



HAL
open science

Efficacité d'une intervention multi-facette de déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons menée par les délégués d'Assurance maladie dans les cabinets de médecine générale (DesprescrIPP-DAM)

Jérôme Nguyen-Soenen, Aurélie Gaultier, P Artarit, France Nanin, Jean-Pascal Fournier

► To cite this version:

Jérôme Nguyen-Soenen, Aurélie Gaultier, P Artarit, France Nanin, Jean-Pascal Fournier. Efficacité d'une intervention multi-facette de déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons menée par les délégués d'Assurance maladie dans les cabinets de médecine générale (DesprescrIPP-DAM). *Exercer. La revue francophone de médecine générale*, 2024, 204, pp.254-259. <10.56746/EXERCER.2024.204.254>. <hal-04979542>

HAL Id: hal-04979542

<https://nantes-universite.hal.science/hal-04979542v1>

Submitted on 27 Jan 2026

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0 - Attribution - Non-commercial use - No Derivative Works - International License

Efficacité d'une intervention multi-facette de déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons menée par les délégués d'assurance maladie dans les cabinets de médecine générale (DeprescriPP-DAM) : Protocole pour un essai pragmatique, prospectif, randomisé en clusters, contrôlé, en population

Efficacy of a multi-faceted intervention to deprescribe proton pump inhibitors conducted by healthcare representatives in general practices (DeprescriPP-DAM): Protocol for a population-based, pragmatic, cluster-randomized controlled trial

Jérôme Nguyen-Soenen^{1,2}, Aurélie Gaultier^{1,3}, Pascal Artarit⁴, France Nanin⁵, Jean-Pascal. Fournier^{1,2}

1- Département de Médecine Générale, Faculté de Médecine, Nantes Université, France

2- SPHERE - UMR INSERM 1246, Université de Nantes, Université de Tours

3- Direction de la recherche, Plateforme de Méthodologie et Biostatistique, CHU Nantes, Nantes, France.

4- Direction Régionale du Service Médical des Pays de la Loire, Assurance Maladie, Nantes, France

5- Direction de la Coordination Régionale et de la Gestion du Risque, Assurance Maladie, Nantes, France

Auteur correspondant :

Dr Jérôme Nguyen-Soenen, Département de Médecine Générale, Faculté de Médecine, Université de Nantes, 1 rue Gaston Veil, 44035 Nantes cedex, France. Tel: 33 (0) 24 041 1129, Fax: 33 (0) 24 041 2879, e-mail: jerome.nguyen-soenen@univ-nantes.fr

Liens et conflits d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en relation avec le contenu de cet article

Mots-clés : déprescription ; prise de décisions partagée ; inhibiteurs de la pompe à protons ; effets secondaires indésirables des médicaments

Keywords: deprescriptions ; decision making, shared ; proton pump inhibitors ; drug-related side effects and adverse reactions

Nombre de signes : 24 724

RÉSUMÉ

Contexte : L'utilisation inappropriée des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peut être associée à des effets indésirables graves et avoir un impact sur les coûts de santé. La déprescription doit être envisagée lorsqu'une prescription inappropriée d'IPP est identifiée. Les interventions de déprescription sont rarement destinées aux patients. Celles s'adressant uniquement aux prescripteurs ont une efficacité limitée.

Objectif : L'objectif de cet essai est d'évaluer l'efficacité d'une intervention multi-facette de déprescription des IPP menée auprès des patients et de leurs médecins généralistes (MG).

Méthodes : Il s'agit d'un essai pragmatique, randomisé en grappes, contrôlé, dans la région Pays de la Loire. Les MG et leurs patients adultes à qui plus de 300 doses définies journalières (DDJ) d'IPP ont été délivrées au cours de l'année précédant le début de l'étude seront inclus dans l'étude. Au total, 2500 MG et 64500 patients seront répartis aléatoirement entre les bras d'intervention par grappes de cabinet de MG. Trois interventions seront comparées : i) une intervention multi-facette associant a) une brochure d'information sur la déprescription des IPP envoyée aux patients et b) une visite auprès de leurs MG d'un délégué de l'assurance maladie (DAM) sur la thématique de la déprescription des IPP, ii) une intervention avec la visite d'un DAM uniquement, et iii) pas d'intervention.

Résultats attendus : Le résultat principal sera la déprescription d'IPP, définie comme la proportion de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50 % de la quantité d'IPP qui leur a été délivrée au bout de 12 mois par rapport à avant inclusion. Sur la base de précédents essais, nous prévoyons un gain de 10% de déprescription d'IPP dans le cadre de l'intervention multi-facette par rapport à l'intervention unique auprès des MG et au groupe témoin. L'étude a été financée par l'appel d'offre Resp-IR 2021. Elle a débuté en octobre 2022 pour des résultats préliminaires courant 2024.

