite au Vietnam, toujours complice, plus que jamais, tu es une personne en Or. Encore merci pour ta présence aujourd'hui, et pour tout le reste, je t'aime.

A **Elisa**, mon Titou, mon pierre-richard, mon binôme, ma coéquipière toujours prête à me suivre au bout du monde. On en a fait des choses ensemble, des souvenirs inoubliables, une nuit à New York, la Bolivie, Bornéo, l'Amazonie... Notre complicité est indéniable, et notre amitié solide comme un roc. Tout simplement Merci, Love.

A mes amies **Katia, Clémence**, Merci les filles d'être toujours présentes après toutes ces années, à **Léa** qui nous manque beaucoup mais que l'on n'oublie pas.

A mes amies Pharmaciennes, **Lucie, Alice, Pauline, Marie, Marion, Wanda**, Merci les filles pour toutes ces années avec vous, pour toutes les soirées, pour nos bons moments passés ensemble, j'espère qu'une chose que notre amitié perdure encore et encore.

A tous les autres que je n'oublie pas, **Momo** ma copine de la Zumba, Merci pour nos petits repas du midi et les séances de sport. Les amis de mon chéri, **Pierre, Marina, Dimitri, Justine, Grégoire, Benoit** et les autres, merci pour ces bons moments avec vous, et pour être aussi de vrais amis pour moi.

Et, le meilleur pour finir, **Mon Dou, mon Doudou, mon Amour**. Merci de ta présence, de ton soutien à toutes épreuves, et de ta patience durant ce travail. Merci de partager ta vie avec la mienne, d'être mon complice, celui qui a toujours le sourire, qui me comble d'amour et de bonheur au quotidien, tu as changé ma vie, et je t'en remercie. Je ne pouvais pas rêver mieux comme amoureux. La suite promet d'être belle à tes côtés, ce n'est que le début d'une merveilleuse histoire, celle de ma vie, de notre vie, tout simplement, Je t'aime.

Table des matières

REMERCIEMENTS	4
LISTE DES ABREVIATIONS	11
TABLES ET ILLUSTRATIONS	13
INTRODUCTION	14
PARTIE I : PERSONNES AGEES ET INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS	16
1. 1 LA PERSONNE AGEE ET LE VIEILLISSEMENT	16
1.1.1 Définitions	16
1.1.2 Epidémiologie	18
1.1.3 Les différentes catégories de personnes âgées	20
1. 2 IATROGENIE ET PERSONNES AGEES	22
1.2.1 Définition de la iatrogénie	22
1.2.2 La iatrogénie médicamenteuse en pratique	25
1.2.3 La polypathologie	26
1.2.4 La polymédication	27
1.2.5 Pharmacologie des médicaments chez le sujet âgé	29
1.2.5.1 Absorption	29
1.2.5.2 Distribution	30
1.2.5.3 Métabolisme	30
1.2.5.4 Elimination	31
1. 3 PRESCRIPTIONS NON OPTIMALES CHEZ LA PERSONNE AGEE	32
1.3.1 Overuse	32
1.3.2 Underuse	33
1.3.3 Misuse	33
1. 4 LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS	35
1.4.1 Consommation des IPP en quelques chiffres	35
1.4.2 Mécanisme d'action	35
1.4.3 Les différents médicaments disponibles	36
1.4.4 Indications et durée du traitement	37
1.4.5 Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses	38
1.4.6 Effets indésirables à court terme et effet rebond	39
1.4.7 Effets indésirables à long terme	39
1.4.8 Recommandations	41

PARTIE II : MATERIEL ET METHODES	45
1. 1 OBJECTIFS	45
2. 2 LIEU	46
2. 3 RECUEIL	47
2. 4 ANALYSE STATISTIQUE	48
PARTIE III : ANALYSE DES RESULTATS	49
2. 1 RESULTATS GENERAUX	49
2.1.1 Caractéristiques de la population	50
2.1.2 Caractéristiques des ordonnances	51
3. 2 OBJECTIF PRINCIPAL, EXPOSITION AUX IPP	53
3.2.1 Nature des IPP	53
3.2.2 Durée du traitement par IPP	53
3. 3 OBJECTIF SECONDAIRE, CONFORMITE DES PRESCRIPTIONS	55
3.3.1 Prescription d'IPP conformes à l'AMM	55
3.3.2 Prescription d'IPP non conformes à l'AMM	56
PARTIE IV : DISCUSSION	58
CONCLUSION	61
RESUME	62
ABSTRACT	63
BIBLIOGRAPHIE	64

Liste des abréviations

IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons

PA : Personnes âgées

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

RGO : Reflux gastro-oesophagien

HP : Hélicobacter pylori

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

OMS : Organisation mondiale de la santé

EI : Effet indésirables

EM : Erreur médicamenteuse

EIM : Evènement iatrogène médicamenteux

IM : Iatrogénie médicamenteuse

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

EIG : Evènement indésirable grave

FDR : Facteurs de risques

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

ARA II : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

AMM : Autorisation de mise sur le marché

SMR : Service médicale rendu

AAP : Antiagrégant plaquettaire

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

FOGD : Fibroscopie oeso-gastro-duodénale

UGD : Ulcère gastroduodéal

BPCO : Broncho-pneumopathie obstructive

ACFA : Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire

HAS : Haute autorité de santé

PMF : Prescription médicale facultative

NR : Non remboursé

AOD : Anticoagulants oraux direct

IRDES : Institut de recherche et de documentation en économie de la santé

CYP : Cytochrome

% : Pourcentage

n : Nombre

Tables et Illustrations

Liste des tableaux

Tableau 1 : Pyramide des âges en 2007 et 2060	19
Tableau 2 : Indicateurs de mesure de la polymédication testés	28
Tableau 3 : Récapitulatif entre les dosages et la durée de traitement par IPP, suivant les différentes indications	44
Tableau 4 : Effectifs par classes d'âge des patients se présentant à la pharmacie pendant l'étude	50
Tableau 5 : Age des patients en fonction du genre	50
Tableau 6 : Nombre de médicaments figurant sur l'ordonnance à l'admission dans l'étude	51
Tableau 7 : Durée du traitement en fonction de la tranche d'âge des patients	54
Tableau 8 : Prévalence des indications des prescriptions d'IPP conforme à l'AMM	55
Tableau 9 : Répartition des indications d'IPP hors-AMM	56

Liste des graphiques

Graphique 1 : Répartition du nombre de médicaments à l'inclusion dans l'étude ..	52
Graphique 2 : Répartition des IPP prescrits en DCI	56
Graphique 3 : Répartition des indications des prescriptions d'IPP de toute la population de l'étude	57

INTRODUCTION

Les progrès de la médecine favorisant l'allongement de l'espérance de vie, selon l'INSEE au 1^{er} janvier 2060 la France comptera 23,6 millions de personnes de 60 ans ou plus. Le vieillissement touche de façon inégale et non homogène les personnes. On distingue trois catégories de séniors (robustes, fragiles et dépendants) qui ont chacune leurs particularités, et des besoins spécifiques. L'exposition des personnes âgées au médicament pose des problèmes souvent identiques dans cette tranche de la population. La iatrogénie médicamenteuse et la polymédication en font partie. De même que la pharmacologie des médicaments, qui est modifiée chez le sujet âgé. La prescription du médicament le plus adapté à chaque patient afin d'obtenir le meilleur bénéfice tout en minimisant les risques, est un défi quotidien pour le médecin.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), sont largement prescrits. Ils font partie des médicaments les plus consommés en France, et notamment chez les personnes de plus de 65 ans. Leur consommation n'a cessé d'augmenter de presque 10% par an depuis les années 2000. En effet, les anti-acides occupent le 4^{eme} rang de ventes de médicaments en ville en 2013, avec les IPP comme principaux représentants de cette classe.

Cinq médicaments dans la classe des IPP sont présents sur le marché en France, à ce jour tous génériqués : l'oméprazole, premier représentant de la classe mis sur le marché en 1989, suivi du lansoprazole en 1990, puis le pantoprazole disponible en 1995, et enfin le rabéprazole et l'esoméprazole depuis l'année 2000.

Les IPP réduisent la sécrétion d'acide chlorhydrique produite par l'estomac et sont indiqués dans le reflux gastro-oesophagien (RGO), les ulcères gastriques et duodénaux, l'éradication d'*Helicobacter Pylori* (HP), les oesophagites, le syndrome de Zollinger-Ellison ou encore la prévention de lésions induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez certains sujets. La durée moyenne du traitement est de 4 à 8 semaines dans la plupart des indications. Ils peuvent parfois être poursuivis au long cours dans certaines situations.

Les IPP sont globalement considérés comme bien tolérés à court comme à long terme. Ils présentent pourtant des effets indésirables non négligeables dans la population gériatrique.

Ce travail de thèse a donc pour objectif d'estimer le taux d'exposition aux IPP des patients de 65 ans et plus, se présentant de manière ambulatoire dans une pharmacie de quartier en France en 2016, sur un trimestre. Deuxièmement nous avons évalué la conformité des prescriptions selon les recommandations françaises en vigueur. Nous développerons ce travail en quatre parties.

Partie 1 : Personnes Agées et Inhibiteurs de la pompe à protons

1.1 La personne âgée et le vieillissement

1.1.1 Définitions

Le **vieillissement** correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr. [1]

Il s'agit d'un processus lent et progressif qui doit être distingué des manifestations des maladies. D'un point de vue biologique il s'agit de l'accumulation des dommages cellulaires et moléculaires au fil du temps, celle-ci entraînant à plus ou moins long terme une dégradation progressive des capacités physiques et mentales de l'individu, une augmentation du risque de maladie et le décès. [2]

L'état de santé d'une personne âgée résulte habituellement des effets du vieillissement et des effets additifs de maladies passées (séquelles), actuelles, chroniques ou aiguës.

Le vieillissement s'accompagne d'une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme.

D'une façon générale, cette altération est la plus manifeste dans les situations qui mettent en jeu les réserves fonctionnelles (effort, stress, maladie aiguë). Cette diminution des réserves fonctionnelles induit une réduction de la capacité de l'organisme à s'adapter aux situations d'agression. De même, plusieurs systèmes de régulation de paramètres physiologiques s'avèrent moins efficaces chez le sujet âgé. [1]

Ces changements dus au vieillissement ne sont pas linéaires, ils ne se ressemblent pas et ne suivent pas une logique claire, ils n'ont que peu de rapport avec l'âge de la personne. Tandis que certains à 70 ans jouissent encore d'une très bonne santé et de solides capacités physiques et mentales, d'autres personnes du même âge sont fragiles et ont besoin de beaucoup d'aides. [2]

En effet, les conséquences du vieillissement peuvent être très importantes chez certains sujets âgés et être minimales voire absentes chez d'autres individus du même âge.

La définition d'une **personne âgée** dépend du contexte, il n'y a pas une définition unique pour le terme « personne âgée ». D'un point de vue biologique le vieillissement commence à la puberté et dure de façon continue pendant toute la vie adulte.

D'un point de vue social les caractéristiques des membres de la société qui sont considérés comme âgés varient selon le contexte culturel ainsi que d'une génération à l'autre.

La grande majorité des publications de médecine retiennent l'âge de 65 ans, cependant l'expérience clinique montre que le seuil pourrait plutôt être placé à l'âge de 75 ans.

Il existe donc une certaine subjectivité concernant l'âge de la vieillesse de par la société ou de par l'individu lui-même, ce qui peut rendre fluctuant l'âge d'entrée dans la partie vieillissante de la population. On peut donc penser que l'âge de la transition est variable et dépend essentiellement de la vulnérabilité de la personne.

En 1980 l'Organisation des Nations Unies a défini l'âge de 60 ans comme étant celui de la transition les sujets l'ayant atteint faisant partie de la catégorie âgée de la population.[3]

Selon un rapport d'un groupe scientifique de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur « l'application de l'épidémiologie à l'étude du vieillissement » tenu à Genève en 1984, l'OMS retient l'âge de 65 ans et plus pour désigner la partie âgée de la population.

Cependant il est souvent utile de caractériser un « grand âge » à l'intérieur même de la catégorie des personnes âgées, le rapport définit ce groupe comme étant composé des personnes âgées de 80 ans et plus.

La gériatrie est la médecine consacrée aux personnes âgées tandis que la gérontologie est l'étude du vieillissement et de ses conséquences sur les populations dans toutes ses dimensions à savoir économique, sociale, démographique, culturel, biologique...

