

Les IPP chez le sujet âgé : des médicaments pas si anodins...

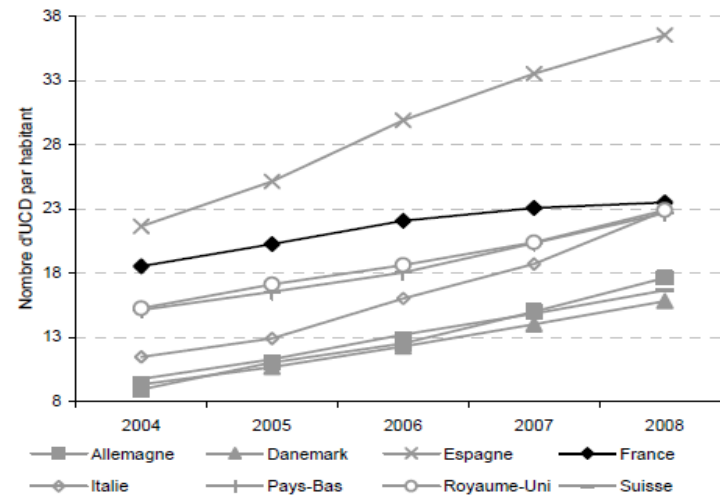


◆ *Dr Charlotte EUDO*
Gériatre - Service de Médecine Interne
CHRU Bretonneau





Consommation d'IPP en France



Evolution de la consommation des IPP entre 2004 et 2008

Source : DSS/6B sur données IMS-Health et OCDE





Consommation d'IPP en France

Tableau 1 : Evolution de la dépense par habitant entre 2004 et 2008 (en € par hab.)

Pays	IPP			Statines			IEC/Sartans		
	2004	2008	TCAM*	2004	2008	TCAM*	2004	2008	TCAM*
Allemagne	10,0	9,7	-0,8%	8,6	6,0	-8,6%	21,3	24,6	3,7%
Danemark	9,1	8,9	-0,4%	5,0	5,2	1,1%	13,8	20,5	10,5%
Espagne	7,9	9,3	4,2%	10,0	12,1	4,9%	17,3	23,0	7,4%
France	16,8	14,2	-4,1%	18,3	16,1	-3,2%	26,6	33,0	5,5%
Italie	10,5	9,3	-3,0%	10,7	10,7	0,0%	28,7	31,9	2,7%
Pays-Bas	13,3	12,7	-1,2%	15,8	14,7	-1,8%	15,8	18,2	3,7%
Royaume-Uni	10,0	4,6	-17,5%	15,9	10,1	-10,9%	11,0	8,8	-5,4%
Suisse	13,4	17,1	6,2%	16,9	16,2	-1,1%	31,9	34,8	2,2%
Ensemble	11,3	9,8	-3,5%	12,7	10,8	-3,9%	21,0	24,2	3,6%

*TCAM : taux de croissance annuel moyen

Pour le Royaume-Uni, les montants sont corrigés des variations de change



Consommation d'IPP en France

Rang	Classe	Unités vendues en 2013 - millions de boîtes	% de croissance 2013/2012	Part de marché	
				2013	2012
1	Analgésiques	740	5,1%	21,9%	15,9%
2	Psycholeptiques	162	-1,1%	5,2%	5,1%
3	Antibactériens à usage systémique	134	-0,9%	4,3%	4,6%
4	Médicaments pour les troubles de l'acidité	104	4,7%	3,3%	3,9%
5	Médicaments ophtalmologiques	84	-1,8%	2,7%	2,7%
6	Antithrombotiques	76	2,6%	2,4%	1,6%
7	Médicaments du rhume et de la toux	75	-10,3%	2,4%	3,7%
8	Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	74	-3,2%	2,4%	2,1%
9	Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux	74	-5,4%	2,4%	2,6%
10	Psychoanaleptiques	67	-3,2%	2,1%	2,3%
11	Médicaments du diabète	66	-0,9%	2,1%	1,9%
12	Antiinflammatoires et antirhumatismaux	65	-12,0%	2,1%	2,2%
13	Tous autres médicaments	63	4,6%	2,8%	3,9%
14	Médicaments pour la constipation	63	-0,2%	2,0%	2,0%
15	Vitamines	62	21,7%	2,0%	0,8%
16	Agents modifiant les lipides	61	-11,9%	1,9%	2,1%
17	Préparations nasales	58	3,1%	1,9%	2,4%
18	Antihistaminiques à usage systémique	56	-1,0%	1,8%	1,7%
19	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	52	-9,6%	1,7%	2,9%
20	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	52	-0,8%	1,7%	1,5%

