



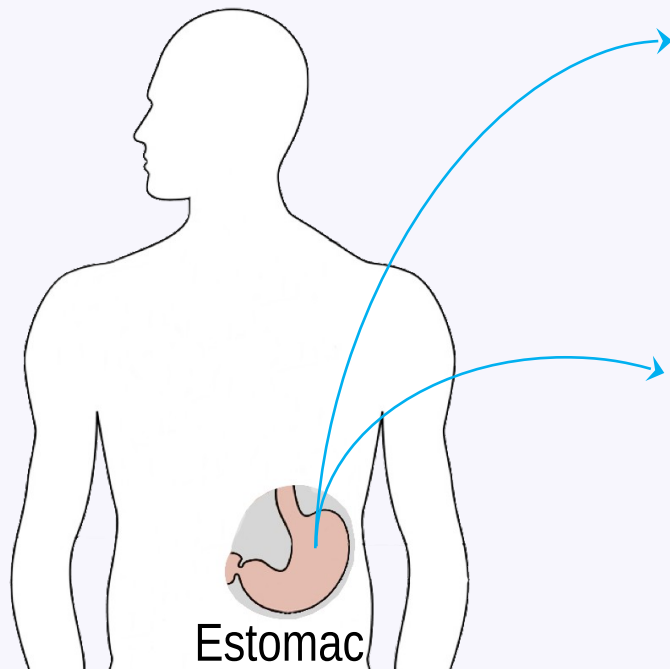
Journée de Formation
des Maîtres de Stage en Officine 2023

Inhibiteurs de la Pompe à Proton (IPP) mésusage / surconsommation et ses potentielles conséquences

Pr Sophie Liabeuf
Pharmacologie

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Introduction



- Suc gastrique $\approx 2,5$ L/24 h
 \Rightarrow digestion du bol alimentaire

Agression

| |
|----------|
| HCl |
| Pepsine |
| Gastrine |

Défense

| |
|----------------|
| Mucus |
| Bicarbonates |
| Cytoprotection |
| Flux sanguin |
| PG (E) |

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

QCM

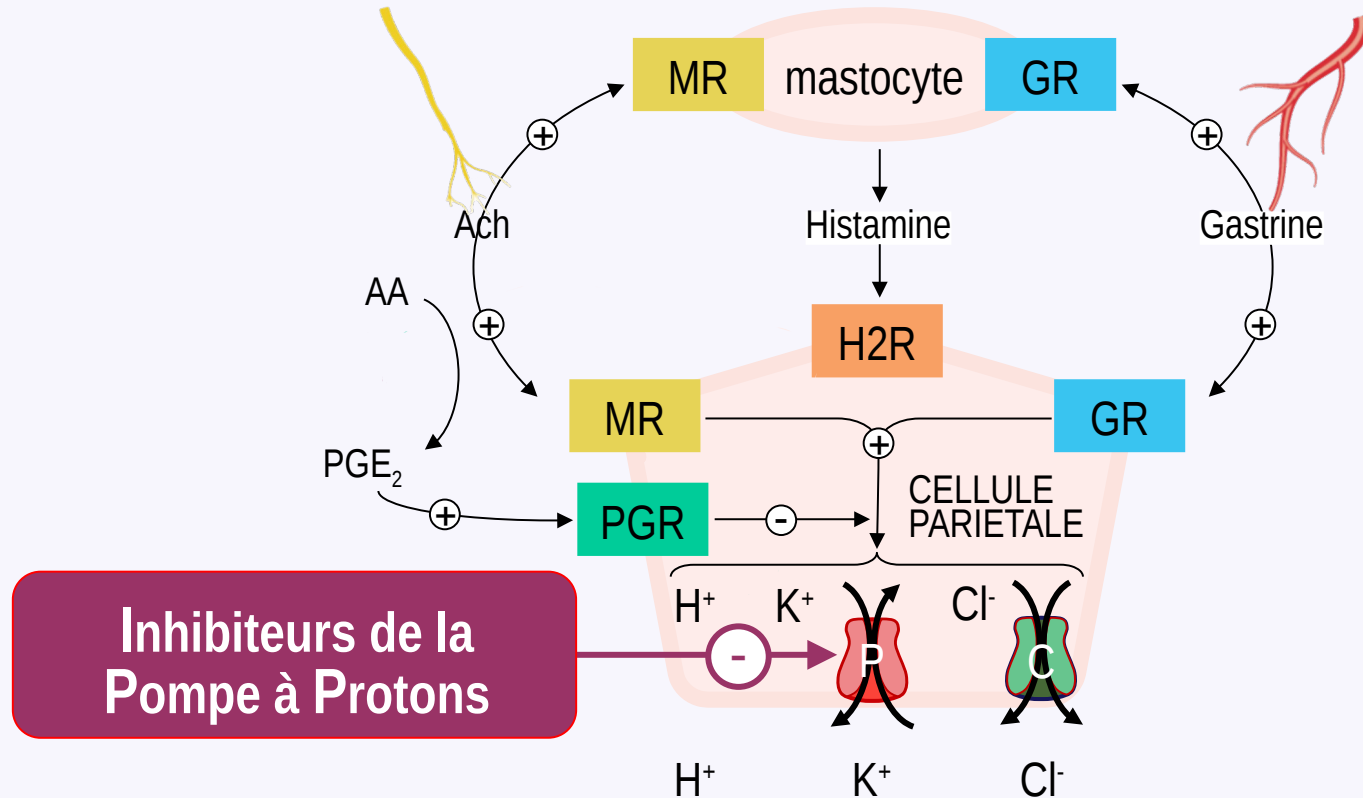


Donner les réponses exactes concernant les médicaments de l'acidité digestive :

