



Usage prolongé d'IPP ?

FEVRIER 2017

Ph. De Ruyck Isabelle
Dr. Devillers Catherine
Dr. Lacroix Sophie
Biol. Leroy Thérèse
Ph. Nonneman Annick
Ph. Pinckaers Nathalie

Lic. Baitar Abdelbari
Apr. D'Hooghe Beatrijs
Dr. Apr. Lobeau Marieke
Apr. De Milt Hanne
Apr. Noyens Becky
Dr. Ir. Van den
Maagdenberg Karijn
Apr. Verellen Eline
Apr. Wouters Sofie



Visites académiques
pour les médecins
généralistes



- Formulaire de soins
aux personnes âgées
- Le Formul R info

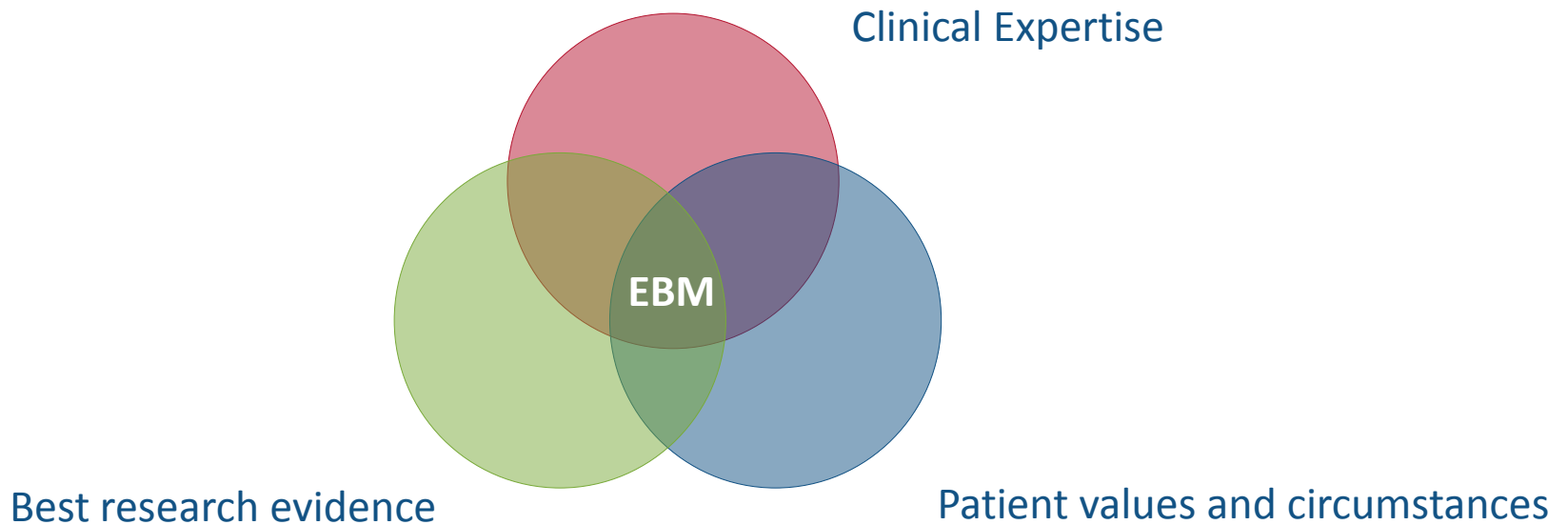


Etudes de littérature médicale
- Réunions de consensus INAMI
- Fiches de transparence CBIP
- ...

www.farmaka.be

EBM

Evidence Based Medicine



Evidence-based medicine (EBM) requires the integration of the best research evidence with our clinical expertise and our patient's unique values and circumstances

Méthodologie

- Source primaire: NHG standaard 2013
Comparée dans les grandes lignes avec NICE 2014, AFSSAPS 2007, HAS 2009
- Fiche de Transparence et présentation 2009 Visiteurs Médicaux Indépendants 'Troubles gastriques'
- INAMI : brochure 'Inhibiteurs de la pompe à protons et statines : Utilisation et prescription' 2010
- Effets indésirables : revues systématiques récentes : van Herwaarden 2016, NHS PrescQIPP 2015, Benmassaoud CMAJ 2015
- Pour quelques questions spécifiques (Barrett, interaction IPP-clopidogrel): recherche systématique dans CBIP et UpToDate

Introduction

- **Choix**

- Plaintes digestives hautes fréquentes
- Consommation croissante d'IPP à l'échelle mondiale

Plus de 2 millions de belges (2014)

- **Contenu**

- Usage IPP : indications – sécurité – sevrage/arrêt
- Exclusion : diagnostic – initiation IPP – éradication HP

- **But**

- Balance bénéfiques/risques
- Sevrage possible en pratique de 1^{ère} ligne

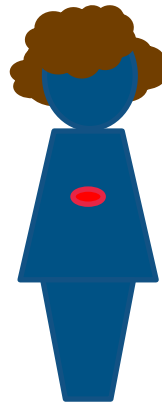
QUELQUES
CHIFFRES

OTC

Cas clinique

- Madeleine, 55 ans
- Motif de consultation : renouvellement R/ lévothyroxine et oméprazole
- Plaintes de reflux et utilisation chronique d'oméprazole depuis de nombreuses années
- 2016 : gastroscopie : pas d'anomalie
- Elle dit ne pas pouvoir se passer d'oméprazole car autrement les plaintes de reflux reviennent

Madeleine devrait-elle arrêter ?



Et si elle essayait d'arrêter...

Cas clinique

Madeleine devrait-elle arrêter ?

Et si elle essayait d'arrêter...

Indications

Effets indésirables

Interactions

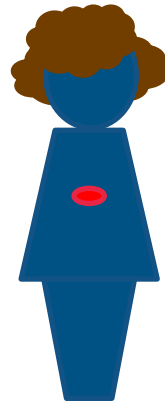
Bénéfices
/
Risques

Mesures générales

Sevrage / Arrêt

Effet rebond

Si arrêt complet impossible



Annexe

Usage approprié

Evaluer régulièrement la persistance d'une indication validée

Indication – Usage prolongé éventuel	Durée de traitement
Œsophagite de reflux grade C-D	Probablement à vie
Prévention ulcères sous AINS ou AAS si personne à risque	Durée R/AINS ou AAS
Zollinger-Ellison	A vie

Indication – Usage à court terme	Durée de traitement
Symptômes typiques de reflux, sans preuve d'œsophagite	Si IPP : 4 sem
Œsophagite de reflux grade A-B	4-8 sem
Symptômes typiques de reflux, après guérison d'œsophagite	Courte, si plaintes
Ulcères gastroduodénaux	4-8 sem

Barrett ?	Si symptômes de reflux ou œsophagite
-----------	--------------------------------------

Dyspepsie fonctionnelle sans reflux	IPP non-enregistrés Usage non-conseillé
-------------------------------------	--

RGO

ENRD

R/ OESOPHAGITE

R/ ULCERE / AINS

R/ ULCERE / HP

PREVENTION
ULCERES

DYSPEPSIE
FONCTIONNELLE

Effets indésirables

↗ notifications d'effets indésirables rares et potentiellement graves

- **Fréquents**
 - Céphalées, nausées, diarrhée, éruptions cutanées
- **Potentiellement graves** (données observationnelles principalement)
 - Malabsorption – Carences
 - Vit B12 → Anémie, troubles neurologiques, dépression
 - Mg → Troubles cérébraux, neuromusculaires et cardiaques
 - Infections
 - Gastro-entérite (ex. *C. difficile*)
 - Néphrite interstitielle aiguë
 - Fracture ?

