

Portrait de l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez les adultes assurés par le régime public d'assurance médicaments

27 mars 2012

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Rapport rédigé par
Éric Tremblay et Mélanie Turgeon

Le présent rapport a été adopté par le Comité scientifique transitoire du suivi et de l'usage optimal de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 6 septembre 2011.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document est disponible en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Équipe de projet

Auteurs

Éric Tremblay, M. Sc., pharmacien

Mélanie Turgeon, M. Sc., pharmacienne

Collaborateurs

Christiane Beaulieu, analyste en informatique

Éric Demers, statisticien

Direction scientifique

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Recherche documentaire

Éric Tremblay, M. Sc., pharmacien

Soutien documentaire

Micheline Paquin, technicienne en documentation

Édition

Responsable

Diane Guilbault

Révision linguistique

Kim Tardif

Traduction

Mark Wikens

Coordination

Véronique Baril

Olivia Jacques

Mise en page

Ginette Petit

Vérification bibliographique

Denis Santerre, bibliothécaire

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2012

Bibliothèque et Archives Canada, 2012

ISSN 1915-3082 INESSS (imprimé)

ISBN 978-2-550-64050-9 (imprimé)

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-64051-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2012

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) chez les adultes assurés par le régime public d'assurance médicaments du Québec. ETMIS 2012 ; 8(5): 1-51.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecture externe

La lecture externe est un des mécanismes importants utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux.

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^r Mickael Bouin, M.D., Ph. D., gastro-entérologue, professeur agrégé de clinique à l'Université de Montréal et directeur de programmes de gastro-entérologie, Hôpital Saint-Luc du Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM)

D^r Charles Ménard, M.D., B. Pharm., gastro-entérologue, coordonnateur de l'endoscopie, professeur adjoint à l'Université de Sherbrooke, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

D^r Pierre Paré, M.D., FRCPC, FACP, gastro-entérologue au Service de gastro-entérologie du Centre hospitalier *affilié* universitaire de Québec, Hôpital du St-Sacrement

Déclaration d'intérêts

Aucun conflit à signaler.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées dans le cadre de ce dossier.

COMITÉ SCIENTIFIQUE TRANSITOIRE DU SUIVI ET DE L'USAGE OPTIMAL

Membres

M^{me} Claudine Laurier, Ph. D.

- présidente
- pharmacienne, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

M. Régis Blais, Ph. D.

- pharmacien
- professeur titulaire
- administrateur délégué, Département d'administration de la santé, Université de Montréal

M^{me} Céline Dupont, M. Sc.

- pharmacienne
- coordonnatrice du Programme de gestion thérapeutique des médicaments, Centre de santé McGill de l'Hôpital général de Montréal

M^{me} Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

- pharmacienne
- directrice, Direction scientifique du suivi et de l'usage optimal du médicament, INESSS

D^r Maurice St-Laurent, FRCPC

- gériatre, Département de gériatrie, Centre hospitalier universitaire de Laval (CHUL)

M^{me} Jeannine Tellier-Cormier

- professeure en soins infirmiers à la retraite

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	i
SUMMARY.....	iii
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	v
1 INTRODUCTION.....	1
2 ÉTAT DES CONNAISSANCES	2
3 Objectifs.....	6
3.1 Objectif général.....	6
3.2 Objectifs spécifiques	6
4 MÉTHODE	7
4.1 Devis de l'étude	7
4.2 Population à l'étude.....	7
4.3 Source de données.....	7
4.4 Définition des variables à l'étude	8
4.5 Analyse.....	14
5 RÉSULTATS.....	15
6 DISCUSSION	35
CONCLUSION.....	40
ANNEXES	41
RÉFÉRENCES.....	45

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Répartition de la population à l'étude selon les caractéristiques sociodémographiques et l'année	15
Tableau 2	Nombre d'utilisateurs et prévalence de l'usage des IPP selon les caractéristiques sociodémographiques et l'année.....	16
Tableau 3	Nombre de jours-ordonnances d'utilisation d'IPP, leur coût et l'économie qu'il aurait été possible de réaliser en utilisant uniquement la dénomination commune la moins coûteuse, soit le rabéprazole, à la posologie habituelle.....	18
Tableau 4	Nombre de jours-ordonnances d'utilisation d'IPP, leur coût et l'économie qu'il aurait été possible de réaliser par dénomination commune d'IPP en utilisant la version la moins coûteuse à la posologie habituelle.....	19

Tableau 5	Répartition des nouveaux utilisateurs d'IPP selon les caractéristiques sociodémographiques, le type de médecin à l'origine du traitement IPP et l'année.....	21
Tableau 6	Répartition des nouveaux utilisateurs d'IPP selon leurs antécédents de diagnostics associés à l'usage d'IPP jusqu'à cinq ans précédant la date index* et l'année.....	22
Tableau 7	Répartition des nouveaux utilisateurs d'IPP selon leurs antécédents de diagnostics associés à l'usage d'IPP jusqu'à trois mois précédant la date index* et l'année	23
Tableau 8	Répartition des nouveaux utilisateurs d'IPP selon leurs antécédents d'usage de médicaments sous forme orale dans les trois mois précédant la date index* et l'année	24
Tableau 9	Répartition des nouveaux utilisateurs d'IPP selon l'usage de médicaments sous forme orale à la date index et l'année.....	25
Tableau 10	Répartition des nouveaux utilisateurs d'IPP selon l'usage de médicaments sous forme orale durant la neuvième semaine de traitement IPP suivant la date index et l'année.....	26
Tableau 11	Répartition des nouveaux utilisateurs d'IPP de 2007 à 2010 selon la durée totale d'utilisation de l'IPP sur plus d'une année et leur situation	28
Tableau 12	Nombre moyen et médian de visites médicales des nouveaux utilisateurs d'IPP de 2007 à 2010 selon leur situation et l'intervalle de temps depuis l'amorce du traitement IPP	30
Tableau 13	Répartition des nouveaux utilisateurs d'IPP selon leur situation, la présence d'au moins une endoscopie dans l'année suivant la date index et l'année	31
Tableau 14	Répartition des nouveaux utilisateurs d'IPP selon la conformité de leur traitement IPP à trois critères d'usage optimal et l'année.....	33
Tableau A-1	Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	41
Tableau A-2	Antibiotiques et trousse visés dans les combinaisons de traitements pour l'éradication d' <i>H. pylori</i>	41
Tableau A-3	Médicaments visés dans les antécédents d'usage et lors de l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	41
Tableau A-3	Médicaments visés dans les antécédents d'usage et lors de l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (suite)	42
Tableau A-3	Médicaments visés dans les antécédents d'usage et lors de l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (suite)	43
Tableau A-4	Formes pharmaceutiques considérées (formes orales).....	44

RÉSUMÉ

Contexte

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont parmi les médicaments les plus utilisés et les plus coûteux au Québec. Le coût élevé lié à l'usage des IPP a conduit le gouvernement du Québec à considérer plusieurs interventions visant à améliorer cet usage. À ce titre, des messages-clés à l'intention des médecins et des pharmaciens ont été développés en 2002 et actualisés en 2009. Aucune étude n'a décrit depuis 2000 l'usage des IPP chez les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) du Québec.

Objectifs

Les objectifs de l'étude étaient de dresser un portrait de l'usage des IPP de 2007 à 2010 chez les bénéficiaires du RPAM de 18 ans ou plus et de comparer cet usage à des critères d'usage optimal afin d'en estimer la conformité.

Méthode

Une étude de cohorte historique a été réalisée à partir de trois banques de données administrées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Les renseignements sur les bénéficiaires provenaient du fichier d'inscription des personnes assurées par la portion publique du régime général d'assurance médicaments (RGAM). Les renseignements sur les médicaments provenaient de la banque de données qui contient les services pharmaceutiques facturés par les pharmaciens à la RAMQ dans le cadre du RPAM. Quant aux renseignements sur les services médicaux reçus, ils provenaient du fichier contenant les demandes de paiement des médecins payés à l'acte. L'information provenant des trois sources de données a été jumelée à l'aide de l'identifiant unique du bénéficiaire brouillé. Pour chacune des années étudiées, les nouveaux utilisateurs ont été décrits selon plusieurs variables dont la durée de traitement, le nombre de visites médicales, l'usage de certains médicaments pendant le traitement IPP et la discipline du médecin prescripteur du traitement IPP initial. La durée totale du traitement IPP des nouveaux utilisateurs a été décrite indistinctement de la dénomination commune d'IPP. Le nombre et la proportion des nouveaux traitements respectant les critères d'usage optimal établis à partir de trois messages-clés du Conseil du médicament ont été calculés. Ces trois critères étaient l'usage une fois par jour de l'IPP initial, une durée de quatre semaines pour la première ordonnance d'IPP et la présence d'une réévaluation après quatre semaines de traitement avec un IPP. Le premier critère d'usage optimal était appliqué à tous les nouveaux utilisateurs. Les deux autres critères d'usage optimal ont été appliqués uniquement aux nouveaux utilisateurs qui avaient une dyspepsie non explorée, qui n'avaient pas commencé un traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* ou qui ne faisaient pas usage de médicaments indiquant une gastroprotection par un IPP, soit un AINS, un anti-thrombotique ou un corticostéroïde. L'économie qu'il aurait été possible d'obtenir par la prescription des versions d'IPP les moins coûteuses a été estimée par dénomination commune et pour l'ensemble des IPP.

Résultats

Le nombre d'utilisateurs d'IPP était de 461 185 en 2007 et de 558 528 en 2010, ce qui représentait une prévalence d'utilisateurs d'IPP respectivement de 19,2 % et de 21,5 %. En 2010, la prévalence de l'usage d'IPP était de 34,1 % chez les personnes de 65 ans ou plus. Cette

prévalence baissait à 11,1 % chez les personnes de la catégorie d'assurés adhérent (AD). Le nombre de nouveaux utilisateurs était de 135 198 en 2007 et de 113 242 en 2010. En 2010, la proportion des nouveaux utilisateurs de 65 ans ou plus et des AD était respectivement de 49,3 % et de 36,7 %. Des omnipraticiens étaient à l'origine de la majorité des traitements IPP (76,2 %) en 2010. L'usage de l'une ou l'autre des trois catégories de médicaments permettant de croire à la gastroprotection par un IPP à un moment ou un autre durant la première semaine d'usage d'un IPP impliquait plus de la moitié des nouveaux utilisateurs (55,0 %). Lors de la neuvième semaine de traitement IPP, 56,0 % des nouveaux utilisateurs toujours assurés et suivis faisaient usage de médicaments laissant supposer la gastroprotection par un IPP en 2010. La plupart des nouveaux utilisateurs d'IPP (69,6 %) avaient un traitement de moins de huit semaines. Le degré de conformité au critère d'usage une fois par jour de l'IPP initial était de 93,1 % pour les nouveaux utilisateurs des quatre années à l'étude. Le degré de conformité au critère de durée de l'ordonnance initiale d'IPP de quatre semaines diminuait à 19,1 %. Seulement 14,7 % des nouveaux utilisateurs dont le traitement IPP répondait au deuxième critère d'usage optimal ont bénéficié d'une visite médicale permettant de croire à une réévaluation après quatre semaines de traitement (troisième critère). Le coût des IPP sans les honoraires du pharmacien était de 217 M\$ en 2010. Le coût des IPP aurait été de 92 M\$ en 2010 si l'on avait substitué toutes les ordonnances d'IPP par le générique du rabéprazole à la dose quotidienne équivalente.

Conclusion

Les résultats de la présente étude donnent un aperçu de la pratique et permettront aux prescripteurs d'IPP de réfléchir sur leurs habitudes de prescription. Cette réflexion devrait principalement porter sur la fréquence des traitements IPP de douze semaines ou plus, de même que sur l'absence de visite médicale chez 20 % des nouveaux utilisateurs d'IPP dans l'année suivant l'amorce du traitement. La difficulté à offrir un suivi étroit à tous les patients peu malades explique probablement le faible degré de conformité obtenu avec les deux derniers critères d'usage optimal. Une amélioration quant à l'usage des IPP semble toutefois possible. Cette amélioration impliquerait un meilleur suivi ou une réévaluation après un certain temps. On peut même penser qu'une meilleure évaluation de l'indication de traitement pourrait améliorer l'usage. L'utilisation préférentielle du générique du rabéprazole pourrait par ailleurs diminuer substantiellement le coût des IPP pour le RPAM sans perte d'efficacité chez la plupart des utilisateurs. Des études supplémentaires seraient utiles pour évaluer si les messages-clés actualisés en 2009 et diffusés en juin 2010 ont eu à court et à moyen terme un effet sur la pratique clinique au Québec.

SUMMARY

Description of the Use of Proton Pump Inhibitors (PPIs) in Adults Covered by the Public Prescription Drug Insurance Plan

Background

Proton pump inhibitors (PPIs) are some of the most widely used and most expensive drugs in Québec. The high cost associated with the use of PPIs led the Québec government to consider a number of steps aimed at improving their use. Thus, key messages directed at physicians and pharmacists were developed in 2002 and updated in 2009. Since 2000, no study has described PPI use in individuals covered by Québec's public prescription drug insurance plan.

Objectives

The study's objectives were to describe PPI use, from 2007 to 2010, among adults aged 18 years or over who were covered by the Public Prescription Drug Insurance Plan and to compare this use with optimal utilization criteria in order to assess compliance with them.

Method

A retrospective cohort study was carried out using three databases administered by the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). The beneficiary data were from the registration file of individuals covered by the public portion of the basic prescription drug insurance plan. The data on the drugs were from the database containing the pharmaceutical services billed to the RAMQ by pharmacists under the Public Prescription Drug Insurance Plan. As for the information on the medical services received, it was from the database containing payment requests from physicians paid on a fee-for-service basis. The data from these three sources were linked using the unique beneficiary identifier (scrambled). For each year examined, the new users were described according to several variables, such as the duration of treatment, the number of medical visits, the use of certain medications during PPI therapy, and the discipline of practice of the physician who prescribed the initial PPI therapy. The total duration of new users' PPI therapy was determined without distinction to the generic name of the PPI. The number and proportion of new treatments that met the optimal utilization criteria based on three key messages from the Conseil du médicament were calculated. These three criteria were once-daily dosing of the initial PPI, a 4-week duration for the first prescription for a PPI, and a reevaluation after 4 weeks of PPI therapy. The first optimal utilization criterion was applied to all the new users, while the second and third were applied only to the new users with uninvestigated dyspepsia who had not started *Helicobacter pylori* eradication treatment or who were not using medications suggesting PPI gastroprotection, namely, an NSAID, an antithrombotic or a corticosteroid. The savings that could have been achieved by prescribing the least expensive versions of PPIs were estimated by generic name and for all PPIs.

Results

There were 461,185 PPI users in 2007 and 558,528 in 2010, for a prevalence of PPI users of 19.2% and 21.5%, respectively. In 2010, the prevalence of PPI use among people 65 years of age or older was 34.1%. The prevalence among « *adhérent* » (AD) that is persons age 18 to 64 not eligible for a private plan or a claim slip was 11.1%. The number of new users was 135,198 in 2007 and 113,242 in 2010. The same year, the proportion of new users who were aged 65 years

or older and the proportion of those who were AD were 49.3% and 36.7%, respectively. General practitioners initiated most of the PPI treatments (76.2%) in 2010. More than half of the new PPI users (55.0%) used, at some point during their first week of PPI therapy, one of the three categories of drugs suggesting PPI gastroprotection. In 2010, during the ninth week of PPI therapy, 56.0% of the new users who were still covered and being followed were using medications suggesting PPI gastroprotection. Most of the new PPI users (69.6%) had a treatment of less than 8 weeks' duration. The level of compliance with the utilization criterion "once-daily dosing of the initial PPI" was 93.1% for the new users during the 4 years of the study. The level of compliance with the criterion "a 4-week duration for the first prescription for a PPI" was 19.1%. Only 14.7% of the new users among those whose PPI therapy met the second optimal utilization criterion had a medical visit suggesting a reevaluation after 4 weeks of treatment (third criterion). The observed cost of PPIs, excluding pharmacists' fees, was \$217 million in 2010. The cost of PPIs would have been \$125 million that year if all the PPI prescriptions had been substituted with generic rabeprazole at the equivalent daily dose.

Conclusion

The results of this study provide a brief overview of the practice and will give PPI prescribers food for thought regarding their prescribing habits. This reflection should mainly concern the frequent PPI treatments of 12 or more weeks' duration and the fact that there was no medical visit in 20% of new PPI users within the year following the start of treatment. The difficulty in providing a close follow-up of all patients who are not very ill probably explains the low level of compliance observed for the second and third optimal utilization criteria. Improvement in PPI use does, however, seem possible. This improvement would require a better follow up or evaluation of the treatment indication. We can even suppose that a better assessment of the treatment indication may improve use. The preferred use of generic rabeprazole might also substantially reduce the cost of PPIs for the Public Prescription Drug Insurance Plan with no loss of efficacy in most users. Further studies would be useful for determining if the key messages updated in 2009 and disseminated in June 2010 have had an effect on clinical practice in Québec in the short or medium term.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAS	Acide acétylsalicylique
ACMETS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
AD	Adhérents
AHFS	American Hospital Formulary Service
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
BCC	Bloqueurs des canaux calciques
CCP	Conseil consultatif en pharmacologie
CIM-9	Codes diagnostiques (Classification internationale des maladies, version 9)
CRUM	Comité de revue d'utilisation des médicaments
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PA	Personnes âgées de 65 ans ou plus (PA)
PAFDR	Prestataires d'une aide financière de dernier recours
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RGAM	Régime général d'assurance médicaments
RGO	Reflux gastro-œsophagien
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RSS	Région sociosanitaire de résidence

1 INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) forment un groupe de médicaments utilisés pour diminuer la quantité d'acide produite par l'estomac. Ils inhibent de façon irréversible la sécrétion d'acide par les pompes à protons des cellules pariétales de l'estomac et peuvent ainsi diminuer fortement la sécrétion d'acide [Boparai *et al.*, 2008]. Leur commercialisation à la fin des années 80 a permis d'améliorer le traitement médical des troubles digestifs liés à l'hyperacidité [Wolfe et Sachs, 2000]. Depuis, l'usage des IPP a largement devancé celui des autres médicaments gastroprotecteurs, dont la classe des anti-H₂ auparavant la plus prescrite. Les anti-H₂ réduisent la sécrétion d'acide gastrique principalement par une action bloquante de l'histamine sur les récepteurs H₂ de l'estomac.

