



52^{ES} JOURNÉES DE
GÉRONTOLOGIE
DE L'OUEST ET DU CENTRE

26 et 27 mars 2021

IPP chez la personne âgée: indications et effets secondaires

Pr Hubert BLAIN

Pôle Gériatrie Chu Montpellier



Novembre 2020

ANNEXE

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Rapport d'évaluation des inhibiteurs de la pompe à protons (spécialités et génériques)

Ce rapport d'évaluation est une vision synthétique du travail de réévaluation. Il est complété des avis par spécialités.

La CT a été saisie le 2 août 2019 par la DSS pour réévaluer le service médical rendu des IPP « *dans un contexte d'usage massif avec mésusage : 16 millions de patients sont actuellement traités par IPP en France avec une progression du volume de consommation de 13 % sur les 5 dernières années.* »

plus basses possibles et des traitements courts ». Elle demande également « *l'avis de la commission sur une modifications des conditions de prise en charge conduisant à limiter la durée de remboursement des IPP, suivant l'exemple québécois. Il est envisagé de limiter la durée de prise en charge à un maximum de 90 jours par année pour un patient âgé d'au moins 18 ans [...]* ».

Tableau 9. Proportion d'utilisateurs d'IPP en 2015, par classe d'âge, France entière

Classe d'âge	Population au 1 ^{er} janvier 2015*	Proportion d'utilisateurs d'IPP en 2015**
0-17 ans	14 774 637	3,0% (448 997)
18-65 ans	40 229 778	25,1% (10 096 055)
>65 ans	11 416 180	46,4% (5 292 364)
Total	66 420 595	23,8% (15 837 416)

* Source Insee <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1913143?sommaire=1912926> [Consulté le 03/05/2018]

** Calculée par le rapport du nombre de patients ayant reçu au moins une délivrance d'IPP en 2015 et de la population au 1^{er} janvier 2015 (Insee).

Source : D'après l'Annexe 13 du rapport d'étude de l'ANSM – « Utilisation des IPP », décembre 2018.

- Selon des données complémentaires d'utilisation publiées par l'Assurance maladie en juillet 2019, les IPP représentent environ **423 millions d'euros** de remboursement chaque année pour l'Assurance maladie pour 14 millions d'assurés.
- La consommation d'IPP serait particulièrement forte en France par rapport à d'autres pays européens

Tableau 10. Indication du traitement par IPP chez les utilisateurs incidents en 2015, âgés de 18 ans ou plus (N = 7 399 303)

	Tous		18 à 65 ans		> 65 ans	
	n=7 399 303		n=5 792 716		n=1 606 587	
	n	%	n	%	n	%
Éradication d'<i>H. pylori</i>	38 760	0,5	31 239	0,5	7 521	0,5
Prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS	3 956 386	53,5	3 257 793	56,2	698 593	43,5
Prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux antiagrégants plaquettaires ou aux anticoagulants	386 035	5,2	139 611	2,4	246 424	15,3
Prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux corticoïdes à usage systémique	393 643	5,3	300 513	5,2	93 130	5,8
Prévention ou traitement des complications gastroduodénales liées aux traitements spécifiques des cancers	37 799	0,5	19 544	0,3	18 255	1,1
Traitement d'une atteinte gastro-intestinale identifiée	187 879	2,5	137 710	2,4	50 169	3,1
Indication indéterminée	2 398 801	32,4	1 906 306	32,9	492 495	30,7

Source : Tableau 6 du rapport d'étude de l'ANSM – « Utilisation des IPP » – Décembre 2018

bleau 7. Résumé des événements indésirables potentiellement associés à l'utilisation d'IPP

Type d'EI	Types d'études	Niveau de preuve	Risque relatif	Risque absolu
Pathologie rénale chronique	EO	Très faible	Augmentation de 10 à 20 %	0,1 à 0,3 %/patient/an
Hémorragie		Très faible	Augmentation de 4 à 80 %	0,07 à 1,5 %/patient/an
Fracture osseuse		Faible ou très faible	Augmentation de 30 % à 4 fois	0,1 à 0,5 %/patient/an
Infarctus du myocarde	EO et ECR	Très faible	Pas d'association mise en évidence dans les ECR	-
Prolifération bactérienne de l'intestin grêle	EO, crossover	Faible	Augmentation de 2 à 8 fois	Calcul impossible
Péritonite bactérienne spontanée	EO	Très faible	Augmentation de 50 % à 3 fois	3 à 16 %/patient/an
Infection par <i>Clostridium difficile</i>		Faible	Absence de risque à augmentation de 3 fois	0 à 0,09 %/patient/an
Infection par <i>Campylobacter</i> ou salmonelle	-	-	Augmentation de 2 à 6 fois	0,03 à 0,2 %/patient/an
Pneumonie	EO et ECR	Très faible	Pas d'association mise en évidence dans les ECR	-
Carence en micronutriments	EO	Faible ou très faible	Augmentation de 60 à 70 %	0,3 à 0,4 %/patient/an
Tumeurs malignes gastro-intestinales	EO et ECR	Très faible	Pas d'association mise en évidence dans les ECR	-

EO : Etudes Observationnelles ; ECR : Études Cliniques Randomisés

Autres

- **Hyponatrémie**
- **Effet rebond**



5 molécules commercialisées en France

- LANZOR et génériques, OGAST et OGASTORO ([lansoprazole](#))
- MOPRAL, ZOLTUM et génériques ([oméprazole](#))
- PARIET ([rabéprazole](#))
- INEXIUM et génériques ([ésoméprazole](#))
- EUPANTOL, INIPOMP et génériques ([pantoprazole](#))

Les données cliniques nouvelles ne permettent pas de différencier les IPP entre eux en termes d'efficacité ou de profil de tolérance, comme en 2009.

