

La toux induite par les IEC

Xavier HUMBERT

Journée inter-régionale de recherche G4

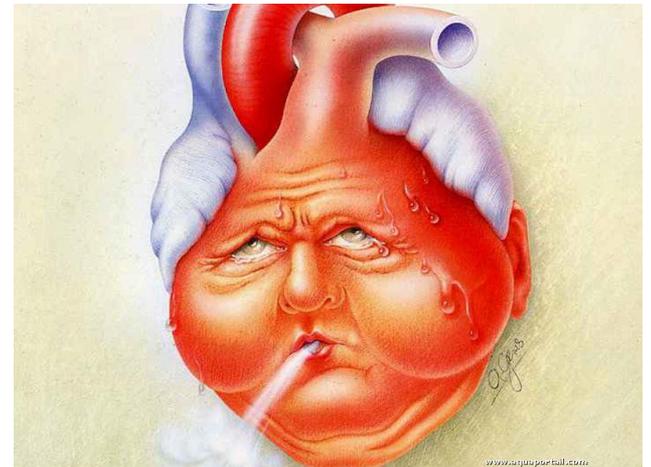
Rouen – 24 janvier 2015



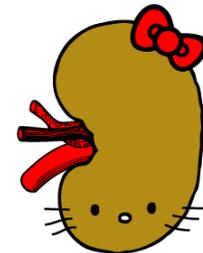
IEC



Hypertension artérielle



Insuffisance cardiaque



Hello Kidney
Néphropaties



Prescriptions 2010

128 millions

Mahmoudpour et al., 2013



IEC

Poole et al., 1991



Toux induite



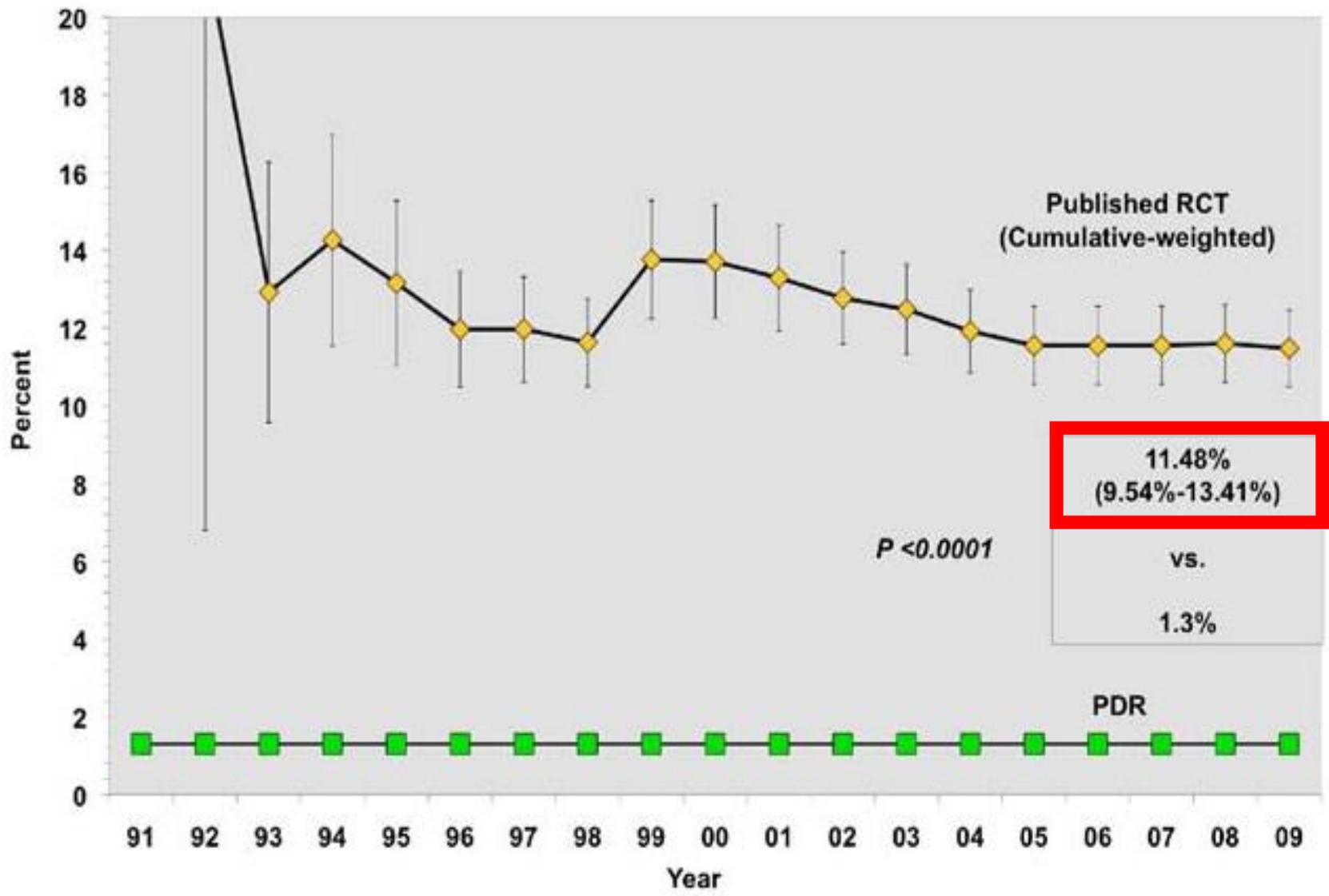
Picotement pharyngé



Rhinite



Dysphonie



Objectifs

- 1) Diagnostic de toux induite par les IEC
- 2) Prise en charge en médecine générale

