7ÈME SYMPOSIUM «REINS & MÉDICAMENTS»

destiné aux pharmaciens, médecins généralistes et spécialistes,
orienté sur le bon usage des médicaments chez le patient atteint de maladie rénale

IPP et reins, font-ils bon ménage ?

Blaise Delhauteur

NEPHROLOGIE
IMMUNO-INFECTIOLOGIE
MÉDECINE INTERNE
CITADELLE WWW.NEPHRO-LIEGE-CHR.BE

CITADELLE CHATEAU ROUGE SAINTE ROSALIE
VOTRE SANTÉ, NOTRE MÉTIER

REN ADAPTOR

www.chrcitadelle.be www.nephro-liege-chr.be

CHwapi

Dr Jean-Claude STOLEAR

INAMI

Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Réunion de consensus – 31 mai 2018

L'usage rationnel des Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en cas de pathologie gastro-œsophagienne non ulcéreuse (ulcère gastroduodénal exclu)

https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20180531.pdf

Pharmacologie

IPP en Belgique

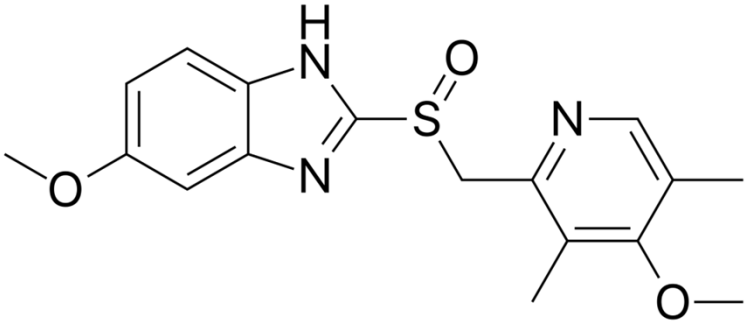
Tableau 14. Puissance relative d'abaissement du pH gastrique de différents IPP, d'après Kirchheiner 2009 et les doses standards recommandées de différents IPP pour le RGO, d'après le GPC NICE 2014

IPP	**Puissance relative** (comparé à l'oméprazole)	**Dose standard**
Pantoprazole	0,23	40 mg une fois par jour
Lansoprazole	0,90	30 mg une fois par jour
Oméprazole	1,00	20 mg une fois par jour
Esoméprazole	1,60	20 mg une fois par jour
Rabéprazole	1,82	20 mg une fois par jour

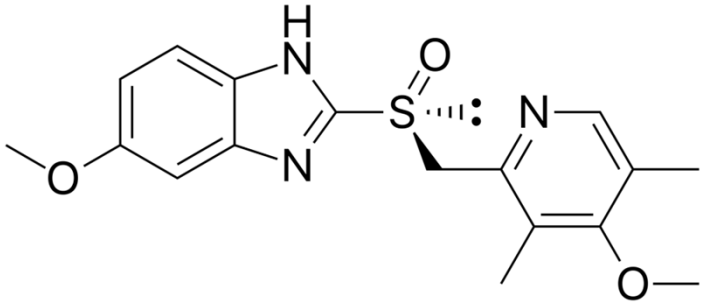
- Pas de différences pertinentes entre les différents IPP.
- Recherche de la dose active la plus faible et réévaluation clinique régulière de la nécessité du traitement en cas de prise prolongée.