1.1.2. Epidémiologie

La population âgée en France:

Au 1^{er} janvier 2016 la France compte 66,6 millions d'habitants dont 18,8% (soit 12,5 millions) est âgée de 65 ans ou plus. Cette part a augmenté de 2,4 points en dix ans et de 3,7 points en vingt ans, ceci est dû à l'avancée en âge des personnes issues de la génération du baby-boom. **[4]**

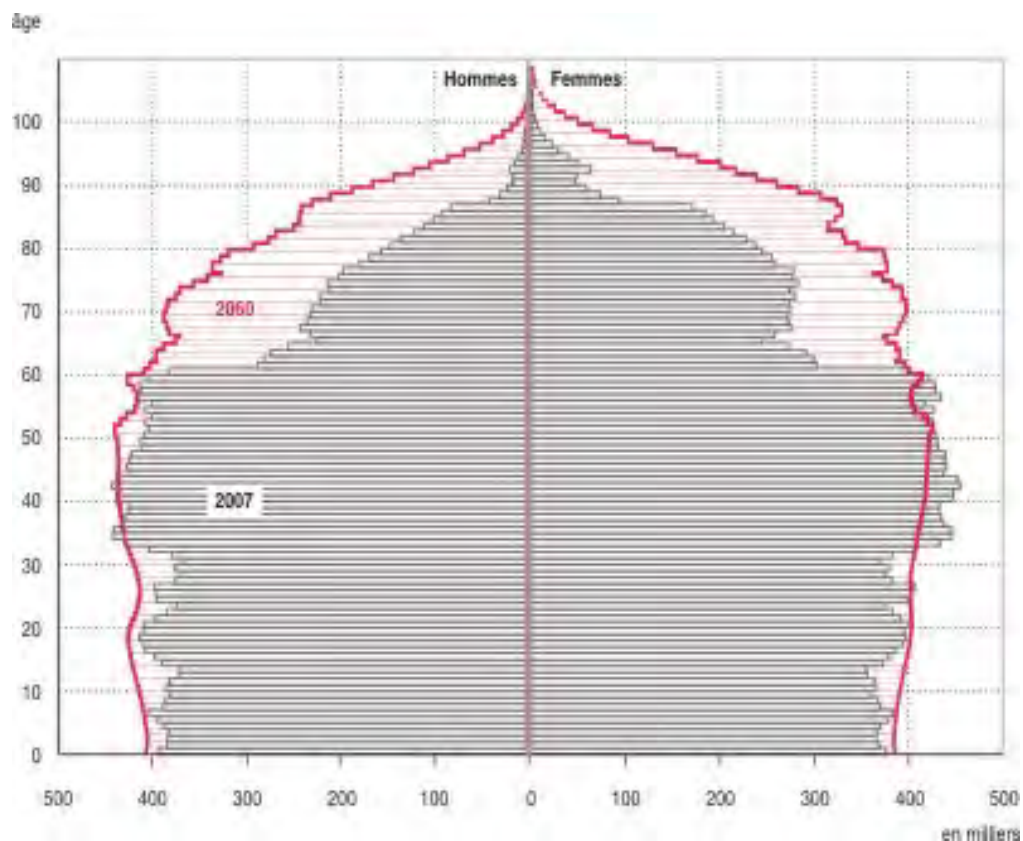
Les progrès de la médecine et les différentes politiques de santé sont à l'origine de l'allongement de l'espérance de vie de la population qui a atteint en 2015, 78,9 ans pour les hommes et 85 ans pour les femmes. **[4]**

Selon un rapport publié par l'OMS le 1^{er} octobre 2015 à l'occasion de la journée mondiale des personnes âgées, le nombre de personnes de 60 ans ou plus devrait doubler à l'horizon 2050, encore grâce aux progrès de la médecine. **[6]**

Selon l'INSEE au 1^{er} janvier 2060, la France comptera presque 74 millions d'habitants si les tendances démographiques observées de nos jours se prolongent, dont 23,6 millions de personnes âgées de 60 ans ou plus, soit une hausse de 80% sur une cinquantaine d'années. Le nombre de personnes de plus de 60 ans augmentera de plus de 10 millions à lui seul, ce qui signifie qu'en 2060 une personne sur trois en France aura plus de 60 ans. **[5]**

La pyramide des âges de la France métropolitaine en 2060, montre l'image d'une répartition par âge équilibrée. L'empreinte des grands chocs démographiques passés que sont la Seconde Guerre mondiale et le baby-boom ne figurera plus sur la pyramide des âges en 2060. (*Voir tableau 1*).

Tableau 1 : Pyramide des âges en 2007 et 2060



Champs : France métropolitaine, Source : INSEE, estimation de la population pour 2007 et projection de population 2007-2060 pour 2060.

Cependant les prévisions démographiques sont à considérer avec prudence, car même si les outils utilisés pour établir les projections sont de plus en plus sophistiqués, les démographes peuvent être amenés à réviser leurs hypothèses.

Concernant l'espérance de vie sans incapacité il s'agit d'un indicateur de l'état de santé de la population d'un pays. Pour le connaître il suffit de soustraire à l'espérance totale de vie de la personne les années passées en incapacité qui dépend de la prévalence des incapacités. Il existe des différences entre hommes et femmes, celles-ci ayant une espérance de vie sans incapacité plus importante que ces messieurs. Il existe aussi une différence selon le statut socio-professionnel, d'après une enquête sur la Santé et les soins médicaux de 2003, qui montre que les cadres ont une meilleure espérance de vie sans incapacité que les ouvriers. [7]

1.1.3. Les différentes catégories de personnes âgées

Le vieillissement touche de façon inégale et non homogène les personnes, de manière à ce que l'on distingue schématiquement trois catégories de séniors, qui ont chacune des particularités et des besoins spécifiques à prendre en compte dans la pratique clinique. Nous allons voir quelles sont ces catégories. [8]

- Les personnes âgées en bonne santé ou robustes : Ces personnes peuvent avoir certaines pathologies chroniques, comme de l'hypertension, ou du diabète, bien contrôlées. Elles peuvent même avoir des antécédents de cancers traités. Cependant ces antécédents ou pathologies n'affectent pas leur fonction physique et leur qualité de vie. Cette population représente la majorité des séniors c'est-à-dire environ 50 à 60% des personnes âgées de plus de 65 ans. [9]
- Les personnes âgées dépendantes : Cette catégorie de personnes présente des incapacités pour faire les activités de base de la vie quotidienne comme s'alimenter, marcher, se laver, s'habiller, aller aux toilettes ... Elles sont le plus souvent institutionnalisées ou confinées dans leur domicile. Dans cette population l'état de dépendance est quasiment irréversible, surtout s'il est dû aux maladies chroniques et dégénératives. Ces personnes âgées représentent environ 10% de la population âgée de 65ans et plus, mais cela concerne la grande majorité des patients habituellement vus dans les services gériatriques. Le maintien d'un système de santé efficace passe par la prévention de cet état de non-retour, car un des objectifs principal de la gériatrie est l'allongement de l'espérance de vie sans incapacité. [10]
- La dernière catégorie entre les deux précédentes est composée des personnes âgées fragiles ou pré-fragiles qui représentent environ 30 à 40% des personnes âgées de 65 ans ou plus. La fragilité est définie comme une diminution des réserves physiologiques de la personne vieillissante, elle s'appuie sur les critères de Linda FRIED, gériatre et épidémiologiste : fatigue, lenteur à la marche, perte de poids, sédentarité, troubles de la mémoire ou difficultés à se déplacer. [11,12]

L'adaptation du sujet aux différents évènements stressants de la vie est plus difficile et plus à risque de perte d'autonomie. La fragilité est un état instable avec risque de perte d'une fonction, cependant cet état est réversible.

Ces deux caractéristiques (réversibilité et instabilité) soulignent toute l'importance du diagnostic de cette population.

C'est à ce stade que les interventions sont possibles et peuvent être efficaces.

Le but de prise en charge étant de rejoindre la catégorie robuste et une trajectoire de vieillissement réussi. **[10]**

Les sujets âgés constituent donc un groupe de personnes très hétérogène au niveau des conséquences du vieillissement sur leurs organismes, mais homogène dans le domaine de l'exposition à des problèmes très souvent identiques comme c'est par exemple le cas avec les médicaments, ce que nous verrons par la suite.

1.2 Iatrogénie et personnes âgées

1.2.1 Définition de la iatrogénie

Le terme « iatrogénie » provient du grec « iatros » = médecin et « genos » = causes, origines, on peut le traduire comme « ce qui est provoqué par le médecin ».

La iatrogénie peut se manifester de manières différentes comme l'effet indésirable (EI), l'erreur médicamenteuse (EM) ou l'évènement iatrogène médicamenteux (EIM).

L'OMS définit en 1969 un effet indésirable médicamenteux comme « toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement ».

Les erreurs d'observance au traitement, à savoir une erreur de prise, un doublement de la dose ou une mauvaise horaire de prise peuvent avoir des conséquences sur la survenue des EI des médicaments. **[13]** Cependant certains EI ne sont pas évitables, comme ceux liés aux médicaments eux-mêmes (listés dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments), ou les allergies si elles sont inconnues auparavant.

L'EM est considérée comme un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. C'est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament qui peut être à l'origine d'un risque pour le patient. L'EM est par définition évitable, elle peut concerner une ou plusieurs étapes du circuit du médicament (prescription, dispensation, administration, suivi thérapeutique).

L'EIM est un dommage lié à la prise en charge médicamenteuse d'un patient et résultant de soins appropriés, inadaptés ou d'un déficit de soins. Il peut se traduire de différentes façons : aggravation de la pathologie existante, absence d'amélioration de l'état de santé, survenue d'une nouvelle pathologie, altération d'une fonction de l'organisme, ou réaction nocive due à la prise d'un médicament.

[17]

La iatrogénie médicamenteuse (IM) serait responsable de plus de 10% des hospitalisations chez les sujets âgés de plus de 65 ans et de près de 20% chez les octogénaires. **[13]**

La prise de médicaments est de nos jours banalisée et ces risques sont trop souvent sous-estimés, pourtant l'IM est souvent évitable dans la majorité des cas. Il s'agit souvent d'une erreur dans l'observance du traitement, ou d'une interaction entre les différents médicaments comme vu ci-dessus.

Certains EI ne sont pas évitables en revanche comme les EI liés aux médicaments eux-mêmes (listés dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments), ou les allergies si elles sont inconnues auparavant.

Toute la population est potentiellement concernée par l'IM mais l'exposition à ce risque est plus grande chez les personnes polymédiqués qui sont le plus souvent les personnes âgées. En effet le vieillissement normal de l'organisme s'accompagne de modifications physiologiques qui ont une influence sur le médicament et peuvent être à risque de rendre un traitement dangereux.

La iatrogénie a des conséquences importantes en matière de morbi-mortalité et de coût généré pour la sécurité sociale. C'est pourquoi le ministère de la Santé inscrit la lutte contre la iatrogénie dans la loi du 9 août 2004 (Loi n°2004-806), relative à la politique de santé publique, avec pour objectif une réduction d'un tiers de la fréquence des événements iatrogènes d'origines médicamenteuses en ambulatoire mais également lors des hospitalisations chez les personnes âgées. **[14]**

L'étude nationale sur les événements indésirables liés aux soins de 2004 (ENEIS 1) avait pour objectif d'estimer la fréquence et l'évitabilité des événements indésirables grave (EIG) pendant les hospitalisations ou qui sont cause d'hospitalisation. Un événement indésirable « évitable » est un événement indésirable qui n'aurait pas eu lieu si les soins avaient été conformes à une prise en charge considérée comme satisfaisante lors de sa survenue. Les résultats ont montré que 38,7% des EIG cause d'hospitalisation étaient dus à des médicaments. **[15]**

En 2009, l'étude fut réitérée (ENEIS 2) et les résultats n'ont pas montré de différence significative avec ceux de 2004, avec la part des médicaments est à l'origine d'un tiers 1/3 des hospitalisations. **[16]**

Les facteurs de risques (FDR) de iatrogénie médicamenteuse chez les PA sont nombreux et on peut les distinguer de la façon suivante :

- FDR liés à l'âge: polypathologie, modification physiologique et pharmacologique due au vieillissement.
- FDR Socio-environnementaux: isolement et dépendance, altération des fonctions cognitives.
- FDR liés aux médicaments: polymédication, classes de médicaments à risques, interactions, rapport bénéfice/risque mal évalué.
- FDR par mésusage: prescription inadaptée, surveillance inadaptée, mauvaise observance, information insuffisante, incompréhension, automédication.

Nous allons aborder ces différents points dans cette thèse, la fin de cette partie étant consacrée à la polypathologie, la polymédication ainsi que les modifications pharmacologiques liées à l'âge.

1.2.2. La iatrogénie médicamenteuse en pratique

Les EI rencontrés sont très divers, mais souvent plus marqués chez les PA du fait du vieillissement de l'organisme et de la diminution des capacités d'adaptation à un évènement intercurrent, un stress ou un épisode aigu. On peut tout de même citer :

- L'insuffisance rénale fonctionnelle ou organique, avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2), les diurétiques, les aminosides, et les produits de contraste.
- Les troubles du rythme et ou de la conduction cardiaque, avec les bêtabloquants, les antiarythmiques, les digitaliques.
- L'hypotension artérielle et surtout l'hypotension orthostatique avec les antihypertenseurs, les dérivés nitrés, les neuroleptiques, les antidépresseurs.
- Les accidents hémorragiques avec les anticoagulants, les AINS, les antiagrégants plaquettaires.
- Les hypoglycémies avec l'insuline ou les sulfamides hypoglycémiants.
- Les dysthyroidies liées à l'amiodarone.
- Les troubles neuro-psychiatriques à type de trouble de la vigilance ou confusion, avec les anxiolytiques, les neuroleptiques, les antidépresseurs, les antiparkinsoniens, les atropiniques, les fluoroquinolones et surtout l'association de psychotropes.
- Les signes digestifs (nausées, vomissements) pouvant révéler un surdosage médicamenteux ou après une antibiothérapie à large spectre (diarrhées).
- Les effets atropiniques : constipation, rétention urinaire, trouble oculaire, confusion avec certains neuroleptiques, antidépresseurs, antihistaminique H1.
- Les allergies médicamenteuses.

Les classes de médicaments les plus souvent incriminées dans les EI sont celles qui sont fréquemment prescrites, comme les médicaments cardiovasculaires et les psychotropes en grande majorité mais on retrouve également les anticoagulants et les AINS. Les médicaments à marge thérapeutique étroite et à élimination rénale sont aussi souvent mis en cause.