Consommateurs d'IPP nombreux – Usage prolongé fréquent
→ ces problèmes peuvent devenir relativement fréquents

EI
VUE d'ENSEMBLE

EI
RARES

VIT B12

Mg

GASTRO
ENTERITE

NEPHRITE

FRACTURE

Interactions

Prudence en cas de polymédication

- **↘ absorption de certains médicaments** (via ↗ du pH gastrique)
→ Eviter l'association, ou, intervalle (quelques heures) entre les prises
- **CYP450 – Pertinence clinique incertaine**
 - ↘ concentration plasmatique du métabolite actif du clopidogrel
Oméprazole le plus étudié – Divers avis
 - Intervalle de 12h entre IPP et clopidogrel, ou
 - Choisir un autre IPP que (és)oméprazole
 - ↗ concentration plasmatique de certains médicaments
- **Addition de risque d'hyponatrémie**
- **Addition de risque de néphrite interstitielle aiguë**

DETAILS

IPP ENTRE EUX

Risque/gravité d'interaction fonction de

- nombre de médicaments
- affection sous-jacente
- âge avancé
- prédisposition génétique

Balance bénéfices-risques

A discuter régulièrement avec chaque patient

- **IPP**
 - Médicaments
 - Relativement bien tolérés
 - ↗ notifications d'effets indésirables rares et potentiellement graves
- **Risques à prendre en compte surtout si**
 - Pas d'indication pour IPP
 - Patient (âgé) fragile
 - Polymédication

Mesures générales

A proposer à tout patient

- **Style de vie**

Base factuelle (très) faible : principalement données observationnelles, peu de RCT

BASE FACTUELLE
DETAILS

- **Maladie de reflux**

- ∇ poids (min 10%)
- Surélever tête de lit
- Sevrage tabagique
- Facteurs déclenchants

5 études d'intervention

1 étude d'intervention

Données observationnelles

- Alimentaires : alcool, boisson gazeuse, épices, agrumes, graisses

- **Dyspepsie**

- Facteurs déclenchants : tabac, graisses
- Psychothérapie : base factuelle insuffisante

Données observationnelles

7 études d'intervention

DYSPEPSIE

- **Origine médicamenteuse des plaintes ?**

AINS, AAS, diphosphonates, corticostéroïdes, inhibiteurs calciques, dérivés nitrés,...

CAUSES
MEDICAMEN-
TEUSES

Effet rebond

Transitoire – En informer le patient

- Suite à l'**arrêt** d'un IPP (décrit à partir de 4-8 semaines de traitement continu)
- **Plaintes** (pyrosis, régurgitations acides, dyspepsie)
 - 21 à 44% des personnes (études sur personnes saines)
 - Durée : 2-8 sem
- **Base factuelle faible**
 - difficile de tirer des conclusions claires
 - être attentif au cas par cas

MECANISME

ETUDES

Arrêt

Possible en première ligne

Proposer activement une stratégie de sevrage au patient

- **Dans les études**, chez des patients sans indication d'usage prolongé
 - 19 à 31% peuvent arrêter
 - 33% peuvent ↘ usage
 - L'arrêt semble plus fréquent en cas de dyspepsie qu'en cas de reflux
- **Comment arrêter?**
 - Peu d'argument déterminant préférentiellement une stratégie
 - **Sevrage progressif** généralement conseillé - Arrêt immédiat également une option
 - Durée : 3 semaines dans les études, 2 à 8 sem dans les recommandations
 - Modalité : ↘ la posologie par jour et/ou ↗ l'intervalle entre les prises
 - Eventuellement **médicaments de secours** (antiacide)
 - Revoir le patient en cours et en fin de sevrage, et **adapter la stratégie si besoin**

- **Schéma**



SEVRAGE
RCT

SCHEMA DE
SEVRAGE

Si un arrêt complet n'est pas possible

Eviter le traitement en continu

Consensus

- **Mesures générales**
- **Viser**
 - Usage à la demande (en cas de récurrence des plaintes de reflux, le temps nécessaire pour obtenir un bon contrôle des symptômes)
 - Dose efficace la plus faible possible
 - Médicament le moins puissant (antiacides < anti-H₂ < IPP)

Pour tout médicament, attention aux

- Effets indésirables et interactions
- Personnes âgées fragiles et polymédiquées

- **Envisager** diagnostic et éradication HP si dyspepsie fonctionnelle

RANITIDINE ?

Résumé

- **Discuter régulièrement la balance bénéfices/risques avec chaque patient**
 - Evaluer régulièrement la persistance d'une indication validée
 - ↗ notifications d'effets indésirables rares et potentiellement graves
 - Prudence en cas de polymédication et/ou patient (âgé) fragile

- **Un arrêt des IPP est possible en première ligne → à proposer activement**
 - Mesures générales
 - Effet rebond transitoire
 - Si récurrence, éviter le traitement en continu

Fiche d'information
pour patients



Annexe

Annexe – Table des matières

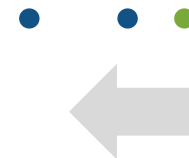
Indications		Arrêt	Généralités
RGO	R/AINS – Prévention	Rebond – Mécanisme	Quelques chiffres
ENRD	COX-2 ‘sélectifs’ ?	Rebond – Etudes	IPP – OTC
Œsophagite	R/AAS – Prévention	Arrêt IPP – Etudes	
Barrett	Dyspepsie fonctionnelle	Sevrage – Schéma	Choix
Ulcère lié à AINS – R/	Prévention ulcère si HP(-) ou échec éradication	Style de vie	IPP entre eux
Ulcère lié à HP – R/			Ranitidine?
Sécurité			
EI – Vue d’ensemble	Gastro-entérite	Néphrite interst. aiguë	Interactions de classe
EI rares	Malabsorption Fer	IRC	Inter. particulières
Malabsorption vit B12	Pneumonie	Démence Âgé	Plaintes - Causes médicamenteuses
Malabsorption Mg	Fracture	Mortalité Âgé	

Quelques chiffres



- Plaintes fréquentes en première ligne – Incidence 2010 – Population générale adulte - /1000 patients/an
 - Dyspepsie/indigestion : 2,65 nouveaux cas
 - Douleurs épigastriques: 3,79 nouveaux cas
 - Pyrosis: 1,86 nouveaux cas
- Consommation en Belgique (2014) : plus de 2 millions de Belges
- Consommation hors indication – Données observationnelles
 - 1^{ère} ligne : +/- 50%
 - 2^{ème} ligne : 33-67%
- Médicaments contre l'ulcère gastroduodéal et le reflux gastro-œsophagien - Dépenses INAMI (2014) : 100 millions €

IPP – Délivrance libre (OTC)



Oméprazole	Acidcare®	14x10mg	7,50€
		28x10mg	14,66€
		14x20mg	14,51€
	Acidozol®	14x10mg	7,10€
	Oméprazole Mylan®	14x40mg	40,78€
Pantoprazole	Brandocare®	14x20mg	9,85€
	Ippracid®	14x20mg	10,45€
	Maalox control®	14x20mg	10,50€
	Pantogastrix®	14x20mg	9,95€
	Refluxine®	14x20mg	10,50€

Maladie de reflux gastro-œsophagien



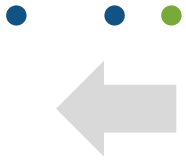
Gastro (O)Esophageal Reflux Disease (GORD – GERD)

Condition which develops when the reflux of stomach contents causes troublesome symptoms and/or complications. The typical reflux syndrome is defined by the presence of troublesome heartburn and/or regurgitation

- **Résolution spontanée possible**
- **Style de vie**
- **Cause médicamenteuse ?**
- **IPP ?**
 - Si nécessaire : 4 (reflux sans preuve d'œsophagite) à 8 sem (œsophagite)
- **Complications ?**

Gastrosopie		
<u>Endoscopy Negative Reflux Disease (ENRD)</u>	<u>Œsophagite de reflux</u>	<u>Œsophage de Barrett</u>

Pas d'endoscopie ou ENRD Endoscopy Negative Reflux Disease

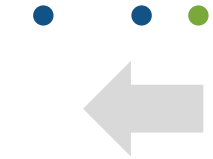


- **Résolution spontanée des symptômes possible**
- **Style de vie**
- **Possibilité de traitement par IPP**
 - Recommandations INAMI – Bon usage des IPP – Indications
 - Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien caractérisé par des plaintes typiques (pyrosis, régurgitation acide, sensation de brûlure épigastrique) et fréquentes ($\geq 1x/sem$) de reflux, sans preuve endoscopique d'œsophagite

STYLE DE VIE

IPP	Dose journalière (mg)	Durée
Esoméprazole	20	4 sem, puis arrêt
Lansoprazole	15-30	Si récurrence des plaintes : répéter éventuellement pour une courte période (à la demande)
Oméprazole	10-20	
Pantoprazole	20	
Rabéprazole	10	

Œsophagite de reflux



NON-MEDICAMENTEUX

- **Style de vie**
- **IPP**
 - Recommandations INAMI – Bon usage des IPP – Indications

