

# Effacité d'une intervention à plusieurs composantes visant à réduire la surconsommation d'inhibiteurs de la pompe à protons

## Référence

Kurlander JE, Laine L, Kim HM, et al. Impact of large scale, multicomponent intervention to reduce proton pump inhibitor overuse in integrated healthcare system: difference-in-difference study. *BMJ* 2024;385:e076484. DOI: 10.1136/bmj-2023-076484

## Analyse de

Tine De Burghgraeve, clinical trial coördinator, ACHG KU Leuven; Jan Verbakel, ACHG KU Leuven  
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

## Question clinique

Une intervention à plusieurs composantes à grande échelle visant à réduire la surconsommation d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) entraîne-t-elle une diminution de l'utilisation des IPP, par comparaison avec la prise en charge habituelle, chez les patients adultes pour qui la prise prolongée d'IPP n'est pas indiquée ?

## Contexte

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique dont les indications les plus courantes sont le traitement de l'ulcère gastroduodénal, des symptômes de reflux et de l'œsophagite sur reflux et la prévention des ulcères chez les patients à haut risque sous anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (1). Les IPP font partie des médicaments les plus couramment prescrits, mais on estime que, dans 25 à 70% des cas, ils ne sont pas nécessaires, en fonction du contexte clinique (2). Cette surconsommation entraîne des coûts de santé inutiles et une augmentation de la charge médicamenteuse. Des analyses de Minerva traitant de plusieurs études cas-témoins de bonne qualité méthodologique ont déjà établi une association entre l'utilisation à long terme d'IPP et la survenue d'une carence en fer (3,4) et d'une carence en vitamine B12 (5,6). D'autres études observationnelles suggèrent également des liens possibles entre les IPP et des maladies telles que l'insuffisance rénale chronique, les fractures osseuses, la pneumonie, les maladies cardiovasculaires et les infections gastro-intestinales à *Clostridium difficile*. Toutefois, on ignore encore s'il y a un lien de cause à effet (7).

Les recherches sur l'efficacité des interventions visant à réduire la surconsommation d'IPP restent rares à ce jour. Une revue systématique portant sur 21 interventions a montré que seulement 6 de ces interventions entraînaient une réduction de l'utilisation des IPP chez les personnes âgées, tandis que 4 étaient inefficaces, et 11, non concluantes (8). Une précédente analyse traitant d'une revue systématique Cochrane portant sur la diminution progressive de l'utilisation chronique des IPP a montré que l'arrêt soudain ou la prescription « à la demande » des IPP n'était pas possible pour de nombreux patients souffrant de reflux gastro-œsophagien ou de dyspepsie parce que cette approche provoque une aggravation des symptômes et entraîne de l'insatisfaction (9,10). Une étude récente a examiné l'effet d'une intervention à plusieurs composantes visant à réduire la surconsommation d'IPP (11).

## Résumé

### Population étudiée

- de février 2009 à janvier 2019, des patients ont été inclus par intervalle de 6 mois après au moins deux consultations chez leur médecin généraliste au cours des deux années précédentes dans l'un des 18 systèmes de soins de santé régionaux appelés « Réseau de services intégrés aux anciens combattants » (*Veterans Integrated Service Networks*, VISN), qui disposaient de leur propre système logiciel pour la délivrance de médicaments en ambulatoire dans les pharmacies ambulatoires
- entre août 2013 et juillet 2014, une intervention a été mise en place dans le VISN 17 (Texas et certaines parties du Nouveau-Mexique et de l'Oklahoma) afin de réduire la surconsommation d'IPP ; les autres VISN ont servi de témoins

- par intervalle de 6 mois, le nombre de participants variait de 192 607 à 250 349 dans la région où se déroulait l'intervention et de 3 775 953 à 4 360 868 dans la région témoin
- au cours des six premiers mois de l'étude (le premier intervalle de l'étude), le groupe intervention et le groupe témoin étaient comparables en termes d'âge (moyenne respectivement de 61,4 ans et de 64,7 ans), d'**index de comorbidité de Deyo-Charlson** au cours des deux années précédentes (moyenne respectivement de 1,01 et de 1,05) et d'utilisation d'AINS (11,9% et 9,8%) et d'antithrombotiques ; dans le groupe intervention par rapport au groupe témoin, il y avait plus de femmes (9,2% contre 5,9%) et d'Hispaniques/Latinos (12,8% contre 4,2%), une proportion plus importante de patients était atteinte de diabète (29,5% contre 26,6%), mais il y avait moins de patients atteints de coronaropathie (18,3% contre 20,4%), d'hypertension artérielle (61,3% contre 62,1%) et de reflux gastro-œsophagien (14,5% contre 16,6%) au cours des deux années précédentes
- avant la mise en œuvre de l'intervention, 25,8% des patients du groupe intervention et 25,4% du groupe témoin ont reçu une prescription d'IPP.