ABSTRACT

Context: The inappropriate use of proton pump inhibitors (PPIs) can be associated with serious adverse effects and have an impact on healthcare costs. Deprescribing should be considered when inappropriate PPIs prescription is identified. Deprescribing interventions are seldom targeted towards patients. Those solely aimed at prescribers have limited efficacy.

Objective: The objective of this trial is to evaluate the efficacy to deprescribe PPIs of a multifaceted intervention conducted towards patients and their general practitioners.

Methods: This is a pragmatic, cluster-randomized, controlled trial conducted in the French Western region Pays de La Loire. General practitioners and their adult patients who were prescribed more than 300 defined daily doses (DDD) of PPIs in the year prior the start of the study will be included. In total, 2,500 general practitioners and 64,500 patients will be cluster-randomized by general practitioners practices. Three interventions will be compared: i) a multifaceted intervention combining a) an education brochure on PPIs deprescribing mailed to patients and b) a visit from a French health insurance representative (DAM) to the general practitioners regarding PPI deprescription, ii) an intervention with solely a DAM visit, and iii) no intervention

Expected results: The primary outcome will be PPI deprescribing, defined as the proportion of patients who achieve at least a 50% reduction in the quantity of PPIs prescribed (DDD/year) at 12 months

compared to before inclusion. Based on previous trials, we anticipate a 10% increase in PPI deprescribing with the multifaceted intervention compared to the intervention targeting solely general practitioners and the control group. The study was funded through the Resp-IR 2021 call for proposals. It was launched in October 2022, and preliminary results are expected in 2024.

CONTEXTE

En France, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont une des classes médicamenteuses les plus prescrites en ville comme à l'hôpital. En 2015, plus de 15,8 millions de patients ont reçu au moins une délivrance d'IPP, soit 24% de la population française (1). Les médecins généralistes (MG) étaient à l'origine de la prescription dans 87% des cas. La Haute Autorité de Santé recommande une durée de traitement par IPP de 4 à 8 semaines pour les principales indications, c'est-à-dire les reflux gastro-œsophagiens et les ulcères gastro-duodénaux (2). Pourtant, le taux de prescription de plus de 8 semaines est estimé à 20% en France, dont les deux tiers ne sont pas en accord avec les recommandations (3).

La consommation d'IPP au long cours est associée à une augmentation des risques d'interactions médicamenteuses et à différents effets indésirables graves : toxicité rénale, chutes et risque cardiovasculaire notamment. Elle est aussi associée à une augmentation du risque de cancers gastriques, malabsorptions (vitamine B12, magnésium), diarrhées à *Clostridium Difficile*, pneumopathies et fractures (4).

Pour répondre aux enjeux des prescriptions inappropriées, l'optimisation d'un traitement médicamenteux doit inclure à la fois son initiation mais aussi son arrêt. La déprescription est ainsi définie comme « le processus de retrait d'un médicament inapproprié, supervisé par un professionnel de santé dans le but de gérer la polymédication et d'améliorer ses conséquences » (5). Il est nécessaire de développer des stratégies innovantes de déprescription des IPP puisque les recommandations de bonne pratique de prescription des IPP sont peu suivies (6). Les représentations des patients concernant leurs consommations d'IPP occupent une place importante dans le processus de déprescription (7). Des travaux réalisés à l'étranger rapportent une efficacité importante des interventions de déprescription des IPP lorsque les patients y sont impliqués de façon active (8–12).

Avant de réaliser l'essai DeprescriPP-DAM, nous avons mené un essai pragmatique, contrôlé, en grappe, de déprescription des IPP (DeprescriPP) en Loire-Atlantique et Vendée de octobre 2020 à octobre 2021 (13). L'objectif de l'essai DeprescriPP était d'évaluer une intervention multi-facette comportant l'envoi d'un algorithme de déprescription des IPP aux MG et l'envoi d'une brochure d'information sur les IPP à leurs patients pour les inciter à consulter leur MG. Cette intervention multi-facette était comparée à une intervention simple auprès du MG (algorithme de déprescription des IPP) et à un bras contrôle. L'analyse de l'efficacité de cette intervention multi-facette est en cours. L'essai « Efficacité d'une intervention multi-facette de déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons menée par les délégués de l'assurance maladie (DAM) dans les cabinets de médecine générale (DeprescriPP-DAM) » s'inscrit dans la continuité de l'essai DeprescriPP et a été élargi à toute la région Pays de la Loire. Il propose une intervention alternative sur les MG reposant sur une visite de sensibilisation à la déprescription des IPP par son DAM référent.