1.2.3 La Polypathologie

Longtemps certaines maladies ont été mises sur le compte du vieillissement, la frontière entre maladies liées au grand âge et vieillissement étant parfois difficile à définir. La fréquence de certaines maladies augmente avec l'âge, cela peut s'expliquer par la fragilisation de certaines fonctions de l'organisme dû au vieillissement, par une augmentation de la durée d'exposition à certains facteurs de risques mais aussi par l'allongement de l'espérance de vie.

Les affections les plus souvent rencontrées sont les suivantes, celles qui touchent les appareils cardiovasculaire, respiratoire, ophtalmologique, bucco-dentaire, neuropsychiatrique, osteo-articulaire.

Les principales maladies chroniques survenant au cours du vieillissement sont :

- les maladies cardio-vasculaires (fibrillation atriale, hypertension artérielle)
- les maladies métaboliques (diabète de type 2, hyperlipidémie)
- les maladies neurodégénératives (Alzheimer)
- l'insuffisance rénale et hépatique
- les maladies ostéo-articulaires (ostéoporose, arthrose)
- les cancers
- les maladies respiratoires (BPCO, insuffisance respiratoire)
- troubles psychiatriques
- déficit sensoriel : cataracte, perte auditive.

Ce sont le plus souvent des affections chroniques et leur nombre augmente généralement avec l'âge de la personne.

La polypathologie est donc l'association de plusieurs pathologies chez une même personne, elle s'accompagne très souvent d'une polymédication c'est-à-dire la prescription de plusieurs médicaments quotidiens pour traiter les différentes pathologies tendant à augmenter le risque de iatrogénie.

1.2.4 La polymédication

Les personnes âgées de plus de 65 ans représentent à peu près 15% de la population en France, alors qu'elles consomment plus de 35% des médicaments du pays, d'après un rapport de la Cour des comptes en 2003.

D'après l'OMS la polymédication est définie comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments ».

Une étude de l'IRDES (Institut de recherche et documentation en économie de la santé) portant sur une base de 69 324 patients et 687 médecins, explore le domaine de la polymédication et tente de le mesurer. L'étude distingue trois types de polymédication (*voir tableau 2*) :

- La polymédication simultanée : c'est le nombre de médicaments pris un jour donné il s'en dégage un indicateur temporel qui permet d'étudier la complexité des schémas posologiques, la survenue d'épisodes poly médicamenteux.
- La polymédication cumulative : c'est la somme de tous les médicaments pris sur une période donnée. Les études cliniques de cet indicateur se font sur une période de 3 mois, qui correspond à 95% des prescriptions avec un renouvellement standard.
- La polymédication continue : elle ressemble à la cumulative mais ne concerne que les prescriptions prolongées régulières, par exemple en considérant deux périodes espacées de 6 mois. Elle nous renseigne sur les médicaments pris en continu.

Tableau 2 : Indicateurs de mesure de la polymédication testés

Indicateurs de mesure de la polymédication testés			
	Nom de l'indicateur	Calcul	Sources
Polymédication... simultanée	Un jour au hasard	Cumul des prescriptions en cours, un jour tiré au hasard dans l'année d'étude	Kennerfalk, Ruigomez <i>et al.</i> , 2002
	Un jour moyen, année	Cumul des prescriptions en cours par jour, moyenne sur l'année	Bjerrum, Rosholm <i>et al.</i> , 1997
	Un jour moyen, 20 jours	Cumul des prescriptions en cours par jour, moyenné sur 20 jours espacés de 2 semaines chacun	Fincke, Snyder <i>et al.</i> , 2005
Polymédication... cumulative	Par trimestre	Cumul des médicaments prescrits au cours du trimestre, moyenne sur quatre trimestres	AOK (Kaufmann-Kolle <i>et al.</i> , 2009); Bjerrum, Rosholm <i>et al.</i> , 1997
Polymédication... continue	Prescrits au moins 3 fois dans l'année	Cumul des médicaments prescrits au moins trois fois dans l'année	Indicateur du programme Paerpa* ; Carey, De Wilde <i>et al.</i> , 2008 ; Cahir, Fahey <i>et al.</i> , 2010
* Définition de la polymédication utilisée dans le programme Paerpa : www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/cadre_referentiel_etp_paerpa__polypathologie.pdf			

L'IRDES a décidé d'évaluer ces trois types de polymédication, avec cinq indicateurs (trois pour la polymédication simultanée voir le tableau ci-dessus). Les prescriptions de 69 324 patients de 75 ans et plus ont été analysées entre le 1^{er} avril 2012 et le 31 mars 2013.

Le seuil de polymédication est à partir de 5 médicaments, la prévalence varie en fonction des indicateurs utilisés :

- Polymédication simultanée chez 14 à 23% des patients en fonction de l'indicateur.
- Polymédication cumulative avec l'indicateur « trimestre » retrouvée chez 49% des patients.
- Polymédication continue avec l'indicateur « prescrits au moins trois fois dans l'année » chez 39% des patients.

Les prévalences sont plus élevées en indicateurs de polymédications cumulative et continue qu'en simultanée. **[18]**

1.2.5 Pharmacologie des médicaments chez le sujet âgé

Le métabolisme des médicaments est modifié au cours du vieillissement. Ceci est en grande partie dû aux modifications physiologiques liées à l'âge qui perturbent le métabolisme des médicaments. Les variations des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament nécessitent un ajustement de posologie pour éviter une inefficacité thérapeutique ou des phénomènes de toxicité.

Si l'on administre la même dose d'un médicament chez deux personnes de poids comparable mais d'un âge différent, les effets pharmacologiques observés ne seront pas les mêmes chez ces deux patients.

Ces changements d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique sont le plus souvent le fruit de modifications physiologiques liées au vieillissement, les personnes âgées sont donc plus exposées aux effets indésirables des médicaments surtout lors d'administrations chroniques. L'âge peut en effet intervenir sur ces paramètres pharmacologiques, et donc également sur la concentration des médicaments. Pourtant les études cliniques des médicaments dans les dossiers d'AMM (autorisation de mise sur le marché) ne concernent que très rarement les seniors. Ce sont les recherches en pharmacologie clinique qui permettent une utilisation plus rationnelle des médicaments chez les personnes âgées.

Toutes les étapes du devenir du médicament une fois ingéré dans l'organisme à savoir l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination peuvent être concernées et influencées par le vieillissement. Nous allons voir en détail l'influence du vieillissement sur les différentes étapes pharmacologiques. [19]

1.2.5.1 Absorption

L'absorption des médicaments est peu modifiée chez le sujet âgé, on peut noter qu'avec le vieillissement les sécrétions digestives diminuent ce qui engendre une augmentation du pH gastrique. Le péristaltisme, la motilité intestinale et le débit sanguin diminuent. Les modifications se situent plus sur la vitesse d'absorption que sur la quantité absorbée. Enfin ce sont les formes galéniques solides qui sont moins absorbées que les liquides, en effet les formes solides se délitent lentement et souvent de manière incomplète.

1.2.5.2 Distribution

Le sujet âgé a une masse maigre réduite, mais compense par une augmentation de la masse grasse, on parle de sarcopénie avec une diminution du muscle squelettique. Il y a également une modification des volumes d'eau, avec une perte d'eau totale au détriment du compartiment extracellulaire. La distribution d'un médicament dépend de la taille et de la composition des compartiments de l'organisme qui reçoit le traitement mais aussi des caractéristiques chimiques qui lui sont propres.

Les médicaments liposolubles ont un volume de distribution augmenté, des concentrations sériques plus basses et un relargage prolongé car il y a stockage dans la masse grasse. La diffusion au niveau de la barrière hémato-encéphalique est plus importante car c'est un milieu lipidique.

Les médicaments hydrosolubles ont un volume de distribution réduit, et une concentration sérique plus élevée que chez une personne jeune à posologie égale.

Le rapport médicament lié/médicament libre peut être modifié : avec une diminution de la concentration sérique de l'albumine qui fixe préférentiellement les médicaments acides, une augmentation de l' α_1 -glycoprotéine acide qui fixe les médicaments basiques (ex : propranolol, carbamazépine, verapamil). Ceci aura des conséquences cliniques pour les médicaments à index thérapeutique étroit.

Ce phénomène pouvant être amplifié par des états pathologiques qui affectent la synthèse des protéines comme une dénutrition, une insuffisance hépatique, ou un syndrome inflammatoire.

1.2.5.3 Métabolisme

Les modifications physiologiques dues à l'âge de la fonction hépatique sont susceptibles d'avoir des conséquences sur la métabolisation, à savoir on observe une diminution de la masse hépatique, du flux sanguin hépatique et du pouvoir métabolique en vieillissant, globalement le métabolisme baisse d'environ 30% après 70 ans.

Certains médicaments sont métabolisés plus lentement (les benzodiazépines, le propranolol...). Les réactions métaboliques de phase I sont les plus touchées par l'âge avec la baisse de l'activité des enzymes et notamment du cytochrome P450.

Il y a aussi des modifications des réactions de phase II sur la conjugaison. La baisse de la clairance hépatique est surtout due à une diminution du flux sanguin hépatique, ce qui entraîne pour certains médicaments une réduction de l'effet de premier passage hépatique.

De plus avec l'âge la capacité du foie à récupérer avec une lésion est diminuée, de ce fait après un antécédent d'atteinte hépatique récente, il faut être prudent dans l'administration de médicaments avec un fort métabolisme hépatique.

1.2.5.4 *Elimination*

Le vieillissement physiologique entraîne une baisse progressive de la fonction rénale en raison de la réduction du nombre de néphrons fonctionnels, or le rein est l'organe majeur d'élimination des médicaments. Les glomérules, les tubules et le flux sanguin rénal sont diminués, ce qui induit une diminution de la filtration glomérulaire.

Par conséquent avant toute administration de médicaments chez la personne âgée, l'évaluation de la fonction rénale doit être systématique.

La clairance des médicaments éliminés par le rein est diminuée en fonction de l'âge proportionnellement à la baisse de la clairance à la créatinine. On observe en parallèle un allongement de la demi-vie d'élimination et une augmentation des concentrations à l'équilibre, comme c'est le cas avec la digoxine. La digoxine est un médicament à marge thérapeutique étroite, une adaptation de posologie doit être faite chez la personne âgée d'autant que ce médicament est très souvent prescrit, il faut éviter les risques de toxicité dus à une accumulation par défaut d'élimination. Pour conclure il est donc primordial de connaître la pharmacocinétique du médicament administré à un patient âgé en vue de son adaptation posologique.

Il est cependant souvent difficile de définir une dose personnalisée pour chaque personne en tenant compte des nombreux médicaments associés, pouvant être à l'origine d'interactions médicamenteuses.

L'attitude globale consiste à donner des doses inférieures chez le sujet âgé et de surveiller les concentrations pour éviter la toxicité pour les médicaments à index thérapeutique étroit.

1.3 Prescriptions non optimales chez la personne âgée

La prescription du médicament le plus adapté à chaque personne devant chaque situation clinique afin d'obtenir le meilleur bénéfice tout en minimisant les risques est un défi quotidien pour le médecin qui prend en charge un patient âgé.

Nous allons nous intéresser dans cette partie aux prescriptions non optimales chez la personne âgée, on les classe en trois catégories qui sont : l'excès de traitements (OVERUSE), l'insuffisance de traitement (UNDERUSE) et la prescription inappropriée (MISUSE).

1.3.1 Overuse

L'overuse se définit comme un excès de traitements médicamenteux.

C'est l'utilisation de médicaments prescrits en l'absence d'indication, ou la prescription de médicaments qui n'ont pas démontré une réelle preuve d'efficacité à savoir les médicaments avec un service médical rendu (SMR) insuffisant. [20]

Afin de savoir si le médicament a une indication ou non pour un patient, il est nécessaire d'avoir une démarche diagnostique précise, comme par exemple pour l'insuffisance cardiaque il faut préciser le mécanisme pour pouvoir bien le traiter. C'est pareil concernant la dépression, il faut savoir distinguer un état dépressif sévère caractérisé et non réactionnel à une comorbidité et qui nécessite un traitement en pesant la balance bénéfice/risque en fonction du terrain de la personne.

Il est également important de revoir les indications du médicament car il existe des situations où le médicament prescrit ne présente plus d'indication, comme les antidépresseurs (souvent prescrits sur des années sans réévaluation). Il s'avère nécessaire de réfléchir à une stratégie d'arrêt des médicaments inutiles tant vis-à-vis du patient que des prescripteurs.

En France les principaux médicaments prescrits rentrant dans cette catégorie sont les antidépresseurs (les benzodiazépines), les hypnotiques, les antiarythmiques, les vaso-dilatateurs, les AINS, les Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Nous allons nous intéresser à ces derniers qui font l'objet de notre enquête.

1.3.2 Underuse

L'underuse est défini comme l'absence d'instauration d'un médicament efficace, chez les sujets ayant une pathologie pour laquelle une ou plusieurs classes de médicaments ont démontré leurs preuves d'efficacité.

Cette omission de traitement peut s'expliquer par la faible représentation des sujets âgés lors des essais cliniques de phase III, ce qui ne permet pas de bien évaluer avant la mise sur le marché leur rapport bénéfique/risque dans cette population à risque. D'où l'importance de la pharmacovigilance et des études post-AMM.

La liste des pathologies les plus concernées par l'underuse est la suivante :

- Insuffisance cardiaque : IEC et B-bloquant
- Insuffisance coronaire : aspirine et B-bloquant
- Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA) : AVK et plus récemment les Anti-coagulants oraux direct (AOD)
- Dépression : antidépresseur.
- Ostéoporose fracturaire : calcium, vitamine D et biphosphonates

1.3.3. Misuse

Misuse se traduit comme l'utilisation de médicaments dont les risques dépassent les bénéfices attendus. On parle alors de médicament inapproprié.

