

IPP UN JOUR, IPP TOUJOURS ?

RÉFLEXION SUR LA PERTINENCE DE RENOUVELER UNE ORDONNANCE



Michel Cauchon et Rachel Rouleau

AVANT DE RENOUVELER UN IPP, LISEZ CE QUI SUIT !

Saviez-vous que l'Association canadienne de gastro-entérologie, dans le cadre de la campagne « Choisir avec soin », recommande d'éviter les traitements prolongés par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) dans le but de soulager les symptômes gastro-intestinaux liés à l'acidité gastrique, sans essayer de les interrompre ou d'en réduire la posologie au moins une fois par année chez la plupart des patients¹? Pourquoi est-ce si facile de prescrire cette classe de médicaments, d'en augmenter la posologie au besoin lors d'aggravation des symptômes ou encore de la prescrire au long cours alors qu'il est si difficile de tenter de la diminuer ou même de la cesser?

VICTIMES DE LEUR POPULARITÉ

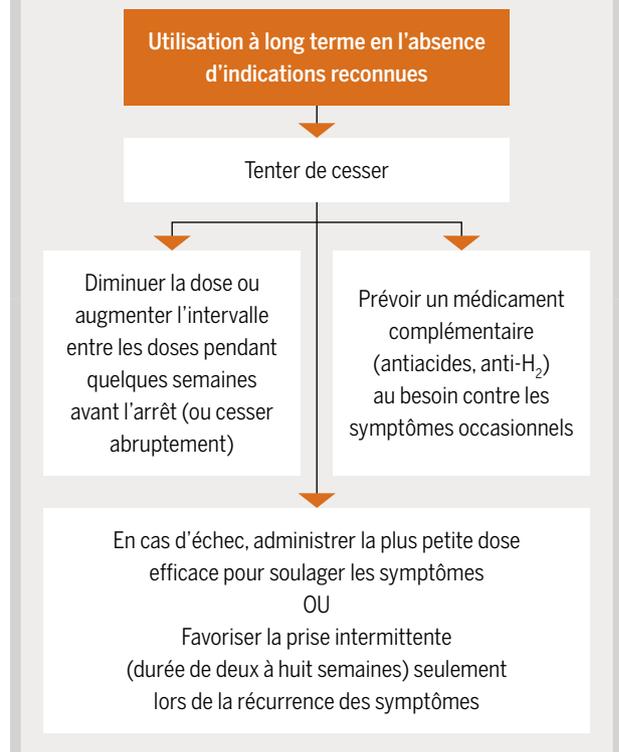
Il faut dire que les IPP ont révolutionné le traitement des symptômes digestifs supérieurs associés à un excès d'acidité gastrique. Ils sont populaires, car ces symptômes sont fréquents. En fait, ils sont parmi les médicaments les plus utilisés et les plus coûteux du régime public d'assurance médicaments du Québec². Leur efficacité à court terme est très bien établie, et ils sont généralement bien tolérés.

Bien souvent, ces médicaments, recommandés pendant une durée limitée (habituellement de quatre à huit semaines), sont pourtant prescrits sur une période prolongée sans remise en question de leur utilité réelle. La prévalence du

Le Dr Michel Cauchon, omnipraticien, exerce à l'unité de médecine familiale Maizerets et est professeur titulaire au Département de médecine familiale et de médecine d'urgence (DMFMU) de l'Université Laval. M^{me} Rachel Rouleau est pharmacienne à l'unité de médecine familiale Haute-Ville et professeure de clinique au DMFMU de l'Université Laval.

FIGURE

DÉPRESCRIPTION D'UN IPP³



Principales indications

pouvant justifier une utilisation prolongée

- ▶ Œsophagite importante ou compliquée
- ▶ Œsophage de Barrett
- ▶ Reflux gastro-œsophagien réfractaire
- ▶ Ulcère gastro-intestinal compliqué
- ▶ Usage chronique d'AINS ou d'AAS

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; AAS : acide acétylsalicylique

TABLEAU I | PRINCIPAUX IPP AU CANADA³

IPP	Dose standard	Dose minimale efficace (dose équivalente remboursée par la RAMQ)*
Oméprazole	20 mg	10 mg [†] (20 mg tous les 2 jours)
Ésoméprazole	20 mg – 40 mg	20 mg
Lansoprazole	30 mg	15 mg
Pantoprazole	40 mg	20 mg [†] (40 mg tous les 2 jours)
Dexlansoprazole	60 mg	30 mg
Rabéprazole	20 mg	10 mg

* Pour le soulagement des symptômes non compliqués liés à un excès d'acidité gastrique. † Concentration non inscrite à la liste du régime public d'assurance médicament.

traitement de longue durée par un IPP, agent dont les indications à long terme sont limitées (figure³), est élevée. Seul une minorité de patients en aurait réellement besoin. En effet, de nombreux renouvellements sont injustifiés étant donné que bien des patients connaissent une rémission de leurs symptômes ou ont encore des symptômes digestifs hauts qui ne sont manifestement pas liés à un excès d'acidité. Qui plus est, l'usage au long cours de cette classe de médicaments expose tout de même le patient à des risques qui ont d'ailleurs été mis en évidence ces dernières années.