Isomeres

- Oméprazole = Mélange racémique
- Esoméprazole = (S)-(−)-isomer de l'oméprazole



OMEPRAZOLE

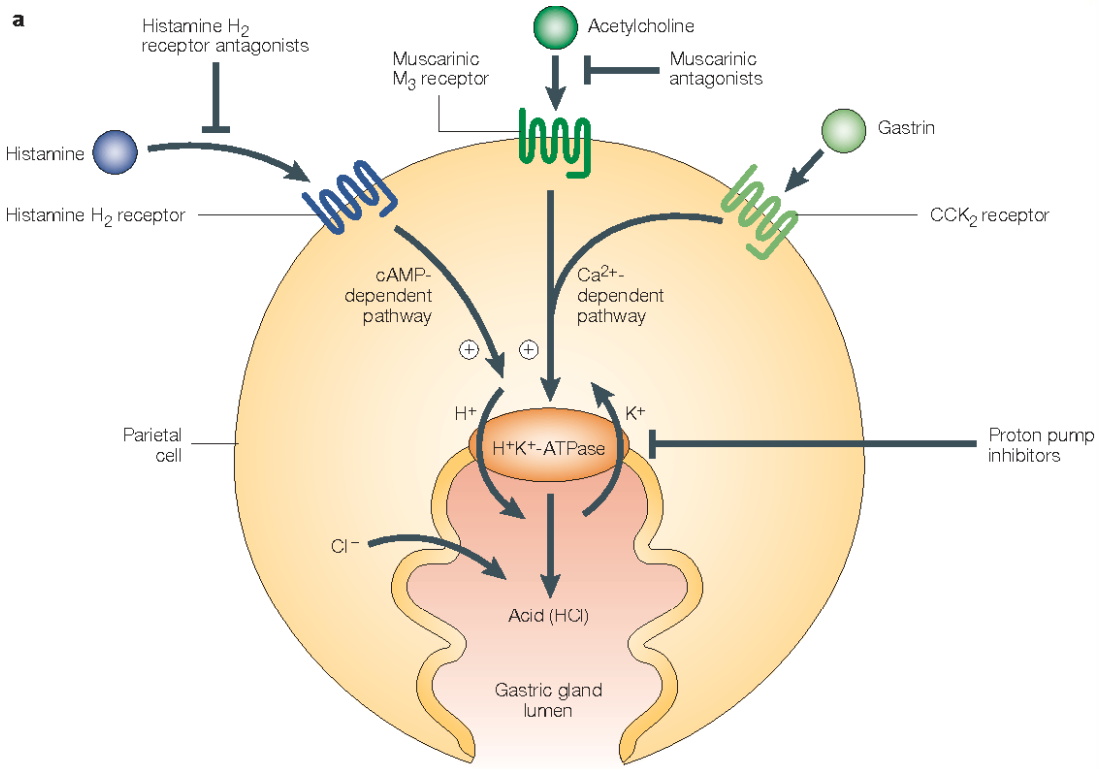


ESOMEPRAZOLE

Pharmacocinétique

DCI	Biodisponibilité	Clairance rénale	Clairance hépatique
Pantoprazole	77	< 50	> 75
Lansoprazole	50 - 80	< 10	> 80
Oméprazole	30 - 40	< 5	> 95
Esoméprazole	68 - 89	< 10	> 90
Rabéprazole	52	< 50	> 50

Pharmacodynamie



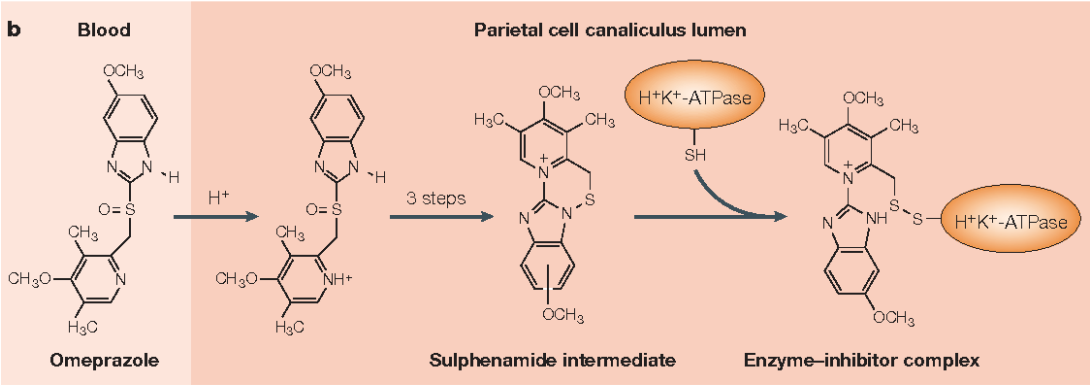


Figure 2 | **Proton-pump inhibition. a** | Gastric acid is secreted by parietal cells of the stomach in response to stimuli such as the

Interactions médicamenteuses

12.1 Effets sur l'absorption intestinale

Les IPP augmentent le pH dans l'estomac et peuvent modifier l'absorption de certains médicaments. La plupart des données de la littérature disponibles concernent l'oméprazole (195).

