

Inhibiteurs de la pompe à protons

- ❖ Bon usage
- ❖ Mise en place d'un référentiel

1

A. BAUDOUIN

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Bon usage

Audit de pratiques et mise en place d'un référentiel au Centre Hospitalier Gériatrique du Mont d'Or

Discussion

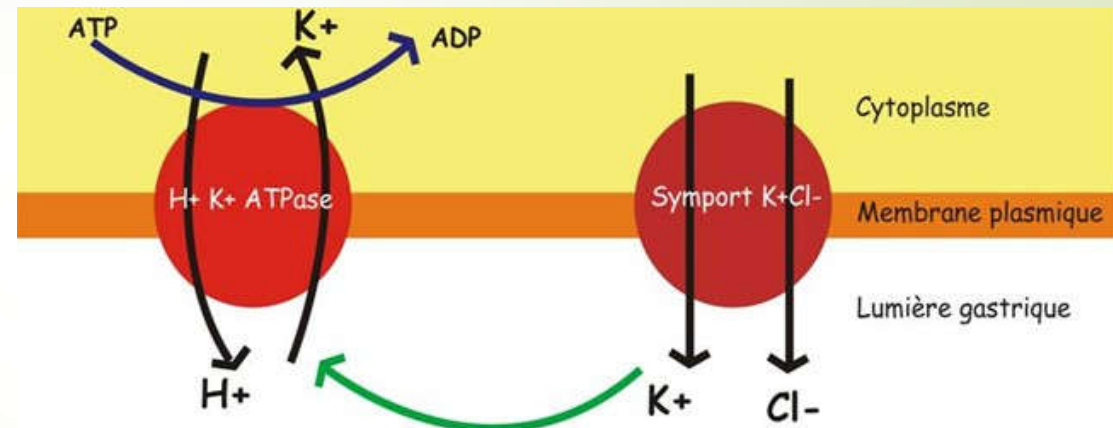
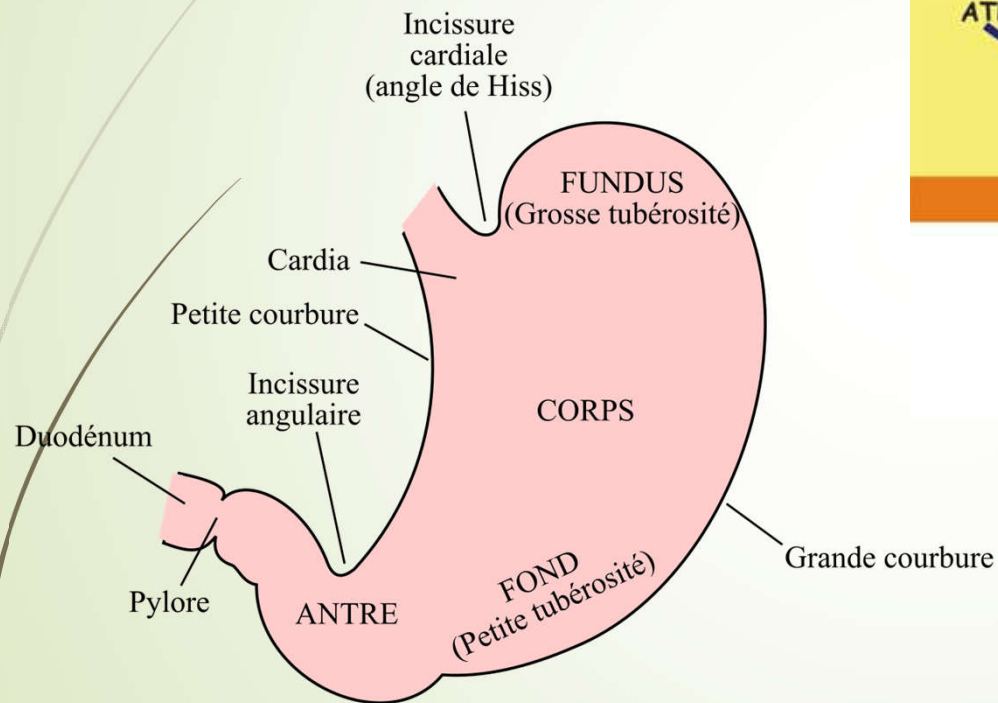
Conclusion

