



Article scientifique

Article

2012

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton: faut-il craindre de les prescrire au long cours ?

Roulet, Lucien; Vernaz-Hegi, Nathalie; Giostra, Emiliano; Gasche, Yvan; Desmeules, Jules Alexandre

How to cite

ROULET, Lucien et al. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton: faut-il craindre de les prescrire au long cours ? In: La Revue de médecine interne, 2012, vol. 33, n° 8, p. 439–445. doi: 10.1016/j.revmed.2011.12.011

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:26796>

Publication DOI: [10.1016/j.revmed.2011.12.011](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2011.12.011)



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



Mouvement thérapeutique

Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton : faut-il craindre de les prescrire au long cours ?

Adverse effects of proton pump inhibitors: Should we worry about long-term exposure?

L. Roulet^{a,*}, N. Vernaz^b, E. Giostra^c, Y. Gasche^d, J. Desmeules^a

^a Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, hôpitaux universitaires de Genève, rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1211 Genève 14, Suisse

^b Service de pharmacie, hôpitaux universitaires de Genève, Genève, Suisse

^c Service de gastro-entérologie, hôpitaux universitaires de Genève, Genève, Suisse

^d Service de soins intensifs, hôpitaux universitaires de Genève, Genève, Suisse

INFORMATION

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 27 janvier 2012

Mots clés :

Inhibiteurs de la pompe à proton
 Fractures ostéoporotiques
 Infections
 Cancer gastrique
 Pharmacodépendance

Keywords:

Proton pump inhibitors
 Osteoporotic fractures
 Infection
 Stomach neoplasms
 Substance withdrawal syndrome

RÉSUMÉ

La prévalence des traitements de longue durée par inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) est en augmentation. Si leur tolérance à court terme est bonne, des réserves ont vu le jour sur d'éventuels effets indésirables graves associés à une exposition prolongée. Ainsi, l'association avec le risque fracturaire semble être confirmée, notamment au niveau vertébral, ainsi que le risque d'effet rebond sur la sécrétion acide à l'arrêt du traitement. Le risque de pneumopathie communautaire n'est pas établi dans la population générale et semble limité aux patients les plus fragiles. L'association avec le risque d'infection digestive à *Clostridium difficile* est probable. Les cas de néphrite tubulo-intestitielle sont rares mais peuvent conduire à une insuffisance rénale chronique. Les données disponibles sont encore insuffisantes pour évaluer le risque de carence en vitamine B12, en fer ou en magnésium et le risque de cancer digestif, même si des bases physiopathologiques existent dans le cas du cancer gastrique. Il existe des interactions avec de nombreux autres médicaments, notamment ceux qui sont métabolisés par certaines isoenzymes du cytochrome P450. Enfin, la balance bénéfice-risque de l'utilisation des IPP au long cours chez l'enfant semble défavorable dans la plupart des cas.

© 2012 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Long-term treatment with proton pump inhibitors (PPI) is becoming more prevalent. Although they are well tolerated in the short term, serious concerns about long-term use have arisen. Recent data suggest that the latter is associated with an increased risk for osteoporotic fracture (especially vertebral), *Clostridium difficile* infection and rebound acid hypersecretion after treatment discontinuation. Acute interstitial nephritis is rare but may progress to chronic renal failure. An increased risk of community-acquired pneumonia has not been established in the general population and seems limited to the most vulnerable patients. Consistent data are still missing to correctly assess the risk of iron deficiency, vitamin B12 deficiency or hypomagnesaemia and the risk of digestive malignant diseases, despite the pathophysiological basis that exists concerning gastric malignancy. Many drug interactions can occur on long-term treatment, including some that imply the cytochrome P450 enzymes. Finally, the risk-benefit balance for a chronic PPI use in children seems unfavorable in most cases.

© 2012 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Depuis leur commercialisation à la fin des années 1980 puis leur mise à disposition *over-the-counter*, aux États-Unis (oméprazole) et plus récemment en Europe (oméprazole, pantoprazole), les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) se sont imposés dans le traitement des troubles peptiques gastroduodénaux et font désormais partie

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : lucien.roulet@gmail.com (L. Roulet).