Medication class	Molecules	Effect
Antifungal azole derivatives	*Ketoconazole, posaconazole, itraconazole, variconazole*	↓Decreased absorption of the azole derivatives
Vitamines and minerals	*Vitamin B12, Iron*	↓ Decreased absorption of B12 and iron
Protein kinase inhibitors	*Dasatinib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, bosutinib, ponatinib, dabrafenib, ibrutinib*	↓ Decreased absorption of the protein kinases
Others	*Dipyramidole, mycophenolic acid, rilpivirine, ledipasvir, ulipristal, riociguat*	↓ Decreased absorption of mentioned molecules
Protease inhibitors	Saquinavir	↑ Heightened intestinal absorption
Integrase inhibitors	Raltegravir	

Table 51

Interactions médicamenteuses

12.2 Effets des IPP sur la métabolisation et l'excrétion

Les IPP sont métabolisés par les enzymes du cytochrome p450, surtout le CYP2C19. La quantité de cette enzyme présent dans le cytochrome p450 varie d'une personne à l'autre. De plus, l'oméprazole (la molécule avec le plus de preuves disponibles) n'est que faiblement inhibitrice du CYP2C19.

Medication class	Molecules	Effect
Antiretrovirals	Atazanavir, fosamprenavir, indinavir, tipranavir,	↓ Less bioavailability (up to 75% for atazanavir)
Anti-aggregants	Clopidogrel, prasugrel	See below
Anti-psychotics	Clozapine	↓ Lower concentrations of clozapine
Antimetabolites	Methotrexate	↑ Higher methothrexate plasma levels due to competition for renal excretion

Table 52

IPP & CLOPIDOGREL

EFFETS INDÉSIRABLES

EI

- Dépendance et symptômes d'hyperacidité gastrique à l'arrêt
- Cardiovasculaires
- Pneumonies
- Démence
- Tumeurs gastro-duodénales
- Néphrites interstitielles, IRC, IRA
- Atteintes immuno- allergiques
- Infections bactériennes
- Fractures osseuses, myalgies, arthralgies
- Malabsorption de la vitamine B12
- Hyponatrémie, hypomagnésémie

…

• La revue Prescrire • Octobre 2018 • Tome 38 N° 420

EI rénaux

Nephrol Dial Transplant (2018) 33: 331–342
doi: 10.1093/ndt/gfw470
Advance Access publication 23 February 2017

The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis

Surapon Nochaiwong[1,2], Chidchanok Ruengorn[1,2,*], Ratanaporn Awiphan[1,2], Kiatkriangkrai Koyratkoson[1,2], Chayutthaphong Chaisai[1,2], Kajohnsak Noppakun[3], Wilaiwan Chongruksut[4] and Kednapa Thavorn[5,6,7]

[1]Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand, [2]Pharmacoepidemiology and Statistics Clinics, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand, [3]Renal Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand, [4]Department of Surgery, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand, [5]Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa Hospital, Ottawa, Ontario, Canada, [6]School of Epidemiology, Public Health and Preventive Medicine, Faculty of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada and [7]Institute of Clinical and Evaluative Sciences, ICES@UOttawa, Ottawa, Ontario, Canada

El rénaux

- Méta-analyse de plusieurs études de cohortes (observationnelles)
- Grandes population -> force statistique
- Risques de nombreux facteurs confondants

EI rénaux

Table 2. Summary of findings and SOEs from studies assessing PPI use and the risk of kidney disease

Association between PPI use and kidney outcomes	Number of studies included	Number of participants	Risk ratio (95% CI)	P-value	Heterogeneity				NNH (95% CI)	SOE
					Q statistic	P-value	I^2 index	τ^2		
AIN										
PPI users vs. non-PPI users	3	585 296	3.61 (2.37–5.51)	<0.001	0.59	0.745	0.0%	<0.001	NA	Insufficient
PPI users vs. H2RA users	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
AKI										
PPI users vs. non-PPI users	5	2 140 913	1.44 (1.08–1.91)	0.013	208.67	<0.001	97.6%	0.120	27 (13–147)	Low (harm: increased risk)
PPI users vs. H2RA users	1[a]	24 951	1.32 (1.17–1.51)	<0.001	0.77	0.379	0.0%	<0.001		
CKD										
PPI users vs. non-PPI users	4	689 953	1.36 (1.07–1.72)	0.012	650.38	<0.001	99.4%	0.070	20 (10–105)	Low (harm: increased risk)
PPI users vs. H2RA users	2	218 409	1.28 (1.24–1.33)	<0.001	0.27	0.873	0.0%	<0.001		
ESRD										
PPI users vs. non-PPI users	2	354 258	1.42 (1.28–1.58)	<0.001	1.39	0.238	28.1%	0.003	NA	Insufficient
PPI users vs. H2RA users	1	193 945	1.32 (1.28–1.37)	<0.001	NA	NA	NA	NA		

NA, not applicable.