Bon usage

- Présentation de la classe
- Indications
- Pharmacovigilance

Bon usage des IPP

Présentation de la classe

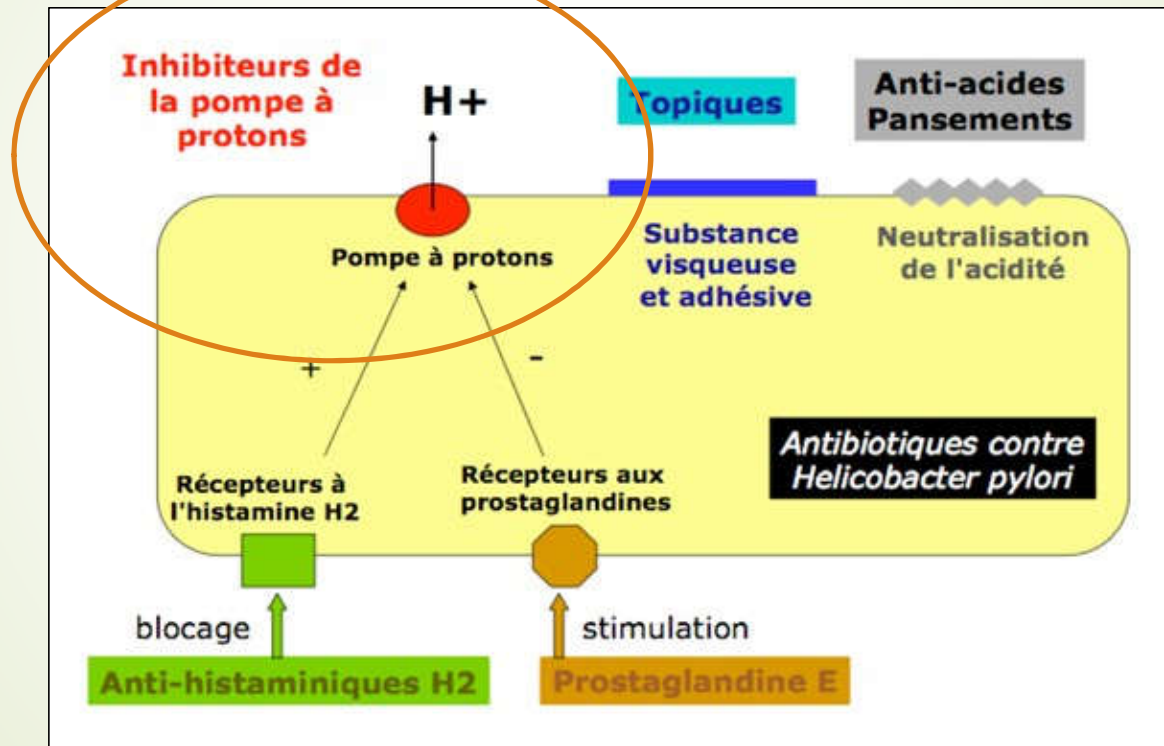


Diminution du pH

- Ulcères
- Reflux gastro-œsophagien

Bon usage des IPP

Présentation de la classe

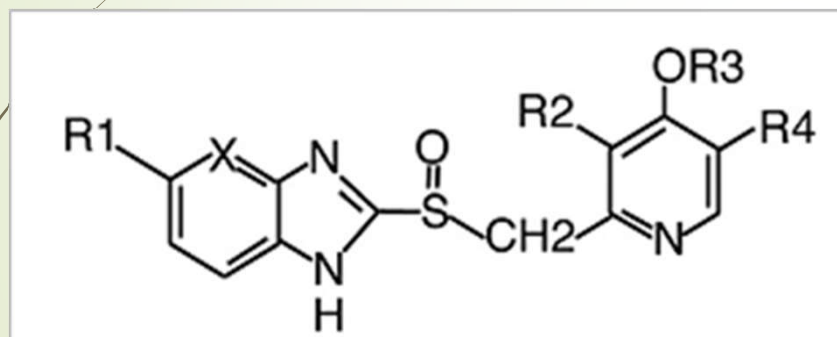


Bon usage des IPP

Présentation de la classe

Benzimidazolés

Chef de file : oméprazole (1987)



- Inhibition spécifique et irréversible de la H⁺/K⁺ ATPase
- Action différée et durable

Pantoprazole	Inipomp [®] , Eupantol [®]
Rabéprazole	Pariet [®]
Lansoprazole	Lanzor [®] , Ogast [®]
Esoméprazole	Inexium [®]

- ≈ 700 M€ de chiffre d'affaire en 2011
- Oméprazole : 4^{ème} générique le plus vendu en officine
- Disponibles en vente libre