Objectifs

L'objectif principal de l'essai DeprescriPP-DAM est d'évaluer l'efficacité d'une intervention multi-facette de déprescription des IPP associant l'envoi au patient d'une brochure sur la déprescription des IPP et

la sensibilisation de son MG à la déprescription par la visite d'un DAM, par rapport à la seule sensibilisation du MG et à la non-intervention, au terme de 12 mois de suivi.

Les objectifs secondaires sont de : i) décrire les caractéristiques des patients s'engageant dans un processus de déprescription et de leurs MG, ii) évaluer les effets combinés des interventions DeprescriPP et DeprescriPP-DAM en Loire-Atlantique et Vendée (effet de seconde vague d'intervention).

MÉTHODES

Schéma d'étude

DeprescriPP-DAM est conçu comme un essai prospectif ouvert, randomisé en grappes et contrôlé, en parallèle sur une période de 12 mois. L'unité de randomisation sera le cabinet du MG. Cet essai pragmatique populationnel sera mené dans chaque cabinet de médecine générale éligible dans les 5 départements de la région Pays de la Loire : Loire-Atlantique, Maine-et-Loire, Mayenne, Sarthe et Vendée.

Population d'étude

Nous incluons à la fois les patients et leurs MG traitants si ces derniers ont une patientèle de plus de 100 patients par an. Les médecins refusant systématiquement de recevoir la visite des DAM ne seront pas inclus. Les patients éligibles devront être âgés de plus de 18 ans et affiliés au régime général du système national d'assurance maladie français, et avoir eu une délivrance de plus de 300 doses définies journalières (DDJ) d'IPP au cours des 12 mois précédant l'étude (estimées à partir du Système Informationnel De L'Assurance Maladie, Extractions Recherches Analyses pour un Suivi Médico-Économique, SIAM-ERASME). L'Organisation Mondiale de la Santé définit la DDJ comme « la dose moyenne journalière utilisée dans son indication principale pour un adulte ». Les patients sont classiquement considérés comme observants si l'adhérence à leur médicament est supérieure à 80% (14). Les consommateurs chroniques d'IPP observants de plus d'un an ont donc une délivrance d'au moins 300 DDJ/patient/an (80% de 365 DDJ/patient/an).

Les patients sous mesures de protection juridique et ceux présentant un risque de lésions gastroduodénales ne seront pas inclus dans l'étude. Les patients à risque de lésions gastroduodénales pouvant être repérés dans le SIAM-ERASME sont les patients âgés de plus de 65 ans traités par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ou les patients traités par AINS associés à des corticostéroïdes, des anticoagulants ou des anti-agrégants plaquettaires.

Les patients et leurs MG traitants éligibles durant l'année de l'essai DeprescriPP et n'ayant pas de critères de non-inclusion au moment de l'essai DeprescriPP DAM seront inclus dans l'essai DeprescriPP-DAM. La liste des patients et MG inclus lors de l'essai DeprescriPP a été conservée par la CPAM 44 et concerne environ 35 000 patients et 1500 médecins.

Recrutement et affectation

Chaque cabinet de médecine générale et les médecins et patients associés seront définis comme une grappe individuelle afin d'éviter tout biais de contamination entre les MG et/ou entre les patients (15). Ces groupes seront répartis aléatoirement et affectés à trois bras selon un ratio 1:1:1.

Aveugle

Le maintien de l'aveugle des patients et des MG sera impossible en raison de la nature pragmatique de l'intervention. Cependant, l'équipe de recherche sera maintenue en aveugle à l'affectation de chaque bras d'intervention.

Interventions

Deux groupes d'intervention et un groupe contrôle seront prévus (figure 1). L'intervention multi-facette de déprescription des IPP associera l'envoi d'une brochure d'information sur la déprescription des IPP aux patients (annexe 1) et la visite des DAM, sur la thématique de la déprescription des IPP, pour leurs MG (annexe 2). La seconde intervention consistera en la seule visite des DAM sur la thématique de la déprescription des IPP pour les MG, sans intervention sur les patients. Le groupe contrôle recevra une visite des DAM sur une autre thématique comme habituellement, sans intervention sur les patients.

Nous avons élaboré la brochure d'information en menant une étude par méthode mixte, publiée précédemment (16,17). Elle a été utilisée dans le précédent essai de déprescription des IPP DeprescriIPP (13). La brochure consiste en un document A3 recto-verso comprenant 6 sections :

1. « Dois-je encore prendre mon traitement contre le reflux et les brûlures d'estomac ? », où les lecteurs sont invités à identifier l'IPP qu'ils utilisent et à indiquer sa durée d'utilisation et son indication ;
2. « Pourquoi ces médicaments sont-ils prescrits ? », qui décrit la pharmacodynamie des IPP et leurs indications ;
3. « Quels sont les risques associés à ces médicaments ? », où sont décrits les effets indésirables des IPP ;
4. « Que puis-je faire d'autre pour mon reflux et mes brûlures d'estomac ? », où les modifications du régime alimentaire et du mode de vie ainsi que les médicaments alternatifs sont décrits ;
5. « Que dois-je discuter avec mon médecin généraliste ? », où les lecteurs sont invités à prendre rendez-vous avec leur MG pour discuter de la déprescription des IPP et de sa mise en œuvre, si nécessaire ;
6. messages-clés.