3 indications



1. Dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux (UGD)

- **Le diagnostic d'UGD doit être confirmé par endoscopie et recherche de la présence d'une infection à H pylori.**
- **Dans l'UGD sans infection à H pylori:**
 - IPP ou antiH2, prescrit à pleine dose : Ulcère duodénal (4 semaines) ou gastrique: 4-8 semaines (taille, ulcères rares).
 - Durée prolongée si formes idiopathiques, syndrome de Zollinger-Ellison

Dans l'UGD avec infection à H pylori

- L'infection à H. pylori doit être démontrée avant tout traitement d'éradication.
- IPP + antibiothérapie dépendante de l'antibiogramme sur la culture des biopsies gastriques (cf. recommandations en vigueur de 2017).
- 22% des souches résistantes à la clarithromycine en 2017
- Prévention de la survenue des cancers gastriques et des récidives d'ulcères gastriques et duodénaux
- Rémission durable des lymphomes gastriques du MALT de bas grade



ÉTUDE DE LA SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES

(GASTROSCOPIE + BIOPSIES + EXAMEN BACTÉRIOLOGIQUE)

FAITE

TRAITEMENT GUIDÉ

NON FAITE

TRAITEMENT PROBABILISTE

Souche sensible
à la clarithromycine

Souche résistante
à la clarithromycine

Souche sensible
à la lévofloxacine

Souche résistante
à la lévofloxacine

Trithérapie 10 j
(IPP + amoxicilline
+ clarithromycine)

Trithérapie 10 j
(IPP + amoxicilline
+ lévofloxacine)

Quadrithérapie 10 j
« avec bismuth »
(IPP + sel de bismuth +
tétracycline + métronidazole)

Quadrithérapie 14 j
« concomitante »
(IPP + amoxicilline +
clarithromycine + métronidazole)

OU

Quadrithérapie 10 j
« avec bismuth »
(Oméprazole + sel de bismuth +
tétracycline + métronidazole)

NÉGATIF
(bactérie
éradiquée)

Test respiratoire
à l'urée marquée

POSITIF

Test respiratoire
à l'urée marquée

NÉGATIF
(bactérie
éradiquée)

POSITIF

Quadrithérapie 10 j
« avec bismuth »
(Oméprazole + sel de bismuth +
tétracycline + métronidazole)

Quadrithérapie 14 j
« concomitante »
(IPP + amoxicilline +
clarithromycine + métronidazole)

Test respiratoire
à l'urée marquée

NÉGATIF
(bactérie
éradiquée)

POSITIF

Recours à un avis spécialisé

Gastroscopie + biopsies avec étude
de la sensibilité aux antibiotiques

IPP

- OmeP: 20 mg X 2
- EsoM, OmeP, rabeprazole: 20 mg X2,
- LanzoP: 30 mgX2, pendant le repas
- + Amoxicilline : 1g X2

- Clarithromycine: 500 mg X 2
- Levofloxacine: 500 mg X 1 (Tavanic®)
- Métronidazole: 500 mg X2
- Pyléra®: 3 gellulesX4 (bismuth+metro+cycline)

Un contrôle de l'éradication d'H. pylori doit être réalisé après chaque ligne de traitement, au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins 2 semaines après l'arrêt des IPP.

2. Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risque d'UGD

- Age ≥ 65 ans ;
- Antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal. Dans ce cas une infection à *H. pylori* doit être recherchée et traitée ;
- Association à un antiagrégant plaquettaire (notamment l'aspirine à faible dose et le clopidogrel) et/ou un corticoïde et/ou un anticoagulant (tout en rappelant que ces associations doivent de principe être évitées).
- IPP à demi-dose (sauf oméprazole à pleine dose).

La prévention par IPP doit être arrêtée en même temps que le traitement par AINS.



3. RGO

- 8 semaines maximum.
- Après cette période de 8 semaines, la posologie sera éventuellement réduite et une fibroscopie est nécessaire si les symptômes persistent
- **IPP au long cours seulement si**
 - RGO avec une oesophagite de grade C ou D selon la classification endoscopique de Los Angeles
 - œsophage de Barrett
 - RGO non érosif documenté et répondant aux IPP.

4^{ème} indication ?