Bon usage des IPP

Indications

INDICATIONS AMM

Ulcère peptique

Eradication de *Helicobacter pylori*

Traitement et prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS

Reflux gastro-œsophagien

- Avec œsophagite
- Sans œsophagite

Syndrome de Zollinger-Ellison

Bon usage des IPP

Indications

DCI	Eradication de H.pylori	Ulcère duodéal	Entretien de l'ulcère duodéal	Ulcère gastrique	Traitement symptomatique du RGO	Oesophagite par RGO	Entretien de l'oesophagite par RGO	Traitement des lésions dues aux AINS	Prévention des lésions dues aux AINS	Syndrome de Zollinger - Ellison
Oméprazole	20 mg x 2/j 10 jours	20 mg/j 4 semaines	10 mg/j	20 mg/j 4 à 8 semaines	20 mg/j 4 semaines	20 mg/j 4 semaines	10 mg/j	20 mg/j 4 semaines	20 mg/j Le temps du traitement	Dose initiale : 60 mg/j
Esoméprazole	20 mg x 2/j 10 jours	\	\	\	20 mg/j 4 semaines	40 mg/j 4 semaines	20 mg/j	20 mg/j 4 semaines	20 mg/j Le temps du traitement	Dose initiale : 80 mg/j
Lansoprazole	30 mg x 2/j 10 jours	30 mg/j 4 semaines	15 mg/j	30 mg/j 4 à 8 semaines	15 mg/j 4 semaines	30 mg/j 4 semaines	15 mg/j	30 mg/j 4 semaines	15 mg/j Le temps du traitement	Dose initiale : 60 mg/j
Pantoprazole	40 mg x 2/j 10 jours	40 mg/j 4 semaines	\	40 mg/j 4 à 8 semaines	20 mg/j 4 semaines	40 mg/j 4 semaines	20 mg/j	\	20 mg/j Le temps du traitement	Dose initiale : 80 mg/j
Rabéprazole	20 mg x 2/j 10 jours	20 mg/j 4 semaines	\	20 mg/j 4 à 8 semaines	10 mg/j 4 semaines	20 mg/j 4 semaines	10 mg/j	\	\	Dose initiale : 60 mg/j

Pleine dose

Demi-dose

Double dose

Administration en une ou deux prises par jour – le matin

Journée ACOPHRA - 06 octobre 2016

Bon usage des IPP

Pharmacovigilance

Interactions médicamenteuses

➤ Modification de l'absorption

- Diminution : antifongiques imidazolés, inhibiteurs de tyrosine kinase, inhibiteurs de protéase ...
- Augmentation : digoxine...

➤ Modifications du métabolisme

- D'autres médicaments : clopidogrel, diazépam, phénytoïne, escitalopram, AVK, tacrolimus, ciclosporine...
- Des IPP : antifongiques azolés, tipranavir/ritonavir autres antiacides

➤ Modification de l'élimination

- Methotrexate

Rôle joué par l'IPP :	Substrats		Inhibiteurs		Inducteurs
	2C19	3A4	2C9	2C19	1A2
ésoméprazole					
oméprazole					
lansoprazole					
pantoprazole					
rabéprazole					

Voie métabolique mineure
 Voie métabolique majeure

Bon usage des IPP

Pharmacovigilance

Effets indésirables

- ▶ A court terme
 - Troubles gastro-intestinaux, céphalées, vertiges
 - Manifestations cutanées
 - Hyponatrémie (association autres hyponatrémiantes ++)
 - Allergies (effet de classe)

Bon usage des IPP

Pharmacovigilance

Effets indésirables

► A long terme

- Infections digestives à *Clostridium difficile*
- Pneumopathies
- Fractures osseuses
- Carences en vitamines et minéraux
- Hypergastrinémie ... Cancers gastriques?
- Autres : néphrite tubulo-interstitielle, neutropénie, effet rebond à l'arrêt du traitement

Audit de pratiques et mise en place d'un référentiel au Centre Hospitalier Gériatrique du Mont d'Or

- Contexte
- Audits de pratiques
- Elaboration d'un référentiel

Audit de pratiques

Cadre de réalisation

➤ CHG Mont d'Or

- 623 lits de gériatrie
 - 21 lits de court-séjour (CSG)
 - 161 lits de soins de suite et réadaptation (SSR)
 - 85 lits d'unité de soins de longue durée (USLD)
 - 198 d'hébergement de personnes âgées dépendantes (EHPAD)
- Circuit du médicament entièrement informatisé
- Dispensation nominative
- 2,4 ETP Pharmacien, 1 interne en pharmacie