[a]On the basis of the Atherosclerosis Risk in Communities study cohort and the Geisinger Health System replication cohort from Lazarus *et al.* [29].

EI rénaux

Tableau 1. Mécanismes pouvant expliquer l'augmentation du risque d'IRC en cas de prise d'IPP

Néphrite interstitielle aiguë (NIA) non traitée évoluant vers la chronicité
Récupération de la fonction rénale incomplète après épisode de NIA
Accélération de la sénescence des cellules endothéliales vasculaires
Augmentation de la sécrétion de p-cresol néphrotoxique
Hypomagnésémie induite par les IPP aggravant les calcifications vasculaires

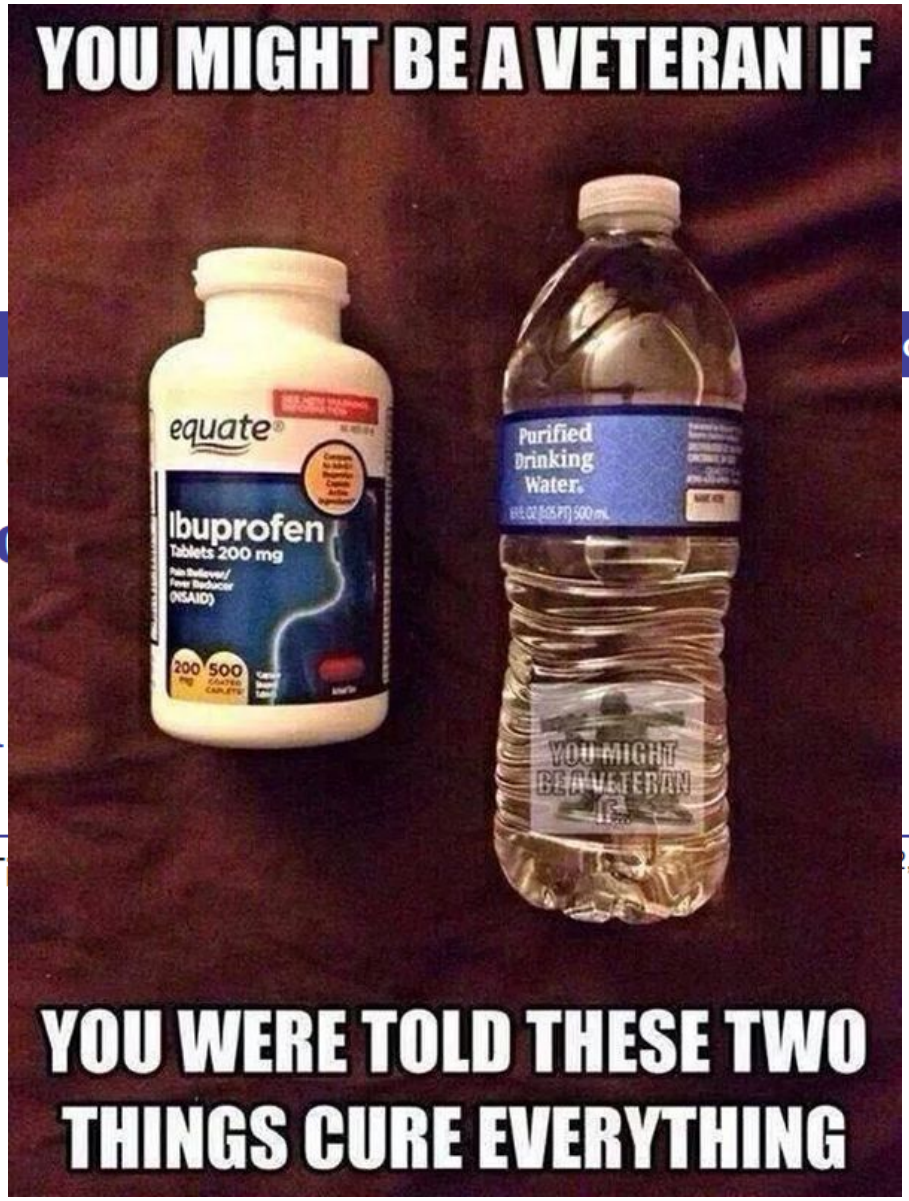
Lettre d'ICAR : IPP et reins, nouvelles données 2016