Classe de médicaments les plus vendus en ville en 2013

ansm

Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 – Juin 2014



INDICATIONS



HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte

- **Les IPP ont trois indications principales¹ :**
 - traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO ;
 - prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque ;
 - éradication d'*Helicobacter pylori* et traitement des ulcères gastroduodénaux.

1. Tous les IPP sont aussi indiqués dans le syndrome de Zollinger-Ellison, maladie grave et rare qui n'est pas évoquée dans ce document.





INDICATIONS



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Les inhibiteurs de la pompe à protons
chez l'adulte

Dans la **prévention** et le **traitement des lésions digestives hautes induites par les AINS**, il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les IPP.

- **Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risque** (patients sous AINS de plus de 65 ans, ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal, ou traités par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde). Cette prévention doit être arrêtée en même temps que le traitement par AINS.





INDICATIONS

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Les inhibiteurs de la pompe à protons
chez l'adulte

Ulcère gastrique et duodéal

Éradication d'*Helicobacter pylori* en association à une antibiothérapie appropriée, en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale avec infection par *H. pylori*.

Dans la **trithérapie de l'ulcère gastroduodéal associé à *Helicobacter pylori***, il n'a pas en général été montré de différence d'efficacité entre les IPP en termes d'éradication d'*H. pylori*.

Dans une étude sur l'éradication d'*H. pylori*, l'ésoméprazole (40 mg/j) a été plus efficace que le pantoprazole (40 mg/j), mais non différent de l'oméprazole (20 mg/j) ou du rabéprazole (40 mg/j).

Traitement d'entretien (au long cours) de l'ulcère duodéal chez les patients non infectés par *H. pylori*, ou chez qui l'éradication n'a pas été possible.

- Oméprazole (seul à avoir l'AMM dans cette indication) : demi-dose ou pleine dose après échec d'un traitement par anti-H2.



Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte

De nombreuses prescriptions injustifiées

- Un nombre important de prescriptions d'IPP sont faites dans des situations cliniques hors AMM. En l'état actuel des connaissances, ces prescriptions sont **injustifiées**, notamment dans :
 - **la dyspepsie fonctionnelle** (sauf si un RGO est associé) ;
 - **la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque** (moins de 65 ans, sans antécédent ulcéreux et n'étant traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïde).

Les IPP n'ont pas d'AMM dans le soulagement de manifestations extradigestives isolées pouvant être liées à un RGO, telles que symptômes ORL, toux chronique, asthme ou douleurs thoraciques d'origine non cardiaque. Il n'y a pas d'intérêt à les prescrire dans ces situations, sauf en cas de RGO documenté (par pHmétrie par exemple), mais non en traitement d'épreuve ou test thérapeutique.





EFFETS INDESIRABLES DES IPP

- Troubles digestifs
- Risque fracturaire
- Risque infectieux
- Néphrites tubulo-interstitielles
- Cancers digestifs
- Carence en vitamine B12
- Hypomagnésémie
- Pharmacodépendance



TROUBLES DIGESTIFS



Diarrhées, vomissements, nausées

Moins de 5% des sujets

Disparaissent à l'arrêt du traitement





RISQUE FRACTURAIRE

- Cohorte General Practice Research Database

Table 2. Risk of Hip Fracture Associated With Increasing Cumulative Duration of Proton Pump Inhibitor Therapy