Matériel & Méthode

- Auto-questionnaire électronique
- Médecins généralistes installés
- Exercice ambulatoire
- Belgique, Canada, France, Suisse

Auto questionnaire



1) Vignette clinique

2) Questions spécifiques

3) Données administratives

Réponses



14 893 questionnaires envoyés

1 124 réponses

1 100 réponses exploitables

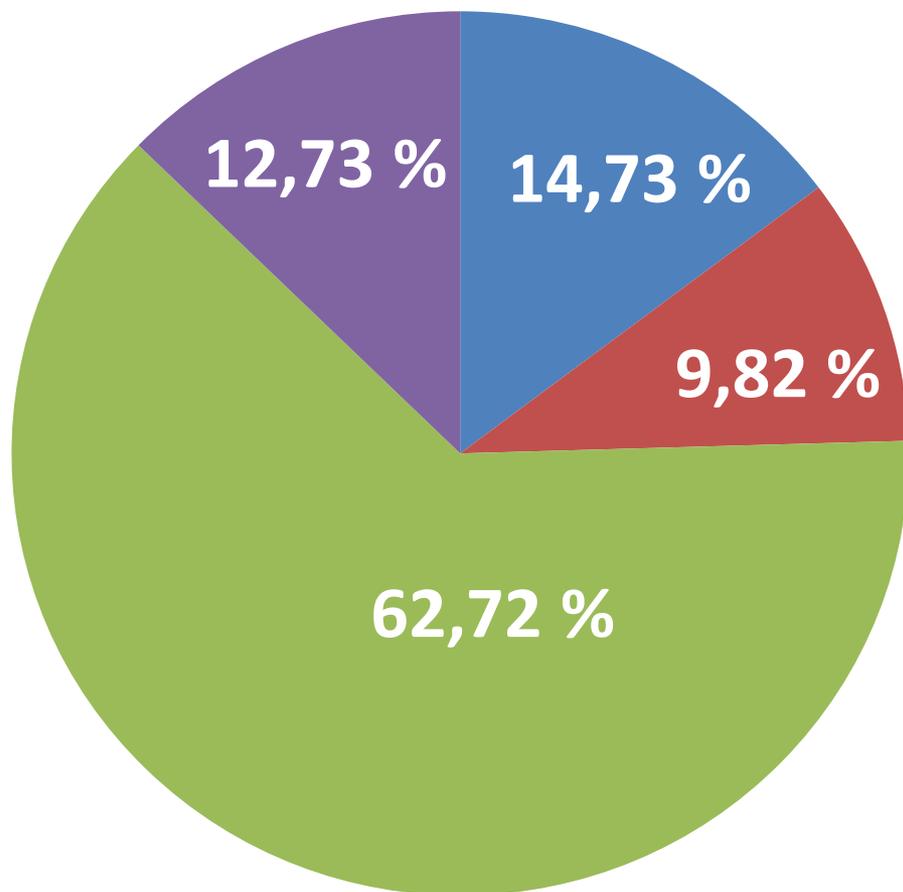
Taux de réponse global : 7,39 %

Taux de réponse / Pays



Pays	Taux de réponse
Belgique (Bruxelles- capitale, Wallonie)	7,53%
Canada (Québec)	3,04%
France	9,34%
Suisse (Romande)	7,76%
Total	7,39%