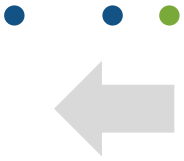
IPP	Dose journalière (mg)	Durée
Esoméprazole	40	4 à 8 sem
Lansoprazole	30	
Oméprazole	20	
Pantoprazole	20-40-80	
Rabéprazole	20	

Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien caractérisé par des plaintes typiques et fréquentes de reflux, après guérison d'une œsophagite

IPP	Dose journalière (mg)	Durée
Esoméprazole	20	Traitement temporaire et court lors des plaintes (à la demande)
Lansoprazole	15-30	
Oméprazole	10-20	
Pantoprazole	20-40	Eviter, si possible, le traitement en continu
Rabéprazole	10-20	

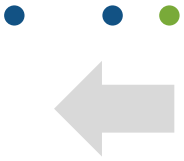
- En cas d'œsophagite de grade C ou D : IPP probablement à vie

Œsophage de Barrett



- **Risque de cancer de l'œsophage**
 - Largement inférieur à ce qui était communément admis
 - 0,12% par an pour des patients avec un œsophage de Barrett (IC à 95% de 0,09 à 0,15)
- **IPP**
 - Recommandations dans le passé : R/IPP chronique, souvent à forte dose (but : prévenir dysplasie et cancer)
 - sur base d'études observationnelles et in vitro
 - jamais démontré dans des études de bonne qualité
 - Guides de pratique récents et de bonne qualité : traitement chronique si
 - reflux symptomatique, ou,
 - signes endoscopiques d'œsophagite de reflux

Ulcère lié à AINS – Traitement



- **IPP**
 - Recommandations INAMI – Bon usage des IPP – Indications

IPP	Dose journalière (mg)	Durée
Esoméprazole	20	4 – 8 sem
Lansoprazole	30	
Oméprazole	20	
Pantoprazole	20	
Rabéprazole	Indication non-enregistrée	

- 4 sem si ulcère duodéal
 - 8 sem si ulcère gastrique
- **Vérifier pertinence poursuite AINS**
 - Alternative non-médicamenteuse ?
 - Autre analgésique (paracétamol, ...) ?

Ulcère lié à Helicobacter pylori – Traitement



- **HP** = cause de 70% des ulcères d'estomac, 90% des ulcères du duodénum
- **R/IPP + antibiothérapie**
 - Recommandations INAMI – Bon usage des IPP – Indications + BAPCOC

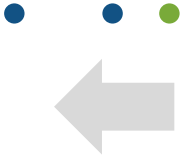
IPP – INAMI	Dose journalière (mg)	Durée
Esoméprazole	2x20	1 sem
Lansoprazole	2x30	
Oméprazole	2x20	
Pantoprazole	2x40	
Rabéprazole	2x20	
Antibiotiques – BAPCOC		
Amoxicilline	2x1000	
Si allergie pénicilline: métronidazole	2x500	
+ Clarithromycine	2x500	

Poursuivre IPP (dose standard 1x/j)

Au total max 8 sem si gastrique, max 4 sem si duodéal

- L'éradication n'améliore parfois pas directement les plaintes
- **Contrôler éradication** 4 à 6 sem après la fin de l'antibiothérapie

R/AINS – Prévention des ulcères



Critères INAMI
Remboursement b
Contrôle a posteriori

IPP	Dose journalière (mg)
Esoméprazole	20
Lansoprazole	30
Oméprazole	20
Pantoprazole	20
Rabéprazole	Indication non-enregistrée

Une des situations suivantes

>65 ans

Comorbidité importante (ex, cardiaque, diabète, arthrite rhumatoïde, ...)

Antécédent

- d'ulcères peptiques
- d'un ulcère compliqué (saignement, perforation)

Usage concomitant de

- Corticostéroïdes
- AAS, autre antiagrégant
- Anticoagulant oral

Autres facteurs de risque à prendre en compte

Nb. Effet cumulatif

- SSRI, venlafaxine, duloxétine
- Peut-être trazodone, spironolactone
- Diphosphonates

AINS à dose élevée

R/AINS – Prévention des ulcères

Rostrom 2011

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result	
MA of RCT's	4 RCT's: <i>Rheumatoid arthritis or osteoarthritis</i>	6/1259	≥ 8weeks	PPI vs placebo	Total endoscopic ulcers	RR= 0,34 (95%CI 0,28 to 0,42)	
		5/1216	≥ 12weeks		Total endoscopic ulcers	RR= 0,35 (95%CI 0,28 to 0,43)	
		2/833			Dropouts overall	RR= 0,89 (95%CI 0,62 to 1,29)	
		4/1113			Dropouts due to side effects	RR= 1,20 (95%CI 0,66 to 2,15)	
	2 RCT's: history of endoscopic ulcer	2/832			Diarrhea	RR= 1,66 (95%CI 0,85 to 3,22)	
		2/832			Abdominal pain	RR= 0,88 (95%CI 0,39 to 1,98)	
		1/430			Flatulence	RR= 0,79 (95%CI 0,25 to 2,44)	
		Mean age 56 - 60y	2/345			Dyspepsia	RR= 0,50 (95%CI 0,30 to 0,82)

Graham 2002*

Design	Population	N/n	Duration	Comparison	Outcome	Result
RCT	<i>History of ulcer</i> Mean 60y	347	12 w	PPI vs placebo	Total endoscopic ulcers	19% vs 50% NNT (12w) = 3,2

Hawkey 1998*

RCT	<i>RA or osteoarthritis</i> 1/3 previous ulcer	429	6m	PPI vs placebo	Total endoscopic ulcers	15% vs 45% NNT (6m) = 3,4
-----	---	-----	----	----------------	-------------------------	--

Ekstrom 1996*

RCT	<i>RA or osteoarthritis</i> 1/3 previous ulcer	347	12 w	PPI vs placebo	Total endoscopic ulcers	5% vs 16% NNT (12w) = 8,5
-----	---	-----	------	----------------	-------------------------	--

*These 3 RCT's were selected from Rostrom 2011 to illustrate the absolute risk of ulcers with NSAID.

Please note that these were not clinical endpoints. In Hawkey and Ekstrom, the population was heterogeneous.

R/AINS – Prévention des ulcères

Préférer un COX-2 'sélectifs' ?

- **Gastro-intestinal**
 - **AINS COX-2 'sélectifs' vs AINS classiques + IPP**
 - Pas de différence statistiquement significative ou cliniquement pertinente
 - Le risque de saignement reste important dans les deux groupes
 - **AINS COX-2 'sélectifs' + IPP vs AINS classiques + IPP**
 - Pas d'études
 - **AINS COX-2 'sélectifs' + IPP vs AINS COX-2 'sélectifs'**
 - Une seule étude chez des personnes à haut risque : moins de saignement GI si IPP (statistiquement significatif)
- **Cardio-vasculaire**
 - Risque CV plus élevé sous AINS COX-2 'sélectifs' que sous AINS 'classiques'

Concrètement

La plupart des guides de pratique préfèrent AINS classique + IPP : mieux étudié, moins de CI CV

**AINS COX-2
'sélectifs' :**
CI absolues

Pathologie vasculaire ischémique, cardiaque ou périphérique, dont ATCD AVC
Insuffisance cardiaque modérée
Etoricoxib : également HTA non-contrôlée

R/AAS faible dose – Prévention des ulcères

Non explicitement mentionné par l'INAMI,
Mais l'AAS est aussi un AINS

IPP	Dose journalière (mg)
Esoméprazole	20
Lansoprazole	30
Oméprazole	20
Pantoprazole	20
Rabéprazole	Indication non-enregistrée

Critères NHG

≥ 80 ans

≥ 70 ans ET

- Anticoagulant
- Antiagrégant
- Glucocorticoïde systémique
- SSRI, venlafaxine, duloxétine, trazodone
- Spironolactone

≥ 60 ans

- Antécédent d'ulcère, éventuellement compliqué
- NNT(12m)= 8

R/AAS faible dose – Prévention des ulcères



Lai 2002

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Mean age 72y Healed ulcer complication after ASA <i>H. pylori</i> eradicated	123	12m	ASA 100 mg/d + lansoprazole 30 mg/d vs ASA + placebo	Recurrence of gastroduodenal ulcer (gastroscopy)	1,6% vs 14,8% p=0,008 NNT=7,6