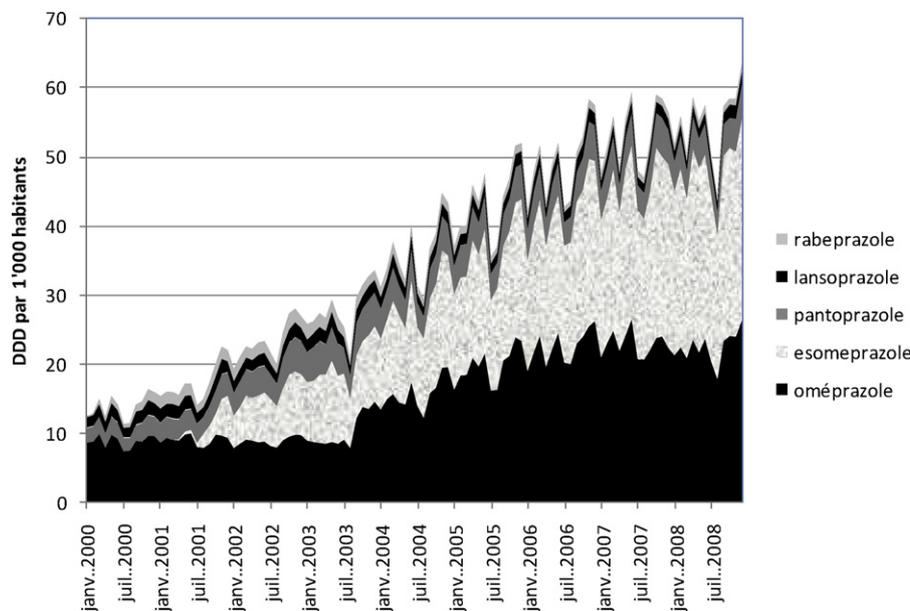


Fig. 1. Évolution de la consommation ambulatoire des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP). Exemple du canton de Genève. DDD : *defined daily dose* (dose définie journalière), dose moyenne journalière d'un médicament dans son indication principale pour un adulte de 70 kg.

des médicaments les plus prescrits au monde [1]. Leur prescription ne cesse de progresser (Fig. 1) et la prévalence des traitements de longue durée est en augmentation. Pourtant, une part importante de leur utilisation n'est pas adéquate, cette surconsommation induisant des surcoûts importants et des accidents iatrogènes évitables [2].

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec cette classe médicamenteuse sont les diarrhées, les nausées et vomissements, les douleurs abdominales et les maux de tête. Ils touchent moins de 5 % des patients traités par IPP et disparaissent rapidement à l'arrêt du traitement [3].

Mais au-delà de ces données rassurantes sur la tolérance à court terme des IPP, des réserves ont vu le jour ces dernières années sur d'éventuels effets indésirables graves associés à une exposition prolongée aux IPP. Elles concernent principalement les risques de fracture, d'infections pulmonaires et digestives, de néphrite tubulointerstitielle, de cancer digestif, de carence en vitamine B12, en fer ou en magnésium et de pharmacodépendance. À ces effets indésirables s'ajoutent des risques d'interactions médicamenteuses qui sont d'autant plus à prendre en compte que la prescription est de longue durée. Enfin, les conséquences d'une exposition chronique des enfants aux IPP doivent être étudiées attentivement.

Nous avons réalisé une revue approfondie de la littérature en utilisant la base de données Pubmed® dans le but d'identifier les évaluations les plus pertinentes de chacun des risques supposés associés à une exposition prolongée aux IPP. Le mot clé « *proton pump inhibitors* » a été combiné avec les termes « *osteoporotic fractures* », « *infection* », « *nephritis, interstitial* », « *neoplasms* », « *vitamin B12 deficiency* », « *iron/deficiency* », « *magnesium deficiency* », « *substance withdrawal syndrome* », « *drug interactions* » et « *child* ». Cette recherche par termes MeSH a été complétée par une recherche manuelle.

2. Risque fracturaire

Plusieurs études ont examiné l'association entre l'exposition prolongée aux IPP et le risque fracturaire, parmi lesquelles on retrouve :

- une étude cas-témoin britannique nichée dans la cohorte General Practice Research Database (GPRD) [4], qui a conclu qu'une durée de traitement par IPP supérieure à une année était associée à un risque augmenté de fracture du col du fémur. Ce risque était globalement augmenté de 44 % (RR ajusté 1,44 ; IC95 % 1,3–1,59) et augmentait avec la durée du traitement et la dose journalière médiane administrée ;
- une étude cas-témoin canadienne nichée dans la cohorte Population Health Research Data Repository [5], ayant mis en évidence une augmentation du risque de fracture après sept années ou plus de traitement par IPP (OR 1,92 ; IC95 % 1,16–3,18), et dès cinq ans d'exposition dans le cas des fractures du col du fémur (OR 1,62 ; IC95 % 1,02–2,58).

Ces études concordent globalement dans leurs conclusions ; elles sont toutefois limitées par leur caractère rétrospectif. Une étude prospective récemment conduite à partir de la cohorte Women's Health Initiative (WHI) a retrouvé un lien entre une exposition régulière aux IPP et l'augmentation du risque de fracture vertébrale (RR 1,47 ; IC95 % 1,18–1,82), de fracture du bras ou du poignet (RR 1,26 ; IC95 % 1,05–1,51) et du risque fracturaire global (RR 1,25 ; IC95 % 1,15–1,36), mais pas du risque de fracture du col du fémur (RR 1,00 ; IC95 % 0,71–1,40) [6]. Une méta-analyse récente a étudié plus spécifiquement le risque de fracture du col du fémur ; elle a mis en évidence une augmentation de ce risque chez les patients traités par IPP (OR poolé 1,24 ; IC95 % 1,15–1,34), mais les auteurs eux-mêmes restent prudents dans leurs conclusions compte tenu des résultats contradictoires obtenus dans l'analyse en sous-groupes en fonction de la durée d'exposition [7].