Fréquence par pays



- Belgique
- Canada
- France
- Suisse

Caractéristiques	n= 1 100
Age (années)	51,77
Sexe	
Homme	653 (59%)
Femme	447 (41%)
Milieu d'exercice	
Urbain	511 (46%)
Semi rural	383 (35%)
Rural	206 (19%)

Caractéristiques population



Âge femme	Échantillon	Population	
Belgique	44,38	47,50	P=0,06
Canada	44,01	46,2	P=0,11
France	48,84	48,0	P=0,40
Suisse	53,87	49,0	P<0,01

Âge homme	Échantillon	Population	
Belgique	54,97	57,84	P=0,02
Canada	53,77	56,2	P=0,13
France	55,56	54,8	P=0,07
Suisse	56,8	56,0	P=0,41

Sex-ratio par pays



Pays	Homme	Femme
Belgique (n=162)	99 (61,11%)	63 (38,89%)
Canada (n=108)	43 (39,82%)	65 (60,18%)
France (n=690)	411 (59,56%)	279 (40,44%)
Suisse (n=140)	100 (71,43%)	40 (28,57%)
		p<0,001

Vignette clinique



Diagnostics évoqués	n= 1 100
Toux induite par le captopril	1010 (91,82%)
Reflux gastro-œsophagien	740 (67,27%)
Infection virale respiratoire basse	240 (21,82%)
Allergie respiratoire	236 (21,45%)
Tuberculose	190 (17,27%)
Coqueluche	177 (16,09%)
Asthme débutant	150 (13,64%)
Toux psychogène	43 (3,91%)
Embolie pulmonaire	20 (1,82%)
Atteinte pleurale	15 (1,36%)

Vignette clinique



Examen complémentaire	n= 1100
Aucun examen complémentaire	587 (53,36%)
Radiographie pulmonaire	319 (29,00%)
Bilan sanguin standard	250 (22,73%)
Test de diagnostic rapide de la coqueluche	125 (11,36%)
Tests tuberculiniques ou BK crachats	121 (11,00%)
Endoscopie oeso-gastro-duodénale	74 (6,73%)
Exploration fonctionnelle respiratoire	46 (4,18%)
Test multi-allergique type Phadiatop©	45 (4,09%)
Radiographie des sinus	44 (4,00%)
Tests allergiques épicutanés	15 (1,36%)
D-Dimères	13 (1,18%)
pH-métrie	5 (0,45%)

Pertinence des examens



- 98% des endoscopies OGD et 80% des pHmétrie pour les RGO
- TDR coqueluche : 84% des coqueluches
- BK crachats : 89% des tuberculoses
- D Dimères : 77% des embolies pulmonaires
- 80% des tests épicutanés, 71% des Phadiatop® pour les allergies respiratoires
- EFR : 70% des asthmes

Vignette clinique



Attitude thérapeutique	n= 1 100
Changement traitement antihypertenseur	741 (67,36%)
IPP	210 (19,09%)
Antitussif	76 (6,91%)
Aucun + réévaluation	30 (2,74%)
Antihistaminique	17 (1,54%)
Bronchodilatateur	16 (1,45%)
Aucun + examens complémentaires	10 (0,91%)

Vignette clinique



Diagnostic final	n=1 100
Toux induite par le captopril	789 (71,73%)
Autre diagnostic que la toux induite par le captopril	311 (28,27%)
- <i>Reflux gastro-œsophagien</i>	218 (19,82%)
- <i>Infection virale respiratoire basse</i>	55 (5,00%)
- <i>Rhinite allergique</i>	17 (1,54%)
- <i>Asthme débutant</i>	16 (1,45%)
- <i>Toux psychogène</i>	5 (0,45%)