La formation pour la visite des DAM a été élaborée conjointement avec l'équipe de l'assurance maladie. Le groupe de travail était constitué d'un médecin de Direction Régionale du Service Médical de l'assurance maladie Pays de la Loire, de trois responsables DAM, et deux MG. Ce groupe de travail s'est réuni de façon hebdomadaire, sur le mois précédent la formation, avec construction du support à partir d'une revue bibliographique. La formation a repris le contenu de la visite des DAM. Elle exposait les enjeux de la prescription inappropriée des IPP. Ensuite, elle présentait un algorithme de déprescription des IPP préalablement sélectionné sur le niveau de preuves AGREE II le plus élevé. Cet algorithme a été développé et validé par Farrell *et al.* (18) puis adapté en français. Enfin, elle illustre

l'utilisation de l'algorithme par deux cas cliniques. L'ensemble des DAM de Pays de la Loire a été formé lors d'une réunion unique en présence de leurs responsables en septembre 2022.

Mesures des résultats

La déprescription des IPP sera définie comme la proportion de patients ayant obtenu une diminution d'au moins 50% de leur remboursement d'IPP (DDJ/an) à la fin de l'intervention (à 12 mois par rapport aux 12 mois précédant l'inclusion). Les caractéristiques des patients associées avec un succès de déprescription seront analysées : sexe, âge, affection longue durée, complémentaire santé solidaire, département, médicament (IPP, antihistaminique-H2, alginates). Les caractéristiques de leurs MG seront également analysées : sexe, âge, durée d'installation, modalités d'exercice, niveau de prescription initial d'IPP (volume de DDJ/médecin/an).

Pour les patients de Loire-Atlantique et Vendée qui seront de nouveau inclus dans l'essai DeprescriPP-DAM, une mesure de l'effet d'une 2^{ème} vague de sensibilisation à la déprescription des IPP auprès des patients et de leurs MG pourra être réalisée :

- sur le maintien de la déprescription (pour les patients ayant déjà réalisé une déprescription)
- sur l'efficacité d'une 2^{nde} intervention (pour les patients n'ayant pas réalisé de déprescription).

Recueil, traitement et circulation des données

Les variables initiales relatives au ciblage des MG (nombre d'actes annuel, modalités d'exercice) et des patients (âge, sexe, remboursement des IPP, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), corticostéroïdes, anticoagulants, anti-agrégants plaquettaire) seront collectées à l'aide de la base de données locale des remboursements de l'assurance maladie (SIAM-ERASME). Le schéma de circulation des données est présenté en figure 2. Les variables nécessaires à l'analyse concernant les patients et les médecins seront collectées au sein du Système National des Données de Santé (SNDS) à la fin de l'intervention.

Puissance et taille de l'échantillon

Les données de ciblage montraient que 59053 patients, 2481 MG et 1031 cabinets correspondaient aux critères d'inclusion, soit une moyenne de 57,3 patients par cabinet. Avec un coefficient de corrélation intra-classe à 5%, le facteur d'inflation est de 3,814. Les données de la littérature suggèrent un taux "naturel" de déprescription d'IPP compris entre 2 et 7 % dans le bras contrôle (11,19,20). Avec un risque alpha à 5%, un risque beta à 10%, nous serons en mesure de montrer une différence significative dès lors qu'il y aura une différence observée de 2% entre le bras contrôle et le bras « intervention multi-facette ».

Plan d'analyse statistique

Les analyses des critères de jugement principal et secondaires suivront le principe de l'intention de traiter modifiée. Tous les patients et MG initialement randomisés seront inclus dans l'analyse selon le groupe auquel ils ont été assignés, excepté les patients inclus à tort (par exemple les patients dont la prescription d'IPP a été supprimée entre la randomisation et l'intervention).

Le taux de prescription d'IPP à 12 mois sera comparé entre chaque bras à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé. Ce modèle tient compte de l'effet aléatoire du cabinet du MG.

Des associations entre le « succès » de la déprescription d'IPP et les caractéristiques des patients (âge, sexe, statut socio-économique, maladie chronique, médecin traitant) et de leurs MG (sexe, âge, durée d'installation, modalités d'exercice, niveau de prescription initial d'IPP) seront testées à l'aide d'un modèle linéaire mixte généralisé tenant compte de l'effet aléatoire du cabinet du MG.