IPP VS ANTIH2

Open Access ch

BMJ Open Risk of death
Pump Inhibit
observational
States veteran

Yan Xie,[1] Benjamin Bowe,[1] T ,5,6



IPP VS ANTIH2

- Environ 350.000 patients
- 93% d’hommes
- Durant 5-7 ans
- Etude de cohorte -> pas de randomisation
- Statistiques sur les nouveaux utilisateurs
- Mortalité ! (causes non évaluées)

IPP VS ANTIH2

Table 1 Continued

	Overall cohort	New users of H2 blockers at time of cohort entry	New users of PPI at time of cohort entry	Ever exposed to PPI*	p Value†
Years of follow-up (IQR)‡	5.71 (5.11–6.37)	4.38 (1.16–5.92)§	5.67 (5.09–6.34)	5.59 (4.82–6.28)	<0.001
Days of having related prescription during follow-up (IQR)	442 (199–1272)¶	120 (60–400)§	450 (120–1299)	450 (120–1266)	<0.001
Death (%)	81 463 (23.32)	9018 (12.30)§	67 450 (24.44)	72 445 (23.44)	<0.001
Incident death in 100 person-years (95% CI)	4.47 (4.44–4.50)	3.32 (3.25–3.39)§	4.74 (4.70–4.77)	4.67 (4.64–4.71)	<0.001

*Includes patients exposed to PPI at T_0 (n=275 977) and during follow-up (n=33 136). Variables were measured at time of PPI exposure.
†p value for difference between exposed to H2 at T_0 and exposed to PPI at T_0.
‡From T_0 to the first occurrence of death or 30 September 2013.
§Outcome measured from T_0 to the first occurrence of exposure PPI, death or 30 September 2013.
¶Days of having PPI or H2 blockers.
eGFR, estimated glomerular filtration rate; GERD, gastro-oesophageal reflux disease; PPI, proton pump inhibitor.

Table 3 Duration of exposure to PPI and risk of death among new users of PPI (n=1 66 098)

Duration (days)	≤30	31–90	91–180	181–360	361–720
N (%)	24 748 (14.90)	39 345 (23.69)	29 334 (17.66)	33 907 (20.41)	38 764 (23.34)
HR (95% CI)	1	1.05 (1.02 to 1.08)	1.17 (1.13 to 1.20)	1.31 (1.27 to 1.34)	1.51 (1.47 to 1.56)

Within people exposed to PPI between 1 and 720 days.
Model controls for eGFR, age, race, gender, number of serum creatinine measurements, number of hospitalisations, diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular disease, peripheral artery disease, cerebrovascular disease, chronic lung disease, hepatitis C, HIV, dementia, cancer, GERD, upper GI tract bleeding, ulcer disease, *Helicobacter pylori* infection, Barrett's oesophagus, achalasia, stricture and oesophageal adenocarcinoma.
Time zero defined as date when the patient's last PPI prescription ends.
GERD, gastro-oesophageal reflux disease; GI, gastrointestinal; PPI, proton pump inhibitor.

IPP VS ANTIH2

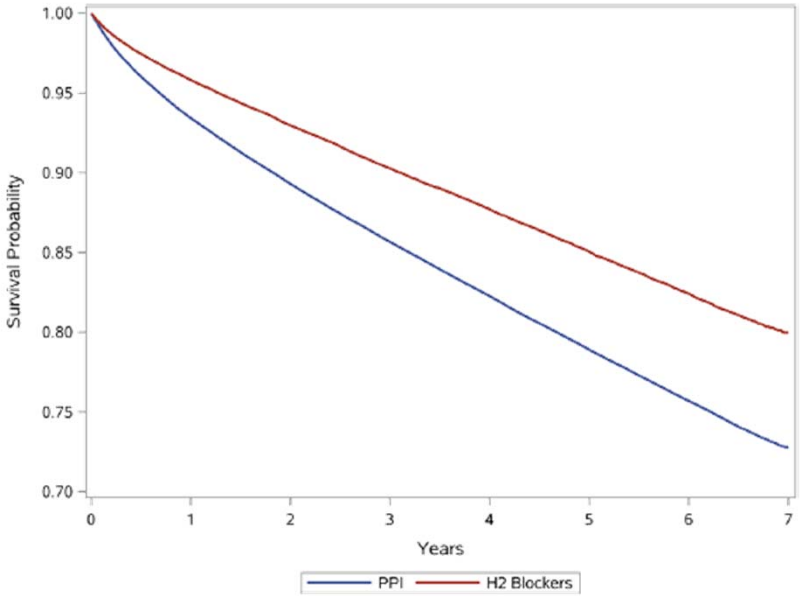


Figure 1 Survival curves for PPI and H2 blockers. PPI, proton pump inhibitor.