Yeomans 2008

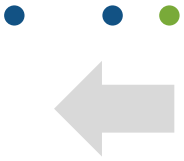
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Mean age 69.5 y Negative gastroscopy No <i>H. pylori</i>	992	6m	ASA (75-325 mg/d) + esomeprazole vs ASA + placebo	Gastric or duodenal ulcer (gastroscopy)	1,6% vs 5,4% p= 0,0007 NNT= 23
					Erosive esophagitis (gastroscopy)	4,4% vs 18,3% p<0,0001

Ulcère – Prévention si HP(-) ou échec éradication

- Ulcère non-lié à HP ou AINS : rare
 - Vérifier absence de prise d'AINS ou d'autres facteurs de risque
 - Endoscopie : cancer ? Crohn ? ...
- Si HP+ : Plusieurs schémas d'éradication, antibiogramme, compliance
 - Si IPP en traitement continu → ↗ possible du risque gastrite atrophique → ↗ possible du risque de cancer gastrique
- Avis spécialiste
- Si IPP en usage chronique pour ces situations
 - Recommandations INAMI – Bon usage des IPP – Indications

IPP	Dose journalière (mg)	Durée
Esoméprazole	Indication non-enregistrée	A long terme
Lansoprazole	Indication non-enregistrée	
Oméprazole	20	
Pantoprazole	Indication non-enregistrée	
Rabéprazole	Indication non-enregistrée	

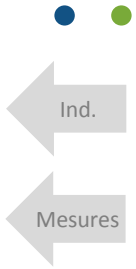
Dyspepsie fonctionnelle – Diagnostic



Diagnostic d'exclusion

- Critères
 - ≥ 1 des symptômes suivants
 - lourdeur gastrique postprandiale
 - satiété précoce
 - brûlure/douleur épigastrique
 - Pas de preuve (y compris endoscopique) d'atteinte organique expliquant les symptômes
 - Symptômes
 - durant les 3 derniers mois, et
 - ayant débuté min 6 mois avant la pose du diagnostic
- Le pyrosis n'exclut pas la dyspepsie fonctionnelle
- Plaintes fluctuantes

Dyspepsie fonctionnelle – Traitement

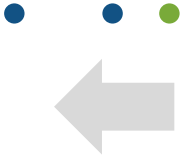


- **Information du patient quant à la nature des plaintes fonctionnelles**
- **Mesures non-médicamenteuses**
 - Style de vie : base factuelle (données observationnelles) très faible
 - Psychothérapie : base factuelle (RCT) insuffisante
- **Traitement médicamenteux**
 - Effet placebo important
 - Anti-H2 et IPP efficaces, mais l'avantage vs placebo est limité
 - Non-enregistrés en Belgique pour cette indication
 - Effet rebond → Si pas de symptômes de reflux, risque de déclenchement de ces symptômes à l'arrêt du traitement
 - Eradication H. pylori (NNT=14/1an)

	N/n	Résultats vs placebo
Anti-H2	12/2183	Amélioration : 54% vs 40%
IPP	10/3347	Disparition des symptômes : 34% vs 25%
Dompéridone	1/40	?
Antiacides	1/109	Pas de différence
Antidépresseurs	6	Données insuffisantes, généralement pas de différence

	N/n	Etudes comparatives directes
Anti-H2 vs IPP	1/588	Pas de différence
Anti-H2 vs antiacides	1/104	Pas de différence
IPP entre eux	0	

IPP – Effets indésirables – Vue d’ensemble



Effets indésirables

(Très) fréquents

- Céphalées
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhée, constipation, flatulences, douleurs abdominales...

Peu fréquents

- Arthralgies, myalgies, sensations vertigineuses, bouche sèche, fatigue, paresthésies, œdème périphérique, prurit, éruption cutanée, troubles du sommeil

Rares

- Hypomagnésémie (min 3 mois d’usage, généralement >1 an) parfois symptomatique (apathie, nausées, convulsions, troubles du rythme, tétanie, vomissements sévères, troubles psychiques). Si sévère, souvent associée à hypocalcémie et hypokaliémie
- Hyponatrémie
- Malabsorption vit B12 (surtout si usage prolongé)
- Gastro-entérite, dont Clostridium
- Néphrite interstitielle aigüe, insuffisance rénale chronique
- Pneumonie
- Ostéoporose et fractures ostéoporotiques (usage prolongé)
- Anaphylaxie, bronchospasmes, photosensibilité, Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
- Leucocytose, leucopénie, thrombocytopénie, pancytopénie
- Confusion, démence chez les personnes âgées, agitation, hallucinations, dépression
- Hépatite, ictère
- Alopécie, fièvre, gynécomastie, stomatite, troubles du goût, hypersudation, troubles visuels, lupus erythémateux cutané

IPP – Effets indésirables rares



Effet indésirable	Mécanisme potentiel	Délai d'apparition	Risque de base (pop. en bonne santé, âge moyen)	Majoration de risque si IPP	NNH/an global
<u>Gastro-entérite (Salmonelle, Campylobacter, Clostridium)</u>	Plausible	Inconnu	Incidence : < 0,1%	OR : 1,94 - 3,33	600 - 1000
<u>Infections respiratoires</u>	Plausible	Risque le plus élevé au cours du premier mois	Incidence : 1%	RR : 1,49	200
<u>Hypomagnésémie</u>	Plausible	De quelques jours à quelques années	Prévalence : < 1%	OR : 1,78-2,00 si usage prolongé	> 100
<u>Néphrite interstitielle aiguë</u>	Inconnu	Jours ou mois	Incidence : < 0,1%	HR : 3,00	> 500
<u>Néphropathie chronique</u>	Inconnu	Inconnu	Incidence : 1%	HR : 1,50	200
<u>Carence en vitamine B12</u>	Plausible	Années d'emploi chronique	Prévalence : 10 - 20%	OR : 1,65	8 - 16
<u>Carence en fer</u>	Plausible	Inconnu	Prévalence : 1 - 5%	Uniquement casuistique	Inconnu
<u>Démence</u>	Inconnu ou plausible	Notamment lors de l'emploi chronique	Incidence : 0,5 - 1%	HR : 1,44	250-500
<u>Fractures</u>	Inconnu ou plausible	Lors de l'emploi de moins d'un an ou plus	Incidence : 1 - 5%	RR : 1,26	60-300

IPP – Gastro-entérite



- Etudes observationnelles nombreuses, incluant de nombreux patients
- Résultats convergents
- Mécanisme plausible (acidité gastrique = protection contre micro-organismes per os)
- Délai d'apparition : inconnu

Kwok 2012

Design	Population	N/n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
MA	<i>Inclusion criteria</i> <i>Age</i> <i>Setting</i>	N= 42 obs studies n= 313000		PPI users vs non-users	Clostridium difficile infection (CDI)	OR=1,74 (95%CI 1,47 to 2,85)

Janarathanan 2012

Design	Population	N/n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
MA	<i>Inclusion criteria</i> <i>Age</i> <i>Setting</i>	N=23 obs studies n=300000		PPI users vs non-users	Clostridium difficile-associated diarrhea (CDAD)	Risk estimate =1,69 (95%CI 1,40 to 1,97)

- Autres infections (Campylobacter, Salmonella) également rapportées, mais l'importance du risque est moins évidente

IPP – Pneumonie

- Etudes observationnelles et RCT nombreuses, incluant de nombreux patients
- Résultats non-univoques; Des études récentes ne démontrent pas de lien entre IPP et pneumonie
- Mécanisme plausible (colonisation avec risque de micro-aspiration ?)

