

EFFETS INDESIRABLES EMERGENTS DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS. REALITE ET IMPACT SUR LEUR UTILISATION

EMERGENT ADVERSE EFFECTS OF PROTON PUMP INHIBITORS. REALITY AND IMPACT ON PRESCRIPTION

M.LAHCENE

Service de Médecine Interne - Hôpital Bachir MENTOURI - Kouba – Alger

Résumé

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) représentent l'une des classes médicamenteuses les plus prescrites en raison de la fois de leur efficacité anti sécrétoire et de leur bonne tolérance. Des effets secondaires émergents ont été récemment rapportés avec leur prescription au long cours. Il s'agit notamment d'un sur risque d'ostéoporose et de fracture, de néoplasie gastro-intestinale, d'infection intestinale ou pulmonaire et d'interaction avec le clopidogrel. La réalité de ces effets indésirables est encore discutée.

Mots-clés: IPP, effets indésirables, ostéoporose, fracture, néoplasie gastro-intestinale, infection, clopidogrel.

Abstract

Emergent adverse effects of proton pump inhibitors. Reality and impact on prescription
Proton pump inhibitors (PPIs) are effective anti secretory and well tolerated drugs extensively used worldwide. Emerging side effects have been reported recently with their long-term prescription. These include a risk of osteoporosis and fracture, gastro-intestinal neoplasia, intestinal or pulmonary infection and interaction with clopidogrel. The reality of these events is still debated.

Key-words: PPIs, osteoporosis, fracture, gastrointestinal neoplasia, infection, clopidogrel

INTRODUCTION :

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des anti-sécrétoires gastriques puissants mis sur le marché en 1987. Leur tolérance est habituellement bonne hormis quelques rares effets indésirables mineurs et rapidement réversibles à l'arrêt du traitement tels que des céphalées ou des troubles gastro-intestinaux qui sont observés dans 1-5% des cas [1].

Cette classe médicamenteuse a connu une très large, parfois même abusive, prescription et, tout effet secondaire aura une répercussion amplifiée en raison du nombre de sujets exposés.

Plus récemment, de nouveaux effets indésirables ont été rapportés avec leur utilisation prolongée. Il s'agirait notamment d'un risque accru d'ostéoporose et de fracture [2], de survenue de cancer gastrique [3], d'infection [1,4] ou encore d'interaction médicamenteuse en particulier avec le clopidogrel avec majoration du risque thrombotique [5].

La réalité de ces effets secondaires est encore discutée et d'autres études contrôlées sont nécessaires.

1. RISQUE OSSEUX :

La première étude épidémiologique ayant suggéré une augmentation du risque de fracture osseuse associée à un traitement prolongé par IPP a été publiée en 2006, à partir d'une étude cas-témoin nichée dans la cohorte britannique du GPRD (General Practice Research Database) [2].

D'autres études cas-témoins et de cohorte ont également montré une faible augmentation du risque de fracture osseuse, le risque augmentant avec la dose et la durée d'exposition aux IPP.

Dans d'autres études encore, les résultats n'étaient pas significatifs en l'absence d'autres facteurs de risque d'ostéopénie [6].

Dans deux méta-analyses puissantes de plusieurs études observationnelles, les auteurs ont d'abord observé un sur risque modeste d'ostéoporose et de fracture avec les IPP au long cours (fracture du col du fémur, vertébrale et même du poignet) mais pas avec les antihistaminiques 2.

En analyse multi variée, il existait des facteurs confondants et le sur risque ne concernait presque exclusivement qu'une sous-population constituée de femmes à la fois ménopausées et fumeuses ou aux antécédents récents de tabagisme [7,8].

Finalement, la réalité d'un risque osseux modeste est probable mais reste discutée.

Les IPP favoriseraient la survenue d'une ostéoporose par le biais d'une malabsorption intestinale de calcium et de vitamine B12 du fait de l'hypochlorhydrie [1]. Une autre hypothèse fait intervenir un effet inhibiteur direct des IPP sur les ostéoclastes [4,6].

Au vu de ces incertitudes, et dans l'attente des résultats d'autres études contrôlées, la FDA a recommandé (en mai 2010 avec mise à jour en mars 2011) la prescription des IPP à la dose et à la durée la plus faible possible [9].