	Cumulative Proton Pump Inhibitor Therapy Duration, y			
	1	2	3	4
OR (95% CI)*				
Crude	1.43 (1.35-1.52)	1.84 (1.67-2.01)	2.10 (1.91-2.35)	2.17 (1.93-2.45)
Adjusted†	1.22 (1.15-1.30)	1.41 (1.28-1.56)	1.54 (1.37-1.73)	1.59 (1.39-1.80)

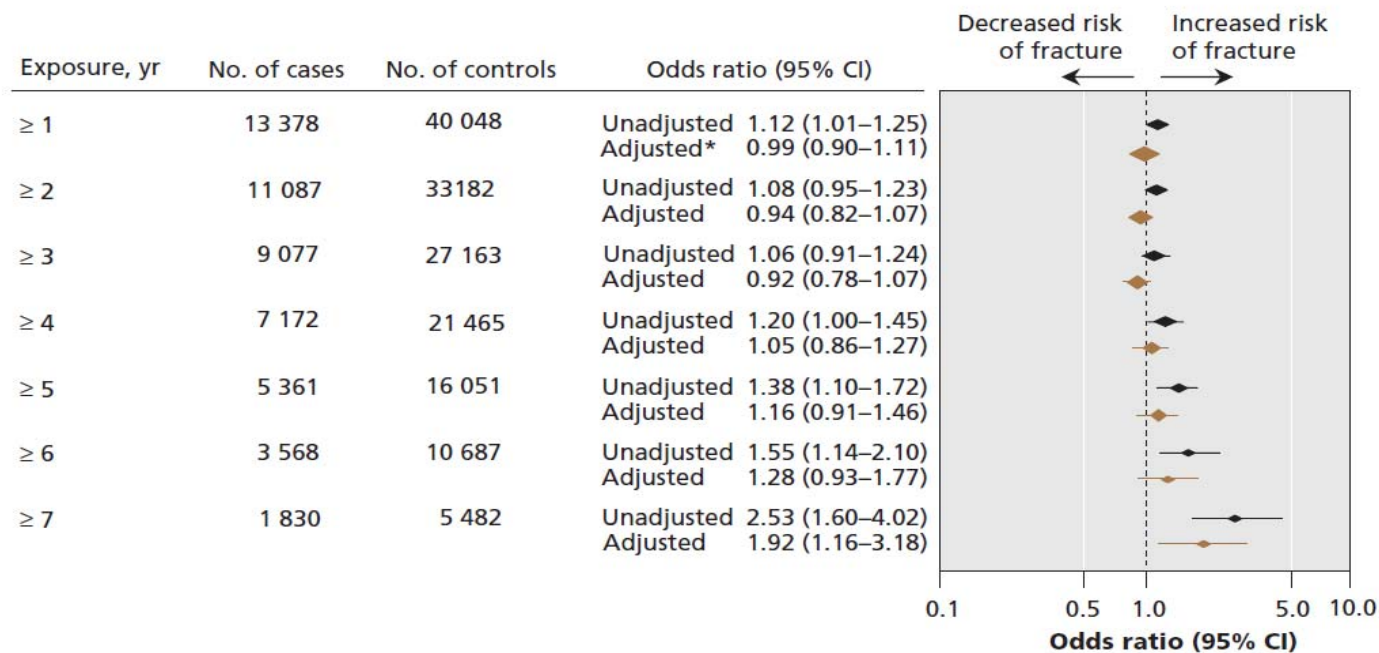
Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.
 *The ORs are from the conditional logistic regression model matched by year of birth, sex, and both calendar period and duration of follow-up before the index date, and included a quadratic term for duration of proton pump inhibitor therapy in years ($P < .001$ for the test of significance for the quadratic term).
 †Adjusted for matching variables and all potential confounders in Table 1.