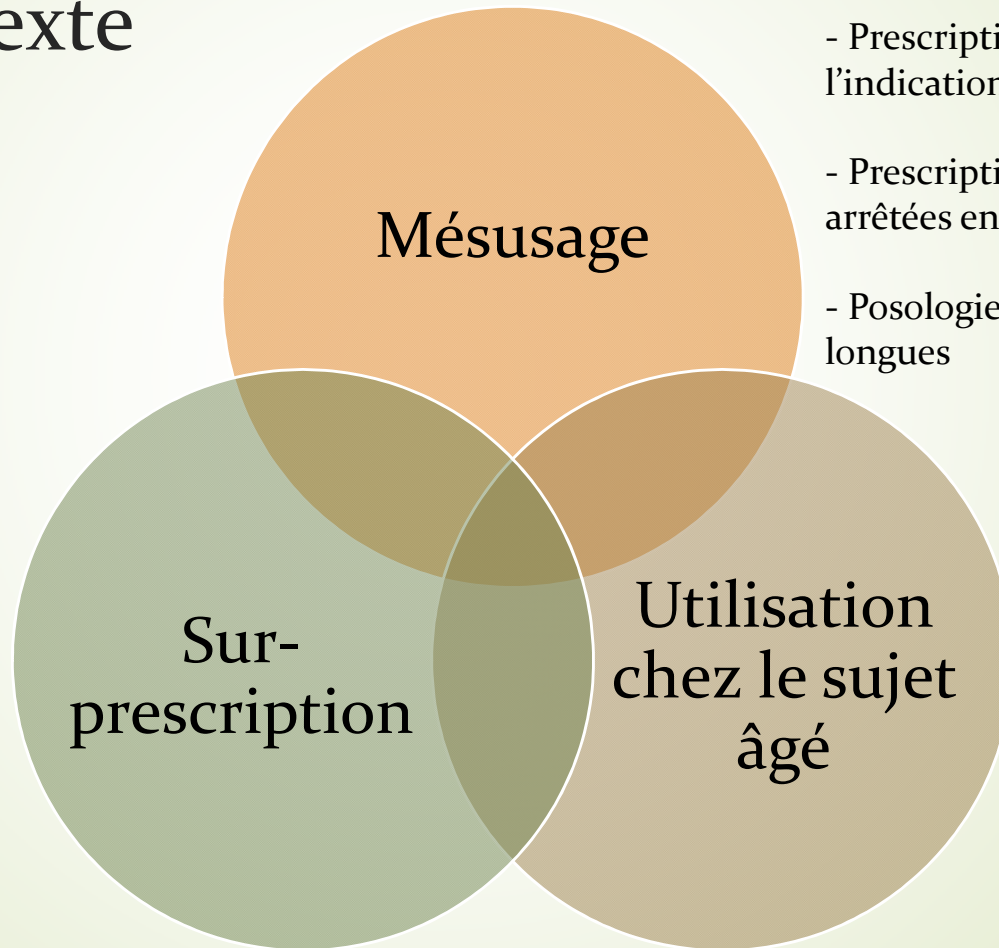
➤ Contrat de Bon usage et Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé

- 2 audits réalisés sur la prescription des IPP en 2012 et 2013 : 7% puis 34,5% de conformité
- Mise en place de la saisie obligatoire de l'indication sur le logiciel de prescription
- Réflexion pour la mise en place d'un référentiel de bon usage

Audit de pratiques

Contexte

- Profil de tolérance jugé excellent
- Grande efficacité
- Utilisation simple



Mésusage

- Prescriptions non conformes au regard de l'indication
- Prescriptions débutées en hospitalier non arrêtées en ambulatoire
- Posologies élevées et durées de traitement longues

Sur-prescription

Utilisation chez le sujet âgé

- Susceptibilité aux pathologies gastroduodénales
- Susceptibilité aux infections
- Plus à risque de développer des complications
- Polymédication

Audits de pratiques – février et octobre 2014

Méthodologie

- Audit ciblé un jour donné
- Recueil à l'aide d'une grille d'audit (interne en pharmacie)
 - indication renseignée dans le logiciel de prescription
 - indication renseignée dans le dossier patient
 - facteurs de risque gastro-intestinaux (pathologie en cours, traitements concomitants, antécédents de pathologie gastroduodénale, situation de stress identifiée)
- Saisie des données (logiciel Sphinx[©]) (interne en pharmacie + pharmacien)
- Analyse des données (interne en pharmacie + médecin prescripteur)
- Communication des résultats aux prescripteurs

Outils validés
par la
COMEDIMS

Audits de pratiques – février et octobre 2014

Conformité des prescriptions

► Etablie selon la pertinence de l'indication

- Indication dans l'AMM
- Indication hors AMM pouvant se justifier
- Indication hors AMM non justifiée
- Absence d'indication

Conforme

Non conforme

Premier audit de pratiques (février 2014)

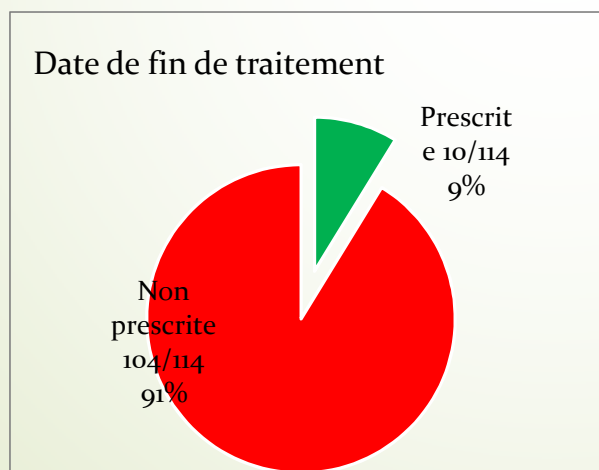
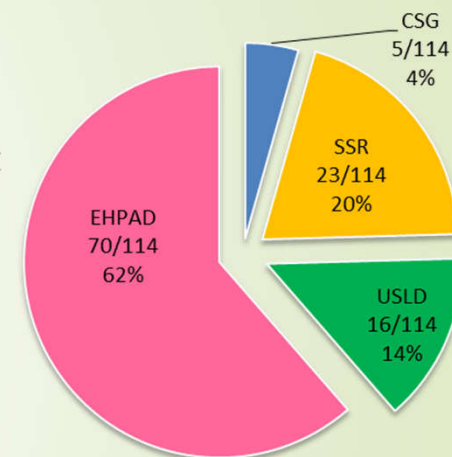
Réalisé sur l'ensemble de l'hôpital