Les IPP sont parmi les médicaments les plus utilisés et les plus coûteux au Québec. Le coût d'utilisation total des IPP était d'environ 30 millions de dollars en 1996 et a augmenté à près de 275 millions de dollars en 2008 [CdM, 2010a]. Des critères d'usage optimal des IPP ont été produits en 2002 par le Conseil consultatif en pharmacologie (CCP) et actualisés en 2009 par le Conseil du médicament, sous forme de principes d'usage optimal. L'absence de données détaillées et récentes sur l'usage des IPP au Québec a été la principale problématique à laquelle cette étude a tenté de répondre. Les résultats obtenus devraient intéresser les cliniciens et les autres personnes concernées par l'usage optimal des médicaments.

2 ÉTAT DES CONNAISSANCES

Parmi les indications reconnues des IPP au Canada, on trouve le reflux gastro-œsophagien (RGO), l'ulcère gastrique, l'ulcère duodéal, la dyspepsie, l'éradication d'*Helicobacter pylori* et le syndrome de Zollinger-Ellison [APhC, 2011]. La prévention et le traitement des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent d'autres indications reconnues de la classe des IPP. La variabilité des termes utilisés pour décrire les indications des IPP rend difficile la comparaison de ces produits. Il est cependant reconnu que globalement les IPP sont d'une efficacité équivalente [CdM, 2010a; Commission de la transparence, 2009; SCPUOM, 2007b].

Le coût élevé lié à l'usage des IPP a conduit le gouvernement du Québec à considérer plusieurs interventions visant à améliorer l'usage des IPP, à l'automne 2001 et au printemps 2002 [CdM, 2004]. Parmi les options possibles, le transfert à la section des médicaments d'exception a été délaissé au profit de la signature d'ententes de partenariat entre le gouvernement et les fabricants. Ces ententes incluaient un engagement des entreprises signataires à respecter et à diffuser des messages conformes aux critères d'usage optimal développés par le CCP et le Comité de revue d'utilisation des médicaments (CRUM). Un engagement financier des fabricants appuie la réalisation d'activités de formation continue et d'information. Tous les acteurs impliqués directement dans la prescription et la distribution des IPP ont été représentés au sein du comité d'implantation des activités de formation continue et d'information.

Les quatre messages-clés développés par le CCP et CRUM en 2002 étaient les suivants :

- 1) Les anti-H₂ demeurent le traitement de première intention dans plusieurs troubles digestifs.
- 2) Une première prescription d'IPP devrait être d'une durée de 4 à 8 semaines.
- 3) Une dose unique quotidienne suffit généralement à soulager les symptômes.
- 4) Un traitement prolongé n'exerce aucun effet additionnel contre *H. pylori*.

La mise à jour de ces messages-clés a été amorcée en 2007. Le rapport intitulé *Données probantes sur l'utilisation des IPP en présence de reflux gastro-œsophagien, de dyspepsie et d'ulcère gastroduodéal* produit par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) a servi de base à cette mise à jour [SCPUOM, 2007a]. Une revue de la littérature scientifique s'échelonnant de janvier 2006 à décembre 2008 a été réalisée pour compléter la recherche de données probantes sur l'usage optimal des IPP. Cette démarche a permis d'élaborer une nouvelle série de principes d'usage optimal qui ont été ensuite synthétisés en quatre messages-clés. Ces messages sont :

- 1) Une fois par jour. Une prise unique quotidienne, 30 minutes avant le déjeuner, suffit pour assurer le traitement et le soulagement des symptômes.
- 2) Un IPP : pas nécessairement à vie. Une première ordonnance devrait être de 4 semaines dans le traitement de la dyspepsie non explorée avec ou sans prédominance de symptômes de reflux gastro-œsophagien. Une réévaluation après 4 semaines favorise un usage optimal des IPP.
- 3) Traitement individualisé. Lorsque les symptômes ont été soulagés par un traitement initial avec un IPP, poursuivre avec un traitement individualisé.

- 4) Coût-efficacité. Puisque globalement les différents IPP sont d'une efficacité clinique équivalente, les versions les moins coûteuses sont recommandées.

Les divers guides de pratique clinique disponibles au Canada et ailleurs dans le monde, par exemple au Royaume-Uni, en France et aux États-Unis, soulignent la préoccupation répandue d'optimiser l'usage des IPP [Commission de la transparence, 2009; Armstrong *et al.*, 2005; Talley et Vakil, 2005; NICE, 2004]. Ces guides détaillés basés sur les données probantes concernant l'usage optimal des IPP ont été diffusés. Les guides de pratique clinique ont été rapportés parmi les facteurs influençant la prescription des IPP lors de *focus groups* d'omnipraticiens au Royaume-Uni [Raghunath *et al.*, 2005a]. Ces omnipraticiens étaient d'accord avec les facteurs cliniques à considérer lors de la prescription d'IPP, mais une grande controverse subsistait sur la façon de prendre en compte ces facteurs cliniques en pratique.

Le CRUM publiait en mars 2000 une revue de l'utilisation des IPP [CRUM, 2000]. Selon cette étude rétrospective réalisée à partir des banques de données de la RAMQ, il y avait 88 883 nouveaux utilisateurs d'IPP chez les personnes de 18 ans ou plus assurées par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) en 1998. Près de 20 % avaient utilisé un autre médicament anti-sécrétoire dans les 90 jours ayant précédé la date de service de l'IPP. Parmi les autres résultats, mentionnons que 10,9 % des nouvelles ordonnances d'IPP étaient utilisées de façon concomitante avec un AINS, que 19,4 % des nouveaux utilisateurs cumulaient plus de 90 jours de traitement IPP continu et que 7,6 % des nouveaux utilisateurs ont reçu une double dose quotidienne ou plus d'IPP durant plus de 14 jours.

En Hollande, une étude de cohorte historique a permis de décrire l'usage des IPP dans la population générale de 1996 à 2003. La source de renseignements de cette étude était la banque de données électronique sur les soins intégrés de première ligne dispensés par des médecins généralistes à plus de 600 000 Hollandais représentatifs de la population générale du pays en ce qui a trait à l'âge et au sexe. Les auteurs de cette étude ont constaté qu'environ 16 % des nouveaux utilisateurs ayant une dyspepsie sans reflux ou étant affectés par *H. pylori* prenaient encore un IPP douze mois après la date de début d'usage de ce dernier, même si ces indications ne nécessitent habituellement qu'un traitement à court terme [Van Soest *et al.*, 2006]. Une autre étude rétrospective a permis de constater l'absence d'indication appropriée lors de l'usage de médicaments supprimeurs de l'acidité [Pham *et al.*, 2006]. Les auteurs de cette étude ont sélectionné aléatoirement 213 personnes parmi celles admises au service de médecine interne de l'hôpital de l'université du Michigan de juin à août 2003. L'analyse des dossiers médicaux a montré que 152 personnes avaient un traitement supprimeur de l'acidité et que 137 (90,1 %) d'entre elles prenaient ces médicaments sans indication acceptée (incluant l'absence apparente d'indication). Par ailleurs, 78,4 % des 133 personnes recevant un IPP lors de leur admission, d'avril à juin 2005, dans un hôpital australien avaient un usage conforme aux recommandations de deux guides cliniques reconnus dans ce pays [Hughes *et al.*, 2009]. D'autres résultats d'études ont montré une prescription insuffisante d'IPP en prophylaxie chez les personnes sous AINS oraux ayant un fort risque de complications gastro-intestinales hautes [Van Boxel *et al.*, 2009; Coté *et al.*, 2008].

Les omnipraticiens considèrent les IPP comme des médicaments très importants, efficaces et bien tolérés, avec peu d'effets indésirables perceptibles [Raghunath *et al.*, 2005a; Martin *et al.*, 1998]. De rares complications ont cependant été associées aux IPP au cours d'études d'observation, particulièrement lorsqu'ils sont utilisés à long terme et à forte dose [Coté et Howden, 2008]. Ces études ont montré un risque accru de pneumonies et d'infections à

Clostridium difficile chez les utilisateurs d'IPP [Cadle *et al.*, 2007; Gulmez *et al.*, 2007; Dial *et al.*, 2005; Laheij *et al.*, 2004]. À cela s'ajoutait un risque accru de fractures, de déficience en vitamine B12 et d'hypomagnésémie [Roux *et al.*, 2009; Cundy et Dissanayake, 2008; Targownik *et al.*, 2008; Yu *et al.*, 2008; Vestergaard *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 2006; Valuck et Ruscin, 2004]. Il reste que l'innocuité des IPP est excellente compte tenu de son usage répandu à travers le monde [Coté et Howden, 2008]. Cet excellent profil de sécurité n'empêche pas qu'il faut s'assurer qu'une indication claire est présente lors de leur utilisation à long terme [Pham *et al.*, 2006; Van Soest *et al.*, 2006; Raghunath *et al.*, 2005b]. L'usage intermittent des IPP à long terme impliquerait un rapport coût-efficacité plus avantageux qu'un usage continu et devrait être considéré, quand cela est possible, pour atténuer le risque d'effets indésirables [Raghunath *et al.*, 2005b].

Différentes classes de médicaments peuvent être associées à la dyspepsie [Petersen et Jaspersen, 2003; Hallas et Bytzer, 1998]. Le NICE suggère d'ailleurs de réviser la pharmacothérapie d'une personne lors de la recherche de causes possibles de dyspepsie [NICE, 2006]. Les classes de médicaments dont le NICE propose de vérifier l'usage sont les bloqueurs des canaux calciques (BCC), les nitrates, la théophylline, les biphosphonates, les corticostéroïdes et les AINS incluant l'acide acétylsalicylique (AAS). Ces classes de médicaments peuvent affecter les muqueuses digestives de différentes façons. Leur effet sur la muqueuse gastro-intestinale peut être direct, indirect ou combiné [Petersen et Jaspersen, 2003]. Les BCC, les nitrates et la théophylline réduisent la pression du sphincter œsophagien inférieur [Hamada *et al.*, 2008; Storr et Allescher, 1999; Matsuda *et al.*, 1995; Allen *et al.*, 1987; Johannesson *et al.*, 1985; Enzenauer *et al.*, 1984; Hongo *et al.*, 1984; Berquist *et al.*, 1981; Kikendall et Mellow, 1980]. Les biphosphonates ont un effet topique corrosif [Colina *et al.*, 1997; De Groen *et al.*, 1996]. Il apparaît que le risque accru d'œsophagite lié à la prise de biphosphonates peut toutefois être largement contrôlé si les instructions de prise sont respectées [Fennerty *et al.*, 2009; Body, 2001]. Les corticostéroïdes pourraient avoir un effet toxique sur la muqueuse intestinale, mais cela demeure controversé [Conn et Poynard, 1994; Rooney et Hunt, 1990; Paton, 1976; Crean, 1963]. Il n'est pas exclu cependant que les stéroïdes puissent masquer des symptômes gastro-intestinaux comme une perforation d'un ulcère peptique [Rooney et Hunt, 1990]. L'AAS et les AINS ont un effet toxique direct et causent une suppression de la synthèse des prostaglandines liées à la sécrétion de mucus protecteur [Boyce, 1998; Ecker et Karsh, 1992; Kikendall, 1991; Rooney et Hunt, 1990].

Il apparaît aussi utile de mentionner qu'une revue complète de la littérature scientifique sur le lien entre l'usage des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les saignements gastro-intestinaux a été réalisée au milieu des années 2000 [Yuan *et al.*, 2006]. Cette revue n'a montré qu'un faible lien entre les ISRS et les saignements gastro-intestinaux. Cependant, l'usage simultané d'un AINS ou de l'AAS avec un ISRS augmenterait nettement le risque de saignements dans la partie haute du système gastro-intestinal [Yuan *et al.*, 2006]. Cet effet des ISRS serait attribuable à une diminution du niveau de sérotonine dans les plaquettes résultant en une agrégation plaquettaire anormale [Calhoun et Calhoun, 1996; Alderman *et al.*, 1992; Humphries *et al.*, 1990].

En plus de l'AAS, le clopidogrel et les anticoagulants oraux sont d'autres médicaments antithrombotiques associés à une augmentation de l'incidence de saignements dans la partie haute du système gastro-intestinal [Abraham *et al.*, 2010; Bhatt *et al.*, 2008]. L'antiagrégant plaquettaire clopidogrel et les anticoagulants n'auraient pas d'effet ulcérogène direct [Bhatt *et al.*, 2008]. C'est l'angiogenèse, nécessaire à la guérison des érosions gastriques et des petites ulcérations, qui serait compromise par le clopidogrel [Bhatt *et al.*, 2008; Ma *et al.*, 2001]. Quant

aux anticoagulants, ils causeraient une exacerbation des lésions gastro-intestinales préexistantes associées aux AINS, à l'AAS ou au *H. pylori* [Lanas *et al.*, 2007].

Les IPP sont les médicaments préférés pour le traitement et la prévention des lésions gastro-intestinales associées à l'AAS et aux AINS [Bhatt *et al.*, 2008]. Ils sont aussi recommandés chez les personnes ayant plusieurs facteurs de risque de saignements gastro-intestinaux nécessitant un antiagrégant plaquettaire [Abraham *et al.*, 2010]. Ces facteurs de risque sont un antécédent de saignements gastro-intestinaux, l'âge avancé, un usage concomitant d'anticoagulants, de corticostéroïdes, d'AINS incluant l'AAS et une infection à *H. pylori*. Le risque de saignements gastro-intestinaux augmenterait avec le nombre de facteurs de risque. Il faut préciser par ailleurs que l'usage habituel des IPP n'est pas recommandé chez les personnes à plus faible risque de saignements gastro-intestinaux [Abraham *et al.*, 2010].

D'autre part, le clopidogrel est un pro-médicament qui requiert son activation par le cytochrome P450 et plus précisément par le CYP2C19. L'activation du clopidogrel et par conséquent son effet antiagrégant plaquettaire peuvent être compromis à cause de l'inhibition compétitive que peuvent avoir les IPP sur le CYP2C19 [Abraham *et al.*, 2010]. L'importance de l'interaction entre les IPP et le clopidogrel est un sujet controversé. Plus d'études seront nécessaires pour trancher cette question [Gerhard, 2011]. Au moins deux méta-analyses ont été publiées depuis l'article de Gerhard [Kwok et Loke, 2012; Gerson *et al.*, 2011]. Les résultats de ces dernières études ne montrent pas, hors de tout doute, l'absence d'interaction entre le clopidogrel et les IPP. Par conséquent, les cliniciens devraient continuer à évaluer les risques et les bénéfices de la prescription d'un IPP en concomitance avec le clopidogrel. Une façon d'atténuer les risques d'interaction serait d'opter pour le rabéprazole ou l'esoméprazole parce qu'ils interfèrent moins avec le cytochrome P450 2C19 par rapport à l'oméprazole, le pantoprazole et le lansoprazole [Thjodleifsson, 2002; Klotz, 2000]. De son côté, Santé Canada informait les professionnels de la santé en septembre 2011 de la mise à jour des recommandations sur l'utilisation concomitante du clopidogrel et des IPP [Santé Canada, 2011]. Cet avis précisait que de nouvelles données indiquent que les IPP ne réduisent pas tous l'efficacité du clopidogrel au même degré. Santé Canada recommande maintenant d'envisager d'utiliser un IPP qui n'interagit pas aussi fort que l'oméprazole, notamment le pantoprazole, si un IPP doit être administré à une personne qui prend du clopidogrel.

La présente étude a permis de décrire l'usage des IPP chez les adultes assurés par le RPAM. Ce portrait va enrichir et actualiser une partie de l'information publiée par le CRUM en mars 2000 [CRUM, 2000].

3 OBJECTIFS

3.1 Objectif général

Dresser un portrait de l'usage des IPP chez les adultes assurés par le RPAM.

3.2 Objectifs spécifiques

- Déterminer le nombre d'utilisateurs et la prévalence de l'usage des IPP chez les personnes de 18 ans ou plus assurées par le RPAM du Québec selon l'année à l'étude et les variables sociodémographiques des personnes traitées. Calculer par dénomination commune et au total, le coût des IPP observé et celui estimé si les versions les moins coûteuses avaient été utilisées.
- Répartir les nouveaux utilisateurs d'IPP selon les variables sociodémographiques, leurs antécédents de diagnostics associés à l'usage d'IPP et d'endoscopie dans les cinq ans précédant la date de début du traitement IPP (date index) ainsi que l'utilisation d'AINS incluant l'AAS, d'antithrombotiques, de corticostéroïdes et d'autres gastroprotecteurs (misoprostol, sucralfate, anti-H₂) dans les trois mois précédant la date index.
- Répartir les nouveaux utilisateurs selon l'usage de médicaments augmentant le risque de dyspepsie (AINS, antithrombotiques, corticostéroïdes) à la neuvième semaine de traitement IPP.

Décrire la durée totale d'utilisation de l'IPP, la présence d'une endoscopie et le nombre de visites médicales effectuées durant l'année suivant la date index selon les cinq situations suivantes des nouveaux utilisateurs à la date index ou dans les trois mois précédant la date index incluant celle-ci :

- 1) présence d'un traitement d'éradication d'*H. pylori*;
 - 2) présence de médicaments indiquant une gastroprotection par un IPP;
 - 3) présence d'un diagnostic d'ulcère peptique;
 - 4) présence d'un diagnostic de maladie de l'œsophage;
 - 5) autres situations avec ou sans diagnostic.
- Vérifier la conformité de l'utilisation des IPP à trois critères, soit le rythme de prise de l'ordonnance d'IPP initiale chez les nouveaux utilisateurs (message-clé no 1 du Conseil), la durée de traitement incluant ses renouvellements (message-clé no 2 du Conseil) de même que la présence d'une réévaluation après quatre semaines de traitement IPP chez les nouveaux utilisateurs qui avaient une dyspepsie non explorée (message-clé no 2 du Conseil).

4 MÉTHODE

4.1 Devis de l'étude

Afin de répondre aux objectifs de l'étude, une étude descriptive de cohorte historique a été élaborée.

4.2 Population à l'étude

La population à l'étude comprenait tous les Québécois de 18 ans ou plus assurés par le RPAM. Ces personnes incluaient les prestataires d'une aide financière de dernier recours (PAFDR), les personnes âgées de 65 ans ou plus (PA) et les adhérents (AD). Pour le premier objectif spécifique, la population à l'étude était composée de toutes les personnes inscrites au RPAM de façon continue du 1^{er} janvier au 31 décembre de chacune des années étudiées (cinq jours par année sans être assuré au régime étaient tolérés). Cette population a été décrite pour chacune des quatre années du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2010.