Yang YX et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture, JAMA 2006





RISQUE FRACTURAIRE



Targownik LE et al, Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. CMAJ 2008





RISQUE FRACTURAIRE

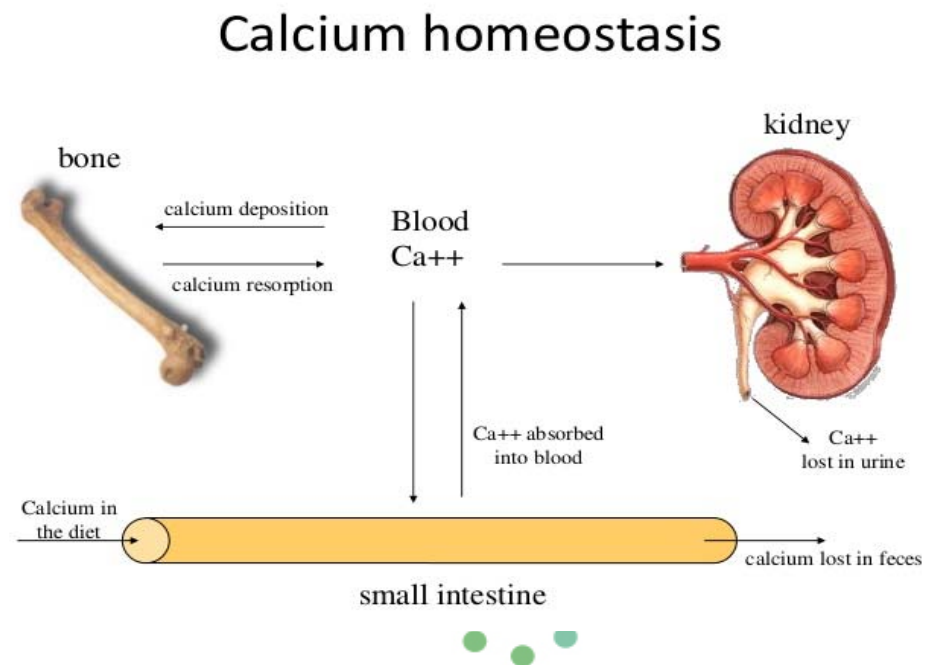
- Cohorte Women's Health Initiative

	Non use (n= 119804)	PPI use (n= 2731)	H2RA use only (n=7952)
		Hazard Ratio (95% CI)	Hazard Ratio (95% CI)
Hip (n=1500)			
Model 1	1 (reference)	1.21 (0.87–1.69)	1.24 (1.02–1.50)
Model 2	1 (reference)	1.00 (0.71–1.40)	1.07 (0.87–1.30)
Clinical Spine (n=2315)			
Model 1	1 (reference)	2.04 (1.65–2.51)	1.30 (1.12–1.51)
Model 2	1 (reference)	1.47 (1.18–1.82)	1.02 (0.87–1.20)
Wrist/Arm (n=4881)			
Model 1	1 (reference)	1.31 (1.10–1.57)	1.07 (0.95–1.20)
Model 2	1 (reference)	1.26 (1.05–1.51)	1.05 (0.93–1.19)
Total Fractures (n=21247)			
Model 1	1 (reference)	1.44 (1.32–1.56)	1.19 (1.13–1.25)
Model 2	1 (reference)	1.25 (1.15–1.36)	1.08 (1.02–1.14)

RISQUE FRACTURAIRE

■ Mécanisme

Diminution de la sécrétion d'acide hydrochlorique et donc élévation du pH gastro intestinal.





RISQUE INFECTIEUX

- Pneumopathies communautaires et nosocomiales
- Infections à *C. difficile*
- Autres infections gastro intestinales





PNEUMOPATHIES COMMUNAUTAIRES ET NOSOCOMIALES

Table 2. Prevalence of clinical features of respiratory infections by acid-suppressive drug use

	Acid-suppressive drug use		Odds ratio (95% CI)
	No (n = 314)	Yes (n = 91)	
Overall	68 (22)	33 (36)	2.06 (1.2–3.4)
Common cold	38 (12)	18 (20)	1.26 (0.8–2.1)
Influenza	29 (9)	12 (13)	1.49 (0.7–3.1)
Laryngitis	13 (4)	7 (8)	1.93 (0.8–5.0)
Otitis media	6 (2)	3 (3)	1.75 (0.4–7.1)
Pneumonia	1 (0)	5 (6)	18.2 (2–158)
Sinusitis	12 (4)	9 (10)	2.72 (1.1–6.7)

Gastric acid-suppressive therapy and community-acquired respiratory infections

R. J. F. LAHEIJ, M. C. VAN IJZENDOORN, M. J. R. JANSSEN & J. B. M. J. JANSEN
Department of Gastroenterology, University Medical Center St Radboud, Nijmegen, The Netherlands

Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 847–851.