559 patients hospitalisés → 114 patients inclus dans l'audit

Taux d'imprégnation des IPP : 20 %

35 hommes, 79 femmes – âge moyen 85,7 ans [66;104]

Schéma posologique majoritaire : Inexium® 20 mg, 1/j, le soir

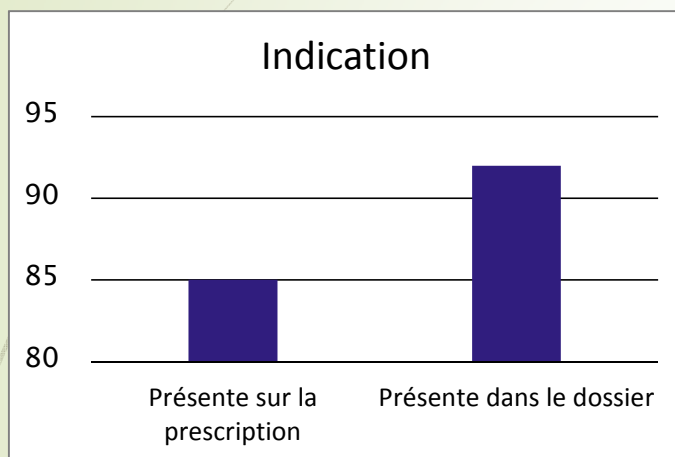


Durée moyenne de traitement :

2 ans 166 jours

[4 jours ; 12ans 44 jours]

Premier audit de pratiques (février 2014)



- Indications majoritairement retrouvées : RGO et ulcère peptique (38 % des patients)
- Indications non répertoriées : 3 (« Traitement habituel », « Gastroscopie prévue », « Traitement au long cours »)
- Absence d'indication : 22 dossiers

	Indication reconnue	Indication non reconnue
Indication AMM	31/92 (35 %)	
Indication hors AMM	58/92 (62 %) ^(a)	3/92 (3 %) ^(b)

Taux de prescriptions non conformes : 22/114 (19 %)

Deuxième audit de pratiques (octobre 2014)

Réalisé sur les services sensibilisés (CSG et SSR)

133 patients hospitalisés en SSR → 32 patients inclus dans l'audit

Taux d'imprégnation des IPP : 24 %

11 hommes, 21 femmes – âge moyen 83 ans [69 ; 94]

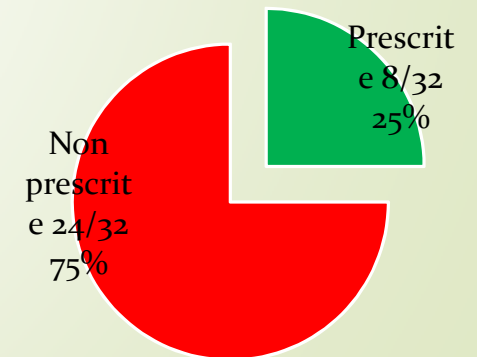
Schéma posologique majoritaire : Inexium® 20 mg, 1/j, le soir

Durée moyenne de traitement :

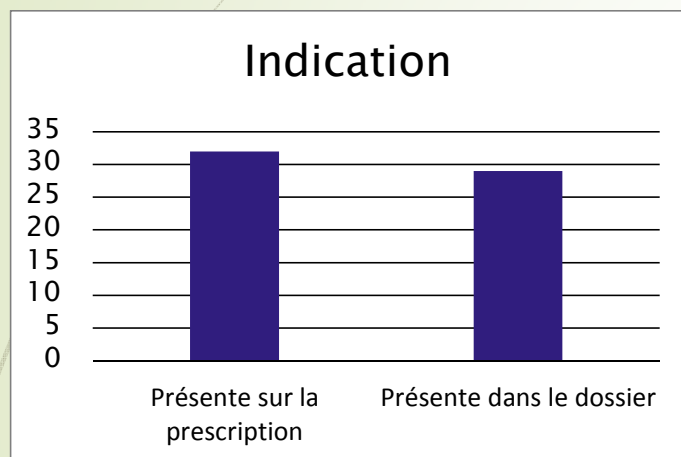
245 jours

[4 jours ; 7 ans 280 jours]

Date de fin de traitement



Deuxième audit de pratiques (octobre 2014)



- Indications majoritairement retrouvées : Prévention de l'ulcère médicamenteux ou de stress et hernie hiatale symptomatique (50 % des prescriptions)
- Indications « en cours de recherche » : 3