### Protocole d'étude

Étude observationnelle quasi-expérimentale avec **analyse des doubles différences** entre

- une région de soins dans laquelle a été mise en œuvre une intervention visant à réduire la surconsommation d'IPP (VISN 17)
- et 17 autres régions de soins (VISN) dans lesquelles cette intervention n'a pas été mise en œuvre (groupe témoin).
- les 5 composantes de l'intervention étaient les suivantes :
  - restrictions concernant la délivrance des IPP : si la prescription ne mentionne pas une indication valable pour un usage chronique, le médicament ne peut être délivré que pour 90 jours
  - retrait des prescriptions inactives : inactivation des prescriptions qui n'ont pas été utilisées pendant six mois
  - promotion de la prescription d'antihistaminiques H<sub>2</sub> grâce à une fonction rapide dans le menu de prescription
  - éducation destinée aux médecins et aux patients : tous les médecins ont été mis au courant de l'intervention par le biais d'un courrier électronique ; une formation continue a été organisée avec les pharmaciens ou gastro-entérologues concernant la diminution progressive des IPP (à prendre un jour sur deux pendant 1 semaine, puis au besoin pendant 1 semaine, suivi par des antihistaminiques H<sub>2</sub> au besoin pendant 1 mois à 2 mois) ; les médecins ont également été soutenus individuellement par des pharmaciens lors de la diminution progressive de la dose
  - suivi des données pour surveiller les prescriptions d'IPP à dose élevée.

### Critères de jugement

- principal critère de jugement : pourcentage de patients qui sont allés à la pharmacie chercher les IPP prescrits
- critères de jugement secondaires :
  - comportements prescripteurs pour les IPP et les antihistaminiques H<sub>2</sub> : délai jusqu'à une nouvelle prescription d'IPP ; pourcentage de prescriptions pour des IPP à haute dose (par ex. > 20 mg d'oméprazole) ; pourcentage d'utilisation d'IPP en raison d'un risque d'hémorragie gastro-intestinale (prise de  $\geq 2$  antithrombotiques ou d'un antithrombotique + un AINS) ; pourcentage de patients  $\geq 65$  ans recevant une prescription pour un IPP via Medicare ; pourcentage de patients recevant une prescription pour un antihistaminique H<sub>2</sub> ; pourcentage de patients recevant une prescription pour un IPP ou un antihistaminique H<sub>2</sub>
  - problèmes associés à la prise d'IPP : incidence de l'insuffisance rénale chronique (IRC) et des infections à *Clostridium difficile* ; hospitalisations pour pneumonie, AVC ischémique, fracture de hanche, infarctus du myocarde chez les patients  $\geq 65$  ans ; décès à la suite d'une maladie cardiovasculaire, d'un cancer du tractus gastro-intestinal supérieur, d'une insuffisance rénale chronique, d'une infection à *Clostridium difficile*

- critères de jugement cliniques et recours aux soins de santé potentiellement associés aux maladies acido-peptiques : hospitalisation pour maladie acido-peptique (par ex. œsophagite, gastrite, duodénite, ulcère gastroduodénal, hémorragie digestive haute) chez les patients  $\geq 65$  ans ; nombre de consultations chez le médecin généraliste et de visites au service des urgences pour une affection gastro-intestinale ; nombre d'endoscopies du tractus gastro-intestinal supérieur.

## Résultats

- résultats du principal critère de jugement : dans les deux groupes, une diminution de la prise d'IPP a été observée après la période de mise en œuvre de l'intervention, d'une durée de 12 mois, par comparaison avec la situation antérieure ; la diminution absolue était plus importante, et ce de manière statistiquement significative, dans la région VISN 17 que dans les autres régions de soins : -7,3% avec IC à 95% de -7,6% à -7,0%
- résultats des critères de jugement secondaires : dans la région VISN 17, par rapport aux autres régions de soins, une amélioration plus importante, et ce de manière statistiquement significative, des comportements prescripteurs pour les IPP et les antihistaminiques H<sub>2</sub> et une diminution plus faible, et ce de manière statistiquement significative, des hospitalisations pour fracture de hanche ont été observées ; quant aux autres critères de jugement, les différences n'étaient pas statistiquement significatives (voir tableau).