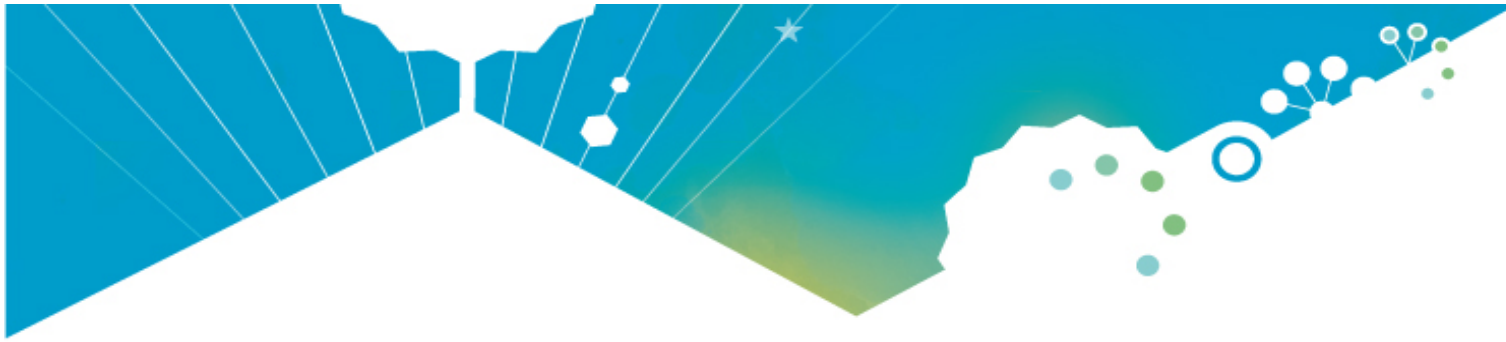




PNEUMOPATHIES COMMUNAUTAIRES ET NOSOCOMIALES

- Hypothèses :
 - Colonisation accrue de la partie supérieure du tractus gastro intestinal par des agents pathogènes issus de la cavité orale
 - Altération de la fonctionnalité des leucocytes par un effet direct des IPP
- Pneumopathies nosocomiales : augmentation des PAVM chez les patients traités par Pantoprazole pour prévenir le risque d'ulcère de stress.

Miano TA et al, Nosocomial pneumonia risk and stress ulcer prophylaxis: a comparison of pantoprazole vs ranitidine in cardiothoracic surgery patients, Chest 2009