Pour les objectifs spécifiques 2, 3 et 4, la population à l'étude était formée de toutes les personnes ayant reçu un nouvel épisode de traitement avec un IPP entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2010. Un nouvel épisode de traitement était trouvé lorsqu'une ordonnance d'IPP n'était pas devancée par une autre ordonnance d'IPP dans les 365 jours précédents. Pour ce faire, ces personnes devaient avoir été couvertes par le RPAM pour au moins 360 jours au cours des 365 jours précédant la date de début de ce traitement (date index).

4.3 Source de données

L'information nécessaire à ce projet provenait de trois banques de données administrées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Les renseignements sur les bénéficiaires provenaient du fichier d'inscription des personnes assurées par la portion publique du régime général d'assurance médicaments (RGAM) et étaient l'identifiant unique du bénéficiaire (brouillé), le sexe du bénéficiaire, la catégorie d'assuré (PAFDR, PA, AD), les dates de début et de fin de couverture, la date de naissance du bénéficiaire et sa région sociosanitaire de résidence (RSS).

Les renseignements sur les médicaments et les prescripteurs provenaient de la banque de données qui contient les services pharmaceutiques facturés par les pharmaciens à la RAMQ dans le cadre du RPAM et du fichier des dispensateurs. Les variables qui étaient utilisées étaient les suivantes : l'identifiant unique du bénéficiaire (brouillé), la spécialité du prescripteur, la date du service, le code DIN du médicament, la dénomination commune du médicament (code), la classe AHFS (la sous-classe et la sous-sous classe), la quantité de médicament servie, la forme pharmaceutique, la teneur (code), la durée de traitement pour l'ordonnance, le montant autorisé pour le médicament, le montant pour les frais de service et le montant payé par la RAMQ.

Quant aux renseignements sur les services médicaux reçus, ils provenaient du fichier contenant les demandes de paiement des médecins payés à l'acte et du fichier des dispensateurs. Les variables qui étaient utilisées étaient les suivantes : l'identifiant unique du bénéficiaire (brouillé),

la spécialité du professionnel traitant (omnipraticien, spécialiste), le code diagnostique (CIM-9), le code d'acte et la date du service.

L'information provenant des trois sources de données a été jumelée à l'aide de l'identifiant unique du bénéficiaire brouillé.

4.4 Définition des variables à l'étude

L'information nécessaire à la création des variables de l'étude provenait des sources de données énumérées précédemment.

- Périodes à l'étude

Pour l'objectif 1, quatre périodes d'une année chacune étaient évaluées, soit 2007, 2008, 2009 et 2010. Pour les objectifs 2, 3 et 4 les nouveaux utilisateurs ayant commencé leur traitement entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2010 ont été étudiés.

- Caractéristiques des utilisateurs prévalents

Utilisateurs d'IPP : Personnes assurées ayant reçu au moins une ordonnance d'IPP au cours de l'année à l'étude. Les utilisateurs d'IPP incluaient les nouveaux utilisateurs et les utilisateurs actuels ayant un de ces médicaments dans les 365 jours avant l'année à l'étude. La date de la première ordonnance facturée au cours de l'année à l'étude a été utilisée à titre de référence (date index). Ces personnes devaient avoir été assurées de façon continue au RPAM durant toute l'année étudiée (cinq jours par année sans être assuré au régime ont été tolérés).

IPP à l'étude : Les cinq IPP inscrits à la *Liste de médicaments* de la RAMQ, à un moment ou l'autre entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2010, dans la sous-sous-classe AHFS 56:28.36 ont été inclus dans l'étude (tableau A-1). Plus précisément, les IPP inclus étaient l'esoméprazole, le lansoprazole, l'oméprazole, le pantoprazole et le rabéprazole.

Âge, sexe, type de couverture et région sociosanitaire de résidence (RSS) : Pour les utilisateurs, l'information sur ces variables a été obtenue à la date index. Puisqu'il n'y avait pas de date index pour les non-utilisateurs, ces variables ont été celles indiquées au début de la période à l'étude, soit le 1^{er} janvier de chacune des années étudiées. Si l'information sur le type de couverture et la RSS n'était pas disponible à cette date, le premier statut rencontré de façon prospective a été utilisé (et rétrospective ensuite si nécessaire). Différents groupes d'âge ont été créés : 18-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74, 75-84 et 85 ans ou plus.

Coût des IPP observé et économie qu'il aurait été possible de réaliser: Les coûts annuels des ordonnances d'IPP sans les honoraires du pharmacien, mais incluant la marge du grossiste ont été calculés par dénomination commune d'IPP et pour tous les IPP (coûts observés). L'économie qu'il aurait été possible de réaliser par la prescription des versions les moins coûteuses a été estimée. Ce calcul a été effectué par dénomination commune d'IPP en multipliant la durée totale de traitement d'un IPP par le coût par jour-ordonnance le plus bas parmi les versions de ce même IPP (coûts estimés). Le coût par jour-ordonnance le plus bas parmi les versions d'IPP a été utilisé pour estimer l'économie qu'il aurait été possible de réaliser s'il avait été le seul IPP remboursé (coûts estimés). La différence entre le coût observé et le coût estimé avec la version la moins coûteuse correspondait à l'économie qu'il aurait été possible de réaliser.

Jours-ordonnances : Les jours-ordonnances correspondaient à la somme des durées de traitement associées aux ordonnances d'un médicament à l'étude délivrées au cours de la période visée.

- Caractéristiques des nouveaux utilisateurs

Nouveaux utilisateurs (utilisateurs incidents) : Personnes chez qui on n’observait aucune ordonnance active d’IPP au cours des 365 jours ayant précédé la date de service de la première ordonnance (date index) de l’année à l’étude. Ces personnes devaient avoir été assurées de façon continue au RPAM durant tous les 365 jours précédant leur date index (cinq jours sans être assuré au régime étaient tolérés).

Diagnostics associés à l’usage des IPP : Chez les nouveaux utilisateurs, la présence de sept diagnostics entraînant fréquemment la prescription d’IPP a été examinée. Les diagnostics ont été recensés à partir de la facturation pour un service médical avec un des codes étudiés de la 9^e édition de la Classification internationale des maladies (CIM-9). Pour chaque utilisateur d’IPP, les diagnostics ont été cherchés de la date index jusqu’à cinq ans précédant la date index. On a cherché aussi pour chacun des nouveaux utilisateurs les diagnostics de la date index jusqu’à trois mois précédant celle-ci. Les diagnostics à l’étude et les codes CIM-9 correspondants étaient les suivants :

- maladie de l’œsophage : codes CIM-9 de 530.0 à 530.9
- ulcère de l’estomac : codes CIM-9 de 531.0 à 531.9
- ulcère du duodénum : codes CIM-9 de 532.0 à 532.9
- ulcère digestif de siège non précisé : codes CIM-9 de 533.0 à 533.9
- ulcère gastro-jéjunal : codes CIM-9 de 534.0 à 534.9
- gastrite et duodénite : codes CIM-9 de 535.0 à 535.9
- hémorragie gastro-intestinale : codes CIM-9 de 578.0 à 578.9

D’autres problèmes de santé peuvent également être traités par des IPP, comme la douleur rétrosternale et la laryngite. Ces deux diagnostics apparaissent peu spécifiques à la dyspepsie et ont par conséquent été exclus de l’étude. L’usage de médicaments peut aussi expliquer potentiellement le début d’un traitement IPP chez un nouvel utilisateur. Les variables usage d’un traitement contre *H. pylori* et usage de médicaments laissant supposer la gastroprotection par un IPP ont permis de tenir compte de cette possibilité.

Usage d’un traitement contre *H. pylori* à partir de la date index et pour une durée d’au moins une semaine par la suite (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ayant eu au moins un épisode de traitement contre *H. pylori* à la date index et jusqu’à au moins une semaine par la suite étaient considérés comme ayant fait usage d’un traitement contre *H. pylori* à partir de la date index (tableau A-2 en annexe). Les combinaisons recherchées d’antibiotiques dont la prise était commencée à la date index et d’une durée de traitement d’au moins une semaine étaient les suivantes [Guidelines and Protocols Advisory Committee, 2009; CdM, 2004] :

- Hp-PAC (la trousse comporte deux antibiotiques, l’amoxicilline et la clarithromycine, et un IPP, le lansoprazole)
- Amoxicilline et clarithromycine combinées à un IPP
- Métronidazole et clarithromycine combinés à un IPP
- Métronidazole et tétracycline combinés à un IPP (sous-entend l’usage de subsalicylate de bismuth)

Usage de médicaments laissant supposer la gastroprotection par un IPP (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs d’IPP qui avaient une ordonnance active d’un AINS, d’un antithrombotique ou d’un corticostéroïde à la date index ont été considérés comme ayant fait usage de médicaments laissant supposer la gastroprotection par un IPP.

Situation d'un nouvel utilisateur : La situation d'un nouvel utilisateur correspondait à un ou plusieurs des diagnostics associés à l'usage d'IPP auxquels s'ajoutaient le traitement contre *H. pylori* et l'usage de médicaments laissant supposer la gastroprotection par un IPP. La situation d'un nouvel utilisateur était celle constatée à l'amorce du traitement IPP dans le cas du traitement d'éradication de *H. pylori* et de l'usage de médicaments laissant supposer la gastroprotection par un IPP. Les diagnostics d'ulcère peptique, de RGO et des autres situations (gastrite et duodénite, hémorragie gastro-intestinale, sans diagnostic) ont été recherchés dans les trois mois précédant la date index incluant celle-ci. Un même utilisateur pouvait avoir plus d'une situation.

Afin de décrire le mieux possible les nouveaux utilisateurs, certains antécédents (médicaux et pharmacologiques) ainsi que certaines caractéristiques du traitement IPP ont été également décrits. Les médicaments considérés dans les antécédents et lors de l'usage d'IPP apparaissent au tableau A-3 de l'annexe. Les formes non orales ont été exclues pour tous les antécédents et les usages pharmacologiques décrits.

Antécédents d'endoscopie (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs qui avaient au moins un code d'acte référant à l'endoscopie gastro-entérologique diagnostique (code d'acte 691) dans les cinq ans précédant la date index incluant celle-ci ont été considérés comme ayant un antécédent de traitement par endoscopie.

Antécédents d'usage de corticostéroïdes (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ayant eu au moins un épisode de traitement avec un ou des corticostéroïdes (sous-classe AHFS 68:04) dans les trois mois précédant la date index ont été considérés comme ayant un antécédent d'usage de corticostéroïdes.

Antécédents d'usage d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ayant eu au moins un épisode de traitement avec un ou des AINS (sous-sous-classe AHFS 28:08:04 incluant l'AAS à une dose quotidienne moyenne de plus de 325 mg et les coxibs) dans les trois mois précédant la date index ont été considérés comme ayant un antécédent d'usage d'AINS. La dose quotidienne moyenne d'AAS a été obtenue en multipliant la quantité servie dans les trois mois précédant la date index par la ou les teneurs utilisées. Cette valeur a ensuite été divisée par la durée totale des ordonnances d'AAS ayant leur date de service durant les trois mois précédant la date index.

Antécédents d'usage d'antithrombotiques (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ayant eu au moins un épisode de traitement avec un ou des antithrombotiques (sous-classe AHFS 20 :12) dans les trois mois précédant la date index ont été considérés comme ayant un antécédent d'usage d'antithrombotiques. L'AAS à une dose quotidienne moyenne de 80 mg à 325 mg était aussi parmi les traitements antithrombotiques recherchés. La dose quotidienne moyenne d'AAS a été obtenue en multipliant la quantité servie dans les trois mois précédant la date index par la ou les teneurs utilisées. Cette valeur a ensuite été divisée par la durée totale des ordonnances d'AAS ayant leur date de service durant les trois mois précédant la date index.

Antécédents d'usage d'antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ayant eu au moins un épisode de traitement avec un antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine (sous-sous-classes AHFS 56:28:12) dans les trois mois précédant la date index ont été considérés comme ayant un antécédent d'usage d'un d'antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine.

Antécédents d'usage de misoprostol (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ayant eu au moins un épisode de traitement avec du misoprostol (sous-sous-classes AHFS 56:28:28) dans les trois mois précédant la date index ont été considérés comme ayant un antécédent d'usage de misoprostol.

Antécédents d'usage de sucralfate (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ayant eu au moins un épisode de traitement avec du sucralfate (sous-sous-classes AHFS 56:28:32) dans les trois mois précédant la date index ont été considérés comme ayant un antécédent d'usage de sucralfate.

Endoscopie dans l'année suivant la date index (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs qui avaient au moins un code d'acte référant à l'endoscopie gastro-entérologique diagnostique (codes d'acte 691) durant l'année suivant la date index ont été considérés comme ayant un traitement par endoscopie dans l'année suivant la date index.

Usage de corticostéroïdes à la date index (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs qui avaient au moins un épisode actif de traitement avec un ou des corticostéroïdes (sous-classe AHFS 68:04) à la date index ont été considérés comme ayant fait usage de corticostéroïdes à la date index.

Usage d'anti-inflammatoires non stéroïdiens à la date index (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ayant eu au moins un épisode actif de traitement avec un ou des AINS (sous-sous-classes AHFS 28:08:04, incluant l'AAS à une dose quotidienne moyenne de plus de 325 mg et les coxibs) à la date index ont été considérés comme ayant fait usage d'AINS à la date index. La dose quotidienne moyenne d'AAS était obtenue en multipliant la quantité des ordonnances d'AAS actives à la date index par la ou les teneurs utilisées. Cette valeur a ensuite été divisée par la durée totale des ordonnances d'AAS actives à la date index.

Usage d'antithrombotiques à la date index (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs qui avaient au moins un épisode actif de traitement avec un ou des antithrombotiques (sous-classe AHFS 20 :12) à la date index ont été considérés comme ayant fait usage d'antithrombotiques à la date index. L'AAS à une dose quotidienne moyenne de 80 mg à 325 mg était aussi parmi les traitements antithrombotiques recherchés. La dose quotidienne moyenne d'AAS était obtenue en multipliant la quantité des ordonnances d'AAS actives à la date index par la ou les teneurs utilisées. Cette valeur a ensuite été divisée par la durée totale des ordonnances d'AAS actives à la date index.

Usage de corticostéroïdes durant la neuvième semaine de traitement IPP suivant la date index (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ayant un traitement IPP de plus de huit semaines et qui recevaient à la neuvième semaine suivant la date index un ou des corticostéroïdes (sous-classe AHFS 68:04) ont été considérés comme ayant fait usage de corticostéroïdes durant la neuvième semaine de traitement IPP suivant la date index. Les ordonnances de corticostéroïdes actives lors de la neuvième semaine pouvaient commencer avant ou durant la neuvième semaine et leur durée devait être de sept jours ou plus.

Usage d'anti-inflammatoires non stéroïdiens durant la neuvième semaine de traitement IPP suivant la date index (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ayant un traitement IPP de plus de huit semaines et qui avaient à la neuvième semaine suivant la date index un ou des AINS (sous-sous-classes AHFS 28:08:04, incluant l'AAS à une dose quotidienne moyenne de plus de 325 mg et les coxibs) ont été considérés comme ayant fait usage d'AINS durant la neuvième semaine de traitement IPP suivant la date index. Les ordonnances d'AINS actives lors de la neuvième semaine pouvaient commencer avant ou durant la neuvième semaine et leur durée devait être de sept jours ou plus. La dose quotidienne moyenne d'AAS était obtenue en multipliant la quantité servie des ordonnances d'AAS actives durant la neuvième semaine suivant la date index par la teneur utilisée. Cette valeur a ensuite été divisée par la durée totale des ordonnances d'AAS actives lors de la neuvième semaine.

Usage d'antithrombotiques durant la neuvième semaine de traitement IPP suivant la date index (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ayant un traitement IPP de plus de huit semaines et qui avaient à la neuvième semaine suivant la date index et pour au moins une semaine un ou des

antithrombotiques (sous-classe AHFS 20 :12) ont été considérés comme ayant fait usage de d'antithrombotiques durant la neuvième semaine de traitement IPP suivant la date index. Les ordonnances d'antithrombotiques actives lors de la neuvième semaine pouvaient commencer avant ou durant la neuvième semaine et leur durée devait être de sept jours ou plus. L'AAS à une dose quotidienne moyenne de 80 mg à 325 mg était aussi parmi les traitements antithrombotiques recherchés. La dose quotidienne moyenne d'AAS était obtenue en multipliant la quantité servie des ordonnances d'AAS actives durant la neuvième semaine suivant la date index par la teneur utilisée. Cette valeur a ensuite été divisée par la durée totale des ordonnances d'AAS actives lors de la neuvième semaine.

Début de l'usage de corticostéroïdes durant la neuvième semaine de traitement IPP suivant la date index (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ayant un traitement IPP de plus de huit semaines qui n'avaient pas reçu de corticostéroïdes (sous-classe AHFS 68:04) de la date index jusqu'à la fin de la huitième semaine et qui avaient commencé la prise de ce type de médicament à la neuvième semaine suivant la date index pour une durée d'au moins une semaine ont été considérés comme ayant commencé la prise de corticostéroïdes à la neuvième semaine suivant la date index.

Début de l'usage d'anti-inflammatoires non stéroïdiens durant la neuvième semaine de traitement IPP suivant la date index (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ayant un traitement IPP de plus de huit semaines qui n'avaient pas reçu d'AINS (sous-sous-classes AHFS 28:08:04, incluant l'AAS à une dose quotidienne moyenne de plus de 325 mg et les coxibs) de la date index jusqu'à la fin de la huitième semaine et qui avaient commencé la prise de ce type de médicament à la neuvième semaine suivant la date index pour une durée d'au moins une semaine ont été considérés comme ayant commencé la prise d'AINS à la neuvième semaine suivant la date index. La dose quotidienne moyenne d'AAS était obtenue en multipliant la quantité servie des ordonnances d'AAS commencées durant la neuvième semaine suivant la date index par la teneur utilisée. Cette valeur a ensuite été divisée par la durée totale des ordonnances d'AAS commencées lors de la neuvième semaine.

Début de l'usage d'antithrombotiques durant la neuvième semaine de traitement IPP suivant la date index (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ayant un traitement IPP de plus de huit semaines qui n'avaient pas reçu d'antithrombotiques (sous-classe AHFS 20 :12) de la date index jusqu'à la fin de la huitième semaine et qui avaient commencé la prise de ce type de médicament à la neuvième semaine suivant la date index pour une durée d'au moins une semaine ont été considérés comme ayant commencé la prise d'antithrombotiques à la neuvième semaine suivant la date index. L'AAS à une dose quotidienne moyenne de 80 mg à 325 mg était aussi parmi les traitements antithrombotiques recherchés. La dose quotidienne moyenne d'AAS était obtenue en multipliant la quantité servie des ordonnances d'AAS commencées durant la neuvième semaine suivant la date index par la teneur utilisée. Cette valeur a ensuite été divisée par la durée totale des ordonnances d'AAS commencées lors de la neuvième semaine.