L'hypothèse physiopathologique avancée pour expliquer une augmentation de l'incidence des fractures sous un traitement par IPP au long cours repose sur une malabsorption intestinale du calcium : en effet, l'augmentation du pH gastro-intestinal induite par les IPP empêcherait l'ionisation du calcium à partir des sels de calcium insolubles ingérés [8], étape fondamentale pour l'absorption du calcium [9]. Plusieurs auteurs en ont déduit que ces fractures relevaient d'un mécanisme ostéoporotique [4,5]. Pourtant, une étude réalisée chez des volontaires sains et utilisant une mesure directe de l'absorption intestinale du calcium a montré que

l'oméprazole ne modifiait pas cette absorption [10]. À l'inverse, d'autres auteurs ont mis en évidence un effet positif des IPP sur la résorption osseuse via une inhibition d'une pompe à proton au niveau des ostéoclastes [11]. Ces données semblent concorder avec les résultats de Gray et al. qui n'ont pas observé de variation significative de la densité minérale osseuse dans leur étude et font l'hypothèse que l'effet direct des IPP sur la résorption osseuse pourrait compenser leur impact négatif sur l'absorption intestinale du calcium [6].

Au final, l'association entre IPP et risque fracturaire semble être confirmée mais doit être mise en perspective avec l'impact attendu, compte tenu de la difficulté à affirmer cette association en l'état actuel des connaissances. Il semble toutefois raisonnable d'en tenir désormais compte dans le raisonnement clinique, en particulier chez des patients recevant d'autres traitements connus ou suspectés pour être eux-mêmes associés à un risque fracturaire (corticoïdes, bisphosphonates) [12].

3. Infections

L'acidité gastrique joue un rôle de barrière essentiel pour empêcher la colonisation bactérienne de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal.

3.1. Pneumonies communautaires et nosocomiales

Une étude cas-témoin nichée dans une cohorte issue d'une base de données de médecine générale hollandaise [13] et une étude cas-témoin danoise [14] ont conclu à une association entre la prise d'IPP et une augmentation de risque de pneumopathie communautaire. Les hypothèses avancées pour expliquer ce risque de pneumonie communautaire chez les patients sous IPP sont [13] :

- une colonisation accrue de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal par des agents pathogènes issus de la cavité orale, favorisée par l'hypochlorhydrie induite par les IPP. Lors d'épisodes de reflux gastro-œsophagien, ces bactéries pourraient contaminer les voies respiratoires et provoquer des infections pulmonaires ;
- une altération de la fonctionnalité des leucocytes par un effet direct des IPP.

À l'inverse, deux études cas-témoin nichées dans les cohortes GPRD (Grande-Bretagne [15]) et Group Health (Washington [16]) n'ont pas retrouvé cette association, dont une étude [16] ayant pris en compte des facteurs de confusion importants que les études précédentes n'avaient pas intégrés (signes de gravité, antécédents d'affection rénale ou cardiaque chronique). Toutefois, une autre étude cas témoin, nichée dans une cohorte canadienne de patients hospitalisés pour une pneumopathie communautaire, a montré que les patients de 65 ans et plus inclus dans cette cohorte étaient plus fréquemment réhospitalisés pour un second épisode de pneumopathie lorsqu'ils avaient initié un traitement par antisécrétoire (IPP ou antihistaminique H2) après le premier épisode (OR 2,1 ; IC95 % 1,4–3,0) [17].

Par ailleurs, une étude rétrospective américaine a mis en évidence une augmentation de la fréquence des pneumonies nosocomiales chez les patients recevant une prophylaxie de l'ulcère de stress par pantoprazole versus ranitidine (OR 6,6 ; IC95 % 2,9–14,9). Après ajustement, le pantoprazole était un facteur de risque indépendant de pneumopathie nosocomiale (OR 2,7 ; IC95 % 1,1–6,7) [18].

3.2. Infections gastro-intestinales à *Clostridium difficile*

Plusieurs études rétrospectives soutiennent l'existence d'une probable association entre l'utilisation des IPP et les infections à *Clostridium difficile* (RR ajusté entre 1,9 et 3,5 selon les études) [19–21], mais des données d'un meilleur niveau de preuve sont encore nécessaires pour permettre de conclure définitivement. Par ailleurs, une étude de cohorte américaine a récemment mis en évidence une nette augmentation du risque de colite nosocomiale à *C. difficile* selon un mécanisme dose-dépendant [22].

Le mécanisme physiopathologique qui pourrait lier la consommation des IPP aux infections à *C. difficile* reste à explorer : colonisation gastrique accrue en relation avec l'augmentation du pH, effet direct médié par l'élévation de la gastrine, anomalie de la fonction immunologique associée aux IPP [23].

3.3. Autres infections gastro-intestinales

D'autres infections gastro-intestinales semblent plus fréquentes chez les patients traités par IPP. Ainsi, une méta-analyse récente a confirmé l'association entre la prise d'IPP et un risque accru d'infection à *Salmonella*, *Campylobacter* et *Shigella* [24].