- ☐ Les IPP sont les traitements les plus efficaces dans les ulcères gastro-duodénaux
- ☐ Les IPP sont des prodrogues
- ☐ Les antiH2 sont moins prescrits que les IPP
- ☐ Les IPP agissent au niveau des récepteurs à l'histamine
- ☐ Après un diagnostic d'ulcère gastrique, les IPP sont prescrits à vie

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Mécanisme d'action



LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Molécules



- Oméprazole (Mopral[®], Zoltum[®] et Gé)
- Ésoméprazole (Inexium[®] et Gé)
- Lanzopprazole (Ogast[®], Lanzor[®] et Gé)
- Rabéprazole (Pariet[®] et Gé)
- Pantopprazole (Inipomp[®], Eupantol[®] et Gé)

Certains IPP sont disponibles en OTC

- Ésoméprazole
- Pantoprazole
- Oméprazole

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

QCM

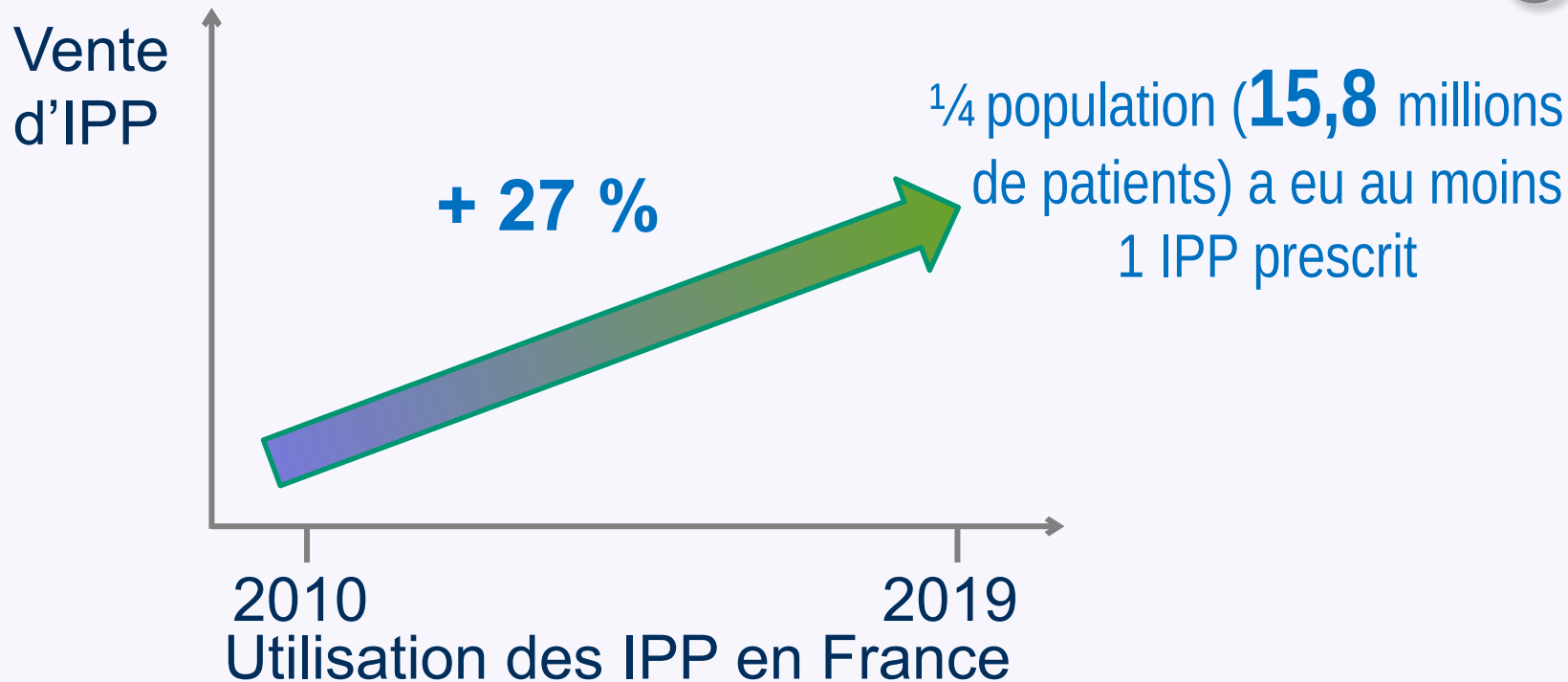
Donner les réponses exactes concernant les IPP :

- ☐ La consommation des IPP est en diminution depuis quelques années.
- ☐ En 2015, 1 personne sur 4 a eu au moins un IPP prescrit.
- ☐ Les remboursements des IPP représentent 3 millions d'euros par an.
- ☐ La consommation importante des IPP est surtout un problème français et ne concerne pas d'autres pays.
- ☐ Les IPP sont surtout prescrits chez des adultes jeunes.



LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Utilisation en France



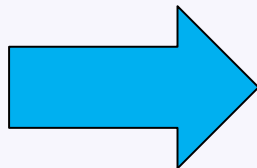
LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Utilisation en France