**Tableau.** Différence entre la région VISN 17 et les autres régions de soins en termes de variation des critères de jugement secondaires avant et après la mise en œuvre de l'intervention.

Critère de jugement	Différences en termes de variation associée à l'intervention (IC à 95%)
<b>Comportements prescripteurs pour les IPP et les antihistaminiques H<sub>2</sub></b>	
Délai jusqu'à une nouvelle prescription d'IPP	-9,22 jours (de -10,95 à -7,49)
Pourcentage de patients recevant une prescription pour un IPP à haute dose	-3,99% (de -4,61 à -3,38)
Pourcentage de prise d'IPP en raison d'un risque élevé de saignements gastro-intestinaux	-11,3% (de -12,0 à 10,5)
Pourcentage de patients $\geq 65$ ans recevant une prescription d'IPP via Medicare	-0,42% (de -0,73 à -0,0)
Pourcentage de patients recevant une prescription d'antihistaminique H <sub>2</sub>	2,19% (de 1,73 à 2,65)
Pourcentage de patients recevant une prescription d'IPP ou d'antihistaminique H <sub>2</sub>	-5,72% (de -6,08 à -5,36)
<b>Problèmes associés à la prise d'IPP</b>	
Incidence de l'insuffisance rénale chronique (IRC)	Non significatif
Incidence de l'infection à <i>Clostridium difficile</i>	Non calculée en raison d'une différence entre les deux groupes dans la phase précédant la mise en œuvre
Hospitalisations de patients $\geq 65$ ans pour pneumonie	Non significatif
Hospitalisations de patients $\geq 65$ ans pour AVC ischémique	Non significatif
Hospitalisations de patients $\geq 65$ ans pour fracture de hanche	-0,018% (de -0,036 à -0,001)
Hospitalisations de patients $\geq 65$ ans pour infarctus du myocarde	Non significatif
Décès suite à une maladie cardiovasculaire	Non significatif
Décès suite à un cancer gastro-intestinal, une insuffisance rénale chronique ou une infection à <i>Clostridium difficile</i>	Non calculé en raison d'une différence entre les deux groupes dans la phase précédant la mise en œuvre
<b>Critères de jugement cliniques et recours aux soins de santé potentiellement associés aux maladies acido-peptiques</b>	

Hospitalisations pour maladie acido-peptique	Non significatif
Nombre de consultations chez le médecin généraliste et de visites au service des urgences pour une affection gastro-intestinale	Non calculé en raison d'une différence entre les deux groupes dans la phase précédant la mise en œuvre
Nombre d'endoscopies du tractus gastro-intestinal supérieur	Non significatif

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'intervention à plusieurs composantes était associée à une diminution de la prise d'IPP, tant globalement que par les patients qui prenaient légitimement les IPP pour la protection de l'estomac, avec des données probantes limitées concernant les avantages cliniques ou les effets indésirables.

### Financement de l'étude

Financement par le Veteran Affairs Health Services Research and Development Service et le National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

### Conflits d'intérêt des auteurs

Aucune relation financière pertinente n'a été signalée.

## Discussion

### Évaluation de la méthodologie

L'étude a été conçue correctement d'un point de vue méthodologique. L'utilisation d'une base de données nationale complète concernant un grand groupe de patients est donc considérée comme un point fort. L'utilisation de l'analyse des doubles différences est également considérée comme un avantage sur le plan méthodologique, car cette technique corrige les tendances temporelles générales qui peuvent influencer les deux groupes. Pensons, par exemple, aux choix en termes de stratégies. Cependant, des différences (non mesurées) entre les deux groupes peuvent également influencer les résultats, comme des différences dans la qualité des soins, la culture médicale ou le comportement des patients. Du moment que ces différences ne varient pas au fil du temps, une analyse des doubles différences peut également les corriger. Toutefois, si les critères de jugement n'évoluent pas de la même manière dans les deux groupes avant la phase de mise en œuvre, un biais est possible dans les résultats de l'analyse des doubles différences. C'était le cas pour certains critères de jugement secondaires, tels que les décès à la suite d'un cancer gastro-intestinal, d'une insuffisance rénale chronique ou d'une infection à *Clostridium difficile*. À juste titre, les chercheurs n'ont donc pas effectué d'analyse des doubles différences pour ces critères de jugement.