	Indication reconnue	Indication non reconnue
Indication AMM	9/29 (31 %)	
Indication hors AMM	20/29 (69 %) ^(a)	0/29 (0 %)

Taux de prescriptions non conformes : 3/32 (9 %)

Audits de pratique

Comparaison des deux audits

	Premier audit	Deuxième audit	Evolution entre les deux audits
Absence d'indication	22/114	3/32	Aucune (p=0.2)
Indication dans l'AMM	31/92	9/29	Aucune (p=0.8)
Indication hors AMM pouvant se justifier	58/92	20/29	Aucune (p=0.8)
Indication hors AMM non justifiée	3/92	0/29	Aucune (p=1)

↑ Prescriptions comportant une date de fin de traitement (p=0,03)

Diapositive 21

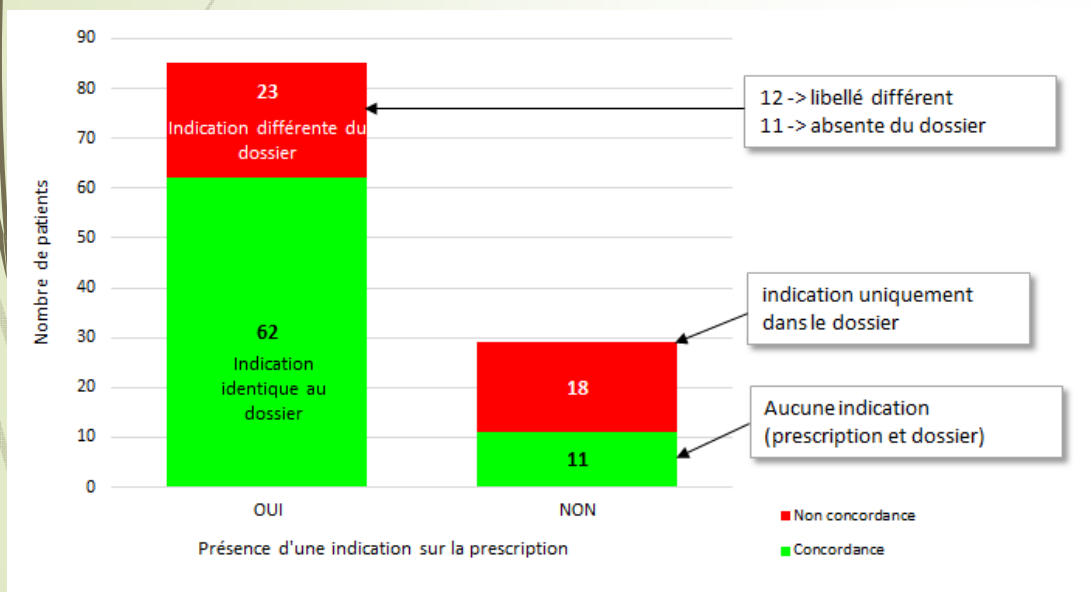
A5 Revoir les chiffres pour présenter - absence, - AMM, - Hors AMM justifiable,n - Hoirs AMM non justifiable
Auteur; 26/09/2016

Audits de pratique

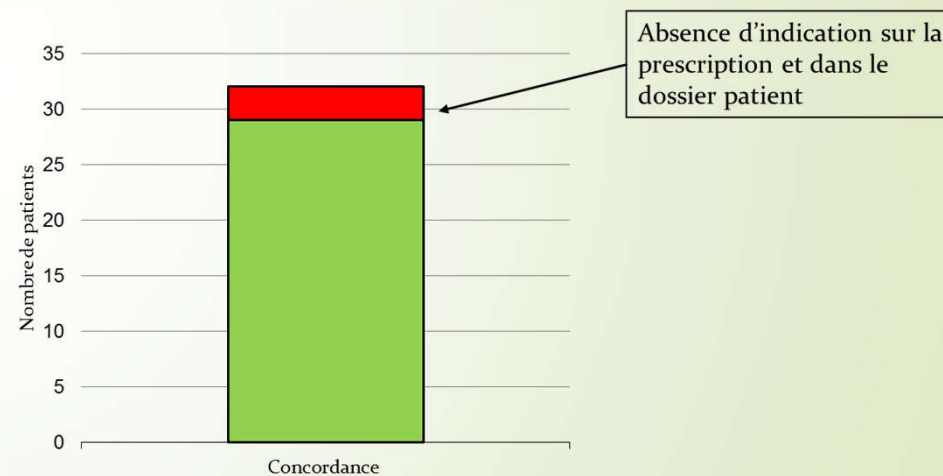
Comparaison des deux audits

Concordance des indications prescription / dossier clinique

➤ Audit tous services



➤ Audit services sensibilisés



Amélioration de la concordance des indications ($p = 0,08$)