4. Néphrites tubulo-interstitielles

La néphrite tubulo-interstitielle (NTI) est une cause importante d'insuffisance rénale aiguë (IRA). Des cas de NTI ont été rapportés avec tous les IPP [25]. La fréquence de cet effet indésirable semble augmenter parallèlement à celle de la consommation des IPP [26]. Cet effet indésirable survenant le plus souvent à court terme [25] peut toutefois avoir des conséquences à long terme, certains patients demeurant par la suite à un stade plus ou moins sévère d'insuffisance rénale chronique [26].

5. Cancers digestifs

Plusieurs études épidémiologiques rétrospectives ont conclu à l'absence d'association entre l'exposition chronique à des posologies usuelles d'IPP et le risque de cancer colorectal [27,28].

Pour ce qui est du lien entre IPP et cancer gastrique, les données disponibles sont moins claires. Des déformations polypoïdes de la muqueuse gastrique ont été mises en évidence chez certains patients traités par IPP au long cours. L'expérimentation animale a par ailleurs montré qu'il existait un lien entre l'hypergastrinémie réflexe induite par une hypochlorhydrie chronique et l'apparition de cellules néoplasiques. De telles cellules ont été également retrouvées chez des patients présentant un syndrome de Zollinger-Ellison ou une anémie de Biermer, deux affections responsables d'une hypergastrinémie chronique [29]. Le lien supposé entre le traitement au long cours par un IPP et la survenue d'une hypergastrinémie chronique d'une part, et entre l'apparition de cellules néoplasiques et le développement d'un cancer gastrique d'autre part, est toutefois discuté [30]. D'autres études suggèrent même que les IPP pourraient avoir un rôle protecteur dans la transformation cancéreuse des œsophages de Barrett (endobrachyœsophages) [31]. D'autres hypothèses, à la fois plus simples et plus robustes, ont été avancées pour expliquer le rôle des IPP dans la carcinogénèse gastrique. Ainsi, les IPP augmenteraient la concentration en nitrates, connus pour être des carcinogènes gastriques, dans le suc gastrique [32]. L'hypochlorhydrie est par ailleurs un facteur favorisant le développement d'*Helicobacter pylori*, bactérie impliquée dans les phénomènes de carcinogénèse gastrique [33].

Le lien entre IPP et cancer du pancréas n'a pour l'heure pas été étudié.

Ainsi, en l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de données solides indiquant un lien entre IPP et cancer digestif. Notons par ailleurs que la mise en évidence d'une association entre l'exposition aux IPP et la survenue de cancers digestifs ne suffit pas à établir un lien de causalité, d'autant que de nombreux facteurs de confusion ont été identifiés et devraient être pris en compte (obésité, exposition aux bisphosphonates, etc.) [34].

6. Carence en vitamine B12

Avant de se lier au facteur intrinsèque et d'être absorbée au niveau de la partie terminale de l'iléon, la vitamine B12 doit être libérée des protéines auxquelles elle est liée sous l'action de l'acidité gastrique. Les IPP peuvent altérer l'absorption de la vitamine B12 en interférant avec la digestion protéolytique [35] ou en favorisant la prolifération bactérienne dans l'intestin [36].

Une analyse de la littérature retrouve peu de données d'un niveau de preuve suffisant concernant l'étude du lien entre IPP et carence en vitamine B12. Ainsi, dans une étude cas témoin américaine réalisée chez des patients âgés de 65 ans et plus, une utilisation au long cours d'un IPP ou d'un antihistaminique H2 était associée à une multiplication par quatre du risque de carence en vitamine B12 [37]. De même, dans une étude américaine prospective réalisée au sein d'une cohorte de patients suivis pour un syndrome de Zollinger-Ellison, les taux de vitamine B12 étaient significativement abaissés chez les patients traités au long cours par un IPP, sans aucune perturbation des paramètres hématologiques. La durée du traitement par oméprazole était significativement inversement corrélée au taux de vitamine B12 [38].

Une carence prolongée en vitamine B12 pourrait être associée à une anémie et une neuropathie, mais aussi à une augmentation du risque d'ostéoporose [39]. Les données actuellement disponibles ne sont toutefois pas suffisantes pour confirmer l'impact clinique du déficit en vitamine B12 induit par une exposition prolongée aux IPP et justifier ainsi un suivi sérique régulier.

7. Carence martiale

Suite à une exposition prolongée aux IPP, une réduction de l'absorption duodénale du fer organique et non organique a été observée, la sécrétion gastrique acide étant un des facteurs influençant cette absorption [40]. Pourtant, aucun déficit martial cliniquement significatif n'a été retrouvé chez 109 patients traités depuis six ans en moyenne par oméprazole pour un syndrome de Zollinger-Ellison [40]. En revanche, chez des patients atteints d'hémochromatose héréditaire, un traitement au long cours par IPP a été associé à une diminution significative de l'absorption du fer et du nombre annuel de phlébotomies [41]. Sur la base de ces résultats, il est difficile de déduire l'impact d'un traitement par IPP au long cours chez des patients qui ne présentent pas d'anomalie de la sécrétion acide ni de l'absorption du fer. Toutefois, une étude allemande réalisée chez 34 patients dyspeptiques traités par oméprazole n'a pas mis en évidence de cas de malabsorption du fer, ce qui suggère que si les IPP diminuent la biodisponibilité du fer, celle-ci n'a du moins pas de conséquence clinique [42]. Ces observations apparemment contradictoires pourraient être expliquées par la mise en jeu de mécanismes adaptatifs permettant de compenser la baisse de la biodisponibilité du fer alimentaire [41]. Comme pour la vitamine B12, ces résultats ne semblent pas suffisants pour recommander un contrôle régulier de la ferritinémie chez les patients traités longtems par IPP.