Durée totale d'utilisation d'IPP : La somme des durées de traitement des ordonnances d'IPP à partir de la date index a été calculée. Ce calcul a été fait indistinctement de la dénomination commune d'IPP pour chacun des nouveaux utilisateurs d'IPP puisque globalement les différents IPP sont d'une efficacité clinique équivalente. Une ordonnance devait être espacée de tout au plus 1,25 fois la durée de traitement de l'ordonnance précédente pour être incluse dans la somme des durées de traitement sinon le traitement était considéré comme terminé. La date de fin de la dernière ordonnance incluse dans le calcul correspondait à sa date de service à laquelle était ajoutée sa durée de traitement. La recherche d'ordonnance à tout au plus 1,25 fois la durée de traitement de l'ordonnance précédente d'IPP a permis un certain jeu relativement à

l'observance au traitement. Lors de la vérification des ordonnances retenues, une analyse de sensibilité a été effectuée pour vérifier l'effet d'un multiplicateur de 1,5 ou de 2 fois la durée de traitement de l'ordonnance précédente sur la somme des durées de traitement. Différents groupes de somme de durées de traitement ont été créés : moins de 4 semaines, de 4 semaines à moins de 8 semaines, de 8 semaines à moins de 12 semaines, de 12 semaines à moins de 26 semaines, de 26 semaines à 52 semaines et de plus de 52 semaines.

Nombre de visites médicales : Chez les nouveaux utilisateurs d'IPP, le nombre total de visites médicales survenues durant les 4 premières semaines, les 8 premières semaines, les 12 premières semaines, les 26 premières semaines et les 52 premières semaines suivant la date index a été calculé. Les visites médicales correspondaient à toutes les visites effectuées en clinique médicale et dans les cliniques externes des centres hospitaliers. Toutes les autres visites étaient exclues, même celles effectuées à l'urgence ou dans d'autres unités de soins des centres hospitaliers.

Discipline du médecin prescripteur de l'ordonnance initiale d'IPP : Chez les nouveaux utilisateurs d'IPP, les médecins prescripteurs à l'origine du traitement IPP étaient classés selon qu'ils étaient des médecins de famille, des gastro-entérologues, des oto-rhino-laryngologistes, des cardiologues, des spécialistes en chirurgie générale, des spécialistes en médecine interne ou d'autres types de spécialistes.

Critères d'usage optimal du traitement IPP

Pour les nouveaux utilisateurs d'IPP, l'usage une fois par jour de l'IPP initial, la durée de la première ordonnance incluant ses renouvellements et la réévaluation après quatre semaines de traitement avec un IPP ont été évalués. Cette évaluation a été réalisée à l'aide des critères suivants qui ont été établis à partir des messages-clés du Conseil du médicament publiés en juin 2010. À l'exception des nouveaux utilisateurs ayant eu au moins un épisode de traitement contre *H. pylori* à la date index, tous les nouveaux utilisateurs étaient considérés pour le critère d'usage une fois par jour d'un IPP tandis que seuls ceux ayant une dyspepsie non explorée sans usage d'un médicament indiquant la gastroprotection par un IPP à la date index l'ont été pour les deux autres critères. Les nouveaux utilisateurs sans antécédent d'endoscopie étaient considérés comme ayant une dyspepsie non explorée indépendamment de la présence ou non d'un ou plusieurs des sept diagnostics entraînant fréquemment la prescription d'IPP.

- 1) **Usage une fois par jour de l'IPP initial (oui/non)** : Le rythme de prise d'IPP chez les nouveaux utilisateurs d'IPP a été obtenu en divisant la quantité prescrite par la durée de traitement de l'ordonnance active à la date index. Les traitements IPP des nouveaux utilisateurs qui avaient un rythme de prise d'une fois par jour ont été considérés comme conformes (message-clé no 1).
- 2) **Première ordonnance de quatre semaines (oui/non)** : La première ordonnance d'IPP des nouveaux utilisateurs était jugée conforme si sa durée de traitement, incluant ses renouvellements, totalisait de 28 à 30 jours (message-clé no 2). Les ordonnances d'IPP à la date index ne devaient pas avoir de renouvellement manquant. De plus, ces ordonnances devaient être des nouvelles ordonnances et non des renouvellements.
- 3) **Réévaluation après quatre semaines de traitement avec un IPP (oui/non)** : La présence d'au moins une visite médicale après quatre semaines mais pas plus de six semaines suivant la date index rendait la réévaluation du traitement IPP conforme chez les nouveaux utilisateurs (message-clé no 2). L'analyse se limitait aux nouveaux utilisateurs qui avaient une première ordonnance totalisant de 28 à 30 jours

(2e critère). Les visites de suivi correspondaient aux visites médicales effectuées en clinique médicale et dans les cliniques externes des centres hospitaliers. Toutes les autres visites ont été exclues, même celles effectuées à l'urgence ou dans d'autres unités de soins des centres hospitaliers. Bien que le message-clé du Conseil mentionne qu'une réévaluation du traitement IPP soit nécessaire après quatre semaines, nous avons mesuré cette variable durant la cinquième et la sixième semaine inclusivement pour tenir compte des délais pour avoir accès à un médecin.

4.5 Analyse

Des analyses descriptives ont été réalisées pour chacune des années séparément. Une analyse descriptive des utilisateurs d'IPP a été effectuée. Des prévalences annuelles d'utilisation d'IPP ont été calculées et présentées en fonction de l'âge, du sexe, de la catégorie d'assuré et de la RSS de résidence. Le coût annuel des IPP des utilisateurs prévalents a été décomposé par dénomination commune d'IPP et au total. De même, l'économie qu'il aurait été possible d'obtenir par la prescription des versions les moins coûteuses a été estimée par dénomination commune et au total.

Pour chacune des années étudiées, les nouveaux utilisateurs ont été présentés selon leurs différentes caractéristiques (sexe, âge, catégorie de couverture, RSS), leurs antécédents de diagnostics et d'usage de médicaments liés à l'usage d'IPP, les examens d'endoscopie, l'utilisation de traitement d'éradication d'*H. pylori*, la durée de traitement, le nombre de visites médicales, l'usage de certains médicaments pendant l'usage d'IPP et la discipline du médecin prescripteur du traitement IPP initial. La durée totale du traitement IPP des nouveaux utilisateurs a été décrite indistinctement de la dénomination commune d'IPP.

Le nombre et la proportion des nouveaux traitements respectant les critères d'usage optimal établis à partir des deux premiers messages-clés du Conseil ont été calculés. Concrètement, l'usage une fois par jour de l'IPP initial a été évalué pour tous les nouveaux utilisateurs sauf ceux ayant commencé un traitement d'éradication d'*H. pylori*. L'évaluation de la durée de la première ordonnance d'IPP et de la présence d'une réévaluation après quatre semaines de traitement avec un IPP a suivi dans une deuxième et une troisième étape. Ces deux derniers critères d'usage optimal ont été appliqués uniquement aux nouveaux utilisateurs ayant une dyspepsie non explorée qui n'avaient pas commencé un traitement d'éradication de *H. pylori* ou qui ne faisaient pas usage de médicaments laissant supposer une gastroprotection par un IPP, c'est-à-dire un AINS, un antithrombotique ou un corticostéroïde.

Des moyennes, médianes et écarts types ont été mesurés pour les variables continues tandis que des fréquences relatives ont été mesurées pour les variables discrètes.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

5 RÉSULTATS

Tableau 1 Répartition de la population à l'étude selon les caractéristiques sociodémographiques et l'année

Caractéristiques	Année à l'étude			
	2007		2010	
	N	%	N	%
Âge (ans)				
18-24	162 965	6,8	167 157	6,4
25-34	279 237	11,6	313 305	12,1
35-44	311 104	13,0	309 720	11,9
45-54	339 996	14,2	373 390	14,4
55-64	389 641	16,2	425 649	16,4
65-74	510 315	21,3	563 720	21,7
75-84	323 428	13,5	342 273	13,2
≥ 85	84 721	3,5	101 367	3,9
Sexe				
Femme	1 315 155	54,8	1 412 975	54,4
Homme	1 086 252	45,2	1 183 606	45,6
Catégorie d'assuré				
Adhérent	1 141 192	47,5	1 252 162	48,2
PAFDR*	344 874	14,4	340 497	13,1
Personne âgée	915 341	38,1	1 003 922	38,7
Région				
Inconnue	828	0,0	841	0,0
Bas-Saint-Laurent	76 462	3,2	79 934	3,1
Saguenay-Lac-Saint-Jean	89 404	3,7	94 711	3,6
Québec (Capitale-Nationale)	201 450	8,4	216 254	8,3
Mauricie et Centre-du-Québec	175 279	7,3	187 293	7,2
Estrie	98 514	4,1	107 906	4,2
Montréal	662 536	27,6	701 093	27,0
Outaouais	84 380	3,5	90 706	3,5
Abitibi-Témiscamingue	46 469	1,9	48 181	1,9
Côte-Nord	25 286	1,1	26 349	1,0
Nord du Québec, Nunavik et Terres-Cries-de-la-Baie-James	5 200	0,2	5 646	0,2
Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine	44 882	1,9	45 022	1,7
Chaudière-Appalaches	119 692	5,0	129 105	5,0
Laval	109 786	4,6	123 123	4,7
Lanaudière	126 874	5,3	143 595	5,5
Laurentides	151 898	6,3	170 199	6,6
Montérégie	382 467	15,9	426 623	16,4
Total	2 401 407	100,0	2 596 581	100,0

*PAFDR = Prestataire de l'aide financière de dernier recours

La population à l'étude a augmenté de 2 401 407 à 2 596 581 de 2007 à 2010 (tableau 1). Les personnes de 55 ans ou plus représentaient 55,2 % de la population de 2010. Cette même année, le pourcentage de personnes assurées de sexe féminin était de 54,4 % et celui de la

catégorie d'assuré adhérent de 48,2 %. Les régions sociosanitaires de Montréal, de la Montérégie et de la Capitale-Nationale étaient les trois régions les plus peuplées avec, dans le même ordre, 27,0 %, 16,4 % et 8,3 % des personnes assurées en 2010. Des constatations semblables ont été faites pour les années 2008 et 2009, d'où la décision d'omettre ces résultats dans le tableau 1. Pour la même raison, les données détaillées des années 2008 et 2009 ont été omises dans le tableau 2 et dans les tableaux 5 à 14.

Tableau 2 Nombre d'utilisateurs et prévalence de l'usage des IPP selon les caractéristiques sociodémographiques et l'année

Caractéristiques	Année à l'étude			
	2007		2010	
	N	%	N	%
Âge (ans)				
18-34	19 141	11,7	23 967	14,3
35-44	28 887	10,3	30 433	9,7
45-54	50 537	16,2	60 099	19,4
55-64	83 464	24,5	100 241	26,8
65-74	137 518	35,3	169 582	39,8
75-84	109 228	21,4	130 404	23,1
≥ 85	32 410	10,0	43 802	12,8
Sexe				
Femme	285 266	21,7	339 798	24,0
Homme	175 919	16,2	218 730	18,5
Catégorie d'assuré				
Adhérent	115 704	10,1	138 671	11,1
PAFDR*	67 413	19,5	77 565	22,8
Personne âgée	278 068	30,4	342 292	34,1
Région				
Inconnue	184	22,2	211	25,1
Bas-Saint-Laurent	17 575	23,0	21 458	26,8
Saguenay-Lac-Saint-Jean	22 844	25,6	27 514	29,1
Québec (Capitale-Nationale)	42 517	21,1	51 658	23,9
Mauricie-Centre-du-Québec	33 911	19,3	43 528	23,2
Estrie	20 616	20,9	24 960	23,1
Montréal	107 805	16,3	123 153	17,6
Outaouais	16 096	19,1	18 956	20,9
Abitibi-Temiscamingue	10 989	23,6	12 755	26,5
Côte-Nord	6 142	24,3	7 264	27,6
Nord du Québec, Nunavik, Terres-Cries-de-la-Baie-James	965	18,6	1 248	22,1
Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine	11 862	26,4	13 775	30,6
Chaudière-Appalaches	25 193	21,0	30 966	24,0
Laval	20 323	18,5	25 282	20,5
Lanaudière	24 489	19,3	31 366	21,8
Laurentides	28 771	18,9	35 801	21,0
Montérégie	70 903	18,5	88 633	20,8
Total	461 185	19,2	558 528	21,5

*PAFDR = Prestataire de l'aide financière de dernier recours

Le nombre d'utilisateurs a augmenté de 461 185 à 558 528 de 2007 à 2010, ce qui représente une croissance de 21,1 % (tableau 2). Le nombre de personnes assurées n'a quant à lui augmenté que de 8,1 % durant la même période (tableau 1). En 2010, la prévalence de l'usage d'IPP était de 26,8 % chez les personnes assurées de 55 à 64 ans, de 39,8 % chez celles de 65 à 74 ans, de 23,1 % chez celles de 75 à 84 ans et de 12,8 % chez celles de 85 ans ou plus. La prévalence de l'usage des IPP chez les personnes âgées représentait plus du triple de celle des adhérents et une fois et demie celle des PAFDR. Toujours en 2010, la prévalence de l'usage des IPP selon la région sociosanitaire était à ses valeurs les plus élevées chez les personnes assurées de la Gaspésie et des Îles-de-la-Madeleine (30,6 %), du Saguenay-Lac-Saint-Jean (29,1 %) et de la Côte-Nord (27,6 %). La plus faible prévalence d'utilisateurs d'IPP était observée dans la région de Montréal (17,6 %).

En ce qui a trait à la répartition, les utilisateurs de 55 ans ou plus représentaient 79,5 % de tous les utilisateurs en 2010 (non indiqué dans le tableau 2). Indépendamment de l'année, les utilisateurs étaient surtout des femmes (environ 61 %) et appartenaient presque deux fois sur trois à la catégorie d'assuré des personnes âgées (non indiqué dans le tableau 2). Globalement, les prévalences calculées ont généralement augmenté alors que les répartitions sont demeurées stables de 2007 à 2010.

Tableau 3 Nombre de jours-ordonnances d'utilisation d'IPP, leur coût et l'économie qu'il aurait été possible de réaliser en utilisant uniquement la dénomination commune la moins coûteuse, soit le rabéprazole, à la posologie habituelle

Année	Nombre de jours-ordonnances	Coût (\$) moyen par jour-ordonnance pour les IPP*	Coût (\$) du rabéprazole 20 mg / jour [†]	Coût observé (\$)	Coût (\$) en utilisant uniquement le rabéprazole 20 mg / jour [‡]	Différence entre le coût (\$) observé et le coût rabéprazole 20 mg / jour
2007	103 231 261	2,05	1,46	211 600 640	150 903 457	60 697 183
2008	115 809 442	1,94	0,69	224 599 701	79 966 420	144 633 282
2009	125 378 627	1,74	0,69	218 328 483	86 962 616	131 365 868
2010	133 520 278	1,63	0,69	217 162 718	92 489 497	124 673 221

* Excluant le Hp-Pac

[†] Le rabéprazole est la dénomination commune la moins coûteuse des IPP. Le générique du rabéprazole n'était pas offert en 2007. Le coût inclut la marge du grossiste, mais exclut les honoraires du pharmacien.

[‡] Si tous les jours-ordonnances d'utilisation d'IPP n'impliquaient que la version du rabéprazole 20 mg une fois par jour la moins chère. Ce coût était de 0,69 \$ par jour-ordonnance pour le générique du rabéprazole et de 1,46 \$ pour l'original.

Le nombre de jours-ordonnances des IPP a augmenté de 29,3 % de 2007 à 2010, pour atteindre près de 134 M en 2010 (tableau 3). Pour sa part, le coût observé des IPP sans les honoraires du pharmacien n'a pas augmenté de façon continue. En effet, ce coût a d'abord augmenté de 212 M\$ à 225 M\$ de 2007 à 2008. Il a ensuite diminué à 218 M\$ en 2009, puis à 217 M\$ en 2010. Le coût des IPP aurait été nettement inférieur si l'on avait substitué le coût moyen par jour-ordonnance de toutes les ordonnances d'IPP par le coût moyen par jour-ordonnance de l'IPP le moins coûteux, soit la version générique du rabéprazole à la dose quotidienne équivalente. En fait, la différence entre le coût observé et le coût de toutes les ordonnances converties en rabéprazole 20 mg une fois par jour aurait varié de 61 M\$ à 145 M\$ selon l'année, et ce, sans perte d'efficacité chez la plupart des utilisateurs¹. Cette différence était minimale en 2007 à cause de l'absence de générique du rabéprazole. L'arrivée des génériques du rabéprazole en 2008 aurait permis de faire des économies de 145 M\$ si elles avaient été les seules versions d'IPP remboursées. Cette économie aurait diminué par la suite à 131 M\$ en 2009 puis à 125 M\$ en 2010.

¹ Il est reconnu que globalement les IPP sont d'une efficacité équivalente [CdM, 2010a; Commission de la transparence, 2009].