Questions spécifiques



Diagnostic	n= 1 100
Facile	814 (74,00%)
Difficile	286 (26,00%)

Diagnostic	Toux par IEC (n= 789)	Autre diagnostic (n= 311)	
Facile	625 (79,21%)	189 (60,77%)	
Difficile	164 (20,79%)	122 (39,23%)	p<0,001

Questions spécifiques



Fréquence	n= 1 100
Rare (<15%)	282 (25,64%)
Peu fréquente (15-35%)	614 (55,82%)
Fréquente (35-50%)	198 (18,00%)
Très fréquente (>50%)	6 (0,54%)

Questions spécifiques



	n= 1 100
Signes associés	
Rhinite	28 (2,54%)
Gêne pharyngo-laryngée	543 (49,36%)
Enrouement	185 (16,82%)
Dysphonie	78 (7,09%)
Aucun	354 (32,18%)
Ne sais pas	167 (15,18%)

Questions spécifiques



Prise en charge	n= 1 100
Poursuite de l'IEC	5 (0,45%)
Poursuite de l'IEC et ajout d'un antitussif	2 (0,19%)
Diminution posologie de l'IEC	2 (0,19%)
Remplacement par un autre IEC	11 (1,00%)
Autres classes que les IEC	1080 (98,18%)
-ARA II	698 (63,46%)
-Bêta bloquant	28 (2,54%)
-Diurétique	84 (7,64%)
-Inhibiteur calcique	243 (22,09%)
-Autre classe	27 (2,45%)

Questions spécifiques



Prise en charge	Toux induite par les IEC (n=789)	Autre diagnostic (n= 311)	
Autres classes que les IEC	778 (98,61%)	302 (97,11%)	p=0,28
-ARA II	492 (62,36%)	206 (66,24%)	
-Bêta bloquant	24 (3,04%)	4 (1,29%)	
-Diurétique	62 (7,86%)	22 (7,07%)	
-Inhibiteur calcique	178 (22,56%)	65 (20,90%)	
-Autre classe	22 (2,79%)	5 (1,61%)	

Questions spécifiques



	n=1 100
Toux et ARA II	
Plus fréquente	3 (0,27%)
Aussi fréquente	320 (2,91%)
Moins fréquente	695 (63,18%)
Aucune toux	303 (27,55%)
Ne sais pas	67 (6,09%)
Déclaration en pharmacovigilance	
Oui	56 (5,09%)
Non	1044 (94,91%)

Résultats principaux



- 91 % ont évoqué le diagnostic
- 98% remplaçaient l'IEC par une autre classe médicamenteuse
- PEC identique quelque soit le diagnostic évoqué ($p=0,28$)

Éléments de discussion



- Difficulté diagnostique - Retard diagnostique
- Prise en charge bien connue



Difficulté diagnostique



- Kubota et al., 1996
- Symptôme aspécifique / Plainte banale
- Toux et tabac
- Toux et congestion pulmonaire
- El rare
- Apparition tardive après introduction