8. Hypomagnésémie

Une trentaine de cas d'hypomagnésémie sévère ont déjà été rapportés chez des patients recevant un IPP au long cours, avec une normalisation de la magnésémie dans les deux semaines suivant l'arrêt du traitement [43]. Le mécanisme d'action n'est pas encore précisément connu, mais les IPP pourraient interférer avec le transport actif du magnésium au niveau de la barrière intestinale et augmenter les pertes digestives de magnésium. En attendant la réalisation d'études ad hoc pour préciser l'incidence, le mécanisme et la pertinence clinique de cet effet indésirable, l'exposition chronique à un IPP devrait faire partie du diagnostic différentiel des hypomagnésémies sévères.

9. Pharmacodépendance aux inhibiteurs de la pompe à proton

Il est désormais établi que l'arrêt d'un traitement par IPP peut induire des rechutes par effet rebond sur l'acidité gastrique. Ainsi, dès 1996, une augmentation de 50 % de la sécrétion acide gastrique était mise en évidence chez neuf patients 14 jours après l'arrêt d'un traitement de trois mois par oméprazole à la posologie de 40 mg/j [44]. En 2009, un essai randomisé, en double insu, versus placebo, réalisé chez 120 volontaires sains asymptomatiques a confirmé l'impact clinique de cet effet rebond en montrant qu'après seulement huit semaines d'un traitement par ésoméprazole à la posologie de 40 mg/j, 44 % des sujets exposés présentaient les symptômes d'un effet rebond (brûlures d'estomac, reflux gastro-œsophagien ou dyspepsie), contre 15 % dans le groupe témoin [45]. Ces symptômes survenaient dès la deuxième semaine suivant l'arrêt de l'IPP et étaient encore décrits à la fin de la période de suivi, soit quatre semaines après l'arrêt. D'autres études ont montré que l'effet rebond sur la sécrétion acide dure au-delà de huit semaines après l'arrêt [46,47]. Chez les sujets naïfs pour *H. pylori*, cet effet rebond semble proportionnel à l'élévation du pH pendant le traitement, alors qu'il tend à être masqué par l'hypochlorhydrie persistante observée chez les patients infectés par *H. pylori* [46]. D'autres essais multicentriques, randomisés, en double insu ont montré que parmi des patients recevant un IPP au long cours, moins d'un tiers parvenaient à arrêter le traitement sans effet sur le contrôle des symptômes et la qualité de vie, tandis qu'un autre tiers passait à un traitement « à la demande » [48,49].

Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été envisagées pour expliquer cet effet rebond sur la sécrétion gastrique acide, comme une hypergastrinémie [44] ou une hypertrophie et une hyperplasie des cellules de la paroi gastrique [46]. Si le mécanisme exact n'est pas encore élucidé, ces résultats restent d'un intérêt majeur pour le clinicien, compte tenu du nombre de patients exposés aux IPP sur une longue période et de la part importante de ceux pour lesquels une indication formelle n'est pas posée, sans parler des surcoûts générés pour le système de santé [2].

10. Interactions médicamenteuses

10.1. Altération de l'absorption des médicaments

En augmentant le pH gastrique, les IPP diminuent la dissolution et la solubilisation de certains médicaments administrés per os, tels que des antifongiques (itraconazole [50]), des immunosuppresseurs (mycophénolate mofétil [51]) ou encore des antirétroviraux (atazanavir [52], indinavir [53], nelfinavir [54]). À l'inverse, ils peuvent augmenter la résorption de certains médicaments comme le saquinavir [55]. La prise d'un IPP pourrait théoriquement améliorer la biodisponibilité des médicaments pour lesquels une part importante de la dose ingérée est normalement hydrolysée en

milieu acide (ex. pénicillines), mais cette interaction n'a pas été précisément étudiée [56]. Enfin, il a été montré que l'oméprazole augmentait la biodisponibilité de la digoxine [57] et de la nifédipine [58] en inhibant au niveau intestinal l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP) et la glycoprotéine P, un des principaux transporteurs d'efflux.