Tableau 4 Nombre de jours-ordonnances d'utilisation d'IPP, leur coût et l'économie qu'il aurait été possible de réaliser par dénomination commune d'IPP en utilisant la version la moins coûteuse à la posologie habituelle

Année	Dénomination commune	Nombre de jours-ordonnances	Coût moyen (\$) par jour-ordonnance pour les IPP*	Coût quotidien (\$) de la version la moins coûteuse †	Coût observé (\$)	Coût (\$) en utilisant que la version la moins coûteuse	Différence entre le coût (\$) observé et le coût de la version la moins coûteuse
2007	Lansoprazole	12 207 415	2,27	s.o. ‡	27 656 982	s.o.	0
	Pantoprazole	44 723 152	2,14	s.o.	95 745 184	s.o.	0
	Esoméprazole	23 152 065	2,36	s.o.	54 525 006	s.o.	0
	Rabéprazole	5 282 415	1,39	s.o.	7 323 523	s.o.	0
	Oméprazole	17 832 670	1,48	1,34	26 349 945	23 904 694	2 445 251
	Total	103 197 717	2,05	s.o.	211 600 640	s.o.	2 445 251
2008	Lansoprazole	13 925 666	2,28	s.o.	31 729 634	s.o.	0
	Pantoprazole	51 818 103	1,88	1,04	97 666 520	54 087 736	43 578 784
	Esoméprazole	27 147 041	2,38	s.o.	64 546 905	s.o.	0
	Rabéprazole	5 681 228	1,31	0,69	7 428 445	3 922 888	3 505 558
	Oméprazole	17 202 319	1,35	1,20	23 228 196	20 658 265	2 569 932
	Total	115 774 357	1,94	s.o.	224 599 701	s.o.	49 654 274
2009	Lansoprazole	15 193 569	2,24	1,11	34 104 803	16 801 049	17 303 755
	Pantoprazole	57 698 193	1,43	1,05	82 592 468	60 398 468	22 194 000
	Esoméprazole	30 889 880	2,40	s.o.	74 203 303	s.o.	0
	Rabéprazole	5 534 723	1,08	0,69	5 979 663	3 838 884	2 140 779
	Oméprazole	16 024 459	1,34	1,20	21 448 246	19 267 810	2 180 437
	Total	125 340 824	1,74	s.o.	218 328 483	s.o.	43 818 970
2010	Lansoprazole	15 934 851	1,80	1,07	28 690 902	17 074 193	11 616 709
	Pantoprazole	63 967 789	1,29	1,04	82 245 630	66 839 943	15 405 688
	Esoméprazole	33 555 059	2,43	s.o.	81 479 934	s.o.	0
	Rabéprazole	5 327 740	0,98	0,69	5 208 828	3 690 525	1 518 303
	Oméprazole	14 695 194	1,33	1,17	19 537 423	17 140 474	2 396 949
	Total	133 480 633	1,63	s.o.	217 162 718	s.o.	30 937 648

* Excluant le Hp-Pac

† Coût quotidien de la version la moins coûteuse à la posologie quotidienne habituelle. Ce coût inclut la marge du grossiste, mais exclut les honoraires du pharmacien. Cette posologie est celle spécifiée dans le tableau accompagnant les messages-clés sur la prescription d'IPP publiés en juin 2010.

‡ s.o. = Sans objet

Le nombre de jours-ordonnances de lansoprazole, de pantoprazole et d'esomeprazole a augmenté de 2007 à 2010 (tableau 4). Celui du rabéprazole est demeuré stable, alors qu'il a diminué pour l'oméprazole durant la période étudiée. Le pantoprazole était l'IPP le plus prescrit et celui ayant le coût observé le plus élevé pour chacune des années à l'étude. L'esomeprazole était le seul IPP ayant connu une augmentation continue du coût annuel observé au point de presque surpasser celui du pantoprazole en 2010. De 2007 à 2010, le coût annuel observé du lansoprazole a augmenté puis est revenu près de sa valeur initiale alors que celui du rabéprazole et de l'oméprazole a diminué. La différence entre le coût observé par dénomination commune et ce coût recalculé en ne considérant que la version la moins coûteuse à la posologie habituelle aurait donné une économie totale de seulement 2,4 M\$ en 2007. L'économie totale aurait été plus substantielle en 2008 avec 50 M\$, mais elle aurait diminué à 44 M\$ l'année suivante puis à 31 M\$ deux ans plus tard. Seul l'oméprazole était offert en version générique avant 2007. Les versions génériques du pantoprazole et du rabéprazole sont apparues au début de juin 2008 et celle du lansoprazole au début d'octobre 2009.

Tableau 5 Répartition des nouveaux utilisateurs d'IPP selon les caractéristiques sociodémographiques, le type de médecin à l'origine du traitement IPP et l'année

Caractéristiques	Année à l'étude			
	2007		2010	
	N	%	N	%
Âge (ans)				
18-34	10 822	8,0	10 949	9,7
35-44	12 922	9,6	10 153	9,0
45-54	18 071	13,4	15 620	13,8
55-64	24 561	18,2	20 489	18,1
65-74	36 849	27,3	30 502	26,9
75-84	25 234	18,7	19 495	17,2
≥ 85	6 739	5,0	6 034	5,3
Sexe				
Femme	81 422	60,2	65 428	57,8
Homme	53 776	39,8	47 814	42,2
Catégorie d'assuré				
Adhérent	46 341	34,3	41 593	36,7
Personne âgée	68 555	50,7	55 837	49,3
PAFDR	20 302	15,0	15 812	14,0
Région				
Inconnue	51	0,0	40	0,0
Bas-Saint-Laurent	4 675	3,5	3 944	3,5
Saguenay-Lac-Saint-Jean	6 004	4,4	4 714	4,2
Québec (Capitale-Nationale)	11 765	8,7	9 586	8,5
Mauricie-Centre-du-Québec	9 876	7,3	8 911	7,9
Estrie	5 292	3,9	4 725	4,2
Montréal	35 173	26,0	27 964	24,7
Outaouais	4 418	3,3	3 550	3,1
Abitibi-Temiscamingue	2 929	2,2	2 219	2,0
Côte-Nord	1 613	1,2	1 308	1,2
Nord du Québec, Nunavik, Terres-Cries-de-la-Baie-James	307	0,2	291	0,3
Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine	3 075	2,3	2 511	2,2
Chaudière-Appalaches	7 305	5,4	6 102	5,4
Laval	6 379	4,7	5 405	4,8
Lanaudière	7 122	5,3	6 309	5,6
Laurentides	8 419	6,2	7 439	6,6
Montérégie	20 795	15,4	18 224	16,1
Médecin qui a initié le traitement				
Médecin de famille	105 801	78,3	86 327	76,2
Gastro-entérologue	4 553	3,4	3 484	3,1
Oto-rhino-laryngologiste	3 503	2,6	2 635	2,3
Cardiologue	2 228	1,6	2 470	2,2
Chirurgie générale	2 524	1,9	2 540	2,2
Médecine interne	2 513	1,9	2 021	1,8
Autres	14 067	10,4	13 758	12,1
Plus d'un médecin	9	0,0	7	0,0
Total	135 198	100,0	113 242	100,0

Le nombre de nouveaux utilisateurs était de 135 198 en 2007 et de 113 242 en 2010, ce qui représentait une diminution de 16,2 % (tableau 5). De 2007 à 2010, 500 110 nouveaux utilisateurs, dont l'âge moyen variait de 60,8 ans à 61,6 ans selon l'année à l'étude (non indiqué dans le tableau 5), ont été dénombrés. En 2010, la proportion des nouveaux utilisateurs de 65 à 74 ans était de 26,9 % et celle des femmes était de 57,8 %. Parmi les autres proportions de nouveaux utilisateurs les plus significatives par variable, la catégorie d'assuré des personnes âgées et celle des résidents de la grande région de Montréal incluaient respectivement 49,3 % et 24,7 % des nouveaux utilisateurs de 2010. Ces dernières proportions étaient semblables, quoique légèrement plus élevées en 2007.

Des omnipraticiens étaient à l'origine de la majorité des traitements IPP (76,2 %) en 2010 (tableau 5). Les gastro-entérologues (3,1 %), les oto-rhino-laryngologistes (2,3 %), les cardiologues (2,2 %), les médecins spécialisés en chirurgie générale (2,2 %) et ceux en médecine interne (1,8 %) étaient les catégories de spécialistes le plus souvent à l'origine du traitement IPP en 2010. Les principales différences observées entre 2007 et 2010 étaient une diminution de 2,1 % de la proportion de traitements dont un médecin de famille était à l'origine et une augmentation de 1,7 % des traitements dont un autre type de médecin était à l'origine.

Tableau 6 Répartition des nouveaux utilisateurs d'IPP selon leurs antécédents de diagnostics associés à l'usage d'IPP jusqu'à cinq ans précédant la date index* et l'année

Antécédents	Année à l'étude			
	2007		2010	
	N	%	N	%
Dans les cinq ans précédant la date index				
Maladie de l'œsophage				
Oui	17 229	12,7	10 408	9,2
Non	117 969	87,3	102 834	90,8
Ulcère d'estomac				
Oui	2 807	2,1	1 359	1,2
Non	132 391	97,9	111 883	98,8
Ulcère du duodénum				
Oui	1 313	1,0	589	0,5
Non	133 885	99,0	112 653	99,5
Ulcère digestif de siège non précisé				
Oui	1 215	0,9	584	0,5
Non	133 983	99,1	112 658	99,5
Ulcère gastro-jéjunal				
Oui	144	0,1	94	0,1
Non	135 054	99,9	113 148	99,9
Gastrite et duodénite				
Oui	18 055	13,4	11 050	9,8
Non	117 143	86,6	102 192	90,2
Hémorragie gastro-intestinale				
Oui	5 229	3,9	3 513	3,1
Non	129 969	96,1	109 729	96,9
Ulcères tous types				
Oui	5 052	3,7	2 457	2,2
Non	130 146	96,3	110 785	97,8
L'un ou plusieurs des précédents diagnostics				
Oui	38 444	28,4	24 211	21,4
Non	96 754	71,6	89 031	78,6
Total	135 198	100,0	113 242	100,0

* La date index correspond à la date de l'amorce du traitement IPP.

Parmi les nouveaux utilisateurs en 2007, 28,4 % avaient l'un ou l'autre des huit antécédents de diagnostics potentiellement associés à l'usage d'IPP apparaissant au tableau 6 dans les cinq ans précédant la date index. Cette proportion était de 21,4 % en 2010. La maladie de l'œsophage d'une part et la gastrite et duodénite d'autre part constituaient les deux diagnostics les plus fréquents. La maladie de l'œsophage a été trouvée chez 12,7 % et 9,2 % des nouveaux utilisateurs respectivement en 2007 et en 2010. Quant à la gastrite et duodénite, elle a été trouvée chez 13,4 % et 9,8 % des nouveaux utilisateurs respectivement en 2007 et en 2010. Chacun des autres diagnostics potentiellement associés à l'usage des IPP apparaissant au tableau 6 impliquait moins de 4 % des nouveaux utilisateurs.

Tableau 7 Répartition des nouveaux utilisateurs d'IPP selon leurs antécédents de diagnostics associés à l'usage d'IPP jusqu'à trois mois précédant la date index* et l'année

Antécédents	Année à l'étude			
	2007		2010	
	N	%	N	%
Dans les trois mois précédant la date index				
Maladie de l'œsophage				
Oui	7 854	5,8	5 544	4,9
Non	127 344	94,2	107 698	95,1
Ulcère d'estomac				
Oui	1 178	0,9	713	0,6
Non	134 020	99,1	112 529	99,4
Ulcère du duodénum				
Oui	564	0,4	327	0,3
Non	134 634	99,6	112 915	99,7
Ulcère digestif de siège non précisé				
Oui	477	0,4	294	0,3
Non	134 721	99,6	112 948	99,7
Ulcère gastro-jéjunal				
Oui	61	0,0	47	0,0
Non	135 137	100,0	113 195	100,0
Gastrite et duodénite				
Oui	7 756	5,7	5 869	5,2
Non	127 442	94,3	107 373	94,8
Hémorragie gastro-intestinale				
Oui	2 726	2,0	2 023	1,8
Non	132 472	98,0	111 219	98,2
Ulcères tous types				
Oui	2 133	1,6	1 295	1,1
Non	133 065	98,4	111 947	98,9
L'un ou plusieurs des précédents diagnostics				
Oui	19 160	14,2	14 030	12,4
Non	116 038	85,8	99 212	87,6
Total	135 198	100,0	113 242	100,0

* La date index correspond à la date de l'amorce du traitement IPP.

En 2007, 14,2 % des nouveaux utilisateurs avaient l'un ou l'autre des huit antécédents de diagnostics potentiellement associés à l'usage d'IPP apparaissant au tableau 7 dans les trois mois précédant la date index. En 2010, cette proportion était de 12,4 %. L'antécédent de maladie de l'œsophage et celui de gastrite et duodénite se trouvaient respectivement chez 5,8 % et 5,7 % des nouveaux utilisateurs en 2007. Ces deux antécédents de maladie étaient encore moins

présents chez les nouveaux utilisateurs de 2010 avec, dans le même ordre, des proportions de 4,9 % et 5,2 %. Les hémorragies gastro-intestinales et les ulcères de tous types ont été trouvés chez 2,0 % et 1,6 % et chez 1,8 % et 1,1 % des nouveaux utilisateurs respectivement en 2007 et en 2010.

Tableau 8 Répartition des nouveaux utilisateurs d'IPP selon leurs antécédents d'usage de médicaments sous forme orale dans les trois mois précédant la date index* et l'année

Usage dans les trois mois précédant la date index	Année à l'étude			
	2007		2010	
	N	%	N	%
AINS[†]				
Oui	18 739	13,9	14 637	12,9
Non	116 459	86,1	98 605	87,1
AINS non coxib				
Oui	12 525	9,3	9 788	8,6
Non	122 673	90,7	103 454	91,4
AINS coxib[‡]				
Oui	6 885	5,1	5 317	4,7
Non	128 313	94,9	107 925	95,3
Antithrombotiques				
Oui	41 439	30,7	34 456	30,4
Non	93 759	69,3	78 786	69,6
Corticostéroïdes				
Oui	5 710	4,2	4 617	4,1
Non	129 488	95,8	108 625	95,9
Antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine				
Oui	3 222	2,4	2 046	1,8
Non	131 976	97,6	111 196	98,2
Misoprostol				
Oui	72	0,1	41	0,0
Non	135 126	99,9	113 201	100,0
Sucralfate				
Oui	76	0,1	33	0,0
Non	135 122	99,9	113 209	100,0
Total	135 198	100,0	113 242	100,0

* La date index correspond à la date de l'amorce du traitement IPP.

[†] AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien

[‡] AINS coxib = célécoxib

En 2010, la proportion des nouveaux utilisateurs prenant un antithrombotique dans les trois premiers mois précédant la date index était de 30,4 % (tableau 8). Pour les AINS, cette proportion était de 12,9 %, loin devant celle des corticostéroïdes (4,1 %). Les AINS non coxib étaient utilisés par près du double du nombre d'utilisateurs d'AINS coxib. L'usage d'autres médicaments gastroprotecteurs avant le début du traitement IPP était rare puisque seulement 1,8 % des nouveaux utilisateurs en avaient fait l'essai. Ces autres médicaments gastroprotecteurs étaient les antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine, le misoprostol et le sucralfate. De 2007 à 2010, les résultats montrent une baisse des proportions de nouveaux utilisateurs qui avaient utilisé l'un ou l'autre des médicaments considérés dans le tableau 8.

Tableau 9 Répartition des nouveaux utilisateurs d'IPP selon l'usage de médicaments sous forme orale à la date index et l'année

Usage	Année à l'étude			
	2007		2010	
	N	%	N	%
Traitement contre <i>H. pylori</i>*				
Oui	2 245	1,7	1 912	1,7
Non	132 953	98,3	111 330	98,3
Usage de médicaments laissant supposer la gastroprotection par un IPP †				
Oui	45 128	33,4	42 497	37,5
Non	90 070	66,6	70 745	62,5
AINS‡				
Oui	26 685	19,7	25 767	22,8
Non	108 513	80,3	87 475	77,2
AINS non coxib				
Oui	20 207	14,9	19 355	17,1
Non	114 991	85,1	93 887	82,9
AINS coxib§				
Oui	6 478	4,8	6 412	5,7
Non	128 720	95,2	106 830	94,3
Antithrombotiques				
Oui	16 163	12,0	14 453	12,8
Non	119 035	88,0	98 789	87,2
Corticostéroïdes				
Oui	5 082	3,8	4 717	4,2
Non	130 116	96,2	108 525	95,8
Total	135 198	100,0	113 242	100,0

* Traitement commencé à la date index et d'une durée d'au moins une semaine par la suite

† En présence d'une ordonnance active d'AINS, d'antithrombotique ou de corticostéroïde à l'amorce du traitement IPP (appelée aussi date index)

‡ AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien

§ AINS coxib = célécoxib

Des corticostéroïdes, AINS et antithrombotiques, les AINS représentaient la catégorie de médicaments la plus souvent trouvée chez les nouveaux utilisateurs d'IPP à la date index en 2010 (tableau 9). La proportion de nouveaux utilisateurs prenant un AINS à la date index en 2010 (22,8 %) était en fait près de deux fois celle des antithrombotiques (12,8 %) et près de six fois celle des corticostéroïdes (4,2 %). Les AINS non coxib étaient trouvés trois fois plus souvent chez les nouveaux utilisateurs d'IPP que les AINS coxib. Quant aux nouveaux utilisateurs prenant de l'AAS à dose de 80 mg à 325 mg par jour à la date index (10,4 %), ils constituaient une bonne part la proportion des nouveaux utilisateurs ayant une ordonnance d'antithrombotiques (non indiqué dans le tableau 9).

L'usage de médicaments laissant supposer la gastroprotection par un IPP, défini comme étant la présence d'une ordonnance active d'AINS, d'un antithrombotique ou d'un corticostéroïde à la date index, a été trouvé chez 37,5 % des nouveaux utilisateurs en 2010 (tableau 9). La proportion des nouveaux utilisateurs d'IPP liée aux médicaments permettant de croire à la gastroprotection baissait à 34,2 % en 2010 lorsque seules les ordonnances actives d'AINS ou d'antithrombotiques étaient considérées à la date index (non indiqué dans le tableau 9). L'usage de l'une ou l'autre des trois catégories de médicaments laissant supposer la gastroprotection par un IPP à un

moment ou un autre durant la première semaine d'usage d'un IPP impliquait plus de la moitié des nouveaux utilisateurs (55,0 %) (non indiqué dans le tableau 9).

De 2007 à 2010, les proportions de nouveaux utilisateurs selon l'usage de certains médicaments en concomitance aux IPP à la date index ont toutes augmentées sauf pour celle de l'usage d'un traitement d'éradication d'*H. pylori*, qui est demeurée la même (1,7 %). Cette hausse de l'usage des médicaments de 2007 à 2010 apparaissant au tableau 9 est contraire à ce qui a été observé pour les antécédents d'usage des mêmes médicaments dans les trois mois précédant la date index (tableau 8).

Parmi les nouveaux utilisateurs sans antécédent d'usage d'AINS dans les trois mois précédant la date index, 20,7 % commençaient un traitement AINS à la date index en 2010 (non indiqué dans le tableau 9). La proportion de nouveaux utilisateurs sans antécédent d'usage d'AINS non coxib, d'AINS coxib, d'antithrombotique ou de corticoïde dans les trois mois précédant la date index et qui faisaient usage de ces médicaments à la date index en 2010 était respectivement de 15,8 %, 5,1 %, 5,1 % et de 3,3 % (non indiqué dans le tableau 9). La gastroprotection commencée à partir de la date index concernait 30,5 % des nouveaux utilisateurs sans antécédent d'usage d'AINS, d'antithrombotique ou de corticostéroïde dans les trois mois précédent (non indiqué dans le tableau 9). Toutes ces proportions par médicament étaient croissantes de 2007 à 2010, soit de quelques décimales pour les corticostéroïdes et les antithrombotiques et de 3,4 % pour les AINS.