Eom 2011

Design	Population	N/n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
MA	<i>Inclusion criteria</i>	N=31				
	<i>Age</i>	• 8 obs		PPI users vs non-users	Overall pneumonia	OR=1,27 (95%CI 1,11 to 1,46)
	<i>Setting</i>	• 23 RCT		AH ₂ users vs non-users	Hospital-acquired pneumonia	RR=1,22 (95%CI 1,01 to 1,48)

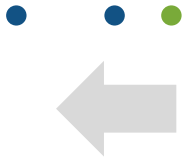
Lambert 2015

Design	Population	N/n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
MA	<i>Inclusion criteria</i> <i>Age</i> <i>Setting</i>	N=26, mostly observational n>6 million		PPI users vs non-users	Community-acquired pneumonia (CAP) (I)	Pooled risk = 1.49 (95%CI 1,16 to 1,92) Risk increased during first month OR=2.10 (95%CI 1,39 to 3,16)
					Hospitalization for CAP (II)	OR=1,61 (95%CI 1,12 to 2,31)

Filion 2016

Design	Population	n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
Prospective cohort	<i>New users of NSAIDs</i> <i>2.3% also started a PPI</i>	4 238 504		PPI users vs non-users	Hosp. for community - acquired pneumonia	0,17% vs 0,12% (NS) adjOR=1,05 (95%CI 0,89 to 1,25) adjOR=0,95 (95%CI 0,75 to 1,21)
				AH ₂ users vs non-users		

IPP – Pneumonie



Le risque accru de pneumonie est probablement entièrement lié à des facteurs de confusion

Othman 2016						
Design	Population	n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
Prospective cohort	<i>New users of PPI vs non users*</i> <i>Primary care UK</i> <i>Mean age 56y</i>	160 000		PPI users vs non-users	Community-acquired pneumonia	HR=1,67 (95%CI 1,55 to 1,79)
						Period before prescription HR=2,26 (95%CI 2,18 to 2,35)
						Year after prescription HR=2,06 (95%CI 1,98 to 2,14)
Self controlled case series***	<i>PPI users with pneumonia</i>	48 451	30 days after prescription	PPI use first 30 days vs baseline period****		RR=1,19 (95%CI 1,14 to 1,25)
			30 days before prescription	30 days before PPI use vs baseline period		RR=1,92 (95%CI 1,84 to 2,00)

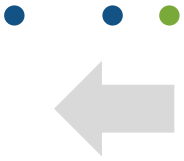
*Individually matched by age (within 5 years), sex, and year of prescription with an unexposed cohort who had never received a PPI prescription

** This method is used to reduce bias due to residual confounding

*** The advantage of this design is that the influence of between person confounding will be eliminated.

**** The baseline (unexposed) period consisted of all observation times for which no PPI prescription was issued within the study period

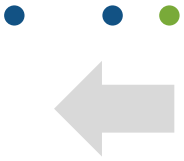
IPP – Fracture



- Etudes observationnelles nombreuses, incluant de nombreux patients
- Résultats non-univoques (études sur les fractures)
 - Toutes les études ne montrent pas d'association statistiquement significative
 - Une minorité des études montrent une association entre la durée d'utilisation et le risque
- Il est possible qu'il n'y ait aucun lien entre IPP et risque accru de fracture
- Mécanisme plausible (plusieurs théories dont \searrow de l'absorption du calcium par \searrow acidité)

Zhou 2016						
Design	Population	N/n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
MA	<i>Inclusion criteria</i>	N= 18 obs studies n= 244109 fracture cases		PPI users vs non-users	Hip fracture	RR=1,26 (95%CI 1,16 to 1,36)
	<i>Age</i>				Spine fracture	RR=1,58 (95%CI 1,38 to 1,82)
	<i>Setting</i>				Any-site fracture	RR=1,33 (95%CI 1,15 to 1,54)

IPP – Malabsorption Vit B12



- Etudes observationnelles
- Mécanisme plausible (↘ de l'absorption par ↘ acidité)
- Délai d'apparition: après plusieurs années d'usage chronique
- Test ? Il n'existe pas de recommandations à ce sujet

Jung 2015

Design	Population	N/n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
MA	<i>Inclusion criteria</i> <i>Age</i> <i>Setting</i>	4 case-controls (4254/19228) including Lam 2013 1 cohort study	>2y	AH ₂ or PPI users vs non-users	Vit B12 deficiency	HR=1,83 (95%CI 1,36 to 2,46)

Lam 2013

Design	Population	n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
Case-control	<i>Inclusion criteria</i> <i>Age</i> <i>Setting</i>	4207 cases 19107 controls	>2y	PPI users vs non-users	Vit B12 deficiency	OR=1,65 (95%CI 1,58 to 1,73)

IPP – Malabsorption Mg

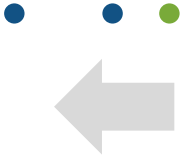


- Etudes observationnelles, incluant de nombreux patients, rapports de cas (réversible si arrêt IPP)
- Résultats convergents
- Mécanisme plausible (↘ de l'absorption par ↘ acidité)
- Délai d'apparition: de quelques jours à quelques années, ou non-prédictible
- Test ?
 - Conseillé si
 - R/IPP>1an
 - IPP + R/ pouvant provoquer une hypomagnésémie (diurétique de l'anse ou thiazidique)
 - digoxine
 - Probablement inutile dans population générale sous IPP
 - Test peu sensible. Être attentif aux symptômes de carence en magnésium

Cheungpasitporn 2015

Design	Population	N/n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
MA	<i>Inclusion criteria</i> <i>Age</i> <i>Setting</i>	N= 9 obs studies n= 109798		PPI users vs non-users	Hypomagneseemia	RR=1,43 (95%CI 1,08 to 1,88) Only studies with high quality score RR=1,63 (95%CI 1,14 to 2,23)

IPP – Malabsorption Fer



- Rapports de cas peu nombreux (réversible si arrêt IPP)
- Mécanisme plausible (\searrow de l'absorption par \searrow acidité)
- Délai d'apparition: inconnu
- La malabsorption est sans impact clinique dans la majorité des cas
Être attentif chez les personnes qui ont régulièrement besoin de fer

IPP – Néphrite interstitielle aiguë

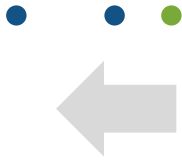


- Une grande étude de cohorte prospective, des rapports de cas, quelques études cas-témoins (réversible si arrêt IPP)
- Mécanisme inconnu
- Délai d'apparition: quelques jours à quelques mois
- Attention si autre(s) médicament(s) accroissant également le risque de néphrite interstitielle (AINS, β -lactames, diurétiques)

Antoniou 2015

Design	Population	n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
Prospective cohort	<i>Start IPP >66y</i>	290592 cases Equal number of matched controls		PPI users vs non-users	Acute kidney injury	13,49 vs 5,46 /1000 pers-years HR=12,52 (95%CI 2,27 to 2,79) 7,5% of patients who restarted PPI after the event were re-admitted for acute kidney injury
					Acute interstitial nephritis	0,32 vs 0,11 /1000 pers-years HR=3,00 (95%CI 1,47 to 6,14)

IPP – Insuffisance rénale chronique



- Trois études de cohorte prospective incluant de nombreux patients
- Résultats convergents
- Mécanisme inconnu
- Délai d'apparition: inconnu – usage chronique ?

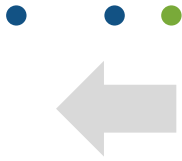
Lazarus 2016

Design	Population	N/n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
SR	<i>eGFR at start ≥60</i>	N= 2 prospective cohorts n=10482 n=248751	>10y	PPI ever use vs non-users	Incident CKD	adjHR=1,50 (95%CI 1,14 to 1,96) Twice-daily PPI dosing adjHR= 1.46 (95%CI 1,28 to 1,67) Once-daily dosing adjHR= 1.15 (95%CI 1,09 to 1,21)

Xie 2016

Design	Population	N/n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
Prospective cohort	<i>New PPI users and new H2AH users</i>	n=173321 PPI n=20270 anti-H2	5y	PPI > 30 days vs PPI <30 days	Incident CKD	Results presented in figure: graded association between duration of exposure and risk of renal outcomes among those exposed for 31–90, 91–180, 181–360, and 361–720 days

IPP – Démence chez la personne âgée

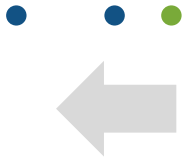


- Une étude de cohorte prospective incluant de nombreux patients âgés (≥ 75 ans)
- Mécanisme : plusieurs théories, entre autres \searrow de l'absorption de la Vit B12, dépôt d'amyloïde au niveau cérébral
- Délai d'apparition: notamment après plusieurs années d'usage chronique

Gom 2016						
Design	Population	n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
Prospective cohort	<i>No dementia at start</i> $\geq 75y$	73679	7y	Regular PPI use vs no use	Incident dementia (ICD 10)	HR=1,44 (95%CI 1,36 to 1,52)

We introduced the following confounding factors into the analysis as covariates: age, sex, polypharmacy (defined as ≥ 5 drug prescriptions besides the PPI), and the comorbidities of stroke, depression, ischemic heart disease, and diabetes.