REMBOURSEMENTS



423 millions d'euros



ASSURÉS



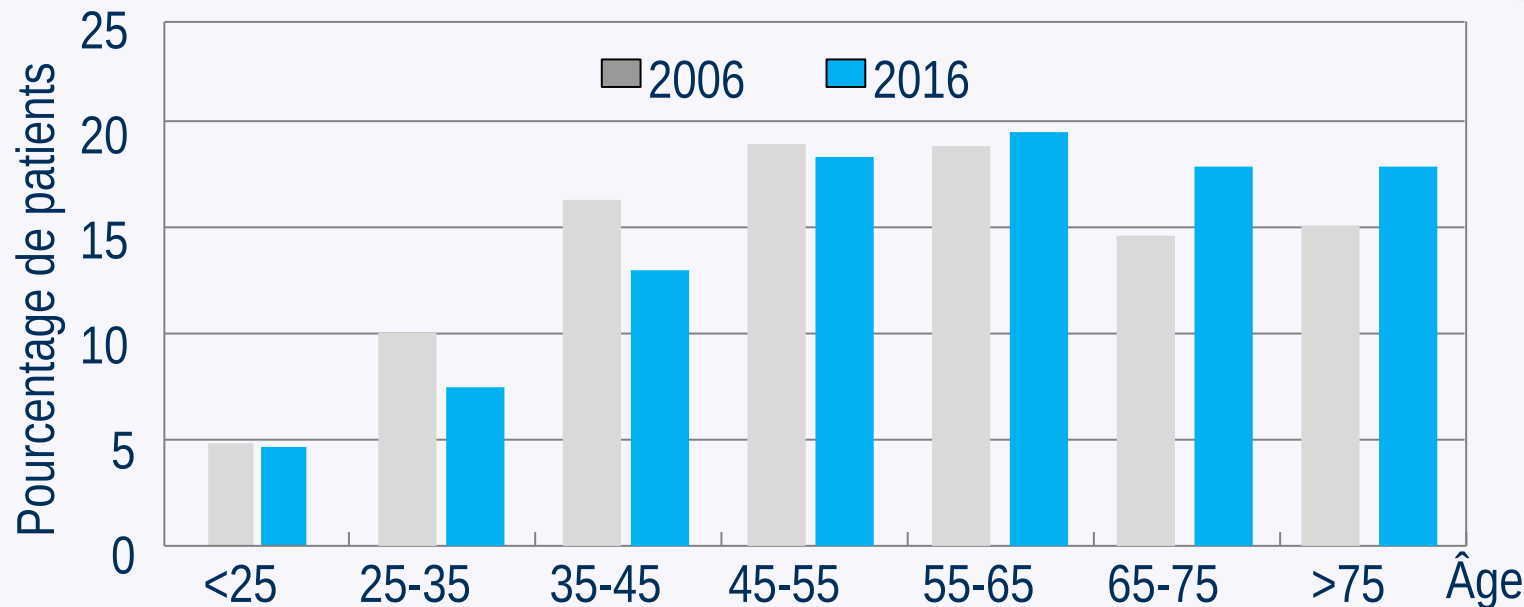
14 millions

→ consommation particulièrement forte en France

*Données de remboursement par
assurance maladie (juillet 2019)*

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Utilisation en France

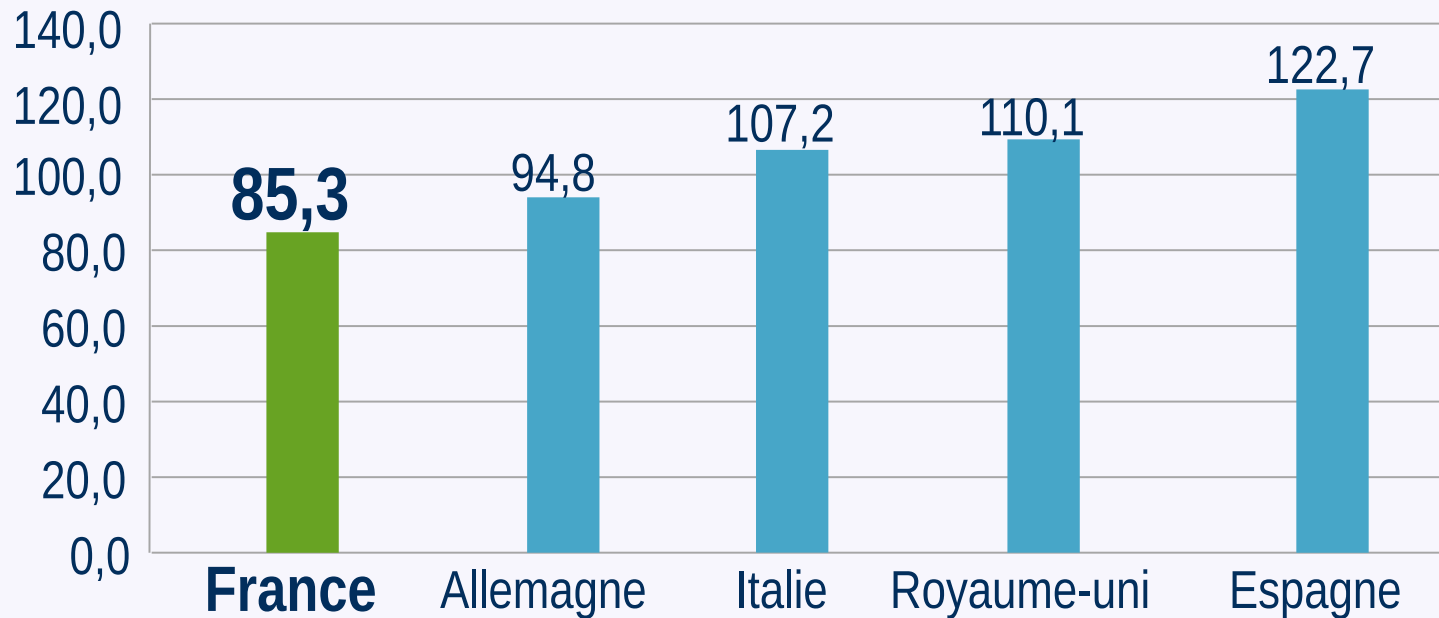


Pourcentage de patients avec au moins un remboursement d'IPP par âge et par année

Boucherie Q et al, 2018

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Utilisation



Données de vente des IPP dans cinq pays européens en 2015, en nombre de DDJ pour 1 000 habitants et par jour (IMS-MIDAS)

ANSM 12/2018

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON



Utilisation

ADULTES

- Traitement symptomatique du Reflux gastro-œsophagien (RGO) et œsophagite par RGO → limitation à 4 semaines de prescription puis réévaluation
- Traitement des ulcères gastro-duodénaux (UGD) → 4 à 8 semaines
- Traitement et prévention des lésions induites par les AINS **chez les patients à risque** → arrêt au moment arrêt AINS
- Syndrome de Zollinger-Ellison

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

QCM



Quels sont les **facteurs de risque** de lésions induites par les AINS justifiant la prescription d'IPP ?