Il y a deux approches qui peuvent être mises en parallèle tout d'abord une approche populationnelle en s'appuyant sur la liste de BEERS qui est très utilisée au plan international [21]

La liste de BEERS est une liste de médicaments établie par Beers, initialement pour des patients admis en soin puis réactualisée, elle comprend 48 critères qui ne tiennent pas compte de la posologie sauf pour quatre d'entre eux, ni de l'indication et de la durée des traitements. Cette liste est très utilisée pour réévaluer les prescriptions inappropriées cependant elle présente des limites à l'échelon individuel.

C'est pourquoi on peut s'appuyer sur une approche individuelle. C'est-à-dire évaluer pour chaque patient le rapport bénéfice risque d'un médicament, tout en tenant compte des co-prescriptions et des comorbidités de la personne. [20]

D'autres outils ont été mis au point pour identifier ces situations sous optimales, parmi eux on retrouve les critères de Beers (cité plus haut), les critères ACOVE [22] et plus récemment la double liste « START » and « STOPP » mis au point par l'équipe de P.Gallagher en 2008 [23]. Ces listes permettent d'identifier les prescriptions sous optimales à savoir les situations d' « Overuse », de « misuse » ou d' « underuse ».

1.4 Les inhibiteurs de la pompe à protons

1.4.1 Consommation des IPP en quelques chiffres

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) font partie des médicaments les plus consommés dans notre pays, la classe des antiacides (avec les IPP comme représentant) occupent le 4ème rang de vente de médicaments en ville en 2013. [24]

La consommation d'IPP est en constante augmentation, (presque 10% par an depuis les années 2000). Par conséquent en 2006 les médicaments antiacides se trouvaient à la troisième place des classes thérapeutiques délivrées en ambulatoire en France. [25]

Cette forte croissance des IPP peut aussi s'expliquer par le statut de prescription médicale facultative (PMF) accordé depuis 2009 à certains IPP comme l'oméprazole ou le pantoprazole. [26]

Une étude menée en 2006 dans 5 pays européens sur la consommation médicamenteuse a montré que la France est au second rang pour la consommation d'IPP derrière l'Espagne et devant l'Allemagne, l'Italie et le Royaume-Uni. [27]

1.4.2 Mécanisme d'action

Les IPP comme leur nom l'indique sont des inhibiteurs de la pompe à protons des cellules pariétales de l'estomac, ils sont utilisés pour diminuer la quantité d'acide chlorhydrique produite par l'estomac.

Ils font partie des antiulcéreux, anti-sécrétoires gastriques, avec une structure chimique type benzimidazoles, majoritairement utilisés par voie orale.

Les IPP sont des bases faibles qui pénètrent à l'intérieur des cellules pariétales, ils sont concentrés et alors convertis sous forme active dans l'environnement hautement acide des canalicules intracellulaires des cellules pariétales où le pH est proche de 2. [28]

Ils réduisent la sécrétion d'acide gastrique (la sécrétion d'acide basal et la sécrétion d'acide stimulée) par leur action anti-enzymes bloquant l'ATPase de la cellule pariétale gastrique, véritable pompe à protons H⁺ qu'elle excrète hors de la cellule en les échangeant contre des ions K⁺.

Leur durée d'action est supérieure à 24h ce qui autorise 1 seule prise quotidienne avec un effet supérieur à d'autres antiulcéreux. [29]

Concernant leur pharmacologie, la demi-vie plasmatique des IPP est de 1 à 2 heures, la métabolisation est hépatique, et l'élimination se fait par voies biliaires et urinaires. L'activité anti-sécrétoire est maximale après la première prise et atteint un plateau après 3 à 5 jours de traitement. Leur administration doit se faire le matin avant le premier repas afin d'obtenir un effet maximal, étant donné que le nombre de pompe à protons est plus importante après la nuit.

1.4.3 Les différents médicaments disponibles

Il existe actuellement 5 IPP sur le marché en France, l'oméprazole fut le premier disponible mis sur le marché en 1989, suivi en 1990 par le lansoprazole, puis le pantoprazole en 1995, et enfin dans l'année 2000 ce fut au tour du rabéprazole et de l'esomeprazole. Ils sont à ce jour tous génériques.

Les différents IPP sur le marché en France, leur dosage et conditionnement :

MOPRAL Oméprazole ZOLTUM MOPRALPRO (NR)	10 mg et 20mg	7, 14 ou 28 gélules
LANZOR Lansoprazole OGAST OGASTORO	15 mg et 30 mg	15 ou 30 gélules = 15mg 7,14 ou 28 gélules = 30mg 14 ou 28 cp pour la forme orodispersible.
INEXIUM Esomeprazole NEXIUM CONTROL(NR)	10mg, 20mg et 40mg	14 ou 28 cp pour 20mg et 40mg/ Sachet en granulés pour 10mg
EUPANTOL Pantoprazole INIPOMP IPRAALOX (NR) PANTOLOC (NR) PANTOZOL (NR)	20 mg et 40 mg	14 ou 28 cp = 20 mg 7, 14 ou 28 cp = 40 mg
PARIET Rabéprazole	10mg et 20 mg	14 ou 28 cp dans les deux dosages

Le premier dosage correspond à la demi-dose, et le second à la pleine dose.

NR signifie « non remboursé », médicaments disponibles sans ordonnance, en automédication.

Quand l'administration par voie orale est impossible, il existe des formes injectables d'IPP qui sont les suivantes :

- Esoméprazole : INEXIUM injectable (réservé aux hôpitaux) 40mg
- Pantoprazole : EUPANTOL et INIPOMP injectable 40mg

1.4.4 Indications et durée du traitement

Les IPP sont indiqués en France dans les cas suivants :

- Traitement de l'ulcère duodéal et gastrique évolutif
- Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal
- Oesophagite par reflux gastro-oesophagien (RGO), et traitement d'entretien
- Traitement symptomatique du RGO,
- Eradication d'*Helicobacter pylori* (HP)
- Prévention de lésions induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Prévention des récurrences d'ulcère gastroduodéal
- Prévention des récurrences d'hémorragies digestives ulcéreuses
- Syndrome de Zollinger-Ellison

Dans l'ulcère duodéal évolutif, la durée de traitement habituelle est de 1 mois, 4 à 6 semaines dans l'ulcère gastrique évolutif et 4 à 8 semaines dans les oesophagites par reflux. Pour l'éradication d'HP chez les sujets porteurs de ce germe, il s'agit d'une trithérapie de 7 jours par IPP à double dose en deux prises (matin et soir), associée à l'Amoxicilline (1gr matin et soir) et à la clarithromycine (500mg matin et soir). Une trithérapie de 14 jours peut être proposée d'emblée ou après échec d'une première cure de 7 jours. **[30]**

Dans La plupart des indications la durée de traitement est de 4 à 8 semaines, mais les IPP peuvent être poursuivis au long cours dans les cas suivants : rechutes fréquentes après arrêt de l'IPP pour une oesophagite ou du RGO, association aux anti agrégants plaquettaires (AAP) chez les personnes à haut risque hémorragique notamment les personnes âgées avec antécédent d'ulcère perforé ou d'hémorragie digestive. [31]

1.4.5 Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

Les précautions d'emploi à respecter sont les suivantes :

- a. En cas d'ulcère gastrique : vérifier par biopsie le caractère bénin de l'ulcère.
- b. Ne pas dépasser les doses indiquées en cas d'insuffisance hépatique.
- c. Ne pas arrêter brutalement le traitement notamment en cas d'utilisation à forte dose.
- d. Evaluation régulière de la balance bénéfices/risques en cas de traitement prolongé.
- e. Ne pas dépasser les doses indiquées dans le RCP en cas d'insuffisance hépatique. [32]

Les IPP sont métabolisés par le cytochrome P450 en particulier l'isoenzyme CYP 2C19. La part de l'isoenzyme CYP 3A4 est moindre. L'oméprazole est faiblement inhibiteur de l'isoenzyme CYP 2C19 du cytochrome P450, et dans une moindre mesure de l'isoenzyme CYP 3A4.

Ceci fait prévoir des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique, les études sont peu concordantes car l'équipement en isoenzyme 2C19 du cytochrome P450 est variable d'une personne à l'autre, le profil alors inhibiteur de l'oméprazole est généralement faible.

Les IPP par modification du pH gastrique diminuent l'absorption digestive de certains médicaments (dont l'absorption dépend du pH) comme : kétoconazole, itraconazole, cefpodoxime, la vitamine B12, l'ulipristal, l'acide mycophénolique. [33]

1.4.6 Effets indésirables à court terme et effet rebond

En début de traitement, peuvent survenir des EI transitoires tels que : Nausées ou vomissements, flatulences et plus rarement céphalées, vertiges, épigastralgies, douleurs abdominales et diarrhées. Des réactions cutanées allergiques très rares (urticaire, rash cutané, éruption bulleuse, éruption lichenoïde, érythème polymorphe) nécessitent un arrêt immédiat du traitement. [34]

L'effet rebond d'acidité après arrêt d'un IPP au long cours, à savoir une recrudescence de la symptomatologie a été soulevée mais reste encore un sujet de discorde. Cet effet serait dû à une hypergastrinémie secondaire à l'hypochlorhydrie chronique sous IPP. [35]

1.4.7 Effets indésirables à long terme

Le profil d'EI des traitements par IPP reste acceptable par le patient aussi bien à court qu'à long terme. Cependant des études récentes ont mis en évidence des EI non négligeables :

- **Augmentation des risques d'infections entériques**

Les IPP, en diminuant l'acidité gastrique, favorisent le développement d'infections entériques en particulier celle à *Clostridium Difficile*, car l'acidité reste un moyen de défense de l'organisme contre plusieurs bactéries pathogènes à porte d'entrée digestive. [36] Une revue systématique de 12 études rétrospectives retrouve cette relation entre infections à *Clostridium* et exposition aux IPP. Par ailleurs, elle met en évidence une association significative avec des infections gastro-intestinales à *Campylobacter* ou *Salmonelle*. [37]

- **Prédisposition aux pneumopathies**

La réduction des sécrétions gastriques permet aux pathogènes de coloniser le tractus digestif supérieur ce qui prédispose aux pneumopathies. Une étude de cohorte rétrospective portant sur plus de 360 000 patients a montré que l'incidence de la pneumonie communautaire était de 2,5/100 patients-années dans la cohorte exposée à un IPP comparée à 0,6/100 années-patients chez les patients non exposés. [39]

- **Malabsorption**

Des problèmes de malabsorption peuvent survenir avec un traitement par IPP. Il existerait une malabsorption en vitamine B12 en raison de l'hypo- ou de l'achlorhydrie. [39]

De même, des cas d'hypomagnésémie sévères sont survenus chez des patients traités pendant au moins trois mois. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves (tétanie, bouffées délirantes, convulsions, fatigues, sensation vertigineuse) mais elle peut aussi passer inaperçue. [29] Une malabsorption en fer pouvant être responsable d'anémie est possible en cas d'exposition aux IPP. [40]

Le risque d'hyponatrémie est à prendre en compte lors d'un traitement de longue durée par IPP. Il convient de rester vigilant à l'association avec d'autres médicaments connus pour exposer à ce trouble. [33]

- **Cas des fractures d'origine ostéoporotique**

Une malabsorption du calcium (due à l'hypochlorhydrie) engendre un risque élevé de fractures d'origine ostéoporotique. Une étude britannique portant sur un peu plus de 192 000 patients de plus de 50 ans montre que l'utilisation d'un IPP au long cours est associée à une augmentation moyenne du risque de fracture du col du fémur de 44%. [41] Une étude de cohorte rétrospective nationale Danoise d'avril 2016, explore l'incidence des fractures osseuses chez des patients dialysés ou transplantés rénaux, elle explore l'influence du sexe, de l'âge, des comorbidités mais aussi l'influence des médicaments prescrits incluant les IPP. Les résultats montrent une augmentation du risque de fracture avec les IPP quel que soit le profil des patients (qu'ils soient dialysés, transplantés ou non). [42]

- **EI rénaux**

Le risque de néphrite interstitielle associé à l'utilisation des IPP est connu même s'il reste très rare. Une étude de cohorte populationnelle (ARIC study et Replication cohort) montre que l'exposition aux IPP augmente le risque de développer une insuffisance rénale chronique ce qui n'est pas le cas avec les antihistaminiques 2 (anti-H2). [43]

- **Dysfonction endothéliale et sénescence cellulaire**

Selon une publication récente, l'utilisation chronique des IPP accélère le vieillissement biologique des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. Ce phénomène favoriserait les maladies cardiovasculaires, la démence vasculaire ainsi que l'insuffisance rénale. Les IPP seraient responsables d'une réduction de l'acidité dans les lysosomes de la cellule, or les lysosomes ont besoin d'acide pour fonctionner correctement et broyer les déchets cellulaires. L'accumulation de ces déchets augmente le stress oxydatif, la dysfonction endothéliale et conduit à la sénescence de la cellule. [44]

- **Possible implication dans le déclin cognitif**

D'après une étude de cohorte prospective Allemande, les IPP seraient potentiellement impliqués dans le déclin cognitif. L'objectif de cette étude est d'établir un lien entre l'utilisation des IPP et le risque de développer une démence. Les résultats montrent que les patients exposés aux IPP ont un risque accru de développer une démence contrairement aux patients non exposés. [45]

Les données expérimentales chez la souris suggèrent que l'utilisation des IPP augmenterait le niveau des plaques beta-amyloïdes dans le cerveau. [46] Des essais cliniques prospectifs seraient nécessaires pour approfondir ce sujet.