VERS LA DÉPRESCRIPTION DES IPP

La réévaluation périodique du bien-fondé du traitement constitue la première étape. Cette démarche de rationalisation se bute le plus souvent à l'automatisme de la prescription, au manque de temps ou encore à la crainte de la récurrence des symptômes à l'arrêt du traitement médicamenteux. Comment alors déprescrire de façon judicieuse ?

Un algorithme a été créé en ce sens dans le cadre d'un projet canadien (figure³). Il faut bien sûr réviser les antécédents du patient (ex. : indication initiale, examens de l'appareil digestif, hospitalisations antérieures) et ses symptômes et discuter avec lui (ou avec son représentant) des enjeux liés à l'usage prolongé d'un IPP (bienfaits contre risques), du processus de modification ou de cessation de traitement ainsi que de ses valeurs et préférences.

Le guide clinique du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) qui porte sur la dyspepsie et le reflux gastro-œsophagien est récent et de bonne qualité méthodologique. Il recommande le recours à la dose minimale efficace pour soulager les symptômes, l'utilisation intermittente (périodique), voire l'arrêt du traitement médicamenteux à moins d'une indication thérapeutique ou préventive claire

d'un traitement à long terme⁴. De son côté, l'INESSS propose maintenant des critères de remboursement afin de favoriser l'usage optimal des IPP et d'atténuer les coûts pour le régime public d'assurance médicaments². Le tableau I³ présente les IPP commercialisés au Canada et leur dose minimale efficace.

DES RISQUES MÉCONNUS

Les effets indésirables les plus fréquents des IPP sont la diarrhée, les maux de tête, les nausées et vomissements et la douleur abdominale. Cependant, de plus en plus d'études de pharmacovigilance font état d'effets liés à leur usage prolongé⁵⁻¹⁰. Les données les plus sérieuses concernent les infections digestives, en particulier le risque d'infection à *Clostridium difficile*, les fractures osseuses, certains troubles métaboliques et, plus récemment, les troubles neurocognitifs. Le tableau II^{5,7-10} fait le point sur les principaux risques associés à l'usage prolongé des IPP.

Dans l'ensemble, les risques sont faibles et reposent sur des études d'observation (études de cohorte populationnelle et cas-témoins) susceptibles de comporter des biais et qui n'établissent pas clairement le lien de causalité. Toutefois, elles sèment le doute sur leur innocuité à long terme, les effets indésirables n'étant pas négligeables. Plusieurs de ces effets ont d'ailleurs fait l'objet de mises en garde officielles des organismes de réglementation des médicaments au Canada et aux États-Unis. Ce sont des raisons suffisantes pour justifier un usage rationnel des IPP. Il s'agit d'une invitation à la prudence, d'autant plus que bien des patients les utilisant à long terme n'en ont plus réellement besoin. En pareille situation, les risques potentiels peuvent donc dépasser les bienfaits. Par ailleurs, la prise d'IPP expose le patient à des interactions médicamenteuses (ex. : clopidogrel) et diminue l'absorption de certaines autres molécules (ex. : dabigatran, antirétroviraux) et de certains nutriments (ex. : calcium, fer, vitamine B₁₂)⁵.

DE LA PAROLE AUX ACTES

Comment réduire ou cesser les IPP ? Il n'y a pas de modalité officielle. Certains auteurs suggèrent de diminuer progressivement la posologie (moitié de la dose standard ou prise tous les deux ou trois jours sur une période de quelques semaines avant l'arrêt) (tableau II) par crainte d'une hyper-sécrétion de rebond, bien qu'aucune donnée probante n'appuie ce phénomène.

L'efficacité de la déprescription a été évaluée dans le cadre d'une revue systématique de six études (essais cliniques avec et sans répartition aléatoire). Le pourcentage variait de 15 % à 65 %¹¹ et était moindre en présence de symptômes de reflux gastro-œsophagien prédominant et lorsque le médicament était arrêté abruptement.