- ☐ L'âge inférieur à 65 ans,
- ☐ l'âge supérieur ou égal à 65 ans,
- ☐ un antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal,
- ☐ un antécédent de RGO,
- ☐ l'association à un antiagrégant plaquettaire et/ou un corticoïde et/ou un anticoagulant.

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON



Utilisation

ENFANTS

Pas d'AMM chez un enfant de moins de 1 an et de moins de 10 kg

Si > 1 an,

- traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique
- œsophagite érosive

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Mésusage et surconsommation

Indication du traitement par IPP chez les utilisateurs majeurs incidents en 2015 (N=7 399 303)

Traitement ou prévention lésions dues aux AINS

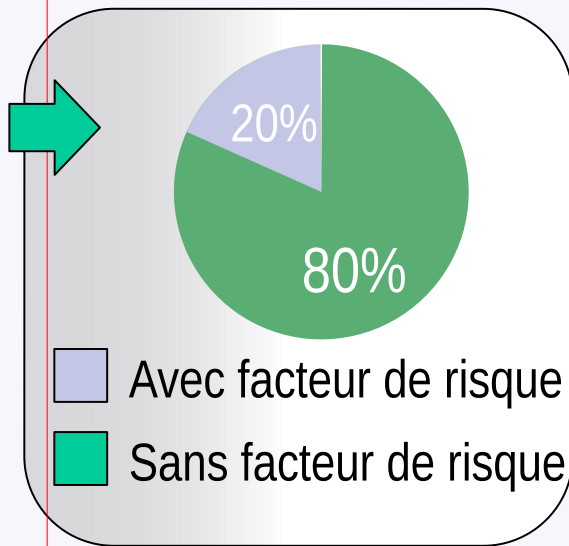
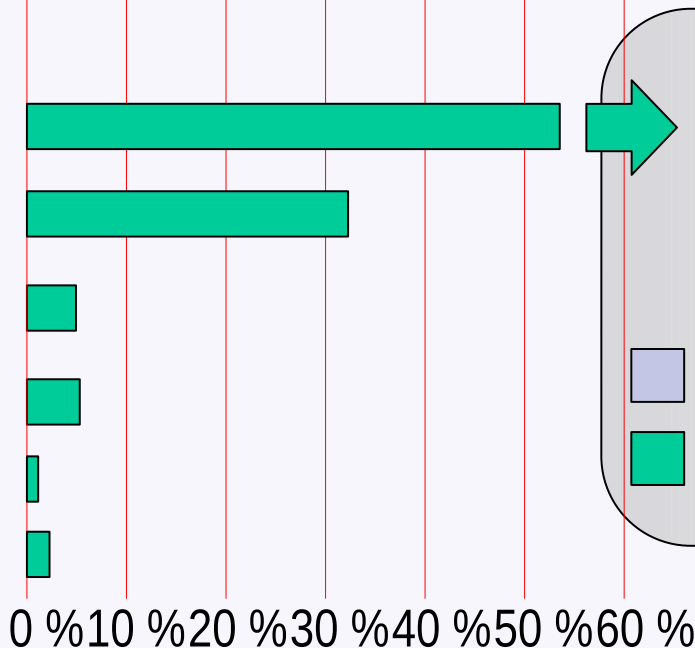
Indications indéterminées