Tableau 10 Répartition des nouveaux utilisateurs d'IPP selon l'usage de médicaments sous forme orale durant la neuvième semaine de traitement IPP suivant la date index et l'année

Usage	Année à l'étude			
	2007		2010	
	N	%	N	%
Usage de médicaments laissant supposer la gastroprotection par un IPP*				
Oui	18 477	55,2	13 793	56,0
Non	14 996	44,8	10 842	44,0
AINS[†]				
Oui	3 723	11,1	2 525	10,2
Non	29 750	88,9	22 110	89,8
AINS non coxib				
Oui	2 112	6,3	1 435	5,8
Non	31 361	93,7	23 200	94,2
AINS coxib[‡]				
Oui	1 611	4,8	1 090	4,4
Non	31 862	95,2	23 545	95,6
Antithrombotiques				
Oui	15 329	45,8	11 577	47,0
Non	18 144	54,2	13 058	53,0
Corticostéroïdes				
Oui	1 515	4,5	1 124	4,6
Non	31 958	95,5	23 511	95,4
Total	33 473	100,0	24 635	100,0

* En présence d'une ordonnance d'AINS, d'antithrombotique ou de corticostéroïde durant la neuvième semaine suivant l'amorce du traitement IPP (appelée aussi date index). Ces ordonnances pouvaient commencer avant ou durant la neuvième semaine et leur durée devait être de sept jours ou plus.

[†] AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien

[‡] AINS coxib = célécoxib

Lors de la neuvième semaine de traitement IPP, 56,0 % des nouveaux utilisateurs toujours assurés et suivis faisaient usage de médicaments permettant de croire à la gastroprotection par un IPP en 2010 (tableau 10). Les antithrombotiques (47,0 %) étaient les médicaments les plus souvent liés à la gastroprotection suivis des AINS (10,2 %) et des corticostéroïdes (4,6 %). Contrairement à ce qui a été observé à la date index, la proportion de nouveaux utilisateurs prenant de l'AAS à une dose de 80 mg à 325 mg par jour à la neuvième semaine (39,5 %) dépassait amplement celle des utilisateurs prenant un AINS durant la neuvième semaine (non indiqué dans le tableau 9). Ces proportions, incluant celles associées aux nouveaux utilisateurs prenant de l'AAS à une dose de 80 mg à 325 mg, étaient semblables de 2007 à 2010.

Les corticostéroïdes, les AINS et les antithrombotiques dont la prise commençait seulement à la neuvième semaine étaient rares (non indiqué dans le tableau 10). En effet, 0,9 % des nouveaux utilisateurs toujours assurés et suivis avaient commencé un antithrombotique à la neuvième semaine en 2010. Encore moins l'avaient fait à la neuvième semaine pour les AINS (0,7 %) ou les corticostéroïdes (0,2 %). Les médicaments laissant supposer la gastroprotection par un IPP dont la prise commençait lors de la neuvième semaine et absents durant les huit précédentes impliquaient 1,8 % des nouveaux utilisateurs toujours assurés et suivis en 2010. Ces dernières proportions étaient semblables en 2007.

Tableau 11 Répartition des nouveaux utilisateurs d'IPP de 2007 à 2010 selon la durée totale d'utilisation de l'IPP sur plus d'une année et leur situation

Durée d'usage de l'IPP à partir de l'amorce du traitement*	Situation à l'amorce du traitement IPP											
	Personnes ayant un traitement contre <i>H. pylori</i> à la date index [†]		Usage de médicaments laissant supposer la gastroprotection par un IPP [‡]		Ulcère peptique [§]		Maladie de l'oesophage		Autres situations avec ou sans diagnostic		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
moins de 4 semaines	6201	76,5	79260	29,7	1106	16,5	2361	9,0	109345	23,7	112 349	22,8
de 4 à moins de 8 semaines	1189	14,7	102067	38,2	2758	41,2	13834	52,5	214706	46,4	230 230	46,8
de 8 à moins de 12 semaines	259	3,2	22447	8,4	867	13,0	3437	13,1	42055	9,1	45 920	9,3
de 12 à moins de 26 semaines	252	3,1	27697	10,4	976	14,6	3631	13,8	46460	10,0	50 481	10,3
de 26 à 52 semaines	104	1,3	16704	6,3	437	6,5	1598	6,1	24366	5,3	26 112	5,3
plus de 52 semaines	98	1,2	18871	7,1	546	8,2	1465	5,6	25400	5,5	27 028	5,5
											492 120	100,0

* Chez les nouveaux utilisateurs d'IPP assurés en continu durant plus d'une année suivant la date d'amorce du traitement IPP (appelée aussi date index)

† Pour au moins une semaine

‡ En présence d'une ordonnance active d'AINS, d'antithrombotique ou de corticostéroïde à l'amorce du traitement IPP

§ L'ulcère peptique inclut l'ulcère d'estomac, du duodénum, digestif de siège non précisé et gastro-jéjunal.

La durée totale des traitements IPP était de moins de quatre semaines chez 22,8 % des nouveaux utilisateurs indistinctement de leur situation (tableau 11). De quatre semaines à moins de huit semaines, cette proportion était de 46,8 %. La plupart des nouveaux utilisateurs d'IPP (69,6 %) avaient ainsi un traitement de moins de huit semaines. La somme des durées de traitement des ordonnances d'IPP servies au cours d'une année totalisait plus de 52 semaines chez 5,5 % de tous les nouveaux utilisateurs.

La répartition des nouveaux utilisateurs selon leur situation montrait des différences par rapport aux valeurs totales. Ainsi, la proportion observée pour la durée de traitement IPP de moins de quatre semaines était plus grande pour les personnes ayant un traitement contre *H. pylori* à la date index (76,5 %) ou prenant un médicament laissant supposer une gastroprotection au moyen d'un IPP (29,7 %). La proportion de traitements d'une durée de moins de quatre semaines pour les personnes ayant un ulcère peptique (16,5 %) et pour celles ayant une maladie de l'œsophage (9,0 %) était par contre inférieure à la proportion observée chez tous les nouveaux utilisateurs (22,8 %). Les personnes atteintes d'un ulcère peptique et celles atteintes d'une maladie de l'œsophage avaient des traitements IPP de moins de huit semaines respectivement dans une proportion de 57,7 % et de 61,5 %. Les traitements de plus de 52 semaines étaient plus fréquents chez les personnes atteintes d'ulcère peptique (8,2 %) ou faisant usage de médicaments permettant de croire à une gastroprotection au moyen d'un IPP (7,1 %) par rapport à l'ensemble des nouveaux utilisateurs d'IPP (5,5 %).

Tableau 12 Nombre moyen et médian de visites médicales des nouveaux utilisateurs d'IPP de 2007 à 2010 selon leur situation et l'intervalle de temps depuis l'amorce du traitement IPP

Situation des nouveaux utilisateurs d'IPP	Nombre de visites médicales par intervalle de temps depuis l'amorce du traitement IPP*									
	4 premières semaines		8 premières semaines		12 premières semaines		26 premières semaines		52 premières semaines	
	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane	Moyenne	Médiane
Traitement contre <i>H. pylori</i> à la date index [†]	0,4	0	0,8	0	1,2	1	2,3	1	4,1	2
Usage de médicaments laissant supposer la gastroprotection par un IPP [‡]	0,6	0	1,2	1	1,7	1	3,3	2	5,7	3
Antécédent d'ulcère peptique [§]	0,7	0	1,3	1	1,9	1	3,4	2	5,7	3
Antécédent de maladie de l'œsophage	0,4	0	0,8	0	1,2	1	2,4	1	4,4	3
Autres situations avec ou sans diagnostic	0,6	0	1,1	0	1,5	1	2,9	2	5,1	3
Total	0,6	0	1,1	0	1,5	1	2,9	2	5,1	3

* Chez les nouveaux utilisateurs d'IPP assurés en continu durant l'année suivant la date d'amorce du traitement IPP (appelée aussi date index)

† Pour au moins une semaine par la suite

‡ En présence d'une ordonnance active d'AINS, d'antithrombotique ou de corticostéroïde à l'amorce du traitement IPP

§ Dans les trois mois précédant la date index incluant celle-ci (idem pour antécédent de maladie de l'œsophage). L'ulcère peptique incluait l'ulcère d'estomac, du duodénum, digestif de siège non précisé et gastro-jéjunal.

|| Nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic de gastrite et duodénite ou d'hémorragie gastro-intestinale dans les trois mois précédant la date index incluant celle-ci, de même que les nouveaux utilisateurs sans antécédent d'ulcère peptique ou de reflux gastro-œsophagien durant la même période.

Le nombre moyen de visites médicales durant les 4 premières semaines était de 0,6 pour l'ensemble des nouveaux utilisateurs (tableau 12). Ce nombre augmentait à 1,1 durant les 8 premières semaines puis à 5,1 après 52 semaines. Parmi tous les nouveaux utilisateurs, 20 % n'avaient aucune visite en clinique médicale ou en clinique externe des centres hospitaliers dans l'année suivant l'amorce du traitement IPP (non indiqué dans le tableau 12).

Par rapport aux statistiques totales, le nombre de visites médicales moyen était plus faible à chacun des intervalles de temps pour les personnes ayant un traitement contre *H. pylori* à la date index ou une maladie de l'œsophage. Le nombre moyen de visites médicales était par contre plus élevé à chacun des intervalles de temps pour les personnes ayant un ulcère peptique. Le nombre médian de visites médicales par nouvel utilisateur était inférieur au nombre moyen de visites médicales à chacun des intervalles de temps considérés.

Tableau 13 Répartition des nouveaux utilisateurs d'IPP selon leur situation, la présence d'au moins une endoscopie dans l'année suivant la date index et l'année

Présence d'au moins une endoscopie (oui/non) selon la situation des nouveaux utilisateurs*	Année à l'étude			
	2007		2010	
	N	%	N	%
Traitement contre <i>H. pylori</i> à la date index[†]				
Oui	330	15,2	234	10,7
Non	1 847	84,8	1 677	87,8
Usage de médicaments laissant supposer la gastroprotection par un IPP[‡]				
Oui	4 733	6,9	3 410	5,5
Non	64 216	93,1	58 801	94,5
Antécédent d'ulcère peptique[§]				
Oui	541	26,4	361	27,9
Non	1 505	73,6	934	72,1
Antécédent de maladie de l'œsophage				
Oui	912	12,0	610	11,0
Non	6 703	88,0	4 933	89,0
Autres situations avec ou sans diagnostic				
Oui	9 773	8,0	6 934	6,5
Non	112 517	92,0	100 008	93,5
Total				
Oui	10 911	8,3	7 724	6,8
Non	120 022	91,7	105 502	93,2

* Chez les nouveaux utilisateurs d'IPP assurés en continu durant l'année suivant la date d'amorce du traitement IPP (appelée aussi date index)

† Pour au moins une semaine par la suite

‡ En présence d'une ordonnance active d'AINS, d'antithrombotique ou de corticostéroïde à l'amorce du traitement IPP

§ Dans les trois mois précédant la date index incluant celle-ci (idem pour antécédent de maladie de l'œsophage). L'ulcère peptique incluait l'ulcère d'estomac, du duodénum, digestif de siège non précisé et gastro-jéjunal.

|| Nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic de gastrite et duodénite ou d'hémorragie gastro-intestinale dans les trois mois précédant la date index incluant celle-ci, de même que les nouveaux utilisateurs sans antécédent d'ulcère peptique ou de reflux gastro-œsophagien durant la même période.

La proportion de tous les nouveaux utilisateurs ayant au moins une endoscopie durant l'année suivant la date index était de 8,3 % en 2007 et de 6,8 % en 2010 (tableau 13). Cette proportion était de 8,0 % en 2008 et de 8,2 % en 2009 (non indiqué dans le tableau 13).

Les personnes ayant un traitement contre *H. pylori* (10,7 %), une maladie de l'œsophage (11,0 %) ou un ulcère peptique (27,9 %) en 2010 ont été plus souvent soumises à un examen endoscopique

dans l'année suivant la date index en comparaison à l'ensemble des nouveaux utilisateurs. Les nouveaux utilisateurs ayant un usage de médicaments laissant supposer la gastroprotection par un IPP avaient par contre moins souvent été examinés par endoscopie qu'en moyenne pour l'ensemble des nouveaux utilisateurs, et ce, tant en 2007 (6,9 %) qu'en 2010 (5,5 %). La répartition des nouveaux utilisateurs d'IPP ayant au moins une endoscopie dans l'année variait cependant en fonction de l'âge (non indiqué dans le tableau 13). En 2010 par exemple, 6,0 % des nouveaux utilisateurs de 18 à 64 ans avaient au moins une endoscopie dans l'année suivant la date index comparativement à 7,7 % chez ceux de 65 ans ou plus. Cette proportion inférieure chez les 18 à 64 ans a été observée dans toutes les situations du tableau 13. La différence la plus marquée a été constatée chez les nouveaux utilisateurs ayant un antécédent d'ulcère peptique, soit une proportion de 22,4 % chez les 18 à 64 ans et de 32,3 % chez les 65 ans ou plus.

Par ailleurs, au moins une endoscopie a été pratiquée dans les cinq années précédant la date index ou à la date index chez 13,5 % des nouveaux utilisateurs en 2007 (non indiqué dans le tableau 13). Un antécédent d'endoscopie dans les cinq années précédant la date index a été trouvé chez 11,0 % des nouveaux utilisateurs de 2010.

Tableau 14 Répartition des nouveaux utilisateurs d'IPP selon la conformité de leur traitement IPP à trois critères d'usage optimal et l'année

Conformité du traitement IPP à trois critères d'usage optimal	Année à l'étude				Total	
	2007		2010		2007 à 2010	
	N	%	N	%	N	%
1- Usage une fois par jour de l'IPP initial*						
Conforme	119 548	92,8	103 363	92,9	450 465	93,1
Non conforme	9 208	7,2	7 952	7,1	33 552	6,9
Total	128 756	100,0	111 315	100,0	484 017	100,0
2- Première ordonnance de quatre semaines[†]						
Conforme	13 135	20,3	9 671	18,4	44 452	19,1
Non conforme	51 711	79,7	42 819	81,6	188 546	80,9
Total	64 846	100,0	52 490	100,0	232 998	100,0
3- Réévaluation après quatre semaines de traitement avec un IPP[‡]						
Conforme	1 743	13,3	1 404	14,5	6 538	14,7
Non conforme	11 392	86,7	8 267	85,5	37 914	85,3
Total	13 135	100,0	9 671	100,0	44 452	100,0

* Inclut les nouveaux utilisateurs à l'exception de ceux ayant un traitement contre *H. pylori* à la date d'amorce du traitement IPP (appelée aussi date index) et pour au moins une semaine par la suite.

† Inclut les nouveaux utilisateurs d'IPP assurés en continu depuis l'amorce du traitement IPP sauf ceux ayant un traitement contre *H. pylori*, un nombre de renouvellements manquant ou un renouvellement au lieu d'une nouvelle ordonnance à la date index. Les nouveaux utilisateurs ayant un antécédent d'endoscopie ont aussi été exclus, de même que ceux ayant fait usage d'un médicament laissant supposer la gastroprotection par un IPP à l'amorce du traitement IPP. Les médicaments laissant supposer la gastroprotection par un IPP étaient un AINS, un antithrombotique ou un corticostéroïde.

‡ Inclut seulement les nouveaux utilisateurs dont le traitement IPP était jugé conforme au deuxième critère d'usage optimal, soit une première ordonnance d'IPP de quatre semaines (message-clé no 2). Les visites médicales correspondaient à toutes les visites effectuées en clinique médicale et dans les cliniques externes des centres hospitaliers.

Le degré de conformité au critère d'usage une fois par jour de l'IPP initial était en moyenne de 93,1 % pour les nouveaux utilisateurs des quatre années à l'étude (tableau 14). La conformité au premier critère d'usage optimal était stable d'une année à l'autre. Les traitements IPP à moins d'un comprimé par jour ou à plus d'un comprimé par jour étaient respectivement trouvés chez 0,4 % et 6,5 % des nouveaux utilisateurs des quatre années (non indiqué dans le tableau 14). L'usage de plus de deux comprimés par jour était rare (0,3 %).

Le degré de conformité au critère de durée de l'ordonnance initiale d'IPP de quatre semaines n'était que de 19,1 % pour les nouveaux utilisateurs des quatre années à l'étude. De plus, cette proportion diminuait de 20,3 % à 18,4 % de 2007 à 2010. Les ordonnances initiales d'IPP, incluant leurs renouvellements, avaient une durée de 7 jours, 10 jours, 14 jours et 15 jours chez respectivement 1,0 %, 1,1 %, 2,3 % et 1,5 % des nouveaux utilisateurs des quatre années (non indiqué dans le tableau 14). Les ordonnances initiales d'IPP dont la durée totale était un multiple de 30 étaient fréquentes. Pour les nouveaux utilisateurs de 2007 à 2010, 17,4 % avaient une ordonnance initiale d'IPP d'une durée totale de 30 jours, 10,0 % une durée totale de 60 jours, 9,5 % une durée de 90 jours, 9,5 % une durée de 120 jours, 8,5 % une durée de 210 jours et 12,8 % une durée de 390 jours.

La conformité au troisième critère d'usage optimal n'était rencontrée que chez 14,7 % des nouveaux utilisateurs des quatre années dont le traitement IPP répondait au deuxième critère d'usage optimal (N = 44 452). Cette proportion a fluctué de 13,3 % à 14,5 % durant la période à l'étude. La conformité augmentait légèrement lorsque l'intervalle de temps considéré couvrait plus que la cinquième et la sixième semaine comme défini dans le troisième critère d'usage optimal. Par exemple, l'intervalle de la cinquième à la septième semaine (19,6 %) et celui de la cinquième à la huitième semaine (23,4 %) permettaient d'obtenir une augmentation de la proportion de conformité par rapport à l'intervalle couvrant seulement la cinquième et la sixième semaine (14,7 %) suivant la date index (non indiqué dans le tableau 14). En élargissant encore davantage l'intervalle considéré, soit de la cinquième à la douzième semaine (34,2 %), c'est un peu plus du tiers des nouveaux utilisateurs des quatre années qui avaient eu au moins une visite médicale après la quatrième semaine de traitement IPP. De la cinquième à la cinquante-deuxième semaine inclusivement, cette proportion était de 63,0 %.