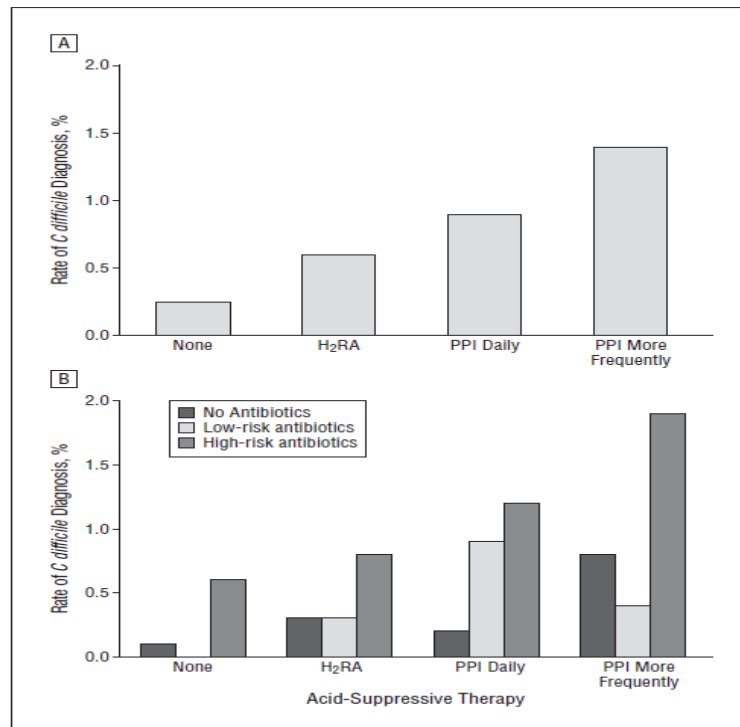
INFECTIONS A CLOSTRIDIUM DIFFICILE

- Plusieurs études rétrospectives soutiennent l'existence d'une association entre l'utilisation d'IPP et la survenue d'infections à *C. difficile* avec un risque relatif variant de 1,9 à 3,5 selon les études.
- Hypothèses :
 - Colonisation gastrique liée à l'augmentation du pH
 - Effet direct médié par l'élévation de la gastrine
 - Anomalie de la fonction immunologique associée aux IPP





INFECTIONS A CLOSTRIDIUM DIFFICILE



Iatrogenic Gastric Acid Suppression and the Risk of Nosocomial *Clostridium difficile* Infection

Michael D. Howell, MD, MPH; Victor Novack, MD, PhD; Philip Grgurich, PharmD; Diane Soulliard, PharmD; Lena Novack, PhD; Michael Pencina, PhD; Daniel Talmor, MD, MPH



Néphrite tubulo interstitielle

Patient, sex, age	Drug	Concomitant medication	Suspected adverse drug reaction	GFR ml min ⁻¹ per 1.73 m ² before AIN	GFR ml min ⁻¹ per 1.73 m ² during AIN	Biopsy	Time to onset, outcome
A, M, 51	Pantoprazole 40 mg od	Piperacillin*	Interstitial nephritis	>60	15	Yes	4 weeks, spontaneous recovery after withdrawal
B, M, 57	Rabeprazole 20 mg od	Coal tar/menthol shampoo, hydrocortison cream	Interstitial nephritis	Not reported	20	Yes	2 months, spontaneous recovery after withdrawal
C, M, 73	Omeprazole 40 mg od	Norfloxacine*	Interstitial nephritis	>60	8	Yes	4 months, spontaneous recovery after withdrawal†
D, M, 70	Omeprazole 40 mg od	None	Interstitial nephritis	>60	7	Yes	12 days, spontaneous recovery after withdrawal
E, F, 76	Omeprazole 20 mg od solifenacine 5 mg od	Didofenac*	Interstitial nephritis	Not reported	12	Yes	3 months (omeprazole), 3 days (solifenacine), drugs withdrawn, treatment with prednisolon, recovered
F, F, 18	Pantoprazole 40 mg, i.v.	Metoclopramide, paracetamol*	Abnormal renal function	>60	21	Not reported	Hours, spontaneous recovery within days after withdrawal
G, M, 69	Pantoprazole 20 mg	Nifedipine and paroxetine	Interstitial nephritis	Not reported	Not reported	Not reported	1 day, spontaneous recovery after withdrawal, positive re-challenge

The glomerular filtration rate was calculated using the abbreviated Modification of Diet in Renal Disease formula. *Drugs which have also been associated with acute interstitial nephritis. †Has been published elsewhere by the reporting physician [13].

rmacology |

Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis

Linda Härmark,¹ Hans E. van der Wiel,² Mark C. H. de Groot¹ & A. C. van Grootheest¹
¹Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, ²'s-Hertogenbosch and ³Usselland Hospital, Capelle a/d IJssel, the Netherlands