En pratique, il n'y pas de sur risque particulier avec les IPP chez le patient sans facteur de risque osseux. Par contre, il convient d'être prudent chez la femme de plus de 65 ans (surtout en cas de tabagisme), en cas d'ostéoporose connue, d'antécédent de fracture ou encore de traitement corticoïdes [4,10].

2. RISQUE DE NÉOPLASIE DIGESTIVE :

2.1. IPP et adénocarcinome gastrique

Ce risque est en théorie possible chez les patients porteurs de *Helicobacter pylori* (Hp). Chez ces derniers, les IPP au long cours sont responsables d'une aggravation de la gastrite et d'une accélération de son évolution vers l'atrophie, conditions favorisant la survenue d'un cancer gastrique [4,11,12]. De ce fait, les experts de l'European *Helicobacter* study Group avaient recommandé l'éradication de Hp chez tout malade infecté devant recevoir les IPP au long cours. Cette recommandation a été cependant rarement appliquée en pratique [13].

La première alerte clinique sur un faible sur-risque d'adénocarcinome gastrique vient d'une étude cas-témoin nichée dans une étude observationnelle britannique [3]. Cependant, cette étude comportait un important biais lié à la pathologie justifiant les IPP. En effet, le risque était accru lorsque les IPP avaient été prescrits pour maladie ulcéreuse gastro-duodénale, par définition à risque d'infection à Hp, mais non pas dans les autres indications.

Dans 3 autres revues de littérature récentes, et à ce jour, aucun cas d'adénocarcinome gastrique n'a été rapporté avec l'usage prolongé des IPP [1,11,12].

En pratique, l'imputabilité des IPP n'a pas été retenue et le vrai risque concerne surtout les traitements empiriques pour syndrome dyspepsique à l'origine d'un retard à l'endoscopie et méconnaissance d'un cancer, qui peut cicatriser sous IPP, et d'un retard diagnostique [4,12].

2.2. IPP et polypes gastriques

La prescription prolongée des IPP comporte un risque faible de survenue de polypes hyperplasiques du corps gastrique, plus particulièrement chez les sujets âgés de sexe féminin. Le risque cancérogène de ce type de polype est nul et, de ce fait, la résection et la surveillance endoscopique ne sont pas recommandées [1,4,14].

2.3. IPP et carcinoïde gastrique

Chez le rat, l'oméprazole augmente le risque de survenue de tumeur carcinoïde gastrique du fait de l'hypergastrinémie, induite par l'hypochlorhydrie, qui exerce un effet trophique sur les cellules ECL (enterochromafine-like) puis la survenue d'ECLomes. Chez l'homme, les IPP induisent une hyperplasie des cellules ECL dans 10- 30% des cas dans la population infectée par Hp, sans jamais d'observation d'ECLome [4,12] jusqu'à ce qu'une équipe norvégienne jette publie très récemment 2 cas de tumeur carcinoïde gastrique (sans infection par Hp chez un patient) après consommation prolongée d'IPP [15]. Ce pavé dans la mare incite d'une part à plus de vigilance et d'autre part à restreindre l'usage des IPP à leurs strictes indications, à la posologie minimale avec réévaluation régulière du rapport bénéfice/risque.

2.4. IPP et cancer colo-rectal

Toutes les études ont unanimement et clairement infirmé tout lien entre l'hypergastrinémie induite par les IPP et la survenue de cancer colo-rectal [1,4,14, 16].

3. RISQUE D'INFECTION :

L'acidité gastrique joue un rôle important dans le contrôle des bactéries présentes dans le tube digestif et la composition de la flore intestinale. L'hypochlorhydrie induite par les IPP favoriserait la survenue d'infections intestinales ou pulmonaires.

3.1. IPP et infection intestinale

Les IPP, non pas seuls mais, en association avec des antibiotiques ou d'autres co-morbidités, induiraient un sur risque faible de colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile*. Le risque d'infection avec d'autres germes (*Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*) est, par contre plus discutable [4,6].

3.2. IPP et pneumopathie

Les IPP augmenteraient faiblement le risque d'infection respiratoire en cas de terrain fragile (âge > 65 ans, infection pulmonaire chronique, traitement corticoïde ou immunosuppresseur). Le mécanisme fait appel à une microaspiration de liquide gastrique enrichi en bactéries et/ou à un effet direct de l'IPP sur les pompes à protons de l'arbre respiratoire. Le risque serait dose-dépendant et plus élevé au début du traitement (< 30 j) [1,4,6].