Traitement ou prévention lésions dues aux corticoïdes

Traitement ou prévention des lésions dues aux AAP ou anticoagulants

Eradication H pylori

Atteinte gastro-intestinale identifiée

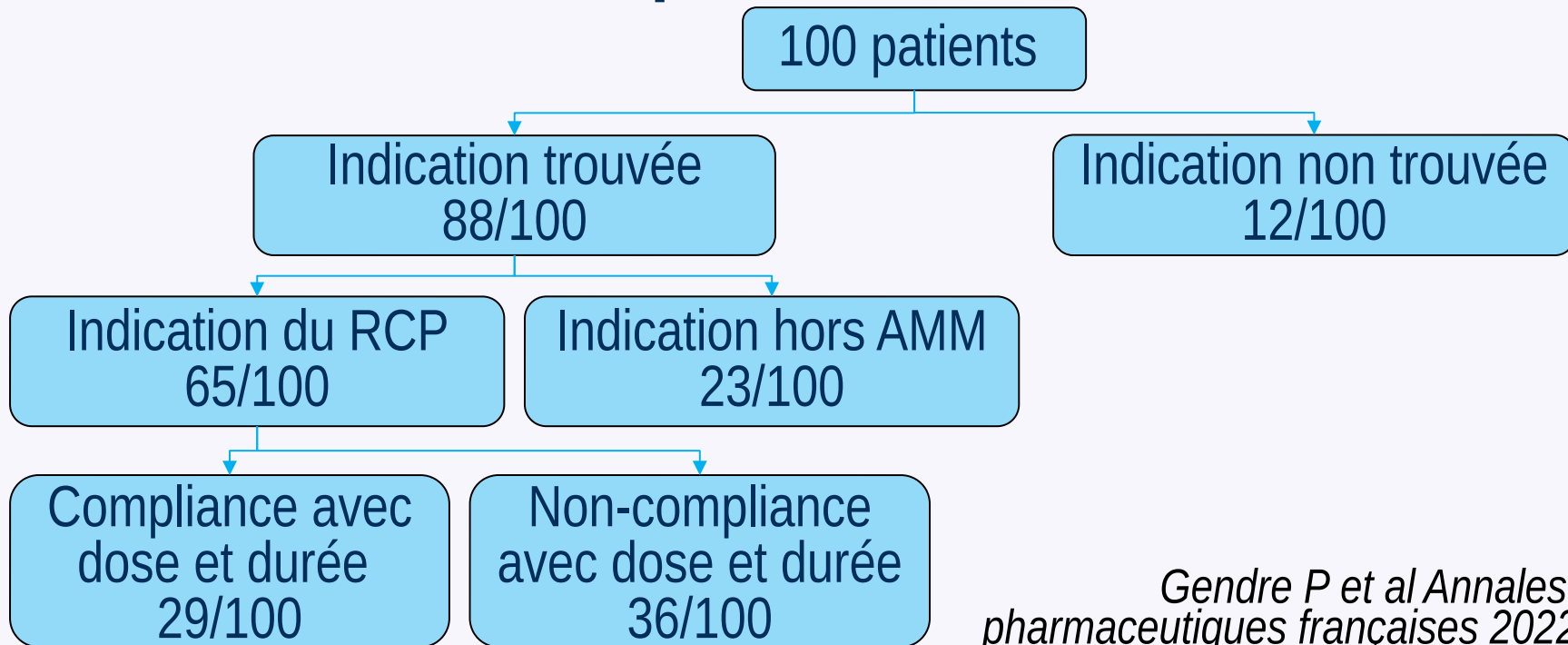


Données du SNDS :
Remboursement IPP en 2015

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Mésusage et surconsommation

Même constat à l'hôpital



*Gendre P et al Annales
pharmaceutiques françaises 2022*

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Mésusage et surconsommation

Même constat dans d'autres pays

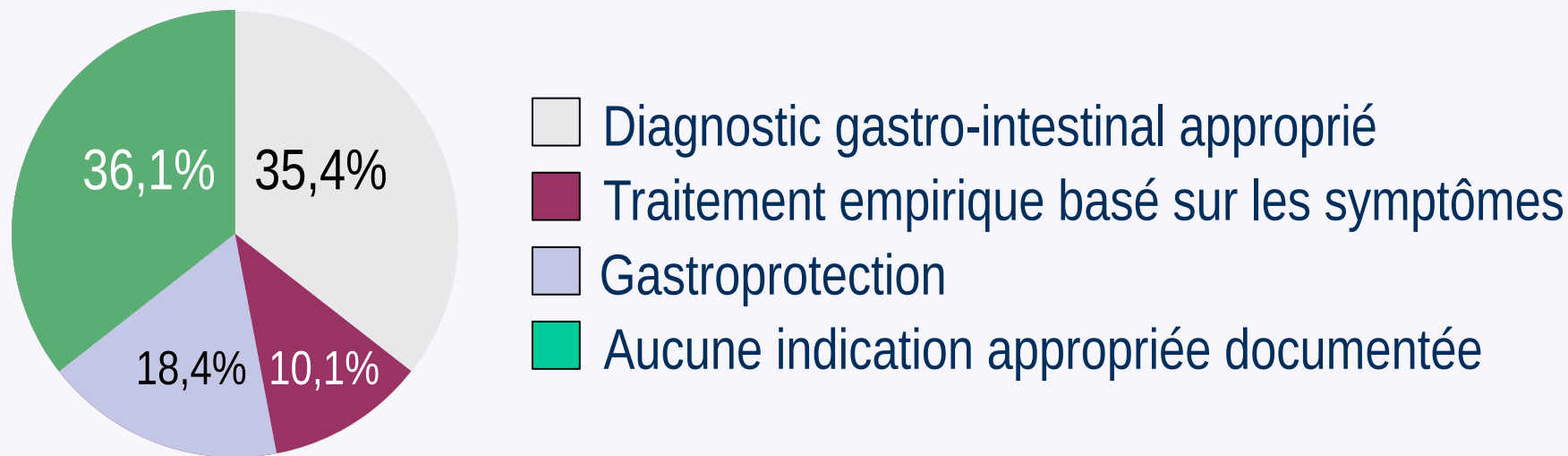


Figure : Prévalence de la thérapie par IPP dans le cadre de soins ambulatoires d'une clinique de médecine interne d'un hôpital pour anciens combattants

Heidelbaugh AJMC 2010

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Mésusage et surconsommation



Ces différents rapports de fortes consommations et mésusages



Commission de transparence de la HAS a été saisie le 2 aout 2019 par saisine ministérielle de la direction de la sécurité sociale demandant un avis de réévaluation des IPP notamment pour chaque indication du SMR et potentielle limitation de la durée de remboursement



Rapport de la HAS 2020

*Rapport d'évaluation des IPP
(spécialités et génériques) HAS 2020*

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

3 situations de mésusage prioritaires identifiées

➔ **changement des pratiques**

1

Recours aux IPP en **prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS** chez des patients **non à risque**.

Rappel :

Coprescription IPP et AINS justifiée si :

- 65 ans et plus,
- antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal,
- association à un antiagrégant plaquettaire et/ou un corticoïde et/ou un anticoagulant.

Dans ce cas, on arrête IPP en même temps que les AINS.

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

3 situations de mésusage prioritaires identifiées

➔ **changement des pratiques**



1

Recours aux IPP en **prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS** chez des patients **non à risque**.

2

Durée de prescription dans le traitement du **RGO** : cette durée est souvent **trop longue**. Selon les recommandations en vigueur, un IPP doit être prescrit pour une durée initiale de **4-8 semaines maximum**.

3

Prescription d'IPP chez les **personnes les plus âgées** et les **nourrissons ou les jeunes enfants** : ces prescriptions sont **trop fréquemment injustifiées** et exposent à une **iatrogénie médicamenteuse**. Chez les **nourrissons et les jeunes enfants**, les IPP sont **rarement justifiés** et ils ne sont pas utiles en cas de régurgitation non compliquée.