Les résultats d'une étude danoise très récente viennent illustrer les conséquences cliniques de ce type d'interactions. Ce travail rétrospectif ayant inclus près de 20 000 patients traités par aspirine en prévention secondaire après un premier infarctus du myocarde a mis en évidence un risque accru d'événements cardiovasculaires chez ceux qui avaient été exposés à un IPP sur la même période, contrairement à ceux qui avaient été exposés à un antihistaminique H2 [59]. Ces données semblent confirmer les hypothèses proposées par d'autres auteurs danois qui avaient déjà montré que la prise concomitante d'un IPP réduisait l'efficacité antiagrégante de l'aspirine chez des patients atteints d'une coronaropathie [60]. Toutefois, elles ne sont pas d'un niveau de preuve suffisant pour justifier dès à présent une modification des pratiques : des études prospectives contrôlées sont nécessaires pour vérifier l'hypothèse selon laquelle l'altération de l'absorption de l'aspirine induite par les IPP est associée à une perte d'efficacité en termes de prévention des événements cardiovasculaires.

10.2. Altération du métabolisme hépatique des médicaments

Tous les IPP, à l'exception du rabéprazole, sont principalement métabolisés par les isoenzymes 2C19 et 3A4 du CYP, dont ils sont parallèlement des inhibiteurs plus ou moins puissants [61]. L'oméprazole est également un inducteur modéré du CYP 1A2 [62]. Il existe donc un risque d'interaction pharmacocinétique avec les médicaments qui sont des substrats majeurs de ces isoformes.

Le cas particulier de l'interaction entre les IPP et le clopidogrel, un antiagrégant dont l'efficacité dépend de sa bioactivation par le CYP 2C19, est étudié avec attention, sans qu'il ne soit possible pour l'heure de confirmer son impact clinique [56,63]. En pratique, considérant d'une part que le clopidogrel montre une très grande variabilité individuelle qui est souvent d'origine multifactorielle, d'autre part que l'implication démontrée du CYP 2C19 dans sa bioactivation et l'inhibition de ce même cytochrome par la plupart des inhibiteurs de la pompe à protons permettent de poser l'hypothèse d'une interaction pharmacocinétique au niveau du CYP 2C19 entre ces deux médicaments et donc d'un risque d'inefficacité lors de leur association, il paraît à ce jour raisonnable de considérer cette interaction comme possible avec tous les IPP. Dans ses recommandations aux professionnels de santé du 17 novembre 2009, la Food and Drug Administration (FDA) cible l'oméprazole et présente le pantoprazole comme une alternative possible en cas d'association nécessaire d'un IPP au clopidogrel chez les patients à risque d'infarctus ou d'accident vasculaire cérébral, soulignant son moindre potentiel inhibiteur sur le CYP 2C19. Dans la mesure où l'inhibition du CYP 2C19 par les IPP est réversible et compte tenu de la courte demi-vie des IPP, il est également possible de minimiser les conséquences cliniques de cette interaction en prescrivant l'IPP le matin et le clopidogrel le soir [64].

10.3. Altération de l'élimination rénale des médicaments

Des études observationnelles récentes ont montré que l'administration d'un IPP juste avant ou en même temps que du méthotrexate prescrit à hautes doses (posologies de cancérologie) peut entraîner un retard à l'élimination de ce dernier et majorer son risque d'effets indésirables [65].

Tableau 1

Quatre propositions pour un meilleur usage des inhibiteurs de pompe à proton (IPP) (d'après McKoll et Gillen [68]).

L'utilisation des IPP devrait être restreinte aux situations pour lesquelles un réel bénéfice est attendu, à savoir en cas de symptômes associés à des lésions d'œsophagite érosive objectivées par un examen endoscopique. La prescription d'un IPP en l'absence d'exploration endoscopique devrait être évitée, et à défaut réservée aux patients présentant une symptomatologie franche (brûlures d'estomac, reflux gastro-œsophagien) dans la mesure où des bénéfices minimes sont attendus chez ceux présentant des épigastralgies non attribuables à une dyspepsie sous-jacente

En cas d'utilisation des IPP comme traitement d'épreuve (par exemple pour la toux ou la laryngite induite par un reflux gastro-œsophagien), il semble raisonnable de limiter la durée de ce traitement à 1 ou 2 semaines afin de prévenir le risque d'effet rebond sur la sécrétion acide et les symptômes qui y sont associés

Les IPP ne devraient pas être systématiquement prescrits en première ligne mais plutôt intervenir après l'identification des facteurs environnementaux favorisants et l'échec des traitements symptomatiques (antiacides, alginate). Les antihistaminiques H2, bien que moins efficaces que les IPP pour traiter une maladie de reflux, peuvent également constituer une alternative, la durée de leur effet rebond sur la sécrétion acide semblant moindre que celle associée aux IPP

Au moment de la décision d'introduction d'un IPP, les patients devraient être informés du risque potentiel d'effet rebond à l'arrêt de ce nouveau traitement. Un arrêt avec décroissance progressive des doses permettrait de limiter ce risque

11. Contexte pédiatrique

Comme chez l'adulte, la fréquence de prescription des IPP chez l'enfant est en forte augmentation, y compris pour des périodes prolongées, alors que les données les plus récentes remettent en question leur efficacité dans le traitement du reflux gastro-œsophagien et des douleurs épigastriques [66]. En parallèle, les effets à long terme d'une exposition aux IPP ont été encore très peu étudiés dans cette population. Certaines des réserves formulées chez l'adulte se posent pourtant avec une acuité renforcée chez l'enfant. On citera par exemple le rôle déterminant du métabolisme du calcium pour la constitution de la masse osseuse, ou encore le risque associé à l'apparition de cellules hyperplasiques connues pour pouvoir évoluer vers une gastrite atrophique [67].