En pratique, il convient d'utiliser avec prudence les antisécrétoires gastriques chez les patients à risque élevé d'infection respiratoire.

4. AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES :

Quelques cas de néphrite interstitielle aiguë, par hypersensibilité liée à un effet de classe, ont été observés avec tous les IPP [4].

Carence en fer, vitamine B12 ou magnésium : quelques cas, sans niveau de preuve suffisant, ont été rapportés. Les dosages réguliers de la ferritinémie et/ou de vitamine B12 ne sont cependant pas recommandés [1,11].

5. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

L'augmentation du pH gastrique induite par les IPP est à l'origine d'une diminution de l'absorption intestinale, sans ou avec un faible impact clinique, de certains médicaments tels que les antifongiques (kétoconazole, itraconazole), les antirétroviraux (atazanavir, nelfinavir, indinavir), le midazolam et le mycophénolate mofétil [1,4].

Les IPP interfèrent également avec d'autres médicaments par inhibition hépatique du système enzymatique du cytochrome P450 pouvant engendrer une augmentation, sans conséquence clinique, de la

concentration sérique du médicament (diazepam, phénytoïne, imipramine, clomipramine, citalopram, méthotrexate, coumarine).

Une possible interaction, au niveau du métabolisme hépatique, entre les IPP et le clopidogrel avec diminution de la concentration sérique du clopidogrel a été soulevée récemment [1,4,11]. L'association des 2 drogues est par ailleurs largement prescrite et est efficace en prévention des effets délétères digestifs notamment, les hémorragies digestives.

La diminution biologique de l'effet antiagrégant plaquettaire du clopidogrel en association avec un IPP, d'abord rapportée par Gilard et al. en 2008 [5], a été retrouvée dans plusieurs autres études pharmacodynamiques [17].

Dans une méta-analyse de 15 études portant sur 159.138 patients, l'association IPP-clopidogrel a été incriminée dans une augmentation du risque de survenue de complication cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde [18].

Mais, ces données n'ont pas été confirmées par de nombreuses autres études. Ainsi, dans une étude de population au Pays-Bas, les IPP seuls, de même que les anti-histaminiques 2, étaient associés à un sur risque cardiovasculaire indépendant du clopidogrel [19].

Dans un autre essai prospectif, contrôlé randomisé comparant l'association clopidogrel + oméprazole versus clopidogrel + placebo, Bhatt et al. n'ont pas noté de sur risque cardiovasculaire [20].

En fait, les études ayant conclu à une interaction entre les IPP (plus particulièrement l'oméprazole) et le clopidogrel ont comporté un biais de sélection et ont porté sur des patients à haut risque d'hémorragie digestive et donc les plus à risque de développer des complications cardiovasculaires [11].

L'interaction entre les 2 drogues reste discutée mais, l'alerte émise (par principe de précaution) par les agences du médicament américaine, européenne et française, sur l'association IPP- clopidogrel a été retirée au vu des récentes études [17].

En pratique [11,21]:

- **Chez un patient déjà sous IPP**, il faudra préférer l'aspirine à faible dose et éviter le clopidogrel. En cas d'hémorragie digestive sous aspirine, il convient d'associer un IPP à l'aspirine et ne pas switcher vers le clopidogrel

- **Chez un patient sous clopidogrel nécessitant une gastroprotection** (antécédent d'ulcère gastro-duodénal + bithérapie antiagrégante ou antiagrégant + anti-inflammatoire non stéroïdien ou corticoïde ou anticoagulant) :
prescrire l'IPP le matin et le clopidogrel le soir ou préférer le pantoprazole qui n'interfère pas avec le clopidogrel ou préférer le prasugrel, qui ne présente pas d'interaction avec les IPP

Ainsi, l'émergence de possibles nouveaux effets secondaires avec l'exposition prolongée aux IPP permet de rappeler que l'utilisation de cette classe médicamenteuse ne doit rester réservée qu'aux indications validées [22] :

- Traitement du reflux gastro-œsophagien avec ou sans œsophagite
- Prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les patients à risque (patient > 65 ans, antécédent d'ulcère gastroduodénal, anti-inflammatoire non stéroïdien associé à un antiagrégant plaquettaire, un anticoagulant ou un corticoïde)