1.4.8 Recommandations

Les IPP ont fait l'objet de recommandation par l'agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (AFSSAPS) en 1999, remises à jour en 2007, puis en 2009 par la HAS.

- **Reflux gastro-oesophagien**

Le RGO s'exprime par des symptômes dont les plus caractéristiques sont le pyrosis et/ou les régurgitations acides. Un pyrosis s'il est fréquent (au moins une fois par semaine) est considéré comme altérant la qualité de vie.

Chez le patient de plus de 60 ans une fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) doit être systématique avant un traitement par IPP, même en cas de symptômes typiques du RGO.

Pour les symptômes typiques une prescription d'IPP à demi-dose pendant 4 semaines est nécessaire. Après un traitement efficace, une prescription « à la demande » peut être proposée en cas de symptôme épisodique.

En cas de rechutes fréquentes et précoces après arrêt du médicament, un traitement d'entretien par IPP à dose minimale efficace est possible.

En cas de manifestations extra-digestives du RGO (symptômes ORL, asthme, toux chronique, douleurs thoraciques d'origine non cardiaque), un IPP n'est pas recommandé.

- **Oesophagite**

Une classification commune des oesophagites par reflux différencie les formes simples des formes compliquées (sténose, endobrachyoesophage, ou ulcère chronique) selon les grades de Savary-Miller.

- Pour les oesophagites non sévères, les recommandations sont identiques à celles du RGO typique, IPP demi-dose durant 4 semaines.

- Les oesophagites sévères : IPP pleine dose pendant 8 semaines et réalisation d'une FOGD de contrôle en fin de traitement. Un traitement d'entretien au long cours à dose minimale efficace est systématiquement proposé.

- En cas de sténose oesophagienne : IPP pleine dose en continu avec si besoin un geste de dilatation.

- En cas d'endobrachyoesophage : surveillance rapprochée par FOGD.

- **Ulcères gastro-duodénaux**

- UGD associé à une infection à HP :

L'éradication d'HP réduit la fréquence des récurrences, le risque de complications et dispense d'un traitement au long cours. Dans l'ulcère duodénal non compliqué, l'éradication d'HP est associée à un IPP pendant 10 jours.

Pour l'ulcère duodénal compliqué ou l'ulcère gastrique (compliqué ou non), les IPP sont poursuivis à pleine dose pendant 3 à 7 semaines après l'éradication d'HP. Quand l'éradication n'a pas été obtenue, un traitement par IPP à demi-dose est poursuivi.

- UGD associé à la prise d'un médicament gastrotoxique :

Pour un ulcère duodénal le traitement par IPP est pour une durée de 4 semaines, pour un ulcère gastrique, il est de 8 semaines.

- UGD sans prise de gastrotoxique et non associée à une infection à HP :

Il est nécessaire de rechercher la cause (cancers, Zollinger-Ellison, Crohn...) et d'instaurer un IPP durant 4 semaines. En cas de complication ou de récurrence, un traitement à dose minimale efficace peut être proposé.

Dans tous les cas d'UGD, une FOGD avec biopsie est nécessaire pour s'assurer de la guérison.

- **Hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse**

Dans les 24 premières heures l'endoscopie est recommandée. Sans signe de gravité, un traitement par IPP pleine dose est suffisant par voie orale. En cas de signes de gravité, les IPP sont prescrits à forte dose en injection intraveineuse (IV) pendant 2 à 3 jours, puis un relais à pleine dose par voie orale est mis en place.

- **Lésions induites par les AINS**

En préventif, un IPP à demi-dose est recommandé chez les patients sous AINS de plus de 65 ans.

En curatif, les IPP sont prescrits à pleine dose pendant 4 à 8 semaines.

- **Prévention des lésions induites par l'aspirine à faible dose**

L'association aspirine-IPP n'est pas recommandée systématiquement. Elle l'est en cas d'antécédent d'hémorragie digestive sous aspirine, si l'AAP doit être poursuivi. Dans l'association de l'aspirine à un autre traitement (clopidogrel ou anticoagulant), aucune preuve de l'efficacité des IPP dans la prévention des lésions n'a été apportée.

- **Dyspepsie**

Une FOGD est nécessaire chez les patients de plus de 50 ans, si la dyspepsie est associée à des vomissements, une dysphagie, une anémie, un amaigrissement, ou des facteurs de risques. Les IPP n'ont pas d'AMM pour les dyspepsies isolées.

Tableau 3 : Récapitulatif entre les dosages et la durée de traitement par IPP, suivant les différentes indications

Indications	Dosage	Durée du traitement
RGO	Demi-dose ou Pleine dose si inefficace	4 semaines
Oesophagite par RGO	Pleine dose	4 à 8 semaines
Prévention des récurrences d'oesophagite	Demi-dose ou Pleine dose si inefficace	> 8 semaines
UGD	Pleine dose	Gastrique : 4 à 8 semaines Duodéal : 2 à 4 semaines
Traitement d'entretien de l'UGD	Demi dose	> 8 semaines
Eradication d'HP	Pleine dose, voir Double dose si inefficace	2 semaines
Prévention des lésions induites par les AINS	Pleine dose	Pendant la durée du traitement par AINS
Traitement des lésions induites par les AINS	Pleine dose	4 à 8 semaines
Syndrome de Zollinger-Ellison	Pas de limites de dosages	/

Partie 2 : Matériel et méthodes

2. 1 Objectifs

Notre étude portera sur tous les patients de plus de 65 ans se présentant à la pharmacie de manière ambulatoire avec une ordonnance d'un médecin généraliste, d'un gériatre, ou d'un spécialiste en cardiologie ou en gastro-entérologie.

Le principal objectif de ce travail est d'estimer le taux d'exposition aux IPP sur la prescription des patients de plus de 65 ans dans une pharmacie de quartier à Toulouse en 2016 sur une période de trois mois consécutifs.

Secondairement, nous avons évalué la conformité de leurs prescriptions selon les recommandations françaises.

2. 2 Lieu

La pharmacie dans laquelle s'est déroulée cette étude est la Pharmacie du Conseil située au 30 avenue Honoré Serres à Toulouse.

La pharmacie est implantée depuis 1940 dans le quartier des Chalets, quartier proche du centre historique de Toulouse à proximité de la place Arnaud Bernard et du quartier des Minimes aux deux extrémités. Dans un rayon de 350m se situe trois autres pharmacies : La Pharmacie d'Arcole, La Pharmacie du Palais des sports et La Pharmacie Lafayette Arnaud Bernard.

Son environnement médical proche est constitué de 6 médecins généralistes, d'un cabinet de dermatologie (employant 4 dermatologues) situé rue de la balance derrière la pharmacie et également d'un cabinet dentaire (constitué de 3 chirurgiens-dentistes) avenue Honoré Serres en face de la pharmacie.

La pharmacie emploie deux pharmaciens, deux préparatrices et deux apprenties préparatrices, une en première année d'apprentissage et l'autre en deuxième année.

La fréquentation moyenne de l'officine est de 120 patients par jour et en moyenne 135 factures par jour. La répartition moyenne en nombre de facturations est de 81% pour les ordonnances et de 18% pour les ventes directes sans ordonnances.

2. 3 Recueil

La période de recueil s'étend sur un trimestre du 15 mars au 15 juin 2016. Le recueil des ordonnances s'est effectué au jour le jour sur mon temps de travail pour les jours où je suis présente à la pharmacie, mais aussi pour les jours de repos et également durant mes congés à l'aide du logiciel Pharmagest. En effet je récupérais les ordonnances scannées des dossiers facturés grâce à une fonction de contrôle d'ordonnance qui permet de visualiser les ordonnances facturées sur une période donnée pouvant aller d'un jour à un mois, ce qui fut très utile pour mon recueil.

L'inclusion dans l'étude se fait pour tout patient de 65 ans et plus se présentant à la pharmacie avec une ordonnance d'un professionnel de santé cité ci-dessus.

Sont exclues les ordonnances des chirurgiens-dentistes, infirmiers, Homéopathes, ophtalmologues, dermatologues, gynécologues, rhumatologues, psychiatres, et autres spécialistes.

Les ordonnances contenant seulement une prescription non médicamenteuse (pansement, matériel médical, contention) ainsi que les renouvellements ont été aussi exclus du recueil.

Pour chaque patient inclus dans l'étude nous avons relevé les éléments suivants :

- Age
- Sexe
- Nom de l'IPP délivrée, et la dose
- Les médicaments associés
- La part du non substituable
- La posologie et durée du traitement
- L'indication (auprès du prescripteur quand cela fut possible)
- L'antériorité de la prescription d'IPP
- La conformité de la prescription

Nous avons ensuite scindé l'étude en deux catégories d'âge : [65 à 75 ans] et >75 ans et plus.

2. 4 Analyse Statistique

Pour chaque ordonnance retenue, nous avons réalisé une analyse descriptive à partir des données suivantes avec le logiciel Excel :

- Age
- Sexe
- Nom de l'IPP prescrit
- Dose
- Posologie
- Indication (Ulcère Gastroduodéal/ éradication d'Helicobacter Pylori/ traitement symptomatique du RGO/ oesophagite par RGO/ syndrome de Zollinger-Ellison/ prévention des récurrences d'ulcères/ prévention des lésions digestives dues aux AINS)
- Durée la prescription divisée en 3 catégories : primo-délivrance <8 semaines / 8 semaines à 1an / 1 à 3 ans
- Co-prescriptions : tous les médicaments concomitants
- Non substituable (Oui/Non)
- Conformité de la prescription (Oui/Non), Selon 3 critères qui sont : l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Pour l'indication, nous nous basons sur le résumé des caractéristiques du produit ainsi que sur les recommandations françaises de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) et de la Haute autorité de santé (HAS). Concernant la posologie la référence est le résumé des caractéristiques du produit (RCP) selon l'IPP utilisé et l'indication. **[47,48]**

Les variables quantitatives sont décrites par l'effectif, la moyenne, et les extrêmes (minimum et maximum). Les variables qualitatives sont décrites en effectif et pourcentage.

Partie 3 : Analyse des résultats

3. 1 Résultats généraux

Sur cette période de 3 mois, du 15 mars 2016 au 15 juin 2016 l'officine a effectué 8186 actes, dont 5672 délivrances d'ordonnances et 2514 ventes de produits hors ordonnances, soit 69,3% de facturation d'ordonnances.

Parmi les 5672 ordonnances, nous avons sélectionné celles avec les critères requis pour notre enquête. Au total nous avons retenu 191 ordonnances (3,4%) remplissant tous les critères.

Rappel des critères d'inclusion dans l'étude :

- Patient d'âge minimum 65 ans avec une ordonnance d'un médecin généraliste, gériatre, ou d'un spécialiste en gastro-entérologie ou en cardiologie.
- On retient une seule prescription par patient, les renouvellements sont exclus.

3. 1. 1 Caractéristiques de la population

La répartition par tranches d'âge des patients venant à l'officine (quel que soit le motif) est la suivante durant le trimestre de l'enquête :

Tableau 4 : Effectifs par classes d'âge des patients se présentant à la pharmacie pendant l'étude

Tranches d'âge	nombre	Pourcentage
0-3 ans	436	5%
4-9 ans	302	3,4%
10-19 ans	530	6,1%
20-39 ans	3016	34,2%
40-59 ans	3200	36,3%
60-74 ans	800	9,1%
>75 ans	520	5,9%

Nous avons sélectionné 191 patients de 65 ans et plus que nous avons ensuite divisés en deux sous-groupes :

- Patients de 65 à 75 ans : 107 patients soit 56% de la population totale.
- Plus de 75 ans : 84 patients soit 44%.

Sur les 191 patients, nous comptons 88 femmes (46,1%) et 103 hommes (53, 9%) soit un sexe-ratio de 1,17.

L'âge moyen des femmes est de $76,5 \pm 8,8$ ans, celui des hommes de $72,7 \pm 6$ ans, les femmes sont en moyenne plus âgées que les hommes (Tableau 2).

Tableau 5 : Age des patients en fonction du genre

Genre	N	Moyenne (Ecart-type)	Min-Max	P-value
F	88	76,5 (8,8)	65-96	<0,0001
H	103	72,7 (6,0)	65-88	<0,0001

3. 1. 2 Caractéristiques des ordonnances

Sur le total des ordonnances analysées (n=191), **67 contenaient un IPP**, soit **35,1% des patients** exposés aux IPP.

Les ordonnances ont été prescrites par **42 prescripteurs** concernant 3 spécialités différentes. Les médecins généralistes, (n=36) représentent 85,7 %, Les gastro-entérologues (n=4) représentent 9,5% et enfin les cardiologues (n=2) représentent 4,8% des prescripteurs.

Sur ces 42 prescripteurs, 36 exercent en ville (85,7%) et 6 dans un établissement de santé (clinique ou CHU) soit 14,3%.

Nous relevons deux prescripteurs majoritaires à l'origine de 35,7% des ordonnances contenant un IPP. Ces prescripteurs majoritaires sont des médecins généralistes exerçant dans le quartier de la pharmacie.