Données manquantes

Pour l'analyse du critère de jugement principal, les données relatives aux patients perdus de vue (c'est-à-dire : décès, déménagement hors de la région étudiée ou plus assuré au système national d'assurance maladie français) seront gérées par une méthode d'imputation multiple (21). Les caractéristiques des patients utilisées pour cette imputation seront les variables associées au critère de jugement principal ou associées à la présence de données manquantes sur le critère de jugement principal. Une analyse de sensibilité sera également réalisée en retirant ces patients de l'analyse.

Calendrier et statut de l'étude

Le calendrier de l'étude est détaillé dans le tableau 1. L'essai est en cours dans la région Pays de La Loire. Les visites DAM ont eu lieu à partir d'octobre 2022 jusqu'en janvier 2023. Les courriers ont été envoyés aux patients le 21 février 2023. Les données de remboursement issues du SNDS seront collectées jusqu'au 21 février 2024.

DISCUSSION

Cet essai évaluera l'efficacité de trois interventions de déprescription. L'intervention multi-facette auprès du patient et de son médecin sera comparée à la simple intervention auprès du médecin et à la non intervention. Plusieurs essais internationaux ont montré une efficacité lorsque le patient est impliqué de façon active dans le processus de déprescription des IPP. En 2015, Pratt *et al.* avaient montré en Australie l'effet d'une intervention répétée dans le temps sur l'augmentation et le maintien de la déprescription des IPP (10). En 2020, plusieurs cycles d'intervention aux États-Unis avaient inclus des brochures d'information à l'intention des patients et avaient permis de réduire de 30% l'utilisation inappropriée d'IPP au long cours en l'espace de 12 mois (11). En 2022, Tarabay *et al.* ont publié une étude au Liban montrant que l'utilisation conjointe d'une brochure pour le patient et d'un algorithme de déprescription des IPP permettait de réduire l'utilisation au long cours des IPP tout en contrôlant les symptômes de récurrence (12). L'essai DeprescriPP-DAM s'appuiera sur les missions d'accompagnement des DAM sur la promotion d'un meilleur respect des recommandations et de prescriptions plus efficaces. Les DAM ont déjà participé à un essai co-construit par nos équipes et l'assurance maladie portant sur l'effet d'un outil d'aide à la décision sur les prescriptions d'antibiotiques (22). Une étude portant sur la notification des effets indésirables médicamenteux par les MG a permis de montrer un doublement des déclarations suite à l'action de sensibilisation des DAM (23).

Malgré cela, notre essai comportera certaines limites. Premièrement, nos données seront collectées dans les bases de données de remboursement du SNDS. Cette base de données ne permet que

l'estimation de la consommation réelle au travers du remboursement des médicaments (24). Ceci pourrait entraîner une surestimation de la consommation réelle des IPP. A l'inverse, les données des médicaments en vente libre dont certains IPP font partie ne sont pas disponibles dans le SNDS. Deuxièmement, les patients et leurs MG ne seront pas en aveugle, du fait de la nature pragmatique de l'essai (25). Cependant, il y aura une dérogation à l'information individuelle pendant la période de l'étude comme le prévoit l'article 14 paragraphe 5 point b) du Règlement Général sur la Protection des Données (26). De plus, l'équipe de recherche sera en aveugle sur les interventions allouées.

PERSPECTIVES

La mise en évidence de l'efficacité de l'intervention multi-facette de déprescription des IPP en Pays de la Loire pourrait permettre une généralisation de l'intervention sur le plan national et à d'autres médicaments. Également, la déprescription des IPP pourrait entraîner une diminution de la morbidité liée à l'utilisation inappropriée des IPP et un bénéfice économique liée à la diminution des prescriptions.

Autorisations de recherche et numéros d'enregistrement

Le protocole a fait l'objet d'un avis favorable auprès du Comité d'Éthique du Collège National des Généralistes Enseignants (IRB 000082140) et du Comité Éthique et Scientifique pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé. La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés a émis une autorisation à la réalisation de l'étude en date du 9 mai 2023.

L'essai est enregistré dans la base de données *ClinicalTrials.gov* sous l'identifiant NCT04513834.

Financements

Cet essai a reçu un financement du Ministère de la Santé (appel d'offre DGOS recherche en soins primaires interrégional, 2021, RESP_IR2021_N_NGUYEN).

Remerciements

Nous souhaitons remercier, Monsieur Damien Fairier (DMG, Nantes Université) et Madame Fanny Frazao (CPAM de Loire Atlantique) pour leur implication et leur accompagnement dans la coordination de l'étude. Nous souhaitons souligner la mobilisation et la motivation des DAM et leurs responsables dans l'accomplissement de l'action de sensibilisation auprès des médecins généralistes en région Pays de la Loire.

