

Un aperçu de la discussion sur les effets secondaires

Les risques possibles du traitement à long terme avec les inhibiteurs de la pompe à protons

La nécessité d'une thérapie à long terme IPP devrait être vérifiée régulièrement. Si un tel traitement est clairement indiqué, la dose efficace la plus faible devrait être appliquée.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont les médicaments les plus prescrits. Aux Etats-Unis, la dépense annuelle s'élève à près de 14 milliards de dollars. Des problèmes peptiques sont fréquents et les bloqueurs d'acide sont des médicaments très puissants (tous les IPP disponibles atteignent des valeurs de suppression de l'acide de > 90%) avec une très bonne tolérance globale. Un fait qui explique la valeur de marché. Les effets secondaires les plus fréquents (mais quand même rares) qui surviennent à court terme sont la nausée, la diarrhée et les maux de tête. Malheureusement, souvent les IPP sont prescrits aux patients gravement malades et hospitalisés pour une indication à court terme mais à long terme la thérapie avec les IPP n'est plus arrêtée.

Les indications claires pour une thérapie avec des IPP à long terme sont résumées dans le Tableau 1. Pour une thérapie à long terme il est indiqué de maintenir la dose efficace la plus basse. Ce n'est que récemment que des discussions sur les effets secondaires de la thérapie à long terme ont commencées. Je voudrais donner un bref aperçu de l'état actuel des effets secondaires discutés.

Malabsorption de la vitamine B12, de magnésium et de fer

Une carence en vitamine B12 induite par des IPP est en principe possible car d'un côté moins de cobalamine est libéré de la nourriture par l'inhibition de l'acide et de l'autre côté plus de cobalamine est consommé résultant de la surcroissance bactérienne intestinale. La pertinence de ces actions est difficile à interpréter vu les résultats contradictoires des études (1).

En particulier, chez les patients avec un régime alimentaire spécial et des personnes âgées la détermination régulière du niveau de la vitamine B12 et un traitement en cas échéant sont recommandés de temps en temps.

Apparemment, des lourdes hypomagnésémies réfractaires à la substitution avec un état comateux sont possibles sous le traitement IPP. Son mécanisme d'action exact n'est pas encore connu.

Les patients les plus à risque semblent être les patients traités simultanément par la digoxine ou des diurétiques. Il est donc recommandé d'interrompre la thérapie avec des IPP chez des patients ayant de faibles niveaux de magnésium inexplicables et en cas de besoin de passer à la thérapie avec un antagoniste du récepteur d'histamine. En raison d'un effet de classe le remplacement d'un IPP par un autre n'est pas possible. L'arrêt du traitement avec l'IPP conduit en général en quelques semaines à la normalisation.



Dr Marcel Halama
Zurich

Bien que l'absorption du fer semble être dépendante de pH intragastrique (avec une absorption perturbée du fer par exemple en cas de gastropathie atrophique ou après la résection gastrique), il n'existe pas de rapports de l'absorption perturbée du fer cliniquement pertinente dans le cadre d'une thérapie avec des IPP. Cela ne pourrait cependant jouer un rôle que chez les patients traités par la substitution de fer orale. Probablement les patients traités avec des IPP devraient être substitués par des doses orales élevées de fer ou sur une période plus longue pour obtenir une normalisation des réserves de fer (2). En général, le contrôle régulier des paramètres de fer sous une thérapie d'IPP prolongée n'est pas recommandé.

Les infections

L'acide gastrique est une partie importante du système immunitaire en tuant les germes arrivés avec la nourriture et en empêchant la colonisation bactérienne du tractus gastro-intestinal supérieur.

De plus, la thérapie avec des IPP semble d'influencer négativement l'activité antibactérienne des lymphocytes neutrophiles (3).

Par conséquent, dans le cadre d'une thérapie IPP il y a un risque accru de colonisation bactérienne de l'intestin (l'intestin grêle), mais qui en général ne se relève pas d'importance pertinente (4). En cas de cirrhose hépatique une colonisation bactérienne de l'intestin grêle sous IPP semble être pertinente. Dans cette population, le

TAB. 1	Les indications du traitement à long terme avec les inhibiteurs de la pompe à protons
	La maladie de reflux gastro-oesophagien symptomatique
	Etat après l'ulcère gastroduodenal compliqué (saignement, perforation)
	Syndrome de Zollinger-Ellison
	Thérapie à long terme avec les AINS et / ou de l'aspirine / le clopidogrel

taux de péritonite bactérienne spontanée sous un traitement IPP est significativement plus élevé que sans ce traitement (5).