TABLEAU II

RISQUES ASSOCIÉS À L'UTILISATION PROLONGÉE DES IPP^{5,7-10}

Risques	Preuves	Commentaires
Infections gastro-intestinales <ul style="list-style-type: none"> ▶ <i>Clostridium difficile</i> ▶ Autres bactéries (<i>Salmonella</i>, <i>Campylobacter</i> et <i>Shigella</i>) 	Revues systématiques ⁷ d'études d'observation <ul style="list-style-type: none"> ▶ 54 études, RC* : 1,65 (IC à 95 % : 1,47 – 1,85) ▶ 4 études, RC : 3,33 (IC à 95 % : 1,84 – 6,02) 	Avis de mise en garde de Santé Canada et de la FDA
Fracture chez les personnes âgées <ul style="list-style-type: none"> ▶ Hanche ▶ Vertèbres 	Revues systématiques ⁸ d'études d'observation <ul style="list-style-type: none"> ▶ 9 études, RC : 1,25 (IC à 95 % : 1,14 – 1,37) ▶ 4 études, RC : 1,50 (IC à 95 % : 1,32 – 1,72) 	Avis de mise en garde de Santé Canada et de la FDA
Troubles métaboliques <ul style="list-style-type: none"> ▶ Hypomagnésémie ▶ Carence en vitamine B₁₂ 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Études cas-témoins⁹ ▶ Séries de cas¹⁰ 	Avis de mise en garde de la FDA
Autres risques potentiels <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pneumonie, néphrite interstitielle, colite collagène, péritonite bactérienne spontanée (en cas de cirrhose), trouble neurocognitif 		
* Rapport de cotes		

Le traitement intermittent (épisodique), soit pendant une période de temps suffisante (de deux à huit semaines) pour obtenir un soulagement, puis l'arrêt et la reprise seulement en cas de récurrence des symptômes constitue un compromis pour ceux qui ne réussissent pas à cesser complètement les IPP et dont les symptômes gastro-intestinaux liés à l'acidité ne sont pas maîtrisés par des mesures non pharmacologiques et par le recours occasionnel à des médicaments complémentaires (ex. : antiacides, anti-H₂). Le traitement au besoin par des antiacides ou des anti-H₂ a encore sa place quand les symptômes sont peu fréquents et peu importants.

Enfin, il ne faut pas oublier de discuter des bienfaits possibles de la modification des habitudes de vie (changements diététiques, abandon du tabac, perte de poids, élévation de la tête de lit), qui sont à la base de la maîtrise des symptômes.

CONCLUSION

Les indications de traitement prolongé par un IPP sont limitées. L'utilisation de cette classe de médicaments est associée à des risques potentiels et à des coûts importants. Il faut donc prendre l'habitude de reconsidérer nos prescriptions d'IPP. //

Le Dr Michel Cauchon et M^{me} Rachel Rouleau n'ont signalé aucun conflit d'intérêts.

CE QUE VOUS DEVEZ RETENIR

- ▶ Le contrôle des symptômes gastro-intestinaux non compliqués liés à l'acidité repose d'abord sur des mesures non pharmacologiques et sur la prise d'antiacides ou d'anti-H₂ au besoin.
- ▶ Bien que les IPP soient efficaces et généralement bien tolérés, leur utilisation prolongée n'est pas nécessaire chez bon nombre de personnes et est associée à des risques potentiels et à des coûts importants.
- ▶ En l'absence d'indications claires pour un traitement prolongé, il est recommandé de diminuer (dose minimale efficace) ou de cesser l'IPP ou encore de le prendre seulement de façon intermittente lors de la récurrence des symptômes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Choosing Wisely Canada. *Gastroenterology. Five things physicians and patients should question*. Ottawa, Toronto : Association médicale canadienne, Université de Toronto ; 2014.
2. Breton MC, Tremblay E. *Usage optimal à long terme des inhibiteurs de la pompe à protons*. Québec : INESSS ; mai 2016. 31 p.
3. Farrell B, Pottie K, Thompson W et coll. *Evidence-based clinical practice guideline for deprescribing proton pump inhibitors. PPI deprescribing*. Saskatoon : RxFiles Academic Detailing ; 2015.
4. National Institute for Health and Care Excellence. *Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease: investigation and management of dyspepsia, symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease, or both*. Londres : NICE ; 2014.
5. Pharmacist's Letter Detail-Document. Proton pump inhibitors: appropriate use and safety concerns. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter*. Avril 2016 : n° 320401.
6. Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M et coll. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012 ; 7 (12) : e50836.
7. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 (9) : 2047-56.
8. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S et coll. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 (7) : 1209-18.
9. Hess MW, Hoenderop JGJ, Bindels RJM et coll. Systematic review: hypomagnesemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 ; 36 (5) : 405-13.
10. Lam JR, Schneider JL, Zhao W et coll. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013 ; 310 (22) : 2435-42.
11. Hastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM et coll. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. *Fam Pract* 2014 ; 31 (6) : 625-30.