### Évaluation des résultats

Une intervention à plusieurs composantes, d'une durée d'un an, a entraîné une diminution de 7,3% des prescriptions d'IPP et une diminution de 3,99% des prescriptions d'IPP à forte dose, ces diminutions étant statistiquement significatives. Fait non négligeable, l'étude a également permis de constater une diminution des antihistaminiques H<sub>2</sub> et des IPP disponibles par une autre voie (Medicare). On ignore toutefois si les chercheurs ont pris en compte tous les IPP en vente libre. Des initiatives similaires ont permis une réduction de seulement 8,5% sur 10 ans (12). Le fait que l'intervention comprenait plusieurs éléments permettant une approche holistique de la limitation de ces médicaments peut éventuellement expliquer la taille plus importante de l'effet. Cependant, on a également constaté une diminution de 11,3% du taux d'utilisation des IPP pour la protection gastrique chez les patients présentant un risque élevé de saignements gastro-intestinaux. Bien que nous n'ayons pas constaté d'augmentation des saignements gastro-intestinaux dans cette étude, ce résultat incite tout de même à une certaine vigilance. En effet, une trop grande attention portée aux risques potentiels des IPP pourrait finalement conduire à une sous-utilisation chez les patients ayant besoin d'une protection gastrique. Les études futures devraient donc faire une distinction plus nette entre une utilisation appropriée des IPP et une utilisation inappropriée afin de réduire à un minimum les effets indésirables de la diminution progressive des IPP.

Cette étude a montré une diminution modeste, mais statistiquement significative, des fractures de hanche dans le groupe intervention. Même si cela cadre avec des méta-analyses antérieures suggérant un risque accru de fracture lié à l'utilisation des IPP (13), ce résultat ne doit pas être utilisé comme preuve concluante.

La population étudiée se caractérise par un âge élevé et une faible minorité de femmes. On peut donc mettre en doute que ces résultats puissent être généralisés à l'ensemble de la population. La question est également de savoir dans quelle mesure cette étude peut être extrapolée au contexte belge. Certains éléments de cette intervention sont déjà appliqués en Belgique, comme l'expiration automatique des anciennes prescriptions. En revanche, des antihistaminiques H<sub>2</sub> tels que la ranitidine sont interdits à la vente en Belgique. Il sera donc difficile de mettre en œuvre exactement cette intervention à plusieurs composantes, mais une version modifiée pourrait être possible. De même, on pourrait prévoir une restriction pour les prescriptions répétées et faciliter la diminution progressive des IPP en utilisant des antiacides.

### **Que disent les guides de pratique clinique ?**

Le rapport du jury de la réunion de consensus de l'INAMI (2018) intitulé « L'usage rationnel des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en cas de pathologie gastro-œsophagienne non ulcéreuse (ulcère gastroduodéal exclu) » indique qu'une politique efficace doit se concentrer sur la prévention, les alternatives et une évaluation approfondie des comportements prescripteurs (14). Les conseils sur le style de vie, entre autres pour une alimentation saine et l'arrêt du tabagisme, restent essentiels. Les IPP sont utiles dans des indications spécifiques, telles que le reflux et l'œsophagite, pour lesquelles il est important d'adapter la dose et de procéder régulièrement à des réévaluations. En cas d'œsophage de Barrett, des doses élevées sont recommandées après l'ablation, avec un ajustement une fois la guérison obtenue. Les effets indésirables et les interactions nécessitent une analyse minutieuse du rapport bénéfices/risques. La diminution progressive des IPP doit être envisagée si un traitement d'entretien n'est pas nécessaire.

## **Conclusion de Minerva**

Cette étude observationnelle avec analyse des doubles différences montre qu'une intervention à plusieurs composantes d'une durée d'un an est efficace pour réduire l'utilisation des IPP sans effets indésirables significatifs en termes de critères de jugement cliniques. Cependant, la possibilité d'une généralisation est limitée, notamment en raison de la spécificité de la population étudiée, composée de vétérans âgés de sexe masculin. On ne sait pas dans quelle mesure le passage des patients aux IPP en vente libre exercerait une influence sur les résultats. Les recherches futures doivent se concentrer sur l'optimisation du groupe cible et sur l'évaluation des conséquences non souhaitées, de manière à garantir un succès durable.

**Références** voir site web