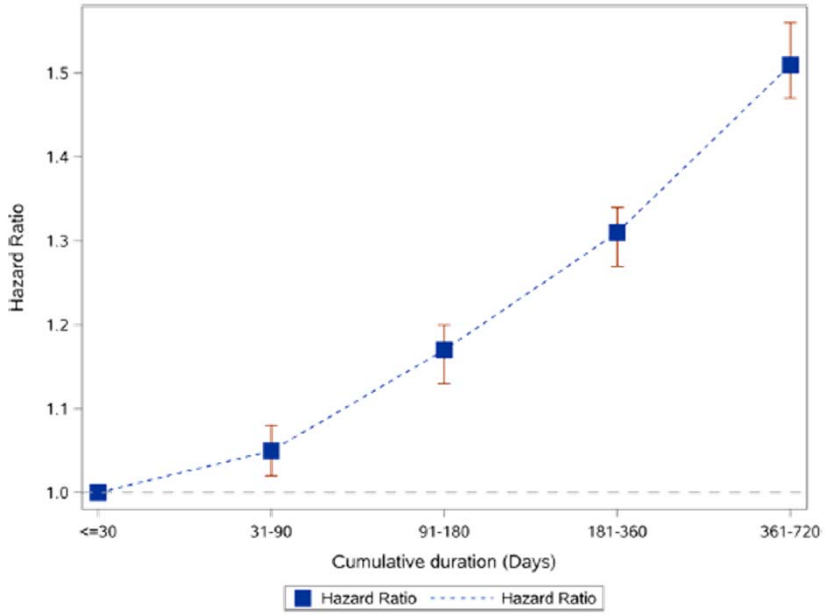
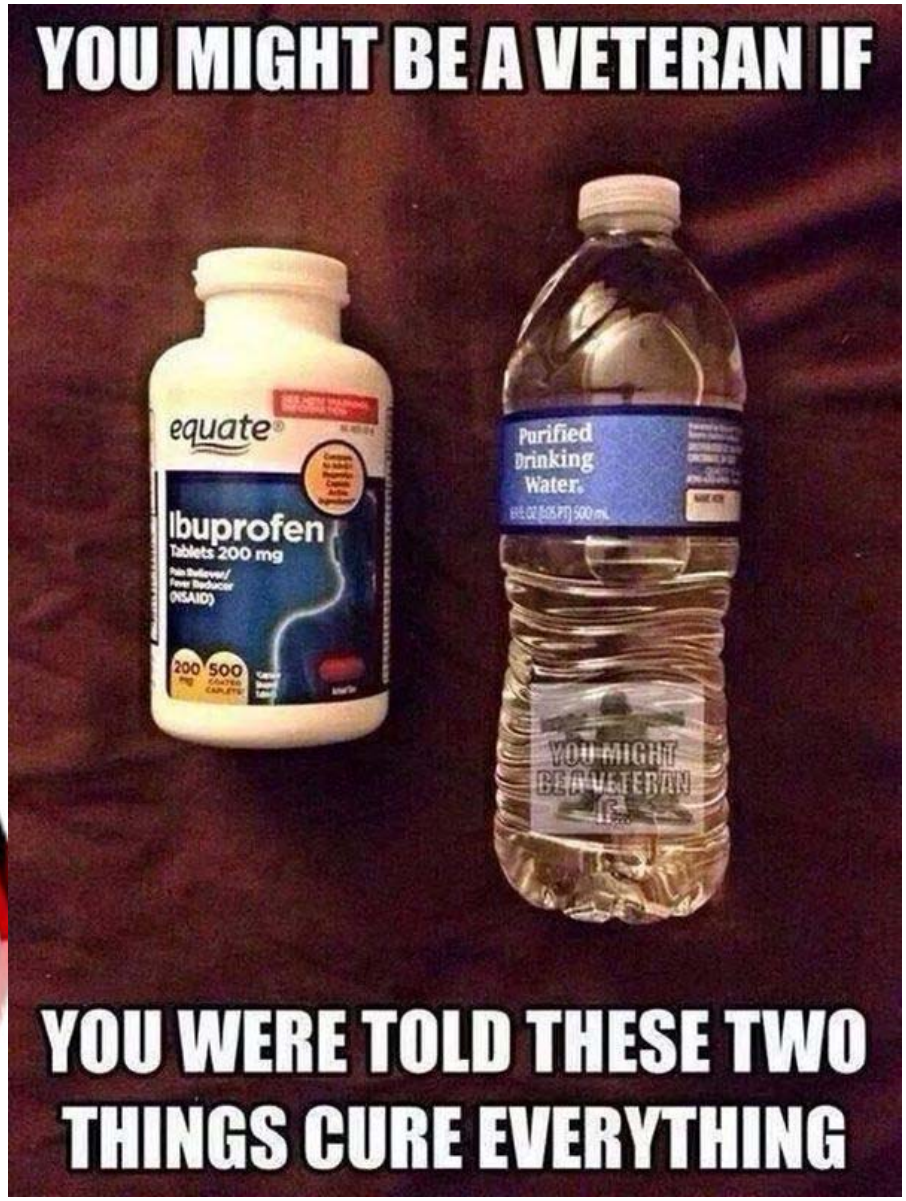