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

QCM



Donner les réponses exactes concernant les effets indésirables des IPP :

- ☐ Ce sont des médicaments à marge thérapeutique étroite.
- ☐ Leur utilisation sur le long terme peut aboutir à des effets indésirables.
- ☐ Les hypermagnésémies sont fréquentes avec les IPP
- ☐ Les IPP peuvent entrainer des néphrites interstitielles.

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

latrogénie



Profil de tolérance et un index thérapeutique très élevé

MAIS des doutes sur les effets de la prise à long terme d'IPP potentiels retrouvés dans des études épidémiologiques :

- **Hypomagnésémie**
- Risque de **pneumopathie**/ d'infection à Clostridium difficile
- Risque **d'infections gastro-intestinales**
- Risque de **fracture**
- Risque **rénal**

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Iatrogénie

Cas de pharmacovigilance

Femme de 44 ans, de taille 150 cm, poids 51 kg.

Traitée par de l'Inexium® 40 mg par jour pour une œsophagite ulcérée.

La patiente se plaint de douleurs musculaires invalidantes.

Dosage de la magnésémie le 26/04/2017 : 0,43 mmol/l (N : 0,66-1,08 mmol/l).

L'exploration de cette hypomagnésémie ne retrouve pas d'autre cause que l'IPP.

Arrêt de l'IPP, perfusion séquentielle de magnésium (29/04/17 et 13/05/17) → retour à la magnésémie normale 26/05/17 = 0,85 mmol/l et 14/06/17 0,8 mmol/l



LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

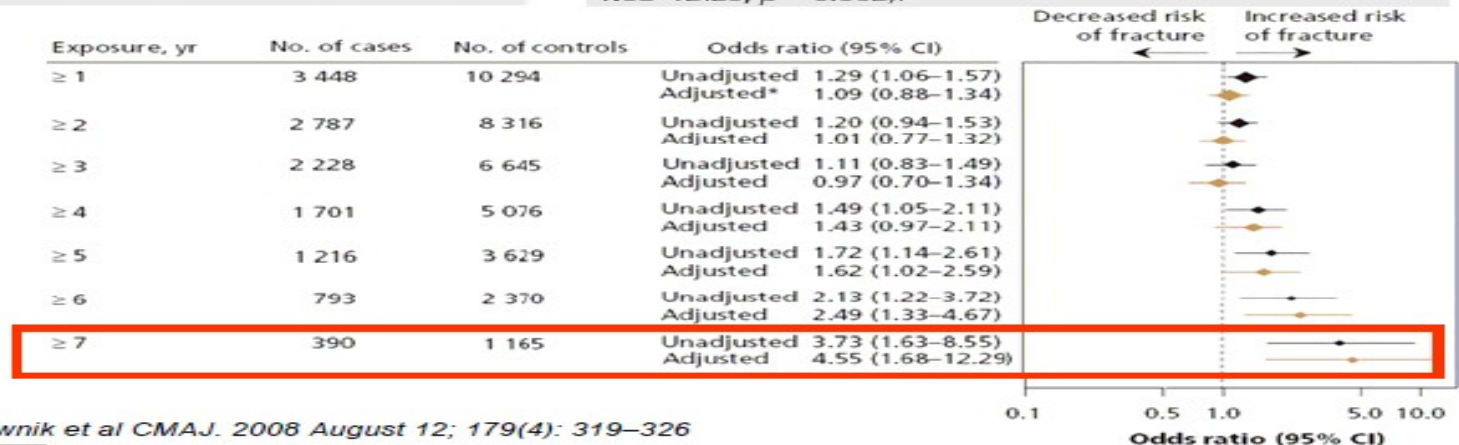
Iatrogénie

Risque d'ostéoporose

Background: The use of proton pump inhibitors has been associated with an increased risk of hip fracture. We sought to further explore the relation between duration of exposure to proton pump inhibitors and osteoporosis-related fractures.

Methods: We used administrative claims data to identify patients with a fracture of the hip, vertebra or wrist between April 1996 and March 2004. Cases were each matched with 3 controls based on age, sex and comorbidities. We calculated adjusted odds ratios (OR) for the risk of hip fracture and all osteoporosis-related fractures for durations of proton pump inhibitor exposure ranging from 1 or more years to more than 7 years.

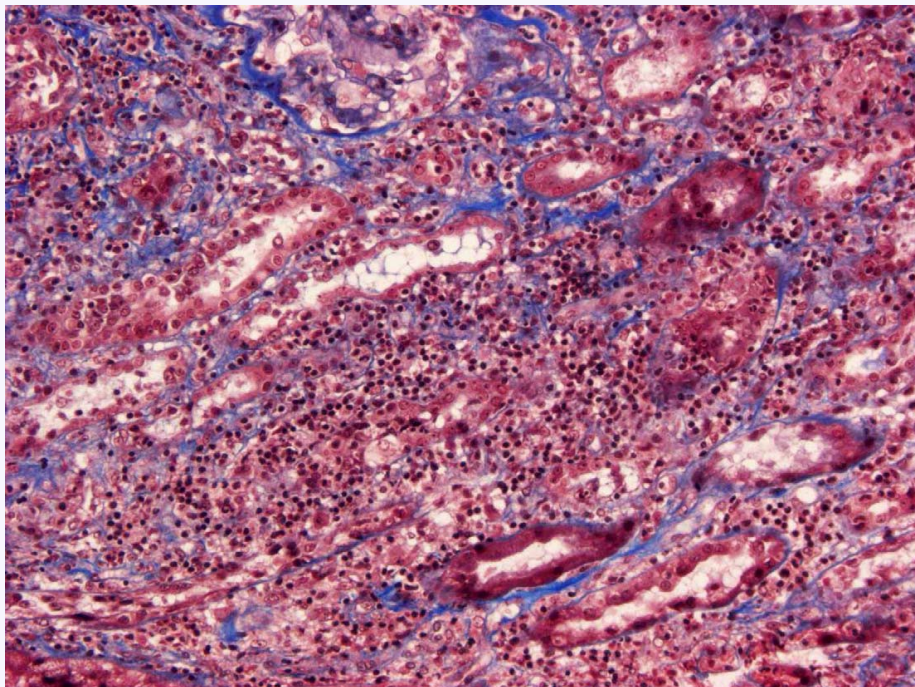
Results: We matched 15 792 cases of osteoporosis-related fractures with 47 289 controls. We did not detect a significant association between the overall risk of an osteoporotic fracture and the use of proton pump inhibitors for durations of 6 years or less. However, exposure of 7 or more years was associated with increased risk of an osteoporosis-related fracture (adjusted OR 1.92, 95% confidence interval [CI] 1.16–3.18, $p = 0.011$). We also found an increased risk of hip fracture after 5 or more years of exposure (adjusted OR 1.62, 95% CI 1.02–2.58, $p = 0.04$), with even higher risk after 7 or more years exposure (adjusted OR 4.55, 95% CI 1.68–12.29, $p = 0.002$).



LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Iatrogénie

IPP et risque de néphrite interstitielle aiguë (NIA)



Biopsie rénale. Infiltrat interstitiel intense et lésions de nécrose tubulaire (néphrite tubulo-interstitielle immuno-allergique attribuée à une prise récente d'oméprazole chez une femme de 65 ans).

S. Caillard Réanimation 2003

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

latrogénie

Cohorte

981/3023 (32 %) IPP à l'inclusion

Suivi médian : 3,9 ans (3-4,2)

→ 366 nouvelles
prescriptions d'IPP
pendant le suivi

307
défaillances
rénales*

183
IRA*

167
Décès avant
défaillance rénale*

* chez les 1940
sans IPP à l'inclusion et avec un DFG>15

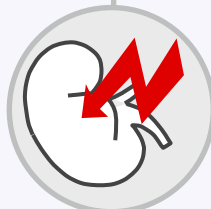
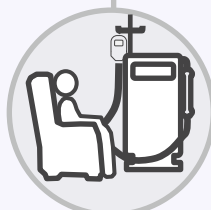
Resultats : Hazard ratio **

IPP associé à un risque majoré

1.74 [1.26;2.40]

2.89 [1.91;4.38]

2.42 [1.73;3.39]



** HR ajustés sur les facteurs de risques
connus pour chacun des évènements étudiés

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON



Iatrogénie

Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin

17 598 patients randomisés soit dans le groupe IPP soit dans le groupe placebo

Pas d'association entre IPP et risque cardiovasculaire, de MRC, démence, pneumonie, fracture, BPCO, diabète

Association significative entre **IPP** et **risque d'infection digestive** (OR=1,33 (1,01-1,75))

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Solutions au mésusage



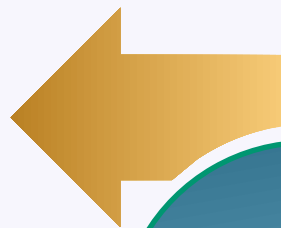
Que peut-on faire contre ces
surprescriptions et mésusages ?