Références

1. Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, Biour M, Kirchgessner J, Rouby F, et al. Use of proton pump inhibitors in adults in France: a nationwide drug utilization study. *Eur J Clin Pharmacol.* mars 2020;76(3):449-57.

2. Haute Autorité de Santé. Fiche bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) [Internet]. 2022 [cité 4 avr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3372966/fr/fiche-bon-usage-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp
3. Gramont B, Cathébras P. Prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons au long cours dans une unité de médecine interne. *Médecine*. 1 mars 2020;16(3):137-8.
4. Salvo EM, Ferko NC, Cash SB, Gonzalez A, Kahrilas PJ. Umbrella review of 42 systematic reviews with meta-analyses: the safety of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(2):129-43.
5. Reeve E, Gnjjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 1 déc 2015;80(6):1254-68.
6. Yadlapati R, Kahrilas PJ. When is proton pump inhibitor use appropriate? *BMC Med*. 21 févr 2017;15(1):36.
7. Verna V, Renoux C. Profils des patients ayant un traitement par inhibiteur de la pompe à protons sur le long cours. *exercer*. 2023;(193):204-10.
8. Clyne B, Smith SM, Hughes CM, Boland F, Cooper JA, Fahey T. Sustained effectiveness of a multifaceted intervention to reduce potentially inappropriate prescribing in older patients in primary care (OPTI-SCRIPT study). *Implement Sci*. 2 déc 2015;11(1):79.
9. Clyne B, Smith SM, Hughes CM, Boland F, Bradley MC, Cooper JA, et al. Effectiveness of a Multifaceted Intervention for Potentially Inappropriate Prescribing in Older Patients in Primary Care: A Cluster-Randomized Controlled Trial (OPTI-SCRIPT Study). *Ann Fam Med*. 2015;13(6):545-53.
10. Pratt NL, Kalisch Ellett LM, Sluggett JK, Gadzhanova SV, Ramsay EN, Kerr M, et al. Use of proton pump inhibitors among older Australians: National quality improvement programmes have led to sustained practice change. *Int J Qual Health Care*. 2017;29(1):75-82.
11. Nallapeta N, Reynolds JL, Bakhai S. Deprescribing Proton Pump Inhibitors in an Academic, Primary Care Clinic: Quality Improvement Project. *J Clin Gastroenterol*. nov 2020;54(10):864-70.
12. Tarabay RB, Osman MH, Aridi RS, Hlais SA, Beshara RY, Lakkis NA. The effect of a patient informative leaflet on chronic use of proton pump inhibitors in a primary care center: a randomized control trial. *Hosp Pract*. 8 août 2022;50(4):318-25.
13. Nguyen-Soenen J, Rat C, Gaultier A, Schirr-Bonnans S, Tessier P, Fournier JP. Effectiveness of a multi-faceted intervention to deprescribe proton pump inhibitors in primary care: protocol for a

- population-based, pragmatic, cluster-randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res.* févr 2022;22(1):219.
14. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med.* 4 août 2005;353(5):487-97.
 15. Torgerson DJ. Contamination in trials: is cluster randomisation the answer? *BMJ.* 10 févr 2001;322(7282):355-7.
 16. Nguyen-Soenen J, Jourdain M, Fournier JP. Development of Patient Education Material for Proton Pump Inhibitor Deprescribing: A Mixed-Methods Study. *Ann Pharmacother.* 23 sept 2021;10600280211046630.
 17. Berkhout C. Développement d'une brochure pédagogique pour les patients afin de déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. *exercer.* avr 2022;(182):168-70.
 18. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. *Can Fam Physician.* 2017;63(5).
 19. Wilsdon TD, Hendrix I, Thynne TRJ, Mangoni AA. Effectiveness of Interventions to Deprescribe Inappropriate Proton Pump Inhibitors in Older Adults. *Drugs Aging.* 2017;34(4):265-87.
 20. Krol N, Wensing M, Haaijer-Ruskamp F, Muris JWM, Numans ME, Schattenberg G, et al. Patient-directed strategy to reduce prescribing for patients with dyspepsia in general practice: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 avr 2004;19(8):917-22.
 21. Buuren S van. *Flexible Imputation of Missing Data, Second Edition.* Boca Raton: CRC Press; 2018. 444 p.
 22. Jeanmougin P. Effet sur les prescriptions d'antibiotiques d'une intervention multifacette menée par les délégués d'assurance maladie dans les cabinets de médecine générale comportant la démonstration de l'utilisation d'un outil internet d'aide à la décision : Antibiocliv (ACTION). Congrès CNGE; 2022 déc 16; Lille.
 23. Fedrizzi S, Chrétien B, Sassier M, Decaen P, Paul M, Alexandre J, et al. Cabinets de médecine générale et notification des effets indésirables médicamenteux : expertise d'un délégué de l'Assurance maladie. *Santé Publique.* 2022;34(6):795-801.
 24. Palmaro A, Moulis G, Despas F, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Overview of drug data within French health insurance databases and implications for pharmacoepidemiological studies. *Fundam Clin Pharmacol.* 1 déc 2016;30(6):616-24.
 25. Godwin M, Ruhland L, Casson I, MacDonald S, Delva D, Birtwhistle R, et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: the struggle between external and internal validity. *BMC Med Res Methodol.* 22 déc 2003;3:28.