6 DISCUSSION

La présente étude a permis de confirmer que l'usage des IPP demeure très répandu et en augmentation au Québec. En 1998, 152 475 Québécois assurés par le RPAM étaient des utilisateurs d'IPP [CRUM, 2000]. Ce nombre a augmenté à 461 185 en 2007, puis à 558 528 en 2010. Ces utilisateurs étaient, au Québec comme ailleurs au Canada, surtout des personnes de 65 ans ou plus [Morgan *et al.*, 2008; CRUM, 2000].

L'augmentation de l'usage des IPP a été accompagnée par une diminution de l'usage d'autres médicaments anti-sécrétoires avant l'utilisation de l'IPP. En 1998, près de 20 % des 88 883 nouveaux utilisateurs d'IPP du RPAM du Québec avaient utilisé un autre médicament réduisant l'acidité dans les 90 jours ayant précédé la date de service de l'IPP [CRUM, 2000]. Cette proportion était de 1,8 % en 2010. La baisse de l'usage antérieur d'un autre médicament qu'un IPP pourrait s'expliquer par l'utilisation plus fréquente depuis 1998 de médicaments en vente libre, incluant les anti-H₂, et le recours plus rapide à un IPP.

Les médicaments réducteurs de l'acidité, dont les IPP composent principalement les dépenses, représentaient la troisième plus importante classe de médicaments prescrits au Canada [Morgan *et al.*, 2008]. Pour les personnes assurées au moins 360 jours par le RPAM en 2010, l'usage des IPP impliquait 134 M de jours-ordonnances et un coût en médicaments de 217 M\$. En 2010, le RPAM aurait pu bénéficier d'économies de 31 M\$ si l'usage des génériques avait été maximisé. L'usage systématique de l'IPP le moins cher aurait permis de réduire encore davantage les coûts défrayés, soit une réduction de 125 M\$ en 2010. Cette substitution généralisée en faveur de l'IPP le moins cher aurait été possible sans perte d'efficacité chez la plupart des utilisateurs puisque globalement les IPP sont d'une efficacité équivalente [CdM, 2010a; Commission de la transparence, 2009]. Par ailleurs, la problématique de l'amorce du traitement IPP et de sa substitution hospitalière serait importante. À ce titre, les stratégies de pénétration à un cent (0,01\$) qu'établissent certaines compagnies pharmaceutiques pour positionner leur molécule aux formulaires d'hôpitaux ne sont pas toujours avantageuses économiquement une fois que les médicaments sont remboursés par le RGAM [Bussièrès *et al.*, 2005].

Selon les données de la RAMQ, près de 88 % des 113 242 nouveaux utilisateurs d'IPP du RPAM au Québec en 2010 n'avaient pas d'antécédent de diagnostics associés à l'usage des IPP dans les trois mois précédant la date index. Au contraire, les antécédents d'usage d'autres médicaments que les IPP n'étaient pas rares chez les nouveaux utilisateurs d'IPP de 2007 à 2010 au Québec. Par exemple, la proportion des nouveaux utilisateurs d'IPP ayant un antécédent d'usage d'AINS dans les trois mois précédant la date index était, à elle seule, de 12,9 % en 2010. À la date index, 22,8 % des nouveaux utilisateurs recevaient un AINS. En 1998, seulement 10,9 % des nouvelles ordonnances d'IPP non associées à *H. pylori* étaient utilisées de façon concomitante avec un AINS [CRUM, 2000].

D'autres médicaments comme les BCC, les nitrates, la théophylline et les biphosphonates peuvent être associés à la dyspepsie selon le NICE [2004]. Ces médicaments ont été exclus des analyses de la présente étude malgré des proportions d'utilisation dans les trois mois précédant la date index respectivement de 16,8 %, 3,2 %, 0,3 % et 9,2 % chez les nouveaux utilisateurs d'IPP. Le choix de ne conserver que les AINS, les antithrombotiques et les corticostéroïdes dans nos analyses est appuyé par les résultats d'études ayant montré leur association avec des

saignements gastro-intestinaux et des infections à *H. pylori* [Barada *et al.*, 2008; Ng *et al.*, 2008a; Ng *et al.*, 2008b; Ng *et al.*, 2008c; Nikolsky *et al.*, 2007; Nikolsky *et al.*, 2004; Nikolsky et Mehran, 2003].

Seulement 1,7 % des nouveaux utilisateurs d'IPP avaient un traitement contre *H. pylori* à la date index en 2010 par rapport à 8,9 % en 1998 [CRUM, 2000]. La gastroprotection à laquelle la présence de certains médicaments porte à croire pourrait avoir été associée à davantage de traitements IPP puisque 37,5 % des nouveaux utilisateurs du RPAM au Québec en bénéficiaient à la date index en 2010. Cette proportion augmentait à 55 % lorsque la présence de médicaments permettant de croire à la gastroprotection par un IPP était recherchée à un moment ou un autre durant la première semaine d'usage d'IPP. La même proportion diminuait par contre à 30,5 % lorsque les nouveaux utilisateurs ayant un antécédent d'usage d'AINS, d'antithrombotique ou de corticostéroïde dans les trois mois précédant la date index étaient exclus. De ceci, il ne faudrait toutefois pas extrapoler que la prise d'un IPP est justifiée chez toutes les personnes prenant un AINS, un antithrombotique ou un corticostéroïde. La prescription d'un IPP en prophylaxie, par exemple chez les personnes âgées ou sous AINS, devrait habituellement être réservée aux personnes ayant un haut risque de complications gastro-intestinales hautes [Fennerty *et al.*, 2009; Van Boxel *et al.*, 2009; Coté *et al.*, 2008].

L'usage d'IPP lors de dyspepsie non investiguée pourrait expliquer une autre partie importante des traitements IPP amorcés chez les nouveaux utilisateurs sans antécédent de diagnostics associés à l'usage des IPP. La pertinence de certains de ces traitements empiriques d'IPP a déjà préoccupé certains auteurs [Raghunath *et al.*, 2005a; Grime *et al.*, 2001]. Une étude réalisée auprès de médecins du Royaume-Uni a montré que les IPP étaient parfois prescrits pour aider les personnes à mieux tolérer les excès de nourriture, d'alcool ou autres manquements à un bon style de vie [Raghunath *et al.*, 2005a]. La difficulté ressentie par des médecins de première ligne à résister à la pression d'amorcer et de continuer un traitement IPP a été rapportée par d'autres auteurs [Grime *et al.*, 2001].

L'usage de médicaments laissant supposer la gastroprotection par un IPP chez 56,0 % des nouveaux utilisateurs à la neuvième semaine suivant la date index en 2010 semble révélateur quant au motif des longues durées de traitement IPP. Il en serait de même pour la faible proportion de nouveaux utilisateurs de 2010 n'ayant commencé la prise d'un médicament permettant de croire à la gastroprotection qu'à la neuvième semaine de traitement IPP (1,8 %). À la neuvième semaine suivant la date index, un ou des antithrombotiques étaient utilisés par 47,0 % des nouveaux utilisateurs d'IPP. L'usage d'AAS à une dose de 80 mg à 325 mg par jour impliquait 39,5 % des nouveaux utilisateurs d'IPP à la neuvième semaine. L'absence de renseignements sur le niveau de risque de saignements gastro-intestinaux, comme l'usage de plus d'un antithrombotique, ne permet pas de juger, dans la présente étude, la pertinence de la gastroprotection prétendue au moyen d'IPP [Gerhard, 2011; Abraham *et al.*, 2010; Bhatt *et al.*, 2008]. Ce jugement est d'autant plus complexe à porter vu le risque d'interaction entre les IPP et le clopidogrel qui reste à confirmer, mais dont les guides cliniques mentionnent l'existence possible [Kwok et Loke, 2012; Gerhard, 2011; Gerson *et al.*, 2011; Abraham *et al.*, 2010; Bhatt *et al.*, 2008].

Dans la présente étude, la proportion des nouveaux utilisateurs de 2010 ayant bénéficié d'une endoscopie avant le traitement IPP était de 11 %. Cette proportion était semblable à celle des nouveaux utilisateurs ayant présenté des antécédents de diagnostics associés à l'usage d'IPP dans les trois mois précédant la date index (12,4 %). La faible proportion de nouveaux utilisateurs d'IPP sans antécédent d'endoscopie semble correspondre à la recommandation généralement

trouvée dans les guides cliniques, soit de ne pas réaliser cet examen de routine [Guidelines and Protocols Advisory Committee, 2009; Talley et Vakil, 2005; NICE, 2004]. À titre d'exemple, le NICE propose de ne pas procéder à une endoscopie de routine chez les personnes de tous âges ayant une dyspepsie sans signe alarmant [NICE, 2004].

Ce sont surtout des médecins de famille (76,2 %) qui ont signé les ordonnances initiales d'IPP au Québec en 2010. Leurs ordonnances initiales ainsi que celles des autres types de prescripteurs se conformaient au critère d'usage optimal d'un IPP une fois par jour chez 92,9 % des nouveaux utilisateurs en 2010. Ce résultat est semblable à celui observé pour les assurés du RPAM du Québec en 1998. À cette époque, une double dose quotidienne ou plus avait été servie à 7,6 % des 88 883 personnes ayant obtenu au moins une ordonnance incidente d'IPP pour des indications non associées à *H. pylori* [CRUM, 2000].

La durée de la première ordonnance d'IPP incluant ses renouvellements était rarement conforme aux quatre semaines recommandées. En effet, seulement 17,2 % des nouveaux utilisateurs ayant une dyspepsie non explorée et sans médicament permettant de croire à la gastroprotection à la date index avaient une première ordonnance d'une durée conforme. La proportion de 73,1 % des nouveaux utilisateurs² ayant une première ordonnance d'IPP d'une durée de plus de 30 jours pourrait refléter l'intention du prescripteur d'assurer aux personnes un approvisionnement suffisant en médicaments. Cette pratique aurait permis aux nouveaux utilisateurs d'éviter de manquer de médicaments en cas d'impossibilité d'obtenir une première visite de suivi dans le délai généralement recommandé [CDM, 2010a; NICE, 2004]. De plus, la réalité clinique et l'expérience auraient pu inciter des médecins à attendre plus de quatre semaines avant d'évaluer la réponse des symptômes des nouveaux utilisateurs. Il est encourageant de constater que près de 70 % des nouveaux utilisateurs avaient une durée de traitement IPP de moins de huit semaines. Il reste que les traitements IPP de douze semaines ou plus étaient plutôt fréquents chez les nouveaux utilisateurs (21,1 %) compte tenu de la prévalence d'antécédent de maladie de l'œsophage (au mieux 12,7 %) et d'endoscopie (au mieux 13,5 %). Des analyses de sensibilité ont révélé que la proportion des nouveaux utilisateurs ayant un traitement de douze semaines ou plus devenait encore plus préoccupante lorsque l'intervalle de temps permis entre deux ordonnances relativement à l'observance au traitement était doublé (25,9 %) ou quadruplé (31,3 %).

La réévaluation après quatre semaines de traitement IPP était rare (14,7 %) pour les nouveaux utilisateurs dont la durée totale de la première ordonnance était de quatre semaines. Une moyenne d'une visite médicale durant les huit premières semaines de traitement IPP pourrait dénoter, malgré tout, la volonté des prescripteurs à revoir rapidement leurs patients. On ne pouvait cependant pas attribuer ces visites au suivi du traitement de la dyspepsie à partir des renseignements disponibles, un seul diagnostic étant présent par visite médicale. Il n'en demeure pas moins que 20 % des nouveaux utilisateurs n'avaient aucune visite en clinique médicale ou en clinique externe des centres hospitaliers dans l'année suivant l'amorce du traitement IPP. L'innocuité excellente des IPP pourrait avoir incité certains cliniciens à ne pas réévaluer rapidement le traitement pharmacologique, bien que certaines études descriptives associent leur usage à long terme à une faible augmentation du nombre absolu de fractures, d'infections et de déficiences nutritives [Roux *et al.*, 2009; Targownik *et al.*, 2008; Yu *et al.*, 2008; Vestergaard *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 2006]. D'autre part, il est peu probable que l'exclusion des visites effectuées à l'urgence ou dans d'autres unités de soins des centres hospitaliers ait causé une sous-estimation de la proportion de nouveaux utilisateurs ayant eu une visite médicale de suivi

² Ayant une dyspepsie non explorée et sans médicament indiquant la gastroprotection au moyen d'un IPP à la date index.

après quatre semaines de traitement IPP, le suivi normal des traitements IPP n'étant habituellement pas rendu à ces deux derniers points de service.

L'inclusion des nouveaux utilisateurs recevant des médicaments permettant de croire à la gastroprotection par un IPP augmentait légèrement le degré de conformité aux critères deux (18,3 %) et trois (15,1 %). Il reste que le degré de conformité enregistré pour ces deux critères d'usage optimal demeurait faible et semblait révélateur du peu d'influence des ateliers IPP, une formation interactive interdisciplinaire qui était offerte par le Conseil du médicament. En effet, on pourrait considérer que les ateliers IPP effectués à partir de 2003 pour favoriser l'usage optimal des IPP et des AINS ont peu influencé la qualité de l'usage de ces médicaments. La proportion d'usage une fois par jour d'IPP constatée en 1998 est sensiblement équivalente à celle de 2010, ce qui semble confirmer d'autant plus l'absence d'effet notable des ateliers IPP. Cette absence d'effet notable pourrait être attribuable à la faible participation des prescripteurs et non à la qualité des ateliers. Seulement 434 des 1 200 participants escomptés auraient participé aux ateliers [CdM, 2010b]. Aux yeux des prescripteurs, les IPP sont des médicaments efficaces et bien tolérés [Raghunath *et al.*, 2005a; Martin *et al.*, 1998]. Par conséquent, il aurait été difficile de les intéresser à participer à une formation sur l'usage optimal des IPP, une classe de médicaments qu'ils sont très à l'aise de prescrire.

Notre étude comporte des limites inhérentes à l'utilisation de banques de données administratives qui ne sont pas spécifiquement conçues pour ce type de recherche. Les renseignements cliniques contenus dans ces banques de données sont limités en quantité et en validité. D'abord, ces banques de données ne donnent pas de renseignements sur l'ensemble de la population du Québec, mais seulement sur les personnes couvertes par la portion publique du RGAM. Deuxièmement, les diagnostics associés à l'usage des IPP ne sont pas indiqués dans les banques de données de la RAMQ. Ils ne peuvent qu'être déduits si un ou des diagnostics potentiellement liés ont été inscrits sur une ou des demandes de paiement d'actes médicaux prodigués à un utilisateur d'IPP. Le fait que l'un ou l'autre des diagnostics à l'étude ne figurait pas au fichier ne pouvait pas être interprété comme une confirmation de l'absence de la maladie visée chez l'utilisateur. Troisièmement, seules les visites médicales remboursées à l'acte ont été considérées. À titre de renseignement, en 2002, 93,8 % des médecins au Québec avaient une rémunération à l'acte et 80,5 % du coût des services médicaux étaient attribuables à ce type de rémunération [RAMQ, 2002]. D'autres chercheurs ont utilisé les banques de données administratives et ont validé certains aspects de la méthode utilisée dans notre étude comme les données des fichiers des services pharmaceutiques et les diagnostics associés à l'usage des IPP [Wilchesky *et al.*, 2004; Andrade *et al.*, 2002].

D'autre part, les économies estimées avec les versions moins coûteuses des IPP ont été surestimées lors de leur première année d'inscription à la *Liste de médicaments* du RPAM. En effet, l'économie potentielle au total et par dénomination commune a été calculée dès le début de l'année d'inscription à la liste des versions moins coûteuses, même si leur inscription était plus tardive dans l'année. Les économies estimées étaient par contre plausibles dès l'année suivant l'inscription des versions les moins coûteuses. Par ailleurs, le nombre médian de visites médicales par nouvel utilisateur d'IPP était inférieur au nombre moyen de visites médicales. Cela montre une asymétrie à droite de la distribution des nouveaux utilisateurs selon leur nombre de visites médicales, la valeur la plus extrême de cette distribution à droite ayant été de 254 visites médicales en une année. Finalement, le plus court laps de temps de suivi disponible des nouveaux utilisateurs de 2010 en comparaison à celui des autres années a causé une sous-estimation du nombre de nouveaux utilisateurs ayant eu une endoscopie durant l'année suivant

l'amorce du traitement IPP. La différence entre la proportion des nouveaux utilisateurs impliquée en 2010 par rapport à celle des trois années précédentes était cependant faible, soit tout au plus 1,5 %.

CONCLUSION

L'usage des IPP n'a pas cessé d'augmenter au cours des dernières années. L'arrivée des médicaments génériques pour plusieurs des IPP a récemment permis de diminuer le coût lié à cette classe de médicaments. Un usage plus généralisé des génériques aurait toutefois permis de réaliser des économies additionnelles de 31 M\$ en 2010. Mieux encore, l'usage préférentiel des génériques de l'IPP le moins coûteux aurait permis de réaliser des économies de 125 M\$ en 2010, et ce, sans perte d'efficacité chez la plupart des utilisateurs si l'on considère que globalement les IPP sont d'une efficacité équivalente [CdM, 2010a; Commission de la transparence, 2009; SCPUOM, 2007b].

L'usage relativement fréquent des traitements IPP de 12 semaines ou plus de même que l'absence de visite médicale chez 20 % des nouveaux utilisateurs d'IPP dans l'année suivant l'amorce du traitement soulèvent certaines questions. Cela semble indiquer qu'une amélioration est possible quant à l'usage optimal des IPP. Cette amélioration de l'usage impliquerait un meilleur suivi ou une réévaluation après un certain temps. On peut même penser qu'une meilleure évaluation de l'indication de traitement pourrait améliorer l'usage.

La qualité de l'usage du traitement d'éradication d'*H. pylori* n'a pas été évaluée lors de la présente étude, mais sa fréquence s'est révélée inférieure à 2,0 %. Les antécédents de diagnostics associés à l'usage d'IPP étaient rares. Les antécédents d'usage de médicaments irritants pour le système gastro-intestinal et l'usage de ces médicaments à l'amorce du traitement IPP et à la neuvième semaine suivant l'amorce du traitement IPP se sont par contre montrés fréquents et ainsi vraisemblablement révélateurs du motif d'usage d'une bonne partie des traitements IPP. Il ne faudrait toutefois pas extrapoler de ceci que toutes les personnes ayant un antécédent ou qui font usage de médicaments irritants devraient prendre un IPP.

La fréquence d'antécédents d'endoscopie était plutôt faible. La présence d'au moins une autre endoscopie dans l'année suivant l'amorce du traitement l'était encore davantage. Par ailleurs, le degré de conformité au critère d'usage une fois par jour de l'IPP initial s'est révélé être très élevé. Les degrés de conformité étaient au contraire plutôt faibles au critère d'une première ordonnance de quatre semaines et au critère de réévaluation après quatre semaines de traitement avec un IPP. La difficulté à offrir un suivi étroit à tous les patients peu malades explique probablement le faible degré de conformité obtenu avec les deux derniers critères.