- **Antiagrégant plaquettaire** (notamment l'aspirine à faible dose et le clopidogrel) et/ou un **corticoïde** et/ou un **anticoagulant** chez les patients à **haut risque de complications digestives** :
 - antécédents d'ulcères gastro-duodénaux, d'hémorragies et/ou de perforations digestives.
 - des données complémentaires sont nécessaires sachant qu'un bénéfice des IPP **semble possible.**

Prévention et traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse

- **INEXIUM par voie injectable est le seul IPP indiqué chez l'adulte dans la prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodénal:**
 - 80 mg sous forme d'un bolus en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes, suivie par une perfusion intraveineuse continue de 8 mg/h pendant 3 jours (72 heures).
- **Le traitement parentéral doit être suivi par un traitement antisécrétoire par voie orale : deux fois par jour pendant 14 jours, puis une fois par jour pendant une durée dépendant de la nature de la lésion hémorragique.**



3 situations de mésusage

1. Recours aux IPP en prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez des patients non à risque (80 % des cas de prescription) (source ANSM).
2. Patients recevant un antiagrégant plaquettaire ou un anticoagulant au long cours pour un événement de nature cardiovasculaire ou neurovasculaire chez des patients non à risque :

COMPASS chez 17 000 patients: pas de bénéfice démontré des IPP en utilisation de routine chez les patients à bas risque de complications digestives



3. Prescription d'un IPP n'est pas justifiée

- **Dyspepsie sans symptômes de reflux ou sans RGO documenté** (douleur et inconfort chronique au niveau de l'épigastre avec brûlures épigastriques, satiété précoce, pesanteur épigastrique post-prandiale, ballonnement, nausées, éructations voire vomissements)
- **Lésions gastro-duodénales au cours de la cirrhose ;**
- **Pancréatite aiguë ;**
- **Prophylaxie des ulcères de stress chez les patients hospitalisés en soins intensifs sans facteur de risque d'ulcère ou d'hémorragie.**

Tableau 10. Indication du traitement par IPP chez les utilisateurs incidents en 2015, âgés de 18 ans ou plus (N = 7 399 303)

	Tous		18 à 65 ans		> 65 ans	
	n=7 399 303		n=5 792 716		n=1 606 587	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Éradication d'<i>H. pylori</i>	38 760	0,5	31 239	0,5	7 521	0,5
Prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS	3 956 386	53,5	3 257 793	56,2	698 593	43,5
Prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux antiagrégants plaquettaires ou aux anticoagulants	386 035	5,2	139 611	2,4	246 424	15,3
Prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux corticoïdes à usage systémique	393 643	5,3	300 513	5,2	93 130	5,8
Prévention ou traitement des complications gastroduodénales liées aux traitements spécifiques des cancers	37 799	0,5	19 544	0,3	18 255	1,1
Traitement d'une atteinte gastro-intestinale identifiée	187 879	2,5	137 710	2,4	50 169	3,1
Indication indéterminée	2 398 801	32,4	1 906 306	32,9	492 495	30,7

Source : Tableau 6 du rapport d'étude de l'ANSM – « Utilisation des IPP » – Décembre 2018

bleau 7. Résumé des événements indésirables potentiellement associés à l'utilisation d'IPP

Type d'EI	Types d'études	Niveau de preuve	Risque relatif	Risque absolu
Pathologie rénale chronique	EO	Très faible	Augmentation de 10 à 20 %	0,1 à 0,3 %/patient/an
Hémorragie		Très faible	Augmentation de 4 à 80 %	0,07 à 1,5 %/patient/an
Fracture osseuse		Faible ou très faible	Augmentation de 30 % à 4 fois	0,1 à 0,5 %/patient/an
Infarctus du myocarde	EO et ECR	Très faible	Pas d'association mise en évidence dans les ECR	-
Prolifération bactérienne de l'intestin grêle	EO, crossover	Faible	Augmentation de 2 à 8 fois	Calcul impossible
Péritonite bactérienne spontanée	EO	Très faible	Augmentation de 50 % à 3 fois	3 à 16 %/patient/an
Infection par <i>Clostridium difficile</i>		Faible	Absence de risque à augmentation de 3 fois	0 à 0,09 %/patient/an
Infection par <i>Campylobacter</i> ou salmonelle	-	-	Augmentation de 2 à 6 fois	0,03 à 0,2 %/patient/an
Pneumonie	EO et ECR	Très faible	Pas d'association mise en évidence dans les ECR	-
Carence en micronutriments	EO	Faible ou très faible	Augmentation de 60 à 70 %	0,3 à 0,4 %/patient/an
Tumeurs malignes gastro-intestinales	EO et ECR	Très faible	Pas d'association mise en évidence dans les ECR	-

Hyponatrémie, rebond

O : Etudes Observationnelles ; ECR : Études Cliniques Randomisés

Chez l'enfant

- **Exceptionnel : RGO compliqués d'œsophagite notamment et ulcères GD dus à une infection à H pylori**



Conclusion

- **Au total, chez l'adulte, le rapport efficacité/effets indésirables des IPP reste important dans les indications et aux posologies de l'AMM. Ils sont efficaces et à court terme, très bien tolérés.**
- **Réduire les mésusages car risque au long cours, en particulier d'infection intestinale**