12. Conclusion

Les effets indésirables graves liés aux IPP sont rares, faisant considérer cette famille de médicaments comme sûre. À l'échelle d'une population fortement exposée à ces médicaments, ces effets indésirables peuvent toutefois devenir significatifs en termes de santé publique. Il est donc particulièrement important de veiller à la pertinence de l'indication d'un traitement par IPP, a fortiori lorsque cette prescription est envisagée au long cours dans la mesure où elle expose à un nouveau champ d'effets indésirables encore mal connus et potentiellement graves. En pratique, il semble prudent de viser les objectifs suivants :

- être vigilant à n'initier un traitement par IPP qu'en cas d'indication formelle ;
- suspendre le traitement dès la disparition des symptômes, ou après une durée prédéfinie s'il s'agit d'un traitement d'épreuve, en suivant un schéma de décroissance de doses ;
- lorsque les symptômes persistent, prescrire la posologie minimale en assurant un suivi approprié et une réévaluation régulière (Tableau 1).

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Katz MH. Failing the acid test: benefits of proton pump inhibitors may not justify the risks for many users. *Arch Intern Med* 2010;170:747–8.
- [2] Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 2008;336:2–3.
- [3] Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:366–72.
- [4] Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947–53.
- [5] Targownik LE, Liu LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179:319–26.
- [6] Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2010;170:765–71.
- [7] Ye X, Liu H, Wu C, Qin Y, Zang J, Gao Q, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:794–800.
- [8] Carr CJ, Shangraw RF. Nutritional and pharmaceutical aspects of calcium supplementation. *Am Pharm* 1987;2:49–50.
- [9] Nordin BE. Calcium and osteoporosis. *Nutrition* 1997;13:664–86.
- [10] Serfaty-Lacroix C, Wood RJ, Voytko D, Saltzman JR, Pedrosa M, Sepe TE, et al. Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in humans. *J Am Coll Nutr* 1995;14:364–8.
- [11] Farina C, Gagliardi S. Selective inhibition of osteoclast vacuolar H⁺-ATPase. *Curr Pharm Des* 2002;8:2033–48.
- [12] Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O, Suva D, Dayer P, Peter R. Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital. *Drug Saf* 2009;32:775–85.
- [13] Laheij RJF, Van Ijzendoorn MC, Janssen MJR, Jansen JB. Gastric acid-suppressive therapy and community-acquired respiratory infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:847–51.
- [14] Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007;167:950–5.
- [15] Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008;149:391–8.
- [16] Dublin A, Walker RL, Kackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Jackson LA. Use of proton pump inhibitors and H₂ blockers and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19:792–802.
- [17] Eurich DT, Sadowski CA, Simpson SH, Marrie TJ, Majumdar SR. Recurrent community-acquired pneumonia in patients starting acid-suppressing drugs. *Am J Med* 2010;123:47–53.
- [18] Miano TA, Reichert MG, Houle TT, MacGregor DA, Kincaid EH, Bowton DL. Nosocomial pneumonia risk and stress ulcer prophylaxis: a comparison of pantoprazole vs ranitidine in cardiothoracic surgery patients. *Chest* 2009;136:440–7.
- [19] Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005;294:2989–95.
- [20] Dial S, Delaney JAC, Schneider V, Suissa S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *CMAJ* 2006;175:745–8.
- [21] Yearsley KA, Gilby LJ, Ramadas AV, Kubiak EM, Fone DL, Allison MC. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:613–9.
- [22] Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010;170:784–90.
- [23] Lowe DO, Mamdani MM, Kopp A, Low DE, Juurlink DN. Proton pump inhibitors and hospitalization for *Clostridium difficile*-associated disease: a population-based study. *Clin Infect Dis* 2006;43:1272–6.
- [24] Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047–56.
- [25] Härmark L, van der Wiel HE, de Groot MC, van Groothoest AC. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:819–23.
- [26] Brewster UC, Perazella MA. Proton pump inhibitors and the kidney: critical review. *Clin Nephrol* 2007;68:65–72.
- [27] Yang YX, Hennessy S, Probert K, Hwang WT, Sedarat A, Lewis JD. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2007;133:748–54.
- [28] van Soest EM, van Rossum LGM, Dieleman JP, van Oijen MG, Siersema PD, Sturkenboom MC, et al. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2008;103:966–73.
- [29] Waldum HL, Brenna E. Personal review: is profound acid inhibition safe? *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:15–22.
- [30] Yeomans ND, Dent J. Personal review: alarmism or legitimate concerns about long-term suppression of gastric acid secretion? *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:267–71.
- [31] Islami F, Kamangar F, Boffetta P. Use of proton pump inhibitors and risk of progression of Barrett's esophagus to neoplastic lesions. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2646–8.
- [32] Mowat C, Carwell A, Wirz A, McColl KE. Omeprazole and dietary nitrate independently affect levels of vitamin C and nitrite in gastric juice. *Gastroenterology* 1999;116:813–22.
- [33] Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018–22.
- [34] Rosch PJ. Could proton pump inhibitors cause cancer? *Arch Intern Med* 2010;170:1775–6.
- [35] Saltzman JR, Kemp JA, Golner BB, Pedrosa MC, Dallal GE, Russell RM. Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B12 absorption [see comment]. *J Am Coll Nutr* 1994;13:584–91.
- [36] Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, Saraga E, Bille J, Gyr K, et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study. *Gut* 1996;39:54–9.
- [37] Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H₂ blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol* 2004;57:422–8.
- [38] Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med* 1998;104:422–30.
- [39] Dhonukshe-Rutten RA, Lips M, de Jong N, Chin A, Paw MJ, Hiddink GJ, van Dusseldorp M, et al. Vitamin B-12 status is associated with bone mineral content and bone mineral density in frail elderly women but not in men. *J Nutr* 2003;133:801–7.
- [40] Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, Serrano J, Yu F, Gibril F, et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:83–98.
- [41] Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007;56:1291–5.
- [42] Koop H, Bachem MG. Serum iron, ferritin, and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:288–92.
- [43] In brief: PPI's and hypomagnesemia. *Med Lett Drugs Ther* 2011;53:25.
- [44] Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut* 1996;39:649–53.
- [45] Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of the therapy. *Gastroenterology* 2009;137:80–7.
- [46] Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology* 1999;116:239–47.
- [47] Fossmark R, Johnsen G, Johanness E, Waldum HL. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:149–54.
- [48] Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, Mattsson N, Jensen C, Agerforz P, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:945–54.
- [49] van der Velden AW, de Wit NJ, Quartero AO, Grobbee DE, Numans ME. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial. *Digestion* 2010;81:43–52.
- [50] Johnson MD, Hamilton CD, Drew RH, Sanders LL, Pennick GJ, Perfect JR. A randomized comparative study to determine the effect of omeprazole on the peak serum concentration of itraconazole oral solution. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:453–7.
- [51] Kofler S, Deutsch MA, Bigdeli AK, Shvets N, Vogeser M, Mueller TH, et al. Proton pump inhibitor co-medication reduces mycophenolate acid drug exposure in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:605–11.
- [52] Klein CE, Chiu YL, Cai Y, Beck K, King KR, Causemaker SJ, et al. Effects of acid-reducing agents on the pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir and ritonavir-boosted atazanavir. *J Clin Pharmacol* 2008;48:553–62.
- [53] Tappouni HL, Rublein JC, Donovan BJ, Hollowell SB, Tien HC, Min SS, et al. Effect of omeprazole on the plasma concentrations of indinavir when administered alone and in combination with ritonavir. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:422–8.
- [54] Fang AF, Damle BD, LaBadie RR, Crownover PH, Hewlett Jr D, Glue PW. Significant decrease in nelfinavir systemic exposure after omeprazole coadministration in healthy subjects. *Pharmacotherapy* 2008;28:42–50.
- [55] Winston A, Back D, Fletcher C, Robinson L, Unsworth J, Tolowinska I, et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of saquinavir-500 mg formulation with ritonavir in healthy male and female volunteers. *AIDS* 2006;20:1401–6.