Figure 2 Duration of PPI exposure and risk of death among new PPI users (n=166 098). PPI, proton pump inhibitor.

Cause ou Effet ?



Arrêt de la prescription

START/STOPP

STOPP/START, VERSION.2

UN OUTIL À JOUR POUR LA QUALITÉ DE LA PRESCRIPTION MÉDICAMENTEUSE CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS DE 65 ANS ET PLUS

O. Dalleur [1,2], A. Mouton [1], S. Marien [2,3], B. Boland [3,4]

[1] Pharmacie, Cliniques universitaires Saint-Luc, [2] Louvain Drug Research Institute/Clinical Pharmacy (LDRI/CLIP), [3] Gériatrie, Cliniques universitaires Saint-Luc, [4] Institut de recherche santé et société (IRSS), Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

Adresse de correspondance : Olivia.Dalleur@uclouvain.be

	STOPP.v2 : médicament	& situation suivante → potentiellement inapproprié (> 65 ans) : envisager son arrêt
D I G	IPP	& dose max > 8 semaines pour œsophagite ou ulcère gastroduodénal non-compliqué
	fer	& dose > 200 mg/j de Fer élémentaire par voie orale
	métoclopramide	& syndrome parkinsonien
	médicament à effet constipant	& constipation chronique, lorsque des alternatives existent

Traitement prolongé

Les seules indications pour lesquelles l'utilisation prolongée des IPP (à la dose efficace la plus faible) peut être appropriée sont les suivantes :
(GRADE B, recommandation forte)

- Barrett (voir question 4)
- Oesophagite érosive C-D (voir question 3)
- Utilisation chronique d'AINS ou d'acide acétylsalicylique avec facteur de risque (voir question 7).
- Maladie de Zollinger-Ellison

Dé-prescription

Quand penser à la dé-prescription ? *(Avis d'expert, recommandation forte)*

- toute prescription d'un IPP doit tenir compte de l'indication et de la possibilité d'une réduction de la dose ou de l'arrêt du traitement.
- après la sortie de l'hôpital
- 4 à 8 semaines après la première prescription

INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS – USAGE PROLONGÉ ?

FÉVRIER 2017 – QUELQUES REPÈRES

Non

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

Usage prolongé indiqué ?

Oui

- 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

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 récidive 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

* **AINS – Personne à risque :** > 65 ans, comorbidité grave, antécédent d'ulcères peptiques, antécédent d'ulcère compliqué (saignement ou perforation), usage concomitant de corticostéroïde, d'AAS ou autre antiagrégant, d'anticoagulant oral

AAS faible dose – Personne à risque : ≥ 80 ans, ≥ 70 ans + autre médicament augmentant le risque de saignement, ≥ 60 ans avec ATCD d'ulcère

EN RESUMÉ

En résumé

- Pas de certitudes en matières d'effets secondaires au long court
- Nombreuses données statistiques en ce sens
- Principe de précaution
- Savoir différencier les indications prolongées
- Conscientiser les patients +++
- Pouvoir proposer des alternatives (médicamenteuses, hygiène de vie)