Les résultats de la présente étude donnent un aperçu de la pratique et permettront aux prescripteurs d'IPP de réfléchir à leurs habitudes de prescription. Des études supplémentaires seraient malgré tout utiles pour évaluer si les messages-clés publiés en juin 2010 ont eu à court et à moyen terme un effet sur la pratique clinique au Québec.

ANNEXES

Tableau A-1 Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Sous-sous-classe AHFS	Dénomination commune	Code de dénomination commune
562836	esoméprazole (magnésium trihydraté)	47418
	lansoprazole	47140
	oméprazole	45519
	oméprazole (base ou magnésien)	47622
	pantoprazole sodique	47234
	rabéprazole sodique	47432
569200	lansoprazole/amoxicilline/clarithromycine (trousse)	47292

Tableau A-2 Antibiotiques et trousse visés dans les combinaisons de traitements pour l'éradication d'*H. pylori*

Sous-sous-classe AHFS	Dénomination commune	Code de dénomination commune
81216	amoxicilline	18244
81212	clarithromycine	47018
83092	métronidazole	6266
81224	tétracycline (chlorhydrate de)	9386
569200	lansoprazole/amoxicilline/clarithromycine (trousse)	47292

Tableau A-3 Médicaments visés dans les antécédents d'usage et lors de l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Sous-sous-classe AHFS	Dénomination commune	Code de dénomination commune
201204	acénocoumarol	13
	nicoumalone	47653
	rivaroxaban	47756
	warfarine sodique	10218
201214	anagrelide (chlorhydrate d')	47262
201218	clopidogrel (bisulfate de)	47307
	prasugrel	47834
	ticlopidine (chlorhydrate de)	45617
241208	dinitrate d'isosorbide	3029
	isosorbide-5-mononitrate	47104
	trinitrate de glycéryle	9919
	trinitrate de glycéryle (stabilisé)	42864
242808	amlodipine (bésylate d')	47006
	amlodipine (bésylate d')/atorvastatine calcique	47609
	félodipine	45624
	nifédipine	42708
	nifédipine/acétylsalicylique (acide)	47751
	nimodipine	45532

Tableau A-3 Médicaments visés dans les antécédents d'usage et lors de l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (suite)

Sous-sous-classe AHFS	Dénomination commune	Code de dénomination commune	
242892	diltiazem (chlorhydrate de)	43228	
	vérapamil (chlorhydrate de)	40550	
280804	acétylsalicylique (acide)	143	
	acétylsalicylique (acide)/codéine (phosphate de)	38184	
	célécoxib	47327	
	diclofénac (potassique ou sodique)	47078	
	diclofénac sodique	41694	
	diclofénac sodique/misoprostol	47059	
	diflunisal	43150	
	étodolac	47122	
	fenoprofène calcique	33803	
	flurbiprofène	44749	
	ibuprofène	4745	
	ibuprofène/pseudoéphédrine (chlorhydrate de)	47506	
	indométhacine	4810	
	kétoprofène	38691	
	méfénamique (acide)	44359	
	méloxicam	47385	
	nabumétone	47084	
	naproxène	19752	
	phénylbutazone	7462	
	piroxicam	42019	
	rofécoxib	47346	
	sulindac	40381	
	tenoxicam	45592	
	tiaprofénique (acide)	45407	
	tolmétine sodique	37664	
	562812	cimétidine	38366
		cimétidine (chlorhydrate de)	38756
cimetidine (chlorhydrate de)/sodium (chlorure de)		45618	
famotidine		45460	
nizatidine		45491	
ranitidine (chlorhydrate de)		43163	
562828	misoprostol	45445	
562832	sucralfate	42006	

Tableau A-3 Médicaments visés dans les antécédents d'usage et lors de l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (suite)

Sous-sous-classe AHFS	Dénomination commune	Code de dénomination commune
680400	cortisone (acétate de)	2197
	dexaméthasone	2587
	dexaméthasone (phosphate sodique de)	2613
	fludrocortisone (acétate de)	3952
	flunisolide	38730
	hydrocortisone	4550
	hydrocortisone (succinate sodique d')	4589
	méthylprednisolone	6175
	prednisolone	7956
	prednisolone (phosphate sodique de)	8008
	prednisone	8021
861600	aminophylline	364
	oxtriphylline	43475
	théophylline	9464
922400	alendronate monosodique	47165
	alendronate/cholécalférol	47747
	clodronate disodique	47001
	denosumab	47842
	étidronate disodique	39796
	étidronate disodique/calcium (carbonate de)	47142
	pamidronate disodique	45628
	risédronate sodique	47339
	risédronate sodique/calcium (carbonate de)	47630
zolédronique (acide)	47386	

Tableau A-4 Formes pharmaceutiques considérées (formes orales)

Nom de forme	Code de forme
Caplet ou comprimé	5609
Capsule	116
Capsule longue action	145
Capsule longue action (12 h)	5623
Capsule longue action (24 h)	5622
Capsule longue action ou comprimé longue action	5570
Capsule ou comprimé	4959
Capsule ou comprimé entérique	5104
Comprimé	203
Comprimé à croquer	464
Comprimé buccal-gingival longue action	5162
Comprimé effervescent	377
Comprimé entérique	406
Comprimé entérique ou comprimé à croquer	5655
Comprimé longue action	435
Comprimé longue action (12 h)	5624
Comprimé longue action (24 h)	5625
Comprimé ou comprimé entérique	4988
Comprimé sublingual	493
Élixir	754
Élixir sans sucre	5607
Granule	1044
Liquide	1073
Pulvérisateur sublingual	5551
Sirop	1827
Solution orale	2262
Solution orale sans sucre	5606
Solution sans alcool	5075
Suspension orale	2842
Trousse	3103

RÉFÉRENCES

- Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: A focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;122(24):2619-33.
- Alderman CP, Moritz CK, Ben-Tovim DI. Abnormal platelet aggregation associated with fluoxetine therapy. *Ann Pharmacother* 1992;26(12):1517-9.
- Allen M, Mellow M, Robinson MG, Orr WC. Comparison of calcium channel blocking agents and an anticholinergic agent on oesophageal function. *Aliment Pharmacol Ther* 1987;1(2):153-9.
- Andrade SE, Gurwitz JH, Chan KA, Donahue JG, Beck A, Boles M, et al. Validation of diagnoses of peptic ulcers and bleeding from administrative databases: A multi-health maintenance organization study. *J Clin Epidemiol* 2002;55(3):310-3.
- Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R, et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults – Update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005;19(1):15-35.
- Association des pharmaciens du Canada (APhC). Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa, ON : APhC; 2011. Disponible à : <http://www.e-therapeutics.ca>.
- Barada K, Karrowani W, Abdallah M, Shamseddeen W, Sharara AI, Dakik HA. Upper gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes: Clinical predictors and prophylactic role of proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(4):368-72.
- Berquist WE, Rachelefsky GS, Kadden M, Siegel SC, Katz RM, Mickey MR, Ament ME. Effect of theophylline on gastroesophageal reflux in normal adults. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67(5):407-11.
- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008;118(18):1894-909.
- Body JJ. Dosing regimens and main adverse events of bisphosphonates. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 11):49-53.
- Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G. Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs* 2008;68(7):925-47.

- Boyce HW, Jr. Drug-induced esophageal damage: Diseases of medical progress. *Gastrointest Endosc* 1998;47(6):547-50.
- Bussièrès JF, Labelle B, Lussier-Labelle F. Perspective sur les achats groupés de médicaments en établissement de santé. *Ruptures, revue transdisciplinaire en santé* 2005;10(2):56-72.
- Cadle RM, Mansouri MD, Logan N, Kudva DR, Musher DM. Association of proton-pump inhibitors with outcomes in *Clostridium difficile* colitis. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(22):2359-63.
- Calhoun JW et Calhoun DD. Prolonged bleeding time in a patient treated with sertraline. *Am J Psychiatry* 1996;153(3):443.
- Colina RE, Smith M, Kikendall JW, Wong RK. A new probable increasing cause of esophageal ulceration: Alendronate. *Am J Gastroenterol* 1997;92(4):704-6.
- Comité de revue de l'utilisation des médicaments (CRUM). Revue de l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. Québec, Qc : CRUM; 2000.
- Commission de la transparence. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation. Paris, France : Haute Autorité de santé (HAS); 2009. Disponible à : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf (consulté le 2 mars 2011).
- Conn HO et Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: Meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994;236(6):619-32.
- Conseil du médicament (CdM). Principes d'usage optimal des inhibiteurs de la pompe à protons. Québec, Qc : CdM; 2010a. Disponible à : <http://www.cdm.gouv.qc.ca/site/download.php?f=f0f5a081d686c97f15e4368b7fd8c83f> (consulté le 25 février 2011).
- Conseil du médicament (CdM). Bilan préliminaire des ateliers sur les IPP et AINS [document pour usage interne]. Québec, Qc : CdM; 2010b.
- Conseil du médicament (CdM). Plans d'action sur l'utilisation optimale des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et des AINS inhibiteurs sélectifs de la cox-2 (coxibs) : bilan [document interne]. Québec, Qc : CdM; 2004.
- Coté GA et Howden CW. Potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(3):208-14.
- Coté GA, Norvell JP, Rice JP, Bulsiewicz WJ, Howden CW. Use of gastroprotection in patients discharged from hospital on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Ther* 2008;15(5):444-9.
- Crean GP. The endocrine system and the stomach. *Vitam Horm* 1963;21:215-80.

- Cundy T et Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(2):338-41.
- De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335(14):1016-21.
- Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005;294(23):2989-95.
- Ecker GA et Karsh J. Naproxen induced ulcerative esophagitis. *J Rheumatol* 1992;19(4):646-7.
- Enzenauer RW, Bass JW, McDonnell JT. Esophageal ulceration associated with oral theophylline. *N Engl J Med* 1984;310(4):261.
- Fennerty MB, Finke KB, Kushner PR, Peura DA, Record L, Riley L, et al. Short- and long-term management of heartburn and other acid-related disorders: Development of an algorithm for primary care providers. *J Fam Pract* 2009;58(7 Suppl Short):S1-12.
- Gerhard T. Clopidogrel and proton pump inhibitors: A clinically meaningful interaction? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20(2):214-8.
- Gerson LB, McMahon D, Olkin I, Stave C, Rockson SG. Lack of significant interactions between clopidogrel and proton pump inhibitor therapy: Meta-analysis of existing literature. *Dig Dis Sci* 2011 [Epub ahead of print].
- Grime J, Pollock K, Blenkinsopp A. Proton pump inhibitors: Perspectives of patients and their GPs. *Br J Gen Pract* 2001;51(470):703-11.
- Guidelines and Protocols Advisory Committee. Dyspepsia with and without *Helicobacter pylori* infection – Clinical approach in adults. Victoria, BC : British Columbia Ministry of Health Services; 2009. Disponible à : <http://www.bcguidelines.ca/pdf/dyspepsiahpylori.pdf> (consulté le 25 février 2011).
- Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: A population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007;167(9):950-5.
- Hallas J et Bytzer P. Screening for drug related dyspepsia: An analysis of prescription symmetry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10(1):27-32.
- Hamada A, Ishii J, Doi K, Hamada N, Miyazaki C, Hamada T, et al. Increased risk of exacerbating gastrointestinal disease among elderly patients following treatment with calcium channel blockers. *J Clin Pharm Ther* 2008;33(6):619-24.

- Hongo M, Traube M, McCallum RW. Comparison of effects of nifedipine, propantheline bromide, and the combination on esophageal motor function in normal volunteers. *Dig Dis Sci* 1984;29(4):300-4.
- Hughes JD, Tanpurekul W, Keen NC, Ee HC. Reducing the cost of proton pump inhibitors by adopting best practice. *Qual Prim Care* 2009;17(1):15-21.
- Humphries JE, Wheby MS, VandenBerg SR. Fluoxetine and the bleeding time. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114(7):727-8.
- Johannesson N, Andersson KE, Joelsson B, Persson CG. Relaxation of lower esophageal sphincter and stimulation of gastric secretion and diuresis by antiasthmatic xanthines. Role of adenosine antagonism. *Am Rev Respir Dis* 1985;131(1):26-30.
- Kikendall JW. Pill-induced esophageal injury. *Gastroenterol Clin North Am* 1991;20(4):835-46.
- Kikendall JW et Mellow MH. Effect of sublingual nitroglycerin and long-acting nitrate preparations on esophageal motility. *Gastroenterology* 1980;79(4):703-6.
- Klotz U. Pharmacokinetic considerations in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Pharmacokinet* 2000;38(3):243-70.
- Kwok CS et Loke YK. Effects of proton pump inhibitors on platelet function in patients receiving clopidogrel: A systematic review. *Drug Saf* 2012;35(2):127-39.
- Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292(16):1955-60.
- Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomollon F, Forne M, et al. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007;102(3):507-15.
- Ma L, Elliott SN, Cirino G, Buret A, Ignarro LJ, Wallace JL. Platelets modulate gastric ulcer healing: Role of endostatin and vascular endothelial growth factor release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(11):6470-5.
- Martin RM, Lim AG, Kerry SM, Hilton SR. Trends in prescribing H₂-receptor antagonists and proton pump inhibitors in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12(8):797-805.
- Matsuda NM, Oliveira RB, Dantas RO, Iazigi N. Effect of isosorbide dinitrate on gastroesophageal reflux in healthy volunteers and patients with Chagas' disease. *Dig Dis Sci* 1995;40(1):177-82.

- Morgan S, Raymond C, Mooney D, Martin D. The Canadian Rx Atlas, 2nd Edition. Vancouver, BC : Center for Health Services and Policy Research, University of British Columbia; 2008. Disponible à : http://www.chspr.ubc.ca/files/publications/2008/CanRxAtlas/Canadian_Rx_Atlas_2nd_Edition.pdf.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension: Management of hypertension in adults in primary care (quick reference guide). Londres, Angleterre : NICE; 2006. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10986/30113/30113.pdf> (consulté le 5 novembre 2010).
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Dyspepsia: Management of dyspepsia in adults in primary care. Londres, Angleterre : NICE; 2004. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10950/29459/29459.pdf> (consulté le 2 mars 2011).
- Ng FH, Chan P, Kwanching CP, Loo CK, Cheung TK, Wong SY, et al. Management and outcome of peptic ulcers or erosions in patients receiving a combination of aspirin plus clopidogrel. *J Gastroenterol* 2008a;43(9):679-86.
- Ng FH, Lam KF, Wong SY, Chang CM, Lau YK, Yuen WC, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with aspirin and clopidogrel co-therapy. *Digestion* 2008b;77(3-4):173-7.
- Ng FH, Wong SY, Lam KF, Chang CM, Lau YK, Chu WM, Wong BC. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome. *Am J Gastroenterol* 2008c;103(4):865-71.
- Nikolsky E et Mehran R. Understanding the consequences of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(Suppl 5):S10-8.
- Nikolsky E, Mehran R, Dangas G, Fahy M, Na Y, Pocock SJ, et al. Development and validation of a prognostic risk score for major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention via the femoral approach. *Eur Heart J* 2007;28(16):1936-45.
- Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, Aymong ED, Mintz GS, Lasic Z, et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;94(3):300-5.
- Paton A. Diseases of the alimentary system: Gastrointestinal reactions to drugs. *Br Med J* 1976;2:1179-80.
- Petersen KU et Jaspersen D. Medication-induced oesophageal disorders. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2(5):495-507.
- Pham CQ, Regal RE, Bostwick TR, Knauf KS. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother* 2006;40(7-8):1261-6.

- Raghunath AS, Hungin AP, Cornford CS, Featherstone V. Use of proton pump inhibitors: An exploration of the attitudes, knowledge and perceptions of general practitioners. *Digestion* 2005a;72(4):212-8.
- Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: The long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2005b;22(Suppl 1):55-63.
- Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ). Statistiques annuelles. Québec, Qc : RAMQ; 2002.
- Rooney PJ et Hunt RH. The risk of upper gastrointestinal haemorrhage during steroidal and non-steroidal anti-inflammatory therapy. *Baillieres Clin Rheumatol* 1990;4(2):207-17.
- Roux C, Briot K, Gossec L, Kolta S, Blenk T, Felsenberg D, et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int* 2009;84(1):13-9.
- Santé Canada. Plavix (anticoagulant) : nouvelles recommandations sur l'utilisation avec des IPP (antiacides). Ottawa, ON : Santé Canada; 2011. Disponible à : http://hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2011/2011_125-fra.php (consulté le 10 janvier 2012).
- Service canadien de prescription et d'utilisation optimales des médicaments (SCPUOM). Données probantes sur l'utilisation des IPP en présence de reflux-oesophagien, de dyspepsie et d'ulcère gastroduodéal : rapport scientifique Ottawa, ON : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS); 2007a. Disponible à : http://www.cadth.ca/media/compus/reports/compus_Scientific_Report_final_f.pdf (consulté le 10 janvier 2012).
- Service canadien de prescription et d'utilisation optimales des médicaments (SCPUOM). Aperçu du projet sur les inhibiteurs de la pompe à protons : résumés. Ottawa, ON : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS); 2007b. Disponible à : http://www.cadth.ca/media/compus/reports/compus_PPI_summaries_overview_final_f.pdf (consulté le 10 janvier 2012).
- Storr M et Allescher HD. Esophageal pharmacology and treatment of primary motility disorders. *Dis Esophagus* 1999;12(4):241-57.
- Talley NJ et Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100(10):2324-37.
- Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179(4):319-26.
- Thjodleifsson B. Treatment of acid-related diseases in the elderly with emphasis on the use of proton pump inhibitors. *Drugs Aging* 2002;19(12):911-27.

- Valuck RJ et Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol* 2004;57(4):422-8.
- Van Boxel OS, Hageaars MP, Smout AJ, Siersema PD. Sociodemographic factors influence use of proton pump inhibitors among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(8):855-61.
- Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(2):377-85.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79(2):76-83.
- Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol* 2004;57(2):131-41.
- Wolfe MM et Sachs G. Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000;118(2 Suppl 1):S9-31.
- Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296(24):2947-53.
- Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lane NE, Orwoll E, Bauer DC. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int* 2008;83(4):251-9.
- Yuan Y, Tsoi K, Hunt RH. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper GI bleeding: Confusion or confounding? *Am J Med* 2006;119(9):719-27.



Le présent document a été imprimé sur du papier contenant 100 % de fibres postconsommation, certifié
Choix environnemental, recyclé et fabriqué à partir d'énergie biogaz et par un procédé sans chlore.