Difficulté diagnostique

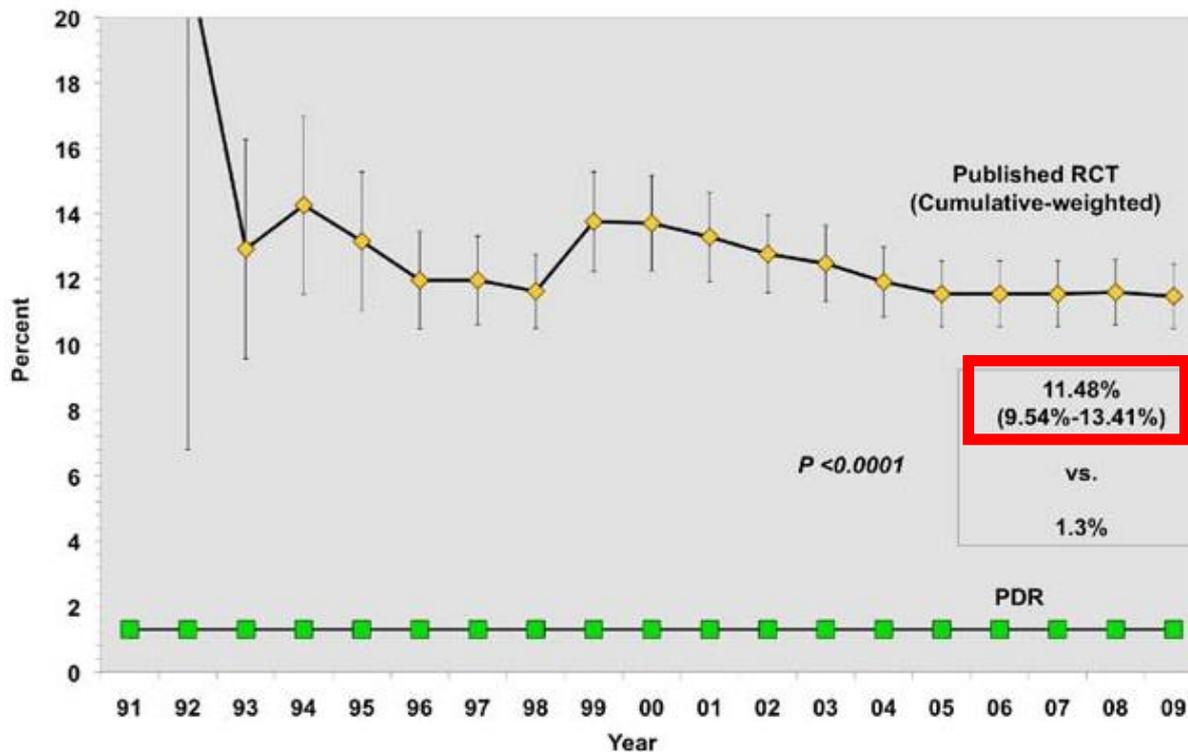


- Pinargote et al., 2014
- Symptômes +/- associés
- Rhinopharyngite
- Obstruction nasale
- Dysphonie
- Complique le diagnostic

Fréquence toux et IEC



- 56% jugeaient cet EI peu fréquent (15-35%)



=> Probable sous estimation dans les études cliniques

Prise en charge toux et IEC

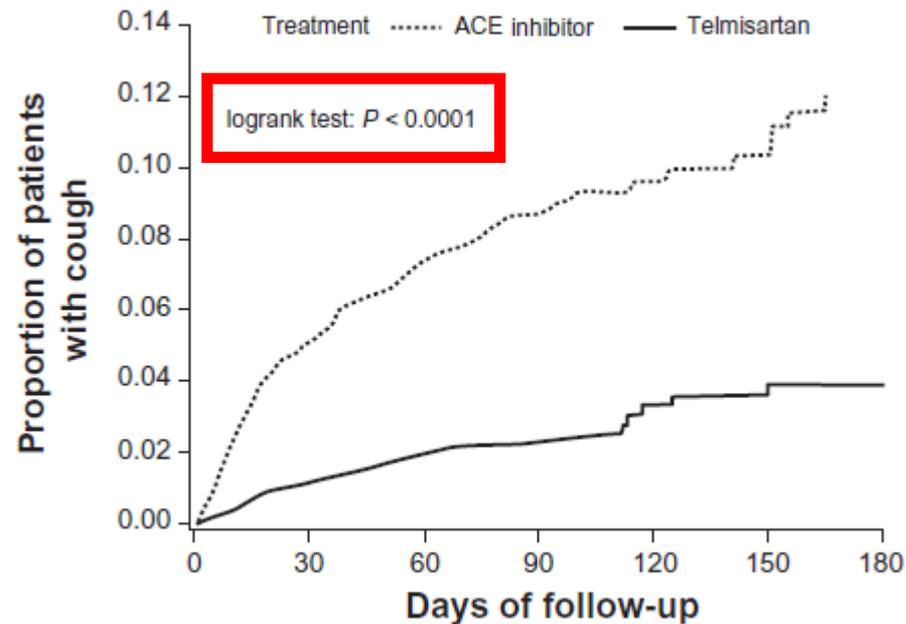


- 98,18% arrêtaient l'IEC en cas de toux
- 63,46% le remplaçaient par un sartan
- Dicpinigaitis et al., 2006
- En cas toux par IEC, remplacement par sartans
- Niveau de recommandation A