Bien que l'augmentation du risque rapporté précédemment pour les infections à *Salmonella*, *Campylobacter* et *Giardia* est controversée, le risque d'infection avec *Clostridium difficile* semble être augmenté. Loo et al. indiquent un odds ratio de 2.4 pour une infection à *Clostridium* sous thérapie IPP vs. sans thérapie IPP (6).

Le risque de pneumonie communautaire semble être élevé sous un traitement IPP selon deux études danoise et hollandaise publiées récemment (odds ratio de 1.5–1.73). Fait intéressant, ces deux études indiquent une réduction de risque avec la durée du traitement. Par conséquent, le risque de pneumonie est augmenté dans les premières semaines du traitement. Le mécanisme présumé est la microaspiration des bactéries de l'appareil gastro-intestinal supérieur contaminé par des bactéries en raison de la thérapie IPP. Mais peut-être à cause du soupçon de microaspiration, le traitement IPP a été appliqué. Une méta-analyse des quelques études randomisées examinant ce sujet montre une association entre la pneumonie acquise dans la polyclinique et la thérapie IPP dans les 30 premiers jours de traitement (OR 1.4), mais pas pour une durée > 180 jours (OR 1.1) (7). Ainsi, il n'existe aucune évidence claire pour des pneumonies augmentées sous un traitement IPP à long terme.

L'ostéoporose

L'acidité est considérée essentielle pour la libération de calcium libre des aliments et l'absorption suffisante du calcium. Par conséquent, les inhibiteurs acides pourraient conduire à absorption insuffisante de calcium. Cependant, ce n'est pas encore prouvé.

Un autre mécanisme est le blocage de la pompe à protons des ostéoclastes. Cela pourrait résulter dans un déséquilibre de la synthèse et de la dégradation de l'os.

Il existe déjà de nombreuses études sur l'utilisation des IPP et le risque de fracture. La plus grande étude de plus de 130 000 femmes post-ménopausées n'a montré aucune augmentation du risque de fractures de la hanche, mais une augmentation modérée du risque de fractures de vertèbres, de l'avant-bras et du poignet (8). D'autres études sur ce sujet peuvent être attendues. Il semble être avantageux, en particulier pour les femmes ayant besoin d'un traitement aux IPP à long terme, d'attirer l'attention sur un apport suffisant de calcium/vitamine D3 et de les substituer si nécessaire.

Le risque cardiovasculaire

Un traitement antiagrégant par l'acide acétylsalicylique ne justifie pas l'administration simultanée d'un IPP. Si, toutefois, des saignements gastro-intestinaux surgissent sous la thérapie avec l'acide acétylsalicylique, le traitement avec l'IPP devrait désormais être obligatoire avec l'acide acétylsalicylique. En plus, le traitement avec les IPP est recommandé si le clopidogrel ou les AINS doivent être ajoutés à l'acide acétylsalicylique.

Au cours des dernières années l'interaction potentielle entre l'oméprazole et le clopidogrel a été discutée fréquemment. Les deux substances sont métabolisées par le système du cytochrome P450 et cependant l'oméprazole inhibe le cytochrome P450. Ainsi, l'augmentation du nombre de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde et de l'AVC sous la thérapie de combi-

naison a été expliquée. Cependant, cette hypothèse est réfutée par des études plus grandes (9). Probablement une activité réduite de l'allèle CYP2C19*2 est responsable de l'insuffisance de clopidogrel, et non les IPP soupçonnés.

Dr Marcel Halama

FMH Gastroentérologie
Aerztehaus Fluntern
Zürichbergstrasse 70, 8044 Zürich
marcel.halama@hin.ch

+ **Conflit d'intérêts:** L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Cet article est une version actualisée et traduite de la revue «der informierte arzt» numéro 6/2014.

Références:

1. Hirschowitz et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:1110-21
2. Ajmera AV et al. *Am J Ther* 2012; 19(3):185
3. Zedwitz-Liebenstein et al. *Crit Care Med* 2002;30:1118-20
4. Williams et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;23:3-10
5. Baijaj et al. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1130-4
6. Loo et al. *N Engl J Med* 2011;365(18):1693-703
7. Giuliano C et al. *Exp Rev Clin Pharmacol* 2012; 5(3):337-44
8. Gray et al. *Arch Intern Med* 2010;170:765-71
9. Bhatt et al. *N Engl J Med* 2010;363:1909-17

Message à retenir

- ◆ La nécessité d'une thérapie IPP à long terme devrait être vérifiée régulièrement
- ◆ En cas de besoin d'une thérapie IPP à long terme la dose la