IPP – Mortalité chez la personne âgée



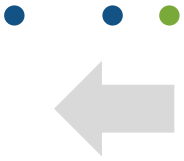
- Une étude de cohorte prospective incluant peu de patients âgés (âge moyen 80 ans)
- Mécanisme plausible (plusieurs théories, entre autres, \searrow de l'absorption de nutriments et malnutrition)

Maggio 2013

Design	Population	n	Follow-up	Comparison	Outcome	Result
Prospective cohort	<i>Discharged from acute care medical wards</i> $\geq 65y$ <i>Mean age 80</i>	491	1y	PPI use vs no use	Mortality	HR=1,51 (95%CI 1,03 to 2,77)

Variables considered in the analyses included the following factors known to affect the prognosis in elderly populations: age, sex, cognitive impairment, depression, dependency in basic ADLs, nutritional status, and overall comorbidity. The number of drugs prescribed at discharge and discharge prescriptions of antithrombotics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs were also included in the analysis. Finally, cardiovascular diseases (ie, heart failure, coronary artery disease, carotid and peripheral artery disease, atrial fibrillation, venous thrombosis, and pulmonary embolism), GERD, peptic ulcer, diarrhea, infections, and fractures were also considered potential confounders.

IPP – Interactions ‘de classe’



Interactions

↘ **d’absorption de certains médicaments** (dépendant du pH gastrique), par exemple

- Fer
- Antimycosiques azolés : kéto-, posa-, itra-, voriconazole
- Inhibiteurs des protéines kinases
- Lédipasvir (HCV)
- Vitamine B12
- Dipyridamole
- Ulipristal
- Acide mycophénolique (immunosuppresseur en cas de transplantation)

Addition de risques d’hyponatrémie, par exemple

- Diurétiques thiazidiques et apparentés, de l’anse, hyperkaliémiants
- SSRI, SNRI
- Certains antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, lamotrigine, lévétiracétam

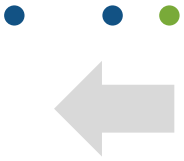
Addition de risque de colite pseudomembraneuse

- Certains antibiotiques : pénicillines, céphalosparines (surtout 3^e génération), macrolides, fluoroquinolones, cotrimoxazole, clindamycine, vancomycine, métronidazole
- Rifampicine
- Anti-H₂

Néphrite interstitielle aiguë, surtout en association avec d’autres médicaments

- AINS
- β-lactames
- Diurétiques

IPP – Interactions ‘particulières’

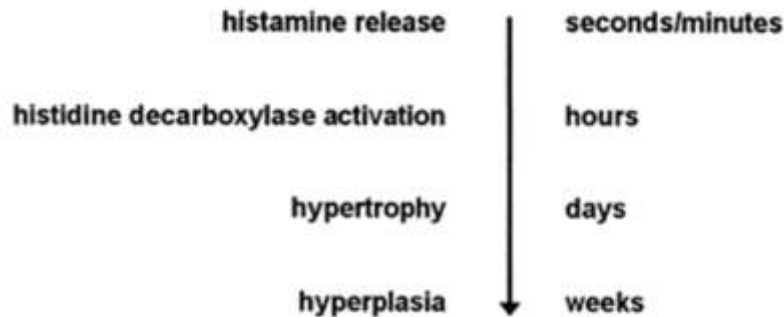


Interactions

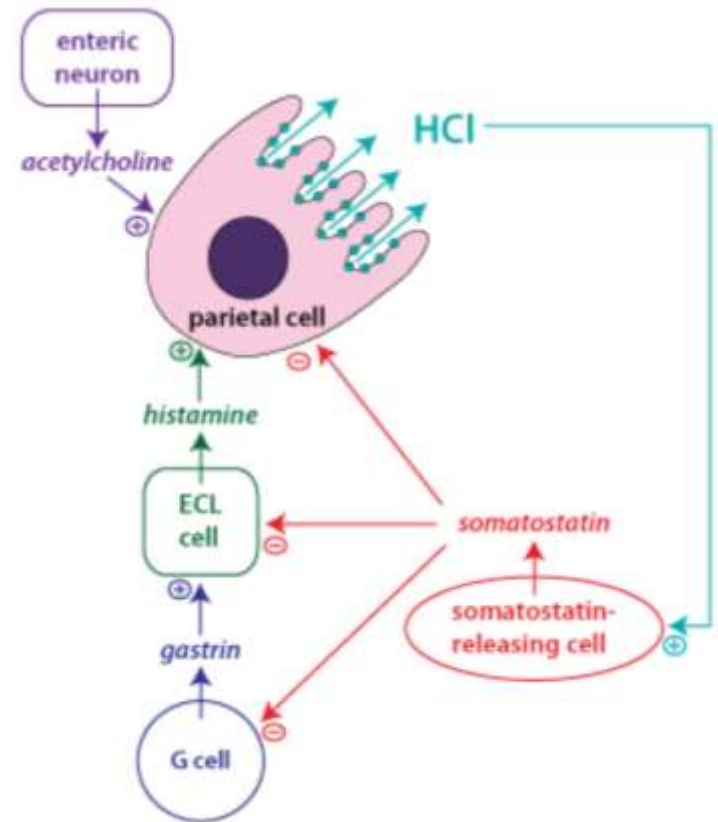
- ↳ de l'activité antiagrégante du clopidogrel; preuves cliniques non-univoques
- ↳ de la biodisponibilité de certains inhibiteurs de la protéase du HIV (oméprazole)
- ↳ des concentrations plasmatiques de la clozapine (oméprazole)
- ↗ des concentrations plasmatiques , par exemple
 - Diazépam, clobazam, flunitrazépam, triazolam
 - Phénytoïne
 - AVK
 - Digoxine
 - (Es)Citalopram, moclobémide
 - Certains inhibiteurs d'intégrase du HIV
 - Méthotrexate (oméprazole)

Rebond – Mécanisme – Hypothèse

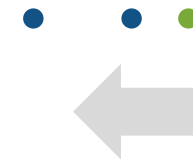
- IPP en usage prolongé
 - pH élevé pendant longue période
 - stimulation des cellules ECL
 - hyperplasie des cellules ECLaprès plusieurs semaines d'exposition



- Rebond également décrit après anti-H2
 - Il serait de plus courte durée



Rebond – Etudes



Reimer 2009

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result	
RCT	<i>Healthy volunteers</i>	120	Intervention 8w Follow-up 4w	Esomeprazole 40 mg/d 8w followed by placebo 4w vs Placebo 12w	Gastrointestinal Symptom Rating Scale		
					• Proportion reporting dyspepsia, heartburn, or acid regurgitation*		
						Week 10	22% vs 7% p=0.034
						Week 11	22% vs 5% p=0.013
			Week 12	21% vs 2% p=0.001			

- *A score of 2 on 1 of the questions regarding heartburn, acid regurgitation, or dyspepsia was defined as a clinically relevant acid-related symptom.
- There were no significant differences between groups in GRSR scores at baseline

Niklasson 2010

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	<i>Healthy volunteers HP negative</i>	48	Intervention 4w Follow-up 3w	Pantoprazole 40 mg/d vs placebo	Glasgow dyspepsia score	
					• Mean symptom score	
					• Subjects who developed dyspepsia	
					First week after discontinuation	5.7 +/- 11.7 vs 0.74 +/- 2.6 p<0.01 44% vs 9% p<0.01
			Second week of follow-up	1.6 +/- 3.4 vs 0 +/- 0 p<0.05		
			Third week of follow-up	1.1 +/- 0.6 vs 0.4 +/- 0.3 NS		

- There were no significant differences between groups in GDS during the 2 weeks before treatment.