Toux et ARA II



63,18% déclaraient que la toux sous ARA II est moins fréquente / IEC



Antitussifs - toux et IEC



0,19 % ont prescrits des antitussifs

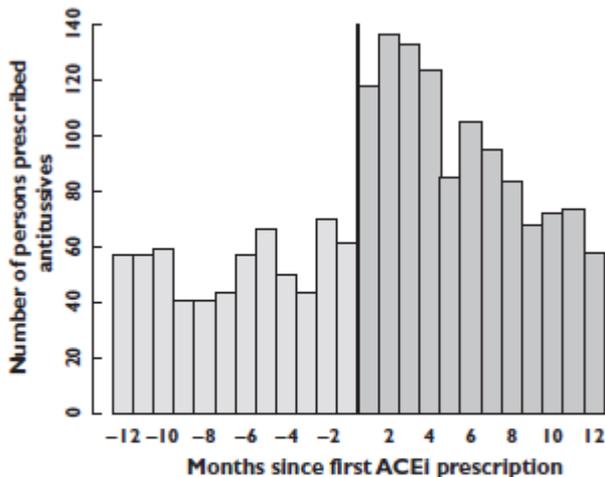


Table 1 Difference in antitussive treatment of ACEI-induced cough over time

Time period	Total ACEI users	Sequence order ^a	Sequence rate (95 % CI)
Overall (2000–2012)	47,802	1,269/629	2.0 (1.8–2.2)
2000–2004	13,972	512/227	2.3 (1.9–2.6)
2004–2008	17,368	448/225	2.0 (1.8–2.4)
2008–2012	16,462	309/177	1.7 (1.5–2.1)

Sequence order

nb patients sous antitussifs après IEC

nb patients sous antitussifs avant IEC

Vegter et al., 2013

Vegter et al., 2010

Figure 1
Prescription asymmetry of first antitussive prescription within 1 year before or after angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) initiation (n = 1802)

Pharmacovigilance



- 5,09% signalent avoir déjà déclaré un cas de toux sous IEC à un centre de pharmacovigilance
- 916 cas sur la période 1985 – 2013 (Base de données française de pharmacovigilance)

Taux de réponse faible



- Taux de réponse global : 7,39 %
- Questionnaire électronique
- Disparité entre les pays (France > Canada)
→ **Biais de sélection**

MAIS

- Peu de différences démographiques
- Réponses des MG cohérentes
- Proportion activité universitaire conservée

Diagnostic évoqué



- Diagnostic final
- 2 groupes : toux sous IEC et autre diagnostic
- Probablement trop restrictif

→ **Biais de classement**

Activité universitaire



- Activité universitaire : 40,36 %
- Probable surestimation

→ **Biais d'admission**

MAIS

- Minoritaire

Formation continue



- Session de FMC : 93,54 %
- Au moins 1
- Probable surestimation

→ **Biais de prévarication**

Connaissances des IEC



Table 2—Percentages of Correct Answers to Each Question Subclassified by Medical Category

Questions	Cardiologists	GPs	Allergists
1	52.9	34.6	50
2	0	11.5	11.8
3	0	15.4	5.9
4	100	96.1	73.5
5	82.3	65.4	73.5
6	47.2	53.8	44.1
7	11.8	26.9	44.1
8	64.7	57.7	41.2
9	0	19.2	3
10	11.8	30.8	20.6
11	0	15.4	8.8
12	23.5	19.2	3
13	47.1	73.1	61.8
Average	33.9	40	34

Facteurs prédictifs



Development and Validation of a Clinical Prediction Rule for Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor-induced Cough

Takeshi Morimoto, MD, MPH, Tejal K. Gandhi, MD, MPH, Julie M. Fiskio, BS, Andrew C. Seger, RPh, Joseph W. So, BS, E. Francis Cook, ScD, Tsuguya Fukui, MD, MPH, David W. Bates, MD, MSc

- Morimoto et al., 2004
- Aide à la prévention
- Intérêt de l'informatisation

Et maintenant ?



- Développement scores prédictifs
- Intérêt de la FMC
- Incitation à la pharmacovigilance

➔ Meilleures connaissances et repérage toux induite par les IEC