Mise en place d'un référentiel

Elaboration du référentiel

- Groupe de travail pluridisciplinaire COMEDIMS
- Synthèse bibliographique des données de la littérature concernant la iatrogénie et les indications des IPP
- Catégorisation des indications
 - Indications AMM
 - Indications hors AMM pouvant se justifier
 - Indication hors AMM non justifiées
- Synthèse des facteurs de risque permettant de justifier les indications hors AMM mais reconnues
- Validation du référentiel par un praticien gastroentérologue extérieur à l'établissement

Traitement justifié

Dose ≥ 40 mg / j

- Maladie de Zollinger-Ellison → **durée et dose ajustées sur la clinique**

Dose à 40 mg / j

- Eradication *Helicobacter pylori* (en association antibiotiques / traitement séquentiel) → **6 semaines**
- Récidive ulcère peptique (**durée 6 à 8 semaines**)

Dose à 20 mg / j

- Œsophagite peptique : **4 à 8 semaines** pour stades I & II ; **8 à 12 semaines** pour stades III à IV
- Ulcère peptique (1^{er} épisode) : **6 à 8 semaines**
- Reflux Gastro Œsophagien modéré à sévère : traitement symptomatique : **4 à 8 semaines**
- Dyspepsie non investiguée / suspicion ulcère gastroduodénal et gastroscopie non réalisable : traitement d'épreuve → **4 semaines maxi**
- Prévention ulcère peptique sur prise d'AINS (controversée en gériatrie) chez patients avec au moins 2 facteurs de risque ⁽¹⁾

Traitement éventuellement justifié

- Prévention ulcère peptique sur prise d'AINS chez patients avec 1 seul facteur de risque ⁽¹⁾ (9)
- Prévention ulcère peptique sur prise d'aspirine (**100-300mg / jour**) chez patients avec 1 ou plusieurs facteurs de risque ⁽¹⁾ (9)
- Prévention ulcère peptique sur prise de **corticoïde** chez patients avec au moins 2 facteurs de risque ⁽¹⁾ → **durée = jusqu'à 8 jours maxi** après l'arrêt de la corticothérapie (11)
- Anémie ferriprive dont l'origine digestive haute est suspectée, chez un patient pour qui les explorations endoscopiques ne sont pas réalisables → **4 semaines maxi** (8)
- **Prévention** ulcère de stress, dans l'une des situations suivantes → **durée = 14 jours maxi** (10)
 - *Situation post-opératoire*
 - *Séjour en réanimation avec intubation > 48h*
 - *Décompensation cardio-vasculaire*
 - *Décompensation cardio-respiratoire*
- Reflux Gastro Œsophagien sans lésions œsophagiennes (7)

Traitement non justifié

- Prévention ulcère peptique sur prise d'AINS sans facteurs de risque ⁽¹⁾
- Prévention ulcère peptique sur prise d'aspirine (100-300mg) sans facteurs de risque ⁽¹⁾
- Prévention ulcère peptique sur prise d'aspirine 75mg sans facteur de risque autre que l'âge ⁽¹⁾
- Prévention ulcère peptique sur prise de corticoïde sans facteurs de risque ⁽¹⁾
- Prévention ulcère peptique sur prise d'anticoagulant sans facteurs de risque ⁽¹⁾
- Prévention secondaire ulcère gastroduodénal (traitement de choix = éradication *Helicobacter pylori*)
- Anémie sans symptômes digestifs

¹ Facteurs de risques identifiés

- Age > 60 ans
- Antécédent(s) d'ulcère gastroduodénal
- Prise concomitante d'aspirine (**100-300 mg/jour**)
- Prise concomitante de glucocorticoïdes
- Prise concomitante de traitement anticoagulant (oral ou injectable)
- Pathologie cardiovasculaire importante
- Situation de stress identifiée (post-opératoire, séjour en réanimation avec intubation > 48h, décompensation cardio-vasculaire ou cardio-respiratoire, ...)

Traitement justifié

Dose \geq 40 mg / j

- Maladie de Zollinger-Ellison → durée et dose ajustées sur la clinique

Dose à 40 mg / j

- Eradication *Helicobacter pylori* (en association antibiotiques / traitement séquentiel) → 6 semaines
- Récidive ulcère peptique (durée 6 à 8 semaines)

Dose à 20 mg / j

- Œsophagite peptique : 4 à 8 semaines pour stades I & II ; 8 à 12 semaines pour stades III à IV
- Ulcère peptique (1^{er} épisode) : 6 à 8 semaines
- Reflux Gastro Œsophagien modéré à sévère : traitement symptomatique : 4 à 8 semaines
- Dyspepsie non investiguée / suspicion ulcère gastroduodénal et gastroscopie non réalisable : traitement d'épreuve → 4 semaines maxi
- Prévention ulcère peptique sur prise d'AINS (controversée en gériatrie) chez patients avec au moins 2 facteurs de risque ⁽¹⁾