- [56] Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:509–33.
- [57] Oosterhuis B, Jonkman JH, Andersson T, Zuiderwijk PB, Jedema JN. Minor effect of multiple dose omeprazole on the pharmacokinetics of digoxin after a single oral dose. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:569–72.
- [58] Soons PA, van den Berg G, Danhof M, van Brummelen P, Jansen JB, Lamers CB, et al. Influence of single- and multiple-dose omeprazole treatment on nifedipine pharmacokinetics and effects in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:319–24.
- [59] Charlot M, Grove EL, Hansen PR, Olesen JB, Ahlehoff O, Selmer C, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ* 2011;342:d2690.
- [60] Würtz M, Grove EL, Kristensen SD, Hvas AM. The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease. *Heart* 2010;96:368–71.
- [61] Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos* 2004;32:821–7.
- [62] Diaz D, Fabre I, Daujat M, Saint Aubert B, Bories P, Michel H, et al. Omeprazole is an aryl hydrocarbon-like inducer of human hepatic cytochrome P450. *Gastroenterology* 1990;99:737–47.
- [63] Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology* 2010;139:1115–27.
- [64] Chyrchel B, Surdacki A, Chyrchel M, Dudek D, Dubiel JS. Separate dosing of clopidogrel and omeprazole may improve platelet inhibition on dual antiplatelet therapy. *Int J Cardiol* 2011;149:124–5.
- [65] Suzuki K, Doki K, Homma M, Tamaki H, Hori S, Ohtani H, et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:44–9.
- [66] van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, Omari TI, Tabbers MM, Benninga MA. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127:925–35.
- [67] Hassall E, Owen D, Kerr W, Sturby T, Richardson P, El-Serag H. Gastric histology in children treated with proton pump inhibitors long term, with emphasis on enterochromaffin cell-like hyperplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:829–36.
- [68] McColl KE, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology* 2009;137:20–2.