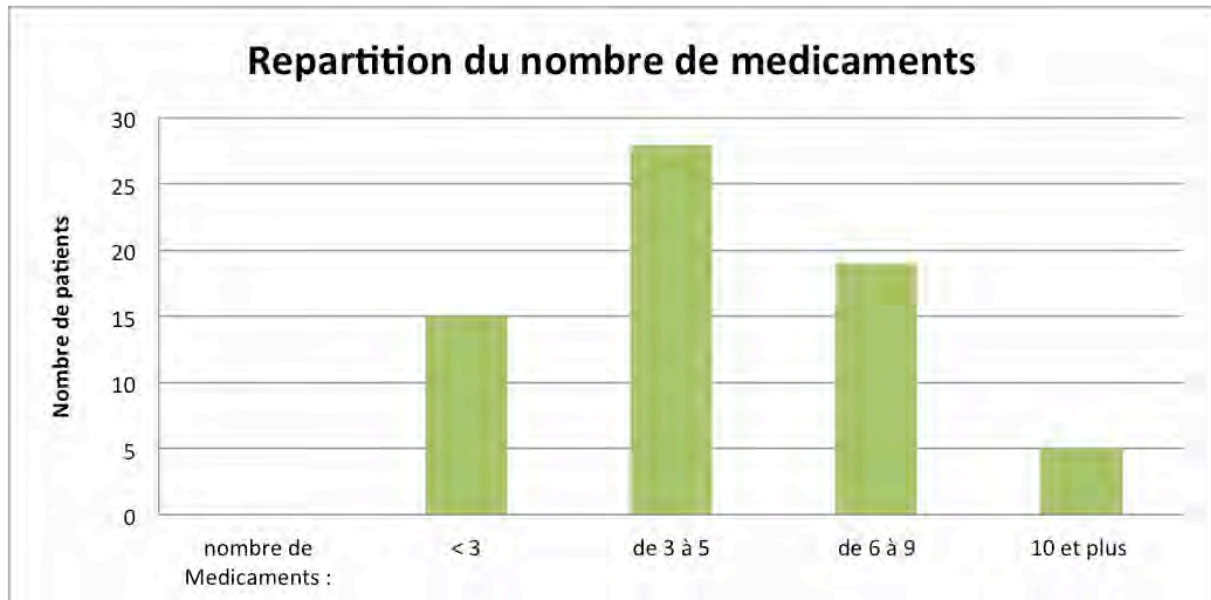
Les ordonnances incluses dans l'étude contenaient en moyenne 4,9 (\pm 2,9) médicaments prescrits. La tranche 65-75 comptes en moyenne 4 médicaments prescrits, contrairement aux patients de plus de 75 ans qui ont en moyenne 5,7 médicaments prescrits. (Tableau 3)

Tableau 6 : Nombre de médicaments figurant sur l'ordonnance à l'admission dans l'étude

Tranche d'âge	Moyenne (Ecart-type)	Min-Max
65 -75 ans	3,96 (2,83)	1-12
75 ans et plus	5,68 (2,69)	1-13
Tous les patients	4,86 (2,87)	1-13

Le graphique 1 montre la répartition du nombre de médicaments des patients dont la majorité (70%) entre 3 et 9 médicaments.

Graphique 1 : Répartition du nombre de médicaments à l'inclusion dans l'étude



La répartition des différents médicaments associée aux IPP est comme suivant :

- 15 patients sous antiagrégants(s) plaquettaire(s) soit 22,4% :

Dont 1 patient sous double antiagrégant plaquettaire et 1 patient avec une association AAP et AINS

- 7 patients sous anticoagulants soit 10,4%

- 7 patients sous AINS soit 10,4%

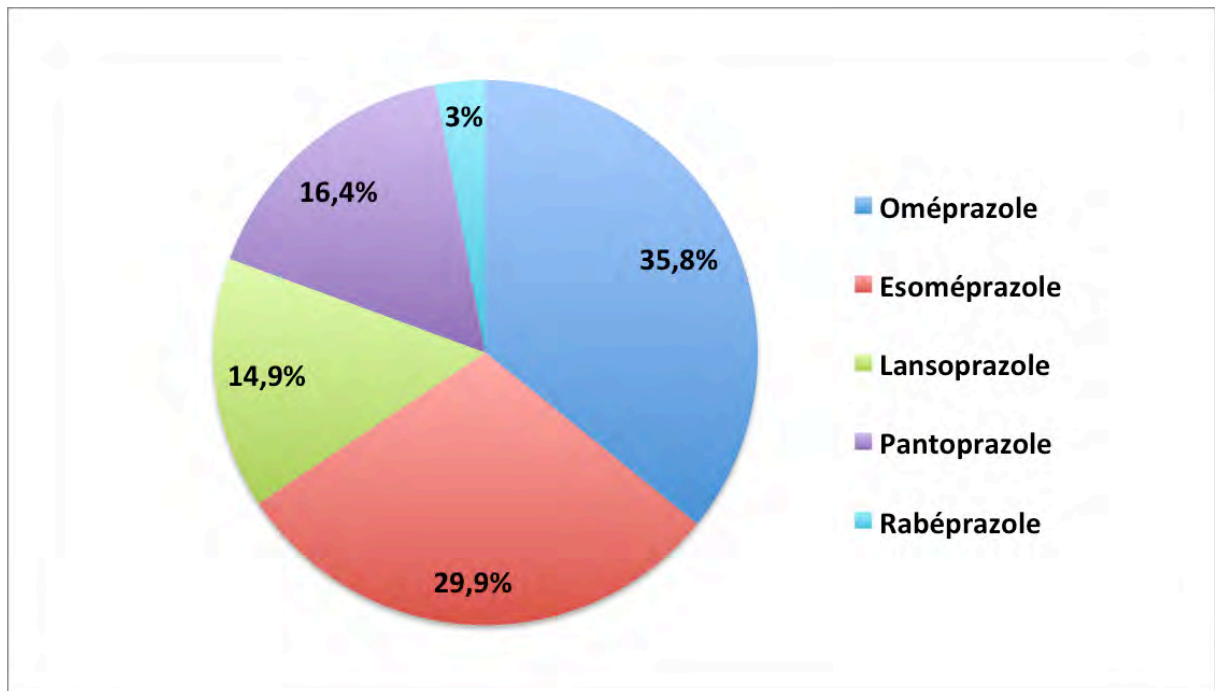
Concernant les autres classes de médicaments, les antalgiques sont présents chez 31 patients (46,3%), avec le paracétamol comme principal représentant de cette classe, puis les statines chez 16 patients (23,9%), et les bêtabloquants (n=14,20,9%).

3. 2 Objectif principal, Exposition aux IPP

3. 2. 1 Nature des IPP

L'oméprazole est l'IPP le plus prescrit (n=24), soit 35,8% des prescriptions, suivi par l'esoméprazole (n=20, 29,9%), puis le pantoprazole (n=11, 16,4%), le lansoprazole (n=10, 14,9%) et enfin le rabéprazole avec 2 prescriptions soit 3% des ordonnances (graphique 2).

Graphique 2 : Répartition des IPP prescrits en DCI



3. 2. 2 Durée du traitement par IPP

Nous avons classé les durées de traitements en trois catégories qui sont les suivantes :

- Primo-délivrance ou <8 semaines
- Entre 8 semaines et 1 an
- De 1 à 3 ans

Aucune donnée n'est manquante concernant la durée du traitement, car nous avons pu les collecter avec l'historique de chaque patient grâce au logiciel de la pharmacie. Cependant, nous n'avons pas pu évaluer la durée exacte du traitement pour les expositions aux IPP au-delà de 3 ans, car le logiciel garde en mémoire les historiques pour une durée de 3 ans.

On remarque que plus de 50% des patients (n=34) suivent un IPP au long cours (1 à 3 ans), pour les 2 groupes de patients (50% et 51,4%). La primo-délivrance ou un traitement <8 semaines concerne 35,8% des patients (n=24) dont 22,9% des patients de plus de 75 ans contre 50% des patients entre 65 et 75 ans. La durée de traitement comprise entre 8 semaines et 1 an concerne uniquement les patients de 75 ans et plus et représente 25,7% (n=9). (Tableau 4)

Tableau 7: Durée du traitement en fonction de la tranche d'âge des patients

Durée du traitement	Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage
Primo-délivrance < 8 semaines	65 -75 ans	16	50%
	75 ans et plus	8	22,9%
8 semaines à 1 an	65 -75 ans	0	0%
	75 ans et plus	9	25,7%
1 à 3 ans	65 -75 ans	16	50%
	75 ans et plus	18	51,4%

Récapitulatif de la durée du traitement par IPP sur la population totale de l'étude :

- **Primo-délivrance <8 semaines** : n = 24, soit **35,8%**.
- **8 semaines à 1 an** : n = 9, soit **13,4%**.
- **1 à 3 ans** : n = 34, soit **50,8%**.

3. 3 Objectif secondaire, conformité des prescriptions

3. 3. 1 Prescription d'IPP conformes à l'AMM

Pour les 67 patients sous IPP, l'indication s'avère conforme à l'AMM pour **49,3%** des patients (n=33). Dans le groupe 1 l'indication est conforme pour 53,1%(n=17), contre 45,7%(n=16) dans le groupe 2. La répartition des indications conformes à l'AMM est résumée dans le tableau 5.

Tableau 8: Prévalence des indications des prescriptions d'IPP conforme à l'AMM

Indication	N	Pourcentage
RGO	13	39,4%
Oesophagite par RGO, et prévention des récurrences	4	12,1%
Traitement de l'UGD	3	9,1%
Traitement d'entretien de l'UGD, prévention des récurrences	5	15,2%
Prévention des lésions induites par les AINS	7	21,2%
Syndrome de Zollinger-Ellison	1	3%

3. 3. 2 Prescription d'IPP non conformes à l'AMM

Les ordonnances non conformes, non évaluables représentent 11,9% (n=8).

Concernant le critère « indication », plus de la moitié sont non conformes (**50,7%**, n=34) pour les motifs suivants :

- Gastralgies pour 29,45% (n=10)
- Prophylaxie pour une association à un AAP pour 29,45% (n=10)
- Association à un anticoagulant chez 14,7%(n=5).

Pour le critère « durée du traitement », la non-conformité concerne 11 patients avec des prescriptions d'IPP au long cours depuis plus de 3 ans. Certains patients (n=3) rentrent dans la catégorie « non-évaluable », pour les autres la non-conformité à concerné différentes situations avec un maintien de l'IPP au long cours après : une rechute de RGO pour 4 patients, des gastralgies persistantes à l'arrêt du traitement chez 3 patients, une toux chronique pour 1 patient.

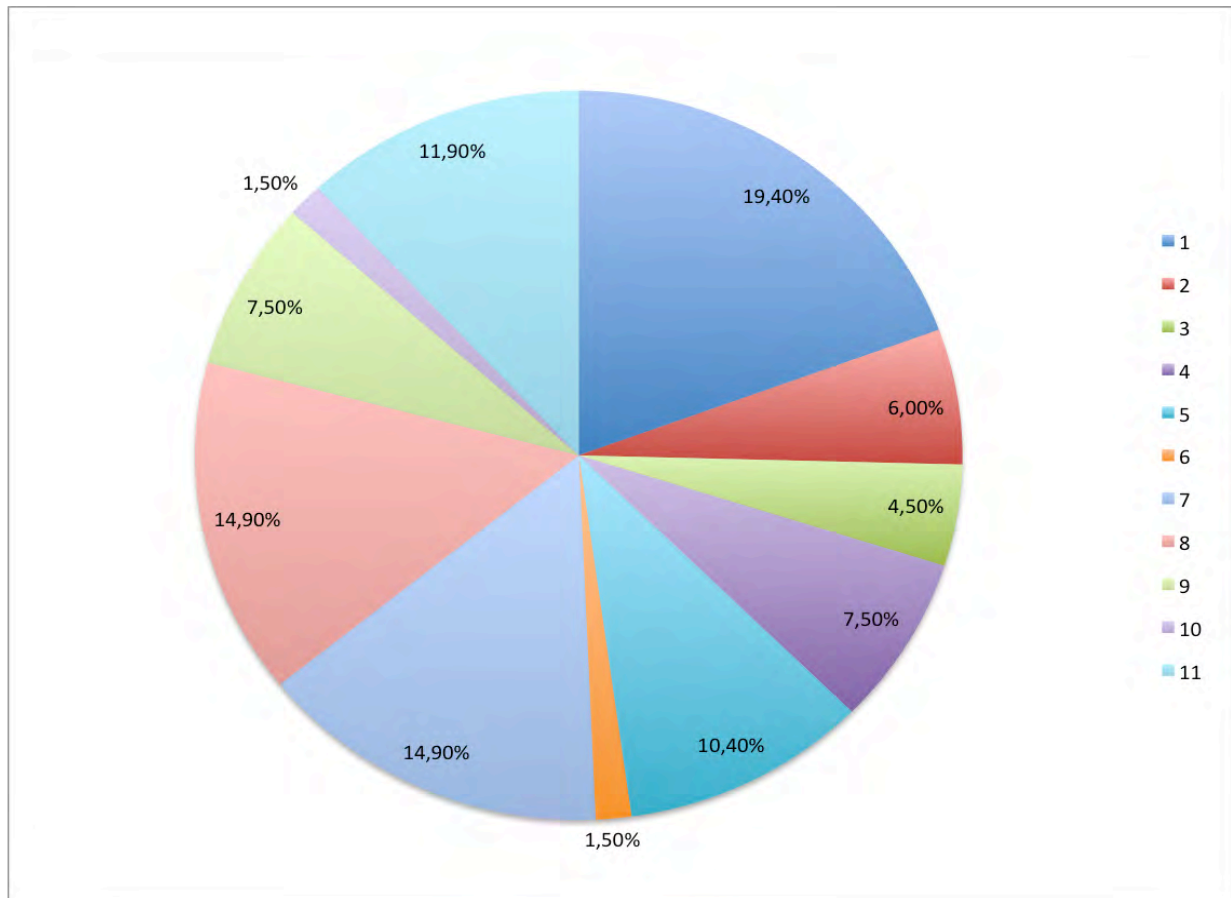
Pour le critère « Dose », la non conformité concerne 2 patients avec un IPP à double dose, l'un pour un symptôme extra-digestif (toux nocturne), et l'autre suite à un cancer de l'estomac traité par gastrectomie.