IPP (Anti-H2) – Arrêt – RCT



Hurenkamp 2003

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	<i>Long term users (> 8 w)</i> <i>60% PPI 40% H2AH</i> <i>Functional dyspepsia or ENRD</i>	184	Tapering 3w Follow-up 24w	Tapering + supportive GP care (GP+) vs Tapering without GP support (GP-)	Stop	44% vs 35% NS
					Reduction	78,5% vs 64,5% p<0,05

Stop at 24w

- Dyspepsia vs ENRD : 58% vs 25% p<0,05
- H₂AH vs PPI : 57% vs 25% p< 0,05

Krol 2004

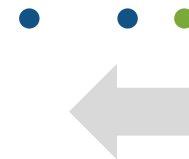
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	<i>Long-term PPI users (>12 w)</i> <i>Dyspepsia</i> <i>No esophagitis grade C-D</i>	160	20w	Patient-directed intervention (direct mail: information leaflet) vs Control (no intervention)	Stop or reduction at 12w	24% vs 7% RR= 3,56 (95%CI 1,09 to 3,56)
					Stop or reduction at 20w	22% vs 7% RR= 3,25 (95%CI 0,98 to 10,83)

Björnsson 2006

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	<i>Long-term PPI (>8w)</i> <i>No history of ulcer or esophagitis</i> <i>Negative endoscopy at start</i>	97	Intervention 3w Follow-up 1 year	Omeprazole 20 mg/d for 3w vs tapering • Omeprazole 20 mg/d for 1w • Omeprazole 10 mg/d for 1 w • Omeprazole 10 mg every other day for 1 w At the end of three weeks the PPI was stopped	No more PPI at 1 year	22% vs 31% NS

No more PPI at 1 year : GERD vs no GERD (dyspepsia or other indication): 21% vs 48% p <0.05

IPP (Anti-H2) – Arrêt – RCT (suite)



Van der Velden 2010

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	<i>History of GERD and long-term treatment 4w pantoprazole run-in Primary care</i>	203	13w	Daily placebo + pantoprazole rescue (placebo-arm) vs Daily 20 mg pantoprazole vs placebo rescue (pantoprazol-arm)	QoL and symptom control	NS
					Placebo-arm	
					Stop chronic treatment (no rescue med needed) = Successful PPI stop	19%*
					Switch to on-demand (2-<6 tablets/week)	33%
					Still need for daily dose	38%
					Needing more than daily dose	10%

* About half of these patients believed they were participating in the daily pantoprazole arm

Zwisler 2015

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	<i>Long-term PPI users (median 4 y) No history of ulcer or esophagitis</i>	171	1y	Esomeprazole 40 mg/d vs Placebo	Discontinuation of trial medication with aim to restart previous treatment	At 1y 21% vs 73% p< 0.001 (27% still on placebo)

Sevrage – Schéma

- Dyspepsie fonctionnelle
- Plaintes typiques de reflux sans preuve d'œsophagite
- Œsophagite de reflux grade A-B traitée
- Ulcère gastroduodéal traité

Non

Usage prolongé indiqué ?

- Prévention d'ulcère sous AINS ou AAS si personne à risque*
- Œsophagite de reflux grade C-D
- Barrett si symptômes de reflux et/ou œsophagite
- Syndrome de Zollinger-Ellison

Oui

Information et mesures générales

- Plaintes digestives hautes fréquentes, fluctuantes, généralement transitoires
- Cause médicamenteuse aux plaintes ? AINS, AAS, diphosphonate, corticostéroïde, inhibiteur calcique, dérivé nitré,...
- ↘ poids
- Surélever tête de lit
- Sevrage tabagique
- Cause alimentaire ? Alcool, boisson gazeuse, épices, agrumes, graisses,...
- Facteurs de stress ?

Conseiller l'arrêt

Discuter des avantages et inconvénients avec le patient
Expliquer l'effet rebond

Conseiller sevrage progressif ≥ 3 sem

Impliquer le patient dans l'élaboration concrète du planning
La durée et la rapidité du sevrage sont à adapter à chaque patient
L'arrêt immédiat est éventuellement une option

½ dose puis, ou d'emblée, 1 jour sur 2

Revoir le patient en cours et en fin de sevrage

- Usage éventuel d'un antiacide si plaintes
- Adapter le schéma de sevrage si besoin

Arrêt

Si arrêt complet impossible, viser

- Usage à la demande (si récurrence des plaintes de reflux, le temps nécessaire pour obtenir un bon contrôle des symptômes)
- Dose efficace la plus faible possible
- Médicament moins puissant (ranitidine, antiacide)

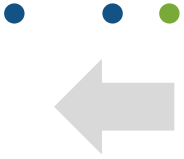
Si plaintes dyspeptiques fonctionnelles persistantes et statut Helicobacter pylori inconnu : envisager test et éradication

Style de vie



	Plaintes de dyspepsie fonctionnelle	Symptômes de reflux	
	Données observationnelles	Données observationnelles	RCT
Tabac	↗	↗	Stop tabac : NS
Alcool	NS	↗	Stop alcool : NS
Boissons gazeuses		↗	
Epices		↗	
Agrumes		↗	
Café		NS	
Surpoids	NS	NS	↘ 10% du poids : résultats non-concordants
Repas riche en graisse	↗		
Repas riche en fibres		↘	
Surélever tête de lit			↘
Dormir côté gauche			NS
Moment du repas			NS
Métier forte pression abdominale		↗	
Données observationnelles NS : non-significatif, pas d'association démontrée ↗ : association montrant une augmentation des plaintes			RCT NS : non-significatif

Causes médicamenteuses



- **Reflux gastro-œsophagien**

- Théophylline
- Inhibiteurs calciques
- Dérivés nitrés
- Aliskirène
- Nicotine (traitement de substitution)
- Exénatide, liraglutide, lixisénatide
- Tériparatide
- Anticholinergiques

- **Œsophagite**

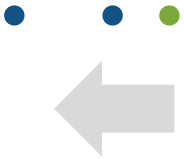
- Disphosphonates

- **Ulcère gastroduodéal**

- AINS, AAS
- Diphosphonates
- Corticostéroïdes
- Attention si (antécédent d') ulcère avec
 - Baclofène
 - Anticholinestérasiques
 - Probablement les mucolytiques

Listes non-exhaustives

IPP – Etudes comparatives

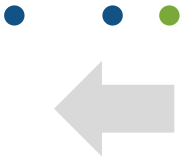


- **Considérations générales**
 - Etudes de qualité fort variable
 - Sécurité : pas d'études comparatives directes de longue durée, peu de détails
- **IPP entre eux** – Etudes comparatives directes

	Comparateurs	Indication	N/n	Résultats
Esomeprazole	Omé- panto- rabéprazole	GORD	26/23789	Différences non-significatives sur la plupart des critères d'évaluation d'efficacité et de sécurité
		Ulcère GD	6/1753	
Lansoprazole	Omé- panto- rabéprazole	GORD	13/7532	
	Autres IPP	Ulcère GD	19/3649	

- **Oméprazole vs pantoprazole**
 - Effets indésirables : globalement même profil (effets indésirables de classe)
 - Interactions
 - liées à l'↑ du pH gastrique : idem
 - pharmacodynamiques (hyponatrémie, néphrite) : idem
 - pharmacocinétiques : différences théoriques (CYP450), pertinence clinique peu claire
 - Clopidogrel – Divers avis
 - Intervalle de 12h entre IPP et clopidogrel, ou
 - Choisir un autre IPP que (és)oméprazole

Ranitidine si reflux ou dyspepsie fonctionnelle ?