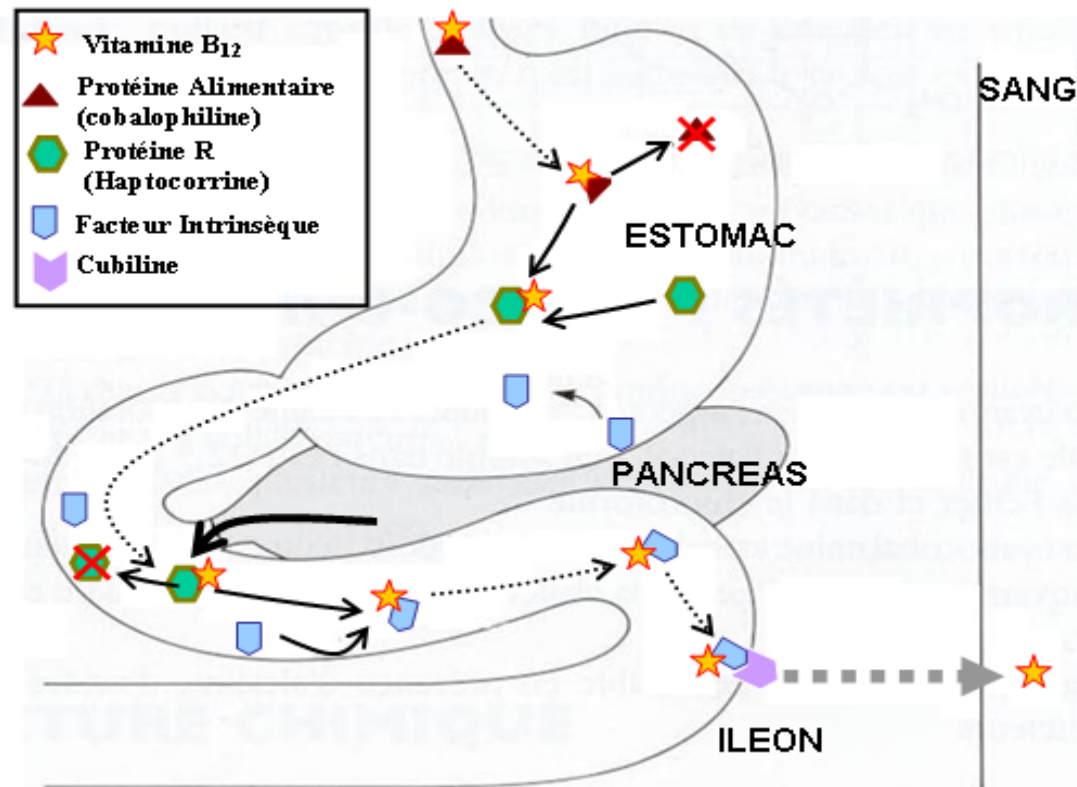
Cancers digestifs

- Cancer gastrique et de l'œsophage : études contradictoires
 - Mécanismes :
 - Hypergastrinémie réflexe
 - Augmentation de la concentration en nitrates
 - Développement d'*Helicobacter pylori*