Traitement éventuellement justifié

- Prévention ulcère peptique sur prise d'AINS chez patients avec 1 seul facteur de risque ^[1]
- Prévention ulcère peptique sur prise d'aspirine (100-300mg / jour) chez patients avec 1 ou plusieurs facteurs de risque ^[1]
- Prévention ulcère peptique sur prise de corticoïde chez patients avec au moins 2 facteurs de risque ^[1]
→ durée = jusqu'à 8 jours maxi après l'arrêt de la corticothérapie
- Anémie ferriprive dont l'origine digestive haute est suspectée, chez un patient pour qui les explorations endoscopiques ne sont pas réalisables → 4 semaines maxi
- Prévention ulcère de stress, dans l'une des situations suivantes → durée = 14 jours maxi
 - Situation post-opératoire
 - Séjour en réanimation avec intubation > 48h
 - Décompensation cardio-vasculaire
 - Décompensation cardio-respiratoire
- Reflux Gastro Œsophagien sans lésions œsophagiennes

¹ Facteurs de risques identifiés

- Age > 60 ans
- Antécédent(s) d'ulcère gastroduodénal
- Prise concomitante d'aspirine (100-300 mg/jour)
- Prise concomitante de glucocorticoïdes
- Prise concomitante de traitement anticoagulant (oral ou injectable)
- Pathologie cardiovasculaire importante
- Situation de stress identifiée (post-opératoire, séjour en réanimation avec intubation > 48h, décompensation cardio-vasculaire ou cardio-respiratoire, ...)

Traitement non justifié

- Prévention ulcère peptique sur prise d'AINS sans facteurs de risque ⁽¹⁾
- Prévention ulcère peptique sur prise d'aspirine (100-300mg) sans facteurs de risque ⁽¹⁾
- Prévention ulcère peptique sur prise d'aspirine 75mg sans facteur de risque autre que l'âge ⁽¹⁾
- Prévention ulcère peptique sur prise de corticoïde sans facteurs de risque ⁽¹⁾
- Prévention ulcère peptique sur prise d'anticoagulant sans facteurs de risque ⁽¹⁾
- Prévention secondaire ulcère gastroduodénal (traitement de choix = éradication *Helicobacter pylori*)
- Anémie sans symptômes digestifs

Discussion

Problématique des situations rencontrées en gériatrie et adéquation aux recommandations

- Nombreuses prescriptions hors AMM mais pertinentes
 - Prévention d'ulcère de stress
 - Prévention d'ulcère médicamenteux (hors AINS)
 - Traitements d'épreuve en cas d'impossibilité de réaliser une endoscopie (anémie d'origine digestive haute suspectée)
- Risque iatrogénique
 - Effets indésirables au long cours
 - Interactions médicamenteuses
- Absence d'un référentiel incluant et encadrant ces indications

Le référentiel de bon usage constitue un outil approprié

Amélioration du bon usage des IPP

Objectif prioritaire dans le cadre du projet PMSA

- Prescription des IPP
 - Ciblage de la classe médicamenteuse lors de l'analyse d'ordonnances
 - Renseignement des indications selon leur statut dans le logiciel de prescription
 - Sensibilisation régulière des prescripteurs au bon usage et à la iatrogénie des IPP

- Pérennisation des actions
 - Formation des nouveaux prescripteurs (internes +++)
 - Audits réguliers

- Amélioration du lien ville hôpital
 - Courriers de sortie
 - Conciliation médicamenteuse

Diapositive 30

A6

Auteur; 26/09/2016

Conclusion

Un intérêt majeur dans le traitement des pathologies gastroduodénales

...mais un profil de sécurité méconnu



...une classe sur prescrite

...sur des durées trop longues

Un référentiel de bon usage est indispensable

Bibliographie (non exhaustive)

- Résumés des Caractéristiques du Produit (consulté le 20/9/2016)
- AFSSAPS. Recommandations de Bonne Pratique - Antisécrotoires gastriques chez l'adulte. http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/107_recommandations_anti_se-cretoire_gastrique_adultes.pdf
- Haute Autorité de Sante - Commission de la Transparence. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf
- Bourne C, Charpiat B, Charhon N, Bertin C, Gouraud A, Mouchoux C, et al. Effets indésirables émergents des inhibiteurs de la pompe à protons. *Presse Médicale*. 2013;42(2):e53-62.
- Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(3):443-54.
- Masclee GMC, Sturkenboom MCJM, Kuipers EJ. A Benefit-Risk Assessment of the Use of Proton Pump Inhibitors in the Elderly. *Drugs Aging*. 2014;31(4):263-82.
- Akram F, Huang Y, Valencia L, Huggan PJ, Merchant RA. Proton pump inhibitors : are we still prescribing them without valid indications? *Australas Med J*. 2014;7(11):465-70.
- Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98-119.
- ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 1999;56(4):347-79.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646-64.
- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(18):1502-17.
- Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4(5):e004587.
- <http://www.snfge.org/recommandations>