26. Le Parlement Européen et le Conseil de l'Union Européenne. RÈGLEMENT (UE) 2016/679 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, et abrogeant la directive 95/46/CE (règlement général sur la protection des données) [Internet]. [cité 24 janv 2019]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR>

	Ciblage	Affectation	Post-affectation				Fin de l'étude
Périodes de l'étude	<i>M-5,5</i>	<i>M-5</i>	<i>M-4</i>	<i>M-3</i>	<i>M0</i>	<i>M12</i>	<i>M18</i>
PRÉPARATION :							
Éligibilité	X						
Répartition en grappe		X					
Formation DAM			X				
INTERVENTIONS :							
Visite DAM auprès des médecins				←————→			
Envoi des brochures d'information aux patients					X		
Consultation du MG traitant						←————→	
ÉVALUATION :							
Données initiales de remboursements d'IPP sur les 12 mois précédant l'inclusion	X						
Durant les 12 mois d'intervention : - Remboursements d'IPP - Remboursements des Anti-H2 - Remboursement des alginates						←————→	
Collecte des données du SNDS							X

Tableau 1 : Calendrier de l'étude. Anti-H2 : Anti-histaminique anti-H2 ; DAM : Délégué de l'Assurance Maladie ; IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons ; MG : Médecin Généraliste ; SNDS : Système National des Données de Santé

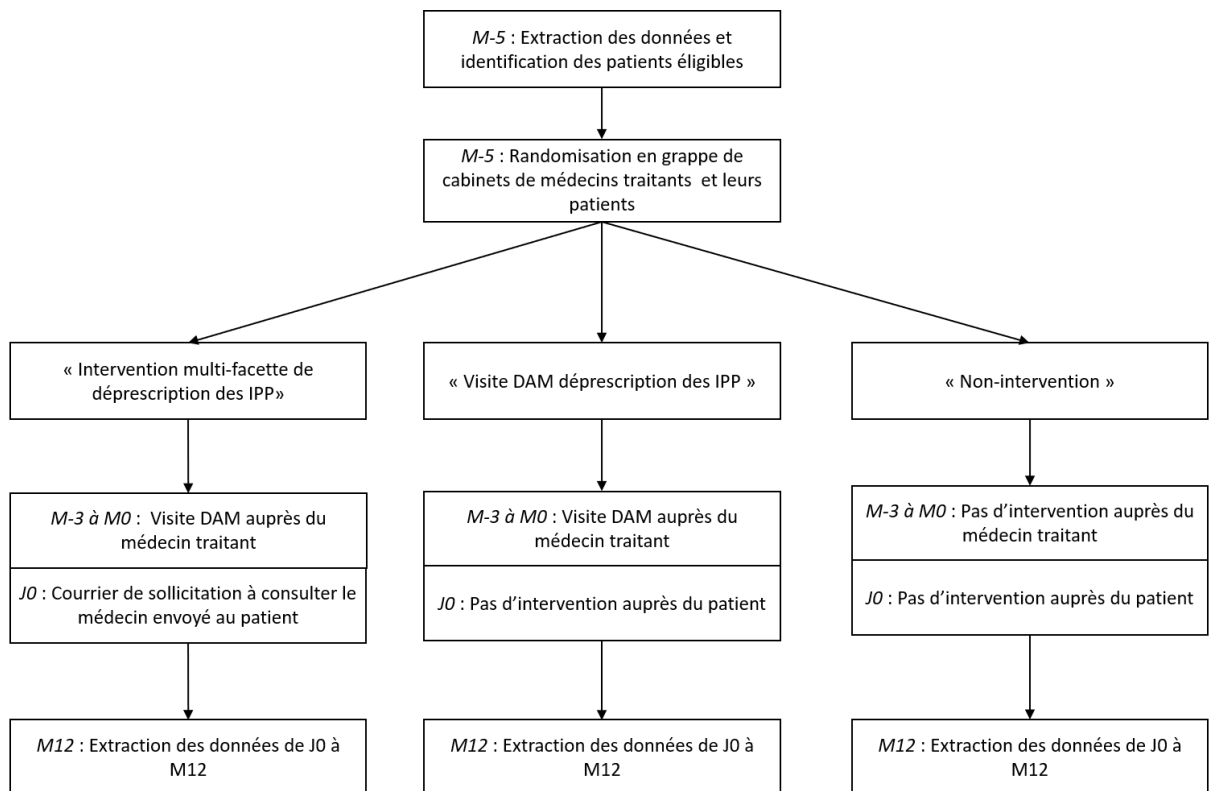


Figure 1 : Schéma de l'étude. DAM : Délégué de l'Assurance Maladie ; IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