Tableau 9: Répartition des indications d'IPP hors-AMM

Indication	N	Pourcentage
Dyspepsie/ Gastralgie	10	29,45%
Prévention des lésions digestives sous AAP	10	29,45%
Prévention des lésions digestives sous anticoagulants	5	14,7%
Symptômes extra-digestifs	1	2,9%
Non évaluable	8	23,5%

Au total, 33 patients avaient un IPP selon une indication conforme à l'AMM dont 13 pour RGO. Pour les 34 patients avec une indication hors-AMM, cela concerne 10 patients dans la prévention des lésions induites par les AAP, et 10 patients pour les dyspepsies. Le graphique 3 montre la répartition des indications d'IPP.

Graphique 3: Répartition des indications des prescriptions d'IPP de toute la population de l'étude



Légende :

1= RGO

2= UGD

3= Traitement d'entretien de l'UGD, prévention des récurrences

4= Oesophagite

5= Prévention des lésions induites par les AINS

6= Syndrome de Zollinger-Ellison

7= Dyspepsie

8= Prévention des lésions induites par les AAP

9= Prévention des lésions induites par les anticoagulants

10= Symptômes extra-digestifs

11= Non évaluable

Partie 4 : Discussion

Dans notre étude, les résultats montrent une exposition à un IPP chez 35,1% (1/3) des patients de 65 ans et plus se présentant avec une prescription médicamenteuse à la pharmacie d'officine, avec un taux plus élevé (41,6%) chez la tranche plus âgée de 75 ans et plus. Par ailleurs plus de la moitié des patients (50,7%) ont une prescription non conforme aux recommandations françaises et à l'AMM.

Ces résultats sont en adéquation avec la majorité des études publiées sur l'utilisation des IPP, où on retrouve 46,3% de prescription non conforme à l'AMM. [49] Une étude de 2004 portant sur les recommandations d'utilisation des IPP dans un service de médecine interne retrouvait des prescriptions non conformes plus fréquentes chez les sujets âgés : 40% de non conformité pour les 70-79 ans, 46% pour les patients de 80-89 ans et 72% pour les patients de plus de 90 ans. [50]

Suite aux nouvelles recommandations de 2009, une enquête incluant 269 patients âgés en milieu hospitalier retrouve 75% de prescriptions inappropriées chez 14,5% de patients exposés au long cours à un IPP. [51]

Dans un travail sur l'utilisation des IPP chez les personnes âgées hospitalisées dans un service de post-urgence gériatrique au CHU de Toulouse, réalisée du 1^{er} juin au 30 août 2016, les résultats montrent que 35,7% des patients hospitalisés recevaient un IPP, la prescription était non conforme pour 40% des patients. [52]

Nos résultats montrent une sur-utilisation des IPP, elle touche notamment la population gériatrique, comme le confirment les différents travaux menés spécifiquement dans cette population. Les enquêtes menées avant ou après les dernières recommandations de 2009 ont des résultats comparables quant à l'exposition aux IPP ainsi qu'à la conformité des prescriptions. Il s'agit le plus souvent des prescriptions au long cours, ne respectant pas les recommandations dans la majorité des cas. Il faut souligner que les recommandations, concernant la durée du traitement et le fait d'instaurer un traitement au long cours s'avèrent confuses.

Les recommandations stipulent qu'un IPP à dose minimale efficace, peut être suivi à long terme, lors de rechutes précoces ou fréquentes dans le cadre du RGO ou d'une oesophagite légère, d'où l'importance de la réévaluation systématique de la symptomatologie du patient, afin d'évaluer la balance bénéfico-risque de l'IPP. Dans notre étude, seuls 2 patients avaient une prescription d'IPP « à la demande » dans le cadre d'un RGO.

Sur les 67 patients avec IPP de notre étude, plus de la moitié (50,8%) a une durée d'exposition aux IPP allant de 1 à 3 ans, voire plus pour certains. Une des limites de notre travail était de disposer de la durée exacte du traitement ou du moins la date de son instauration, le logiciel de la pharmacie permet un accès à l'historique médicamenteux pour les trois dernières années uniquement.

D'autres études retrouvent aussi une utilisation au long cours des IPP : Dans celle de *Marie et al* les données rapportent une exposition à un IPP supérieur à 1 an chez 45% des patients. [50]

Parmi les motifs de prescriptions non conformes en dehors de l'AMM, et hors recommandations, les dyspepsies/gastralgies, et la prévention d'ulcères gastroduodénaux lors de l'utilisation d'un AAP ou d'un anticoagulant restent majoritaires avec environ 60% des prescriptions. Ces motifs de non conformité étaient identiques à ceux de l'étude réalisée au PUG du CHU de Toulouse, qui retrouve en majorité l'indication « prophylaxie pour un AAP, ou un anticoagulant ».

L'utilisation des IPP n'est pas recommandée en prévention primaire de l'UGD lors d'une association avec un antiagrégant plaquettaire ou un anticoagulant. Les IPP sont associés aux AAP chez les patients à hauts risque c'est-à-dire patient de plus de 65 ans ou ayant un antécédent d'ulcère perforé ou d'hémorragie digestive. [31]

Dans notre étude, 22,4% des patients étaient sous IPP pour une coprescription d'AAP et 10,4% des patients pour une association avec un anticoagulant.

Dans notre travail, l'indication d'IPP pour les symptômes extra-digestifs du RGO (toux chronique, asthmes et douleurs thoraciques d'origine non cardiaque), concerne une seule prescription. La polypathologie rend complexe la prise en compte de ces symptômes souvent non spécifiques chez les sujets âgés.

Concernant les recommandations spécifiques au patient âgé, un IPP doit être systématiquement prescrit en cas de traitement par AINS chez les patients de plus de 65 ans, car ils sont considérés comme à haut risque de lésions gastroduodénales, (sans disposer des résultats d'une FOGD). L'application de cette co-prescription ne semble pas suffisamment respectée, une enquête de 2012 sur les prescriptions médicamenteuses inadaptées chez la personne âgée, montre une absence de co-prescription d'un IPP avec un AINS représente 28% des prescriptions inadaptées.

[53]

Dans notre étude, la prescription d'AINS concerne 11 patients, parmi lesquels seuls 7 d'entre eux avaient une co-prescription avec un IPP soit 36,4% de prescription inadaptée.

Une autre particularité de la prescription des IPP chez le sujet âgé est la réalisation systématique d'une FOGD avant toute instauration d'IPP, même pour un RGO typique. Cependant cette recommandation est difficile à suivre à la lettre, car certains patients refusent cet examen. Dans notre étude il fut impossible de savoir si les patients avaient bénéficié d'une endoscopie avant l'instauration du traitement (car non accès aux informations médicales).

De plus malgré nos efforts pour renseigner les informations et notamment l'indication de la prescription d'IPP auprès des médecins, les données restent manquantes pour 11,9% des patients (n=8), que nous avons classés dans la catégorie « non évaluable ». Ces informations montrent l'importance et la nécessité de revoir à chaque consultation l'intégralité de la prescription du patient âgé.

CONCLUSION

Notre étude a permis de mettre en évidence une consommation importante d'IPP chez les personnes âgées soit 35,1% des patients de 65 ans et plus avec une prescription non conforme aux recommandations françaises chez plus de la moitié des patients (50,7%). Ces résultats sont cohérents avec les publications et données de la littérature qui montre une difficulté à adapter les prescriptions d'IPP aux recommandations en vigueur.

Il semble important de sensibiliser les médecins généralistes sur les prescriptions d'IPP et surtout la réévaluation de leurs prescriptions afin de promouvoir le bon usage de ces médicaments. Le patient doit aussi être au cœur de cette sensibilisation, l'information sur les éventuels effets indésirables graves ainsi que sur les effets pouvant survenir lors d'un traitement au long cours n'est pas à négliger. Les IPP ont une image de médicaments sans danger et populaire, il pourrait être utile d'envisager des recommandations spécifiques de leurs utilisations chez le sujet âgé, notamment la réalisation systématique d'une FOGD, ou lors des co-prescriptions avec un AAP. L'évaluation de la balance bénéfico-risque par le médecin dans cette population, certains facteurs comme la fragilité, la polypathologie et la polymédication rendent la situation plus difficile à traiter.

RESUME

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) font partie des médicaments les plus prescrits en France, et notamment chez les personnes de plus de 65 ans. L'objectif de notre travail était d'estimer le taux d'exposition aux IPP des patients se présentant de manière ambulatoire dans une pharmacie de quartier à Toulouse. L'objectif secondaire était d'évaluer la conformité des prescriptions d'IPP à l'AMM et aussi aux recommandations en vigueur selon 3 critères : indication, dose, et durée du traitement. Au total, nous avons inclus 191 patients d'âge moyen $75,7 \pm 8,2$ ans avec une prédominance masculine (53,9%, soit un sexe ratio de 1,17). Nous avons divisé la population en deux groupes en fonction de l'âge : les patients de 65 à 75 ans et ceux âgés de plus de 75 ans. L'exposition à un IPP concerne plus d'un tiers des patients (35,7%) tous âges confondus. Les patients de plus de 75 ans sont plus exposés aux IPP (41,6%) contre 29,9% pour les patients de la tranche d'âge 65-75 ans. Parmi les prescriptions d'IPP, plus de la moitié (50,7%) s'avère non conforme, avec essentiellement association d'un IPP à un Antiagrégant Plaquettaire ou à un anticoagulant (n=15, 44,2%), suivie des gastralgies (n=10, 29,5%). La non-conformité sur le critère « durée du traitement » a concerné 11 patients avec un IPP allant de 1 à 3 ans. Il semble important de sensibiliser les médecins généralistes sur les recommandations lors de la prescription initiale ou le renouvellement d'IPP, de réévaluer leur prescription en tenant compte de leurs risques potentiels au long cours comme l'augmentation du risque de fracture, de démence ou d'insuffisance rénale.... Le pharmacien d'officine a aussi un rôle important à jouer auprès du patient afin de promouvoir le bon usage des IPP, considérés souvent comme un médicament de confort, sans danger, que l'on peut se procurer aussi sans ordonnance.

ABSTRACT

Proton Pump Inhibitors (PPI) are among the most prescribed drugs in France, particularly in patients aged 65 and above. The primary objective of the study is to estimate the exposure rate to PPIs for a population of walk-in patients in a local pharmacy in Toulouse, France.

The secondary objective is to assess the compliance of PPI prescriptions to the Summary of Product Characteristics (SPC) and also the French guidelines for the 3 following criteria: indication, dosage, and duration of treatment. In total, we included 191 patients with an average age of 75.7 ($\pm 8,2$ years), predominantly male - 53.9 % with a sex ratio of 1.17 – in the study. According to their age, we divided the population into two groups: patients aged 65 to 75 years old, and patients older than 75 years old. PPI exposure was observed in more than a third of the patients of all ages (35.7 %). It appeared that patients older than 75 years of age were more exposed to PPI with a rate of 41.6 % versus 29.9 % for patients aged between 65-75 years. Among PPI prescriptions, more than half (50.7 %) were not compliant with the recommendations, with PPIs prescribed mainly in association with anti-platelet agents or anti-coagulants (n=15, 44.2 %) followed by gastralgias (n=10, 29.5 %). Eleven of the patients did not meet the criteria of “duration of treatment”, with an ongoing PPI prescription ranging between 1 to 3 years. It seems important to promote awareness among GPs of the importance of following guidelines for the initial prescription, or the renewal of PPIs, as well as the importance of re-evaluating their prescription regarding their potential long-term risks, such as an increased risk of fracture, dementia or kidney failure. The pharmacist also has an important role to play in advocating appropriate use of PPIs among patients, who often regard them as a safe and convenient treatment that can be obtained over the counter.

Bibliographie

- [1] Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Corpus de gériatrie, tome 1, le vieillissement humain. [En ligne, consulté le 02 septembre 2015 http://www.chups.jussieu.fr/polys/geriatrie/tome1/01_vieillissement.pdf].
- [2] Organisation mondiale de la santé (OMS). Vieillesse et santé, Aide-mémoire N°404, 2015. [En ligne, consulté le 05 octobre 2015 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/fr/>].
- [3] Organisation des nations unies (ON). *Rapport de l'Assemblée mondiale sur le vieillissement*. Vienne, 26 juillet – 6 août 1982, New York, Publications des Nations Unies, numéro de vente F.82.I.16, 1982.
- [4] Bellamy V, Beaumel C. Division enquêtes et études démographiques, Insee. Bilan démographique 2015, le nombre de décès au plus haut depuis l'après guerre. Insee Première N° 1581, 2016.
- [5] Blanpain N, Chardon O. Division Enquêtes et études démographiques. Projections de population à l'horizon 2060, Un tiers de la population âgé de plus de 60 ans. Insee Première N° 1320, 2010.
- [6] Organisation mondiale de la santé (OMS). Communiqué de presse : « Le nombre de personnes de plus de 60 ans devrait doubler d'ici à 2050 ». 2015; [En ligne, consulté le 20 octobre 2015 <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/older-persons-day/fr/>].
- [7] Blanpain N. Division Enquêtes et études démographiques. L'espérance de vie s'accroît, les inégalités sociales face à la mort demeurent. Insee Première N° 1372, 2011.
- [8] Boujon-Ladrech D, Garnaud I. Fragilité et dépendance, *Soins Gériatrie*, 2015; N°111- p.13-35.
- [9] Vellas B. « Repérer, évaluer et prendre en charge la fragilité pour prévenir la dépendance en pratique clinique ». Livre Blanc, 2015; p.9, [En ligne, consulté le 10 juillet 2016 <http://www.fragilite.org/livreblanc/>].