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

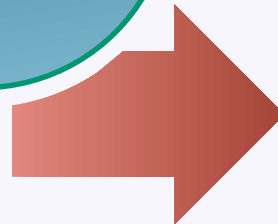
Solutions au mésusage



Limiter la prescription



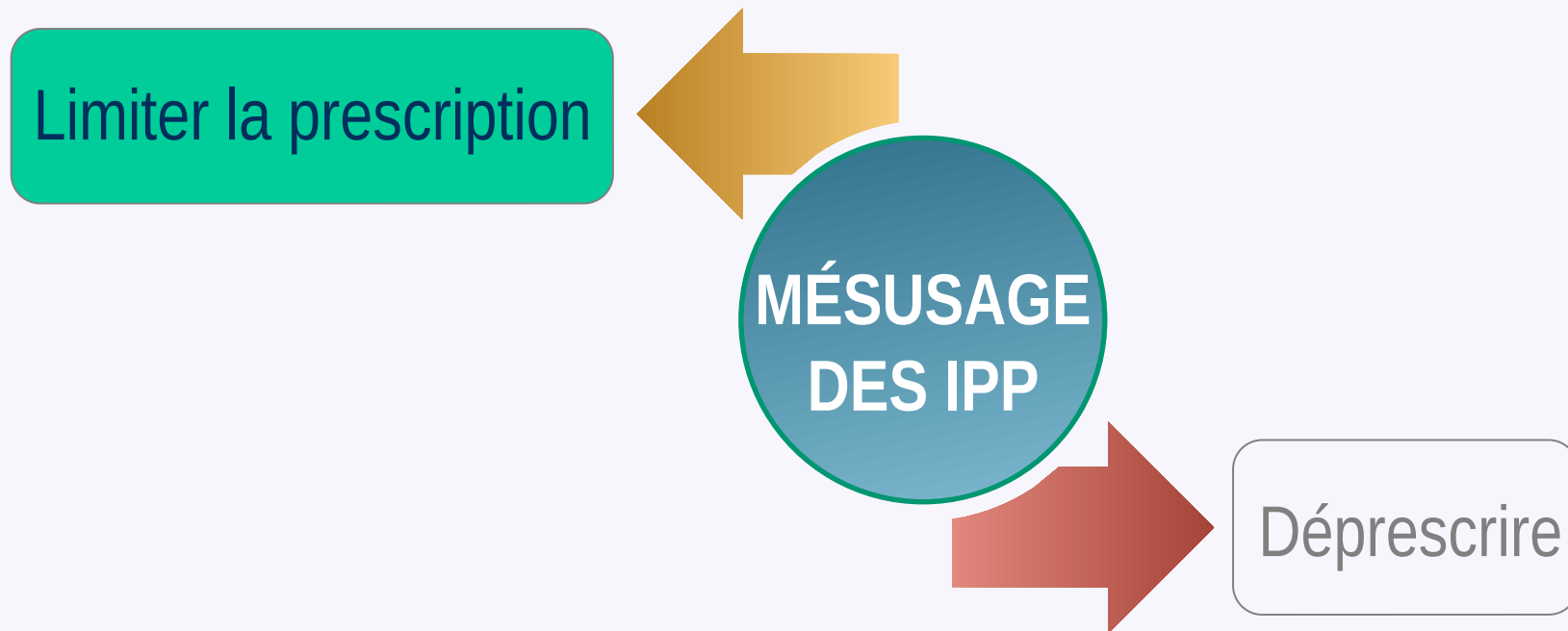
**MÉSUSAGE
DES IPP**



Déprescrire

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Solutions au mésusage



LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Solutions au mésusage



Limiter la prescription

- Conseil IPP en officine limité au patient d'âge inférieur à 65 ans, sans antécédent d'ulcère et avec moins d'un symptôme par semaine
- Sensibilisation des prescripteurs
- Attention aux nombres de délivrances OTC par patient
- Conseil à l'officine

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

QCM avant diapo-conseil



Parmi les propositions suivantes relatives au bon réflexe en cas de reflux, quelles sont les bonnes réponses ?

- ☐ privilégier un régime riche en tomate,
- ☐ surélever la tête de son lit,
- ☐ la prise d'alcool n'est pas spécifiquement à surveiller,
- ☐ limiter les repas avec des aliments gras,
- ☐ diminuer la consommation de café et de tabac.

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Solutions au mésusage

Conseil officinal

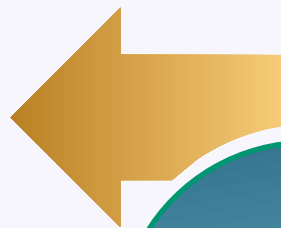
- Éviter les repas trop lourds (aliments gras) surtout avant de se coucher
- Préférez des petites collations répétées aux repas copieux
- Diminuer les excitants : alcool, café, tabac
- Éviter les aliments acides : tomates, épices, vinaigre...
- Éviter les kilos en trop
- Après repas, attendre au moins 1 h avant de se coucher
- Surélever la tête du lit
- Éviter les pantalons serrés à la taille

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

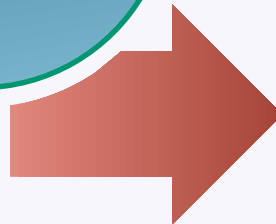
Solutions au mésusage



Limiter la prescription



**MÉSUSAGE
DES IPP**



Déprescrire

QUAND ET COMMENT DEPRESCRIRE UN IPP DANS LE RGO



L'ordonnance à renouveler contient un IPP depuis plus de 4 semaines ?

Rechercher pourquoi le patient prend un IPP

En cas de doute, vérifier ses antécédents : endoscopie, hospitalisation due à un ulcère hémorragique, usage chronique d'AINS dans le passé, brûlures d'estomac, dyspepsie, etc.

En cas de RGO sans complications :
les symptômes évocateurs d'un RGO sont-ils toujours présents ?

NON

Arrêter l'IPP

Informér le patient qu'un effet rebond est possible, mais ne justifie pas une nouvelle prescription

En cas de réapparition des symptômes :

- si symptôme(s) occasionnel(s) : antiacides, AH₂, alginate, IPP à la demande en complément de mesures hygiéno-diététiques

- si symptômes persistants...

OUI

Avant de poursuivre au-delà de 3 mois :

- investiguer (endoscopie, etc.) ;
- rechercher la dose minimale efficace et la mieux tolérée.

Réévaluer régulièrement l'intérêt de la prescription pour éviter une prescription au long cours injustifiée

En cas :

- d'oesophagite de grade C ou D selon la classification de Los Angeles ;
- d'oesophage de Barrett ;
- de RGO symptomatique invalidant non suffisamment contrôlé par un traitement intermittent.

Poursuivre le traitement avec réévaluation régulière

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

QCM



Parmi les propositions suivantes relatives à l'arrêt d'un traitement d'IPP prescrit sur du long terme, quelles sont les bonnes réponses ?

- ☐ Arrêt brusque de l'IPP
- ☐ Arrêt graduel de l'IPP
- ☐ Pas de traitements associés à l'arrêt
- ☐ Ajout d'un antiacide de type alginate

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Solutions au mésusage



Comment arrêter ?

En pratique, l'individualisation du sevrage en IPP en fonction de la durée du traitement, du délai de survenue et de l'intensité des symptômes à l'arrêt de l'IPP serait l'option idéale.

Malgré l'absence de données solides, une **diminution graduelle de l'IPP** sur quelques semaines peut être proposée avant l'arrêt chez les sujets ayant bénéficié d'un traitement prolongé de plus de 2 mois. Au cours de cette décroissance, **l'ajout d'un anti-acide ou d'une barrière anti-acide** pourrait également être proposé afin de soulager les symptômes liés à l'hyper-acidité.

HAS : Bon usage des IPP 09/2022

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Solutions au mésusage



Rapport de 163 pages de la HAS concluant :

« compte tenu de la place confirmée et majeure des IPP dans la stratégie thérapeutique des ulcères gastro-duodénaux et du RGO, de l'adulte comme de l'enfant, avec un rapport efficacité/effets indésirables qui reste important, et malgré les usages hors AMM caractérisés, la Commission n'est pas favorable à une limitation de la durée de remboursement des IPP.

La Commission encourage donc à la promotion d'actions de bon usage larges auprès des professionnels de santé et des patients »

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Conclusion



IPP

Classe efficace

Classe très/trop prescrite

Réévaluation des prescriptions selon l'indication

Limitation aux indications de l'AMM