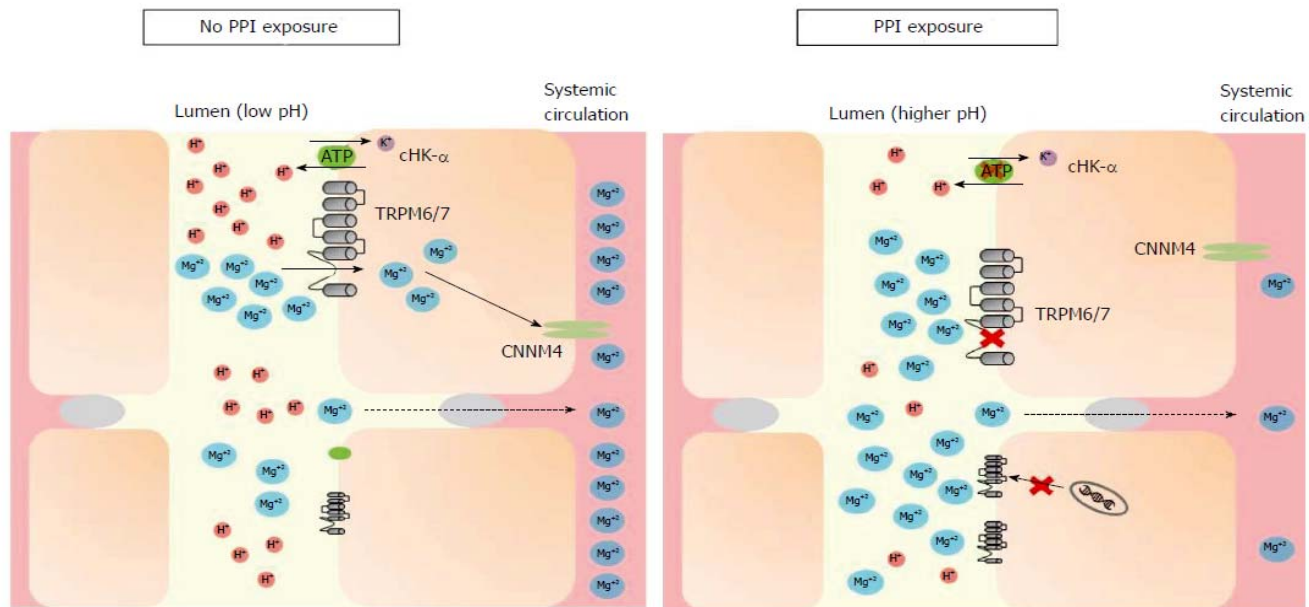
- Pas de lien démontré dans le cancer colo rectal



CARENCE EN VITAMINE B12



Hypomagnésémie





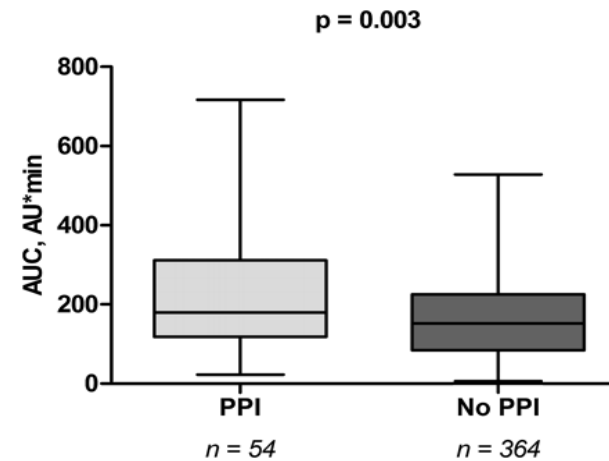
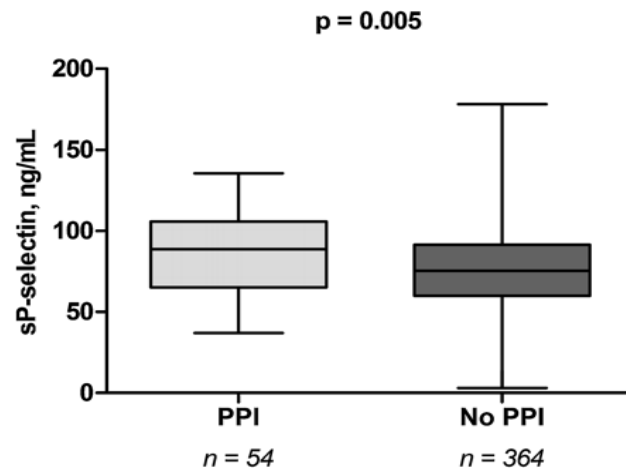
INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- **Diminution de l'absorption digestive**
 - Antifongiques
 - Immunosuppresseurs
 - Antirétroviraux
- **Augmentation de l'absorption digestive**
 - Saquinavir
- **Augmentation de la biodisponibilité**
 - Digoxine
 - Nifédipine
- **Altération du métabolisme hépatique**
 - Clopidogrel
- **Altération de l'élimination rénale**
 - Méthotrexate



INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- Aspirine et IPP



The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease.

*Wurtz M, Grovel E, Kristensen S, Hvas AM
Heart 2010;96:368-371 doi:10.1136/hrt.2009.181107*