Bibliographie

- [1]. Roulet L, Vernaz N, Giostra E, Gashe Y, Demeules J. Effets secondaires des inhibiteurs de la pompe à protons. *Rev Med Interne* 2012;33:439-445
- [2]. Yang XY, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-2953
- [3]. García Rodríguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in UK. *Gut* 2006;55:1538-1544.
- [4]. Bretagne JF. Sécurité des inhibiteurs de pompe à protons (IPP). *Hepato-Gastro* 2011;18:519-527
- [5]. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, LeGal G, Lacut K, Le Calvez G et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirine. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):256-60
- [6]. Bourne C, Charpiat B, Carbon B, Bertin C, Gouraud A, Mouchoux C, Skalli S, Janoly-Dumenil A. Effets indésirables émergents des inhibiteurs de la pompe à protons. *Presse Med* 2012 (sous presse)
- [7]. EOM CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational study. *Ann Fam Med* 2011;9(3): 257-267
- [8]. Kwok CS, Yeong JKY, Loke YK. Metaanalysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone* 2011;48:768-776
- [9]. FDA Drug safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. May 2010, update: 3/23/2011.
- [10]. Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitors exposure. *Gastroenterology* 2010;139(4):1115-27
- [11]. de Korwin JD. Pourquoi et comment arrêter un traitement prolongé par inhibiteurs de la pompe à protons? *Rev Med Interne* 2012;33:417-420

-Eradication de *Helicobacter pylori* et traitement des ulcères gastroduodénaux

-Syndrome de Zollinger-Ellison

La prescription des IPP n'est pas justifiée dans la dyspepsie fonctionnelle (sauf si RGO associé) ou dans la prévention des lésions gastroduodénales, dans le cadre d'affections aiguës, chez les patients non à risque [22]. Les réserves émises chez l'adulte doivent être encore plus respectées en pédiatrie [1,4].

CONCLUSION :

Les IPP restent des antisécrétoires gastriques très efficaces et bien tolérés. Des effets secondaires émergents et des interactions médicamenteuses, en particulier avec le clopidogrel, ont été rapportés avec leur prescription prolongée. La réalité de ces incidents, tout au plus modeste, doit-être mieux précisée par des études contrôlées.

Ces alertes permettent de rappeler que l'utilisation des IPP doit rester rationnelle (respect des indications, posologie et durée minimales) avec réévaluation régulière du rapport bénéfice-risque dans tous les cas. Ces précautions sont encore plus impératives dans les populations à risque (enfant, présence de *Helicobacter pylori*, ostéoporose connue, association au clopidogrel...).

- [12]. Lodato F, Azzaroli F, Turco L, Mazzella N, Buongiglioli F, Zoli M, Mazzella G. Adverse effects of proton pump inhibitors. *Best practice & research Clinical Gastroenterology* 2010;24:193-201
- [13]. Malfertheiner P, Megraud F, Morain CO, Bazzoli F, EL-Omar E, Graham D. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report. *Gut* 2007;56:772-781
- [14]. Hsu WH, Wu IC, Kuo CH, LU CY, Kuo FC, Jan CM et al. Influence of proton pump inhibitor use in gastrointestinal polyps. *Kaohsiung J Med Sci* 2010;26: 76-82
- [15]. Jianu CS, Fossmark R, Viset T, Qvigstad G et al. Gastric carcinoids after long-term use of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(7):644-9
- [16]. Yang YX, Hennesy S, Probert K, Hwang WT, Sedarat A, Lewis JD. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2007;133(3):748-54.
- [17]. Szymezak J, Gaussem P. Inhibiteurs de la pompe à protons et clopidogrel (plavix): une liaison dangereuse? *Rev Med Interne* 2012 (sous presse)
- [18]. Siller Matula JM, Jilma B, Schrör K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel : a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8(12):2624-41.
- [19]. van Boxel OS, van Oijen MG, Hagenaars MP, Smout AJ, Siersema PD. Cardiovascular and gastrointestinal outcomes in clopidogrel users on proton pump inhibitors: results of a large Dutch cohort study. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105(11):2430-36
- [20]. Bhatt DL, Cryer BL, Contarel CF, Cohen M, Lanus A, Schnitzer TJ et al. clopidogrel with and without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363 (20):1909-1917
- [21]. Bretagne JF. Inhibiteurs de la pompe à protons et clopidogrel: que faire en pratique ? *Presse Med* 2010;39:1122-1125
- [22]. Haute Autorité de Santé (HAS). Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. Juin 2009. Mise à jour décembre 2009