Efficacité

- GORD
 - Anti-H2 vs placebo: absence de pyrosis : 35% vs 22%
 - IPP vs anti-H2: absence de pyrosis : 53% vs 43%
- Dyspepsie
 - anti-H2 vs placebo : amélioration : 54% vs 40%
 - anti-H2 vs PPI: pas de différence statistiquement significative

Effets indésirables

- Diarrhée, vertiges, céphalées, éruptions cutanées, altération des tests hépatiques
- Confusion (surtout chez personnes âgées)

Interactions – Précautions d'emploi

- Modification d'absorption de certains médicaments par \nearrow du pH gastrique
- IR : \searrow dose

Arrêt après usage chronique

- Anti-H2 vs IPP : 57% vs 25%

Attention

- Tous les médicaments présentant un risque d'effets indésirables et d'interactions
- Les principes de précautions pour les personnes âgées et/ou fragiles sont valables pour tous les médicaments



Références

- (Abraham 2010) Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, 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. J Am Coll Cardiol 2010;56:2051-66.
- (AGA 2011) American Gastroenterological A, Spechler SJ, Sharma P, et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology 2011;140:1084-91.
- (Antoniou 2015) Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. CMAJ Open 2015;3:E166-71.
- (Avorn 2007) Avorn J. Keeping science on top in drug evaluation. N Engl J Med , 2007, 357: 633-5.
- (BAPCOC 2012) BAPCOC. Guide belge de traitement anti-infectieux en pratique ambulatoire 2012. url: <http://organesdeconcertation.sante.belgique.be/fr/documents/guide-belge-de-traitement-anti-infectieux-en-pratique-ambulatoire-2012>.
- (Bjornsson 2006) Bjornsson E, Abrahamsson H, Simren M, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2006;24:945-54.
- (BNF) British National Formulary. Consulted December 2016. www.bnf.org
- (CBIP 2007). CBIP. Inhibiteurs de la pompe à protons et néphrite interstitielle aiguë. Folia Pharmacotheapeutica 2007;34:27. www.cbip.be

- (CBIP 2011) CBIP. AINS chez les patients à risque de complications gastro-intestinales. 2011 ;38 :19. www.cbip.be
- (CBIP 2013) CBIP. Inhibiteurs de la pompe à protons et hypomagnésémie. Folia Pharmacotherapeutica 2013;40:61. www.cbip.be
- (CBIP 2016) CBIP. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP): publications récentes et situation actuelle. Folia Pharmacotherapeutica 2016;43:88-9. www.cbip.be
- (CBIP RCM) CBIP. Répertoire commenté des médicaments. 2016 www.cbip.be
- (CBO 2007) CBO. Richtlijn diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose. 2007.
- (Chen 2008) Chen Y-F, J. P. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. 2008. Health Technol Assess , 12 (11).
- (Cheungpasitporn 2015) Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Ren Fail 2015;37:1237-41.
- (Chou 2011), Chou R, M. M. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review. . Agency for Healthcare Research and Quality. 2011.
- (de Wit 2016) de Wit N, Numans M. Nieuwe bijwerkingen van protonpompremmers: tijd voor bezinning? Ned Tijdschr Geneesk 2016;160:D49.
- (Deprescribing.org 2015) <http://www.open-pharmacy-research.ca/evidence-based-ppi-deprescribing-algorithm/> 2015

- (EMA 2010) EMA - Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors CHMP updates warning for clopidogrel-containing medicines.2010
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/03/WC500076346.pdf
- (Eom 2011) Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2011;183:310-9.
- (FDA 2016) FDA reminder to avoid concomitant use of Plavix (clopidogrel) and omeprazole. 2016.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm231161.htm>
- (Filion 2016) Filion KB. Proton pump inhibitors and community acquired pneumonia. BMJ 2016;355:i6041.
- (Fitzgerald 2014) Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnath K, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. Gut 2014;63:7-42
- (Forgacs 2008) Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. Bmj 2008;336:2-3.
- (FPA) Formulaire de Soins aux Personnes Âgées. Farmaka. Consulté en décembre 2016.
www.farmaka.be
- (FT Troubles gastriques) CBIP. Fiche de Transparence. Prise en charge des troubles gastriques. Consultée en décembre 2016. www.cbip.be
- (Gomm 2016) Gomm W, von Holt K, Thome F, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. JAMA Neurol 2016;73:410-6.
- (Guide prescrire 2016) Prescrire. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider. Le Guide. 2016

- (Håkanson 1994) Håkanson, R., D. Chen & F. Sundler: The ECL cells. In: Physiology of the gastrointestinal tract. Third edition. Ed.: L. R. Johnson. Raven Press, New York, 1994, pp. 1171–1184.
- (Hurenkamp 2003) Hurenkamp G, Grundmeijer H, van der Ende A. Afbouw van langdurig gebruik van maagzuurremmers is mogelijk. Huisarts Wet 2003;46:354-8.
- (INAMI 2010) INAMI. Inhibiteurs de la pompe à protons et statines. 2010.
- (INAMI 2015) INAMI. Rapport MORSE. 2015.
- (Intego 2011) Academisch Centrum Huisartsgeneeskunde KL. Intego-project 2011. <https://intego.be/nl>
- (Janarthanan 2012) Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012;107:1001-10.
- (Jung 2015) Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, et al. Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. Intern Med J 2015;45:409-16.
- (Krol 2004) Krol N, Wensing M, Haaijer-Ruskamp F, et al. Patient-directed strategy to reduce prescribing for patients with dyspepsia in general practice: a randomized trial. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:917-22.
- (Kwok 2012) Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012;107:1011-9
- (Lai 2002) Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. N Engl J Med 2002;346:2033-8.

- (Lam 2013) Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA 2013;310:2435-42.
- (Lambert 2015) Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, et al. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015;10:e0128004.
- (Lazarus 2016) Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med 2016;176:238-46.
- (Maggio 2013) Maggio M, Corsonello A, Ceda GP, et al. Proton pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals. JAMA Intern Med 2013;173:518-23.
- (Martindale) Brayfield, A. Martindale. The complete drug reference. 2014.
www.medicinescomplete.com
- (McColl 2009) K et al. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. Gastroenterology 2009; 137:20-39.
- (Melloni 2015) Melloni C, Washam JB, Jones WS, et al. Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy: systematic review. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2015;8:47-55.
- (Micromedex 2016) Micromedex.com. consulted December 2016.
- (Minerva 2007) Chevalier P. Prévention de l'ulcère récidivant : COXIBs + IPP ? Minerva 2007. vol. 6, 142-143

- (Minerva 2008) Chevalier P. Risque cardiovasculaire du célécoxib. Minerva 2007, volume 7 (9): 136-137.
- (Minerva 2008) Van De Castele M. Reflux gastro-oesophagien : IPP en continu ou à la demande ? Minerva 2008;7:28-29.
- (Monbaillu 2016) Monbaillu E. Afbouw van chronisch gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartsenpraktijk: huidige stand van zaken en evaluatie van het effect van een interventie op het niveau van de huisartsen. 2016.
- (NHG 2013) Numans M, De Wit N, Dirven J. NHG-Standaard Maagklachten. 2013. www.nhg.org
- (Niklasson 2010) Niklasson A, Lindstrom L, Simren M, Lindberg G, Bjornsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol 2010;105:1531-7.
- (Othman 2016) Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. Bmj 2016:i5813.
- (Rees 2010) Rees JR, Lao-Sirieix P, Wong A, et al. Treatment for Barrett's oesophagus. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD004060.
- (Reimer 2009) Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. Gastroenterology 2009;137:80-7, 87.
- (Rostom 2011) Rostom A, Dube C, Wells GA, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J, Lanis A. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD002296. DOI: 10.1002/14651858.CD002296.

- (Rx Files 2015) <http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/Deprescribing-PPI-Patient-Tool.pdf> 2015
- (SPTC 2014) Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance. Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires. www.pharmacoclin.ch
- (Stein 2014) Stein J, Stier C, Raab H, et al. Review article: The nutritional and pharmacological consequences of obesity surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:582-609, Sep. DOI: 10.1111/apt.12872.
- (Stockley 2016) Preston, C. L. Stockley's drug interactions. Eleventh edition. 2016
- (Therapeutics Initiative) Therapeutics Initiative. Comparative effectiveness of proton pump inhibitors: systematic review. 2016.
- (Vakil 2006) Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20; quiz 43.
- (Van Der Velden 2010) van der Velden AW, de Wit NJ, Quartero AO, et al. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial. *Digestion* 2010;81:43-52.
- (van Herwaarden 2016) van Herwaarden N, Bos J, Veldman B, et al. Protonpompremmers: niet zo veilig als ze lijken. *Ned Tijdschr Geneesk* 2016;160:D487
- (Whiteman 2015) Whiteman DC, Appleyard M, Bahin FF, et al. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:804-20.



- (Wolfe 2016) Wolfe M. Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders. UpToDate 2016.
- (Xie 2016) Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. J Am Soc Nephrol 2016;27:3153-63.
- (Yeomans 2008) Yeomans N, Lanas A, Labenz J, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. Am J Gastroenterol 2008;103:2465-73.
- (Zhou 2016) Zhou B, Huang Y, Li H, et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. Osteoporos Int 2016;27:339-47.
- (Zwisler 2015) Zwisler JE, Jarbol DE, Lassen AT, et al. Placebo-Controlled Discontinuation of Long-Term Acid-Suppressant Therapy: A Randomised Trial in General Practice. Int J Family Med 2015;2015:175436.