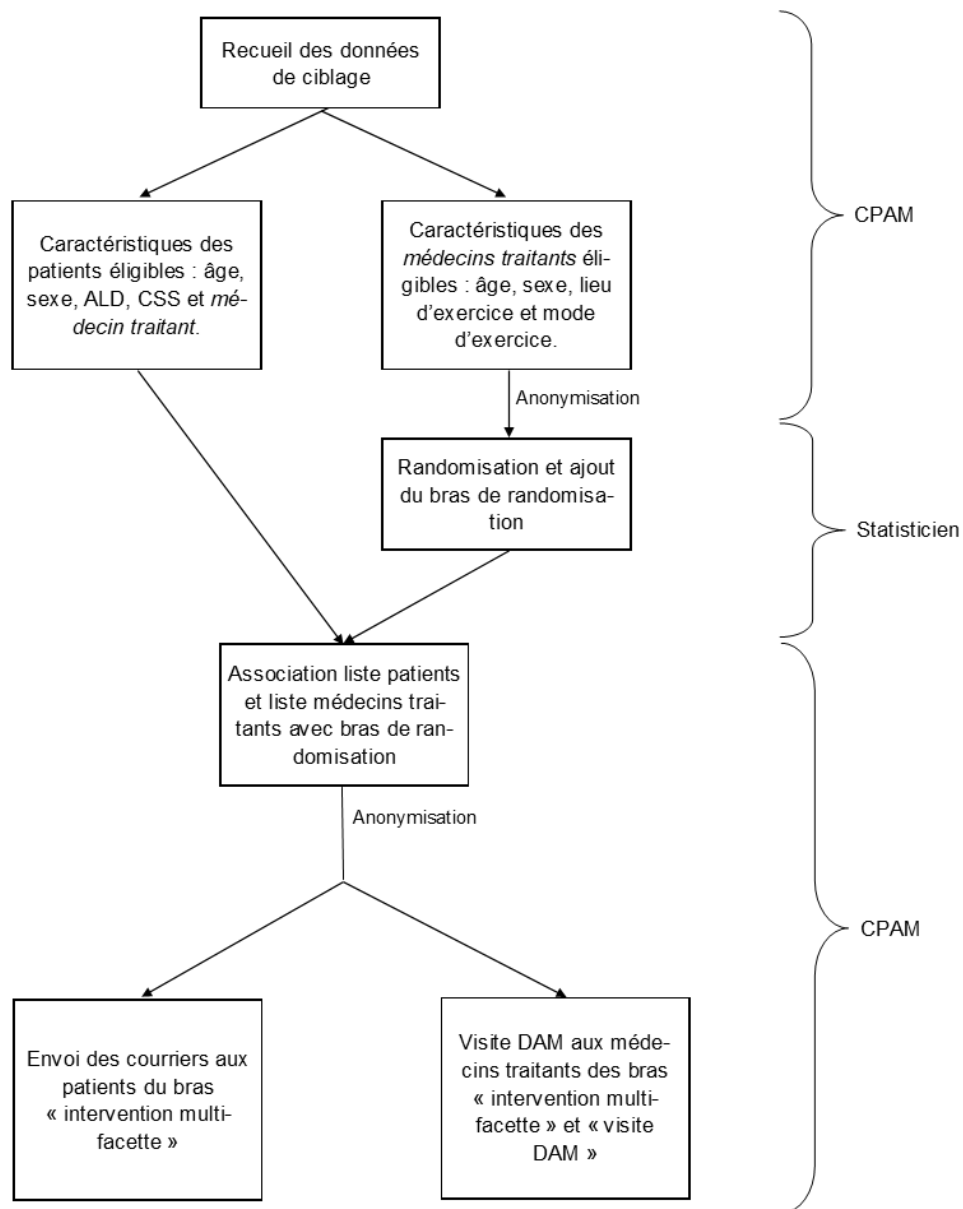


Figure 2 : Schéma de circulation des données de ciblage patients et médecins à partir du SIAM-ERASME. ALD : Affection Longue Durée ; CSS : Complémentaire Santé Solidaire ; CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie ; DAM : Délégué de l'Assurance Maladie ; SIAM-ERASME : Système Informatique De L'Assurance Maladie, Extractions Recherches Analyses pour un Suivi Médico-Économique