[10] Santos-Eggimann B, Cuenoud P, Spagnoli J, and Junod J. Prevalence of Frailty in Middle-Aged and Older Community-Dwelling Europeans Living in 10 Countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009; 64A(6), p.675-681.

[11] Fried L, Tangen C, Walston J, Newman A, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop W, Burke G and McBurnie M. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001; 56(3), p.M146-M157.

[12] Haute Autorité de Santé (HAS). Plénière HAS : Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé - Prévention de la iatrogénie - Plateforme professionnelle - Indicateurs d'alerte et de maîtrise. 2012; [En ligne, consulté le 21 septembre 2015 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1637256/fr/pleniere-has-prescription-medicamenteuse-chez-le-sujet-age-prevention-de-la-iatrogenie-plateforme-professionnelle-indicateurs-d-alerte-et-de-maitrise-saint-denis-29-novembre-2012].

[13] Legrain, S. HAS. Consommation médicamenteuse chez le sujet Agé- Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance. 2005; [En ligne, consulté le 5 décembre 2015 <http://www.sgoc.fr/doc%20officiels/médicaments/consommation%20médicamenteuse%20chez%20le%20sujet%20âgé%20HAS%202005.pdf>].

[14] Légifrance. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. JORF n°185 du 11 août 2004 page 14277 texte n° 4.

[15] Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques DREES. Les évènements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude nationale. *Etudes et résultats*, N°398, 2005.

[16] Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques DREES. Les évènements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé Résultats des enquêtes nationales menées en 2009 et 2004. *Dossiers solidarité et santé* N°17, 2010.

[17] Salles-Montaudon N, Fourrier A, Dartigues J, Rainfray M and Emeriau J. Évolution des traitements médicamenteux des personnes âgées vivant à domicile. *Rev Med Intern*, 2000; 21(8), p.664-671.

[18] Institut de recherche et documentation en économie de la santé, IRDES. La polymédication : définitions, mesures et enjeux *Revue de la littérature et tests de mesure. Question d'économie de la santé N°204*. 2014; [En ligne, consulté le 28 septembre 2015 <http://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-la-sante/204-la-polymedication-definitions-mesures-et-enjeux.pdf>.]

[19] Péhourcq F and Molimard M. Pharmacocinétique chez le sujet âgé. *Rev Malad Respir*, 2004; 21(5), p.25-32.

[20] Legrain S. Mieux prescrire chez le sujet âgé. Diminuer la iatrogénie et améliorer l'observance. 2007; Faculté de médecine Pierre et Marie Curie.[En ligne, consulté le 2 décembre 2015 <http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/annee1therapeutique/iatrogeniemedicamentouse2007.pdf>].

[21] Fick D, Cooper J, Wade W, Waller J, Maclean J and Beers M. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Arch Intern Med*, 2003; 163(22), p.2716.

[22] Shekelle P. Assessing Care of Vulnerable Elders: Methods for Developing Quality Indicators. *Ann Intern Med*, 2001; 135(8), p.647-652.

[23] Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J and O' Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person' s Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2008; 46(2), p.72-83.

[24] Agence nationale de sécurité du médicament ANSM. Vente de médicaments en France : rapport d'analyses de l'année 2013. Communiqué. [En ligne, consulté le 20 mars 2016 <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communique>].

[25] L'Assurance maladie. Les dépenses d'assurance maladie en 2006. Point de conjoncture n°1, juin 2007; [En ligne, consulté le 20 avril 2016 <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/point-de-conjoncture-2002-2008/point-de-conjoncture-n-1-juin-2007.php>].

[26] Légifrance. Arrêté du 11 mai 2010 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine. [En ligne, consulté le 15 avril 2016 <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000022235442&categorieLien=id>].

[27] Lepen C, Lemasson H, Rouilliere-Ielidec C. La consommation médicamenteuse dans 5 pays européens : une réévaluation. Etude pour le LEEM. 2007; [En ligne, consulté le 10 mars 2016 <http://www.leem.org/sites/default/files/914.pdf>].

[28] Collège nationale de pharmacologie médicale. Inhibiteurs de la pompe à proton. [En ligne, consulté le 13 avril 2016 <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-pompe-a-proton>].

[29] Ministère des affaires sociales et de la santé. Base de données publique des médicaments, Résumé des caractéristiques du produit, inexistum 20mg. [En ligne, consulté le 12 juillet 2016 <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62582187>].

[30] Société nationale française de gastro-entérologie. Conseils de pratique, infection à helicobacter pylori de l'adulte. 2012; [En ligne, consulté le 10 mai 2016 www.snfge.org/download/file/1721].

[31] Agence nationale de sécurité du médicament. Recommandations. Bon usage des agents antiplaquettaires. 2012; [En ligne, consulté le 15 mai 2016 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/12irp06_reco_agents_antiplaquettares.pdf].

[32] Vidal, Le dictionnaire. Mopral, rubrique précautions d'emploi. 2011; p1435.

[33] Le Guide Prescrire. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses, comprendre et décider. 2013; 33 (362), p192.

- [34] Vidal, Le dictionnaire. Mopral, rubrique effets indésirables. 2011; p1436.
- [35] Lerotić I, Baršić N, Stojšavljević S and Duvnjak M. Acid Inhibition and the Acid Rebound Effect. *Digest Dis Sci*, 2011; 29(5), p.482-486.
- [36] Freedberg D, Salmasian H, Friedman C and Abrams J. Proton Pump Inhibitors and Risk for Recurrent *Clostridium difficile* Infection Among Inpatients. *Am J Gastroenterol*, 2013; 108(11), p.1794-1801.
- [37] Leonard J, Marshall J and Moayyedi P. Systematic Review of the Risk of Enteric Infection in Patients Taking Acid Suppression. *Am J Gastroenterol*, 2007; 102(9), p.2047-2056.
- [38] Laheij R. Risk of Community-Acquired Pneumonia and Use of Gastric Acid-Suppressive Drugs. *JAMA*, 2004; 292(16), p.1955.
- [39] Ito T and Jensen R. Association of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and Effects on Absorption of Calcium, Vitamin B12, Iron, and Magnesium. *Curr Gastroenterol Rep*, 2010; 12(6), p.448-457.
- [40] Sharma V, Brannon M, and Carloss E. Effect of Omeprazole on Oral Iron Replacement in Patients with Iron Deficiency Anemia. *South Med J*, 2004; 97(9), p.887-889.
- [41] Yang Y, Lewis J, Epstein S and Metz D. Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *JAMA*, 2006; 296(24), p.2947.
- [42] Hansen D, Olesen J, Gislason G, Abrahamsen B and Hommel K. Risk of fracture in adults on renal replacement therapy: a Danish national cohort study. *Nephrol. Dial. Transplant*, 2016; 31(10), p1654-62.
- [43] Lazarus B, Chen Y, Wilson F, Sang Y, Chang A, Coresh J and Grams M. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*, 2016; 176(2), p.238.
- [44] Yepuri G, Sukhovshin R, Nazari-Shafti T, Petrascheck M, Ghebre Y and Cooke J. Proton Pump Inhibitors Accelerate Endothelial Senescence Novelty and Significance. *Circ Res*, 2016; 118(12), p.36-42.

[45] Gomm W, Von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, Doblhammer G and Haenisch B. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia. *JAMA Neurol*, 2016; 73(4), p.410.

[46] Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter L, Multhaupt G, Lleó A, Coma M, Soler-López M and Aloy P. The Proton-Pump Inhibitor Lansoprazole Enhances Amyloid Beta Production. *PLoS ONE*, 2013; 8(3), p.58837.

[47] Haute autorité de santé HAS. Réévaluation des inhibiteurs de la pompe à proton chez l'adulte, commission de la transparence. 2009 ; [En ligne, consulté le 22 mai 2016 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_jpp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf].

[48] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique, les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte. 2007 ; [En ligne, consulté le 02 juillet 2016 http://www.puppem.com/Documents/AFSSAPS_RBP_antisecretoire-gastrique-argu_11-2007.pdf].

[49] Levy-Neumand O, Carniaux F, Bonaz B, Durand A and Roblin X. Proton pump inhibitors in general medicine. Comparison of routine practices with marketing authorization indications. *Gastroentérol Clin Biol*, 2007; 31(1), p.78-83.

[50] Marie L, Moutot A, Tharrasse A, Hellot M, Robaday S, Hervé F and Lévesque H. Adéquation aux recommandations des prescriptions des inhibiteurs de la pompe à protons dans un service de médecine interne. *Rev Med intern*, 2007; 28(2), p.86-93.

[51] Duc S, Salles N. Traitements par inhibiteurs de la pompe à protons en médecine gériatrique et leurs effets secondaires. (Thèse d'exercice) 2010; UFR de médecine, université de Bordeaux 2.

[52] Thorel J, et al. Les inhibiteurs de pompe à protons : vraie indication ou prescription banalisée ? *Thérapie*. 2016 ; [En ligne, <http://dx.doi.org/10.1016/j.therap.2016.05.008>].

[53] Jardin M, Bocquier A, Cortaredona S, Nauleau S, Millon C, Savard-Chambard S, Allaria-Lapierre V, Sciortino V, Bouvenot G and Verger P. Prescriptions médicamenteuses potentiellement inadaptées chez les personnes âgées : une étude en Provence-Alpes-Côte d'Azur à partir des données de remboursements de l'Assurance maladie. *Rev Epidemiol Santé Publique*, 2012; 60(2), p.121-130.

Titre et Résumé en français :**Caractéristiques de la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons chez les sujets > 65 ans : Enquête à l'officine.**

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) font partie des médicaments les plus prescrits en France, et notamment chez les personnes de plus de 65 ans. L'objectif de notre travail était d'estimer le taux d'exposition aux IPP des patients se présentant de manière ambulatoire dans une pharmacie de quartier à Toulouse. L'objectif secondaire était d'évaluer la conformité des prescriptions d'IPP à l'AMM et aussi aux recommandations en vigueur selon 3 critères : indication, dose, et durée du traitement. Au total, nous avons inclus 191 patients d'âge moyen $75,7 \pm 8,2$ ans avec une prédominance masculine (53,9%, soit un sexe ratio de 1,17). Nous avons divisé la population en deux groupes en fonction de l'âge : les patients de 65 à 75 ans et ceux âgés de plus de 75 ans. L'exposition à un IPP concerne plus d'un tiers des patients (35,7%) tous âges confondus. Les patients de plus de 75 ans sont plus exposés aux IPP (41,6%) contre 29,9% pour les patients de la tranche d'âge 65-75 ans. Parmi les prescriptions d'IPP, plus de la moitié (50,7%) s'avère non conforme, avec essentiellement association d'un IPP à un Antiagrégant Plaquettaire ou à un anticoagulant (n=15, 44,2%), suivie des gastralgies (n=10, 29,5%). La non-conformité sur le critère « durée du traitement » a concerné 11 patients avec un IPP allant de 1 à 3 ans. Il semble important de sensibiliser les médecins généralistes sur les recommandations lors de la prescription initiale ou le renouvellement d'IPP, de réévaluer leur prescription en tenant compte de leurs risques potentiels au long cours comme l'augmentation du risque de fracture, de démence ou d'insuffisance rénale.... Le pharmacien d'officine a aussi un rôle à jouer auprès du patient afin de promouvoir le bon usage des IPP, considérés comme un médicament de confort, sans danger, que l'on peut se procurer aussi sans ordonnance.

Titre et Résumé en Anglais :**Characteristics of the prescription of the proton pump inhibitors in patients > 65 years old: Survey in a pharmacy.**

Proton Pump Inhibitors (PPI) are among the most prescribed drugs in France, particularly in patients aged 65 and above. The primary objective of the study is to estimate the exposure rate to PPIs for a population of walk-in patients in a local pharmacy in Toulouse, France.

The secondary objective is to assess the compliance of PPI prescriptions to the Summary of Product Characteristics (SPC) and also the French guidelines for the 3 following criteria: indication, dosage, and duration of treatment. In total, we included 191 patients with an average age of $75.7 (\pm 8,2)$ years, predominantly male - 53.9 % with a sex ratio of 1.17 – in the study. According to their age, we divided the population into two groups: patients aged 65 to 75 years old, and patients older than 75 years old. PPI exposure was observed in more than a third of the patients of all ages (35.7 %). It appeared that patients older than 75 years of age were more exposed to PPI with a rate of 41.6 % versus 29.9 % for patients aged between 65-75 years. Among PPI prescriptions, more than half (50.7 %) were not compliant with the recommendations, with PPIs prescribed mainly in association with anti-platelet agents or anti-coagulants (n=15, 44.2 %) followed by gastralgias (n=10, 29.5 %).

Eleven of the patients did not meet the criteria of "duration of treatment", with an ongoing PPI prescription ranging between 1 to 3 years. It seems important to promote awareness among GPs of the importance of following guidelines for the initial prescription, or the renewal of PPIs, as well as the importance of re-evaluating their prescription regarding their potential long-term risks, such as an increased risk of fracture, dementia or kidney failure. The pharmacist also has a role to play in advocating appropriate use of PPIs among patients, who often regard them as a safe and convenient treatment that can be obtained over the counter.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLEFS : personne âgée, effets indésirables, prescription inappropriée, inhibiteurs de pompe à protons**KEYWORDS :** elderly person ; proton pump inhibitor ; side effects ; inappropriate prescription

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Laboratoire de Pharmacologie Médicale

Centre de Pharmacovigilance, Pharmacoépidémiologie et d'informations sur le Médicament

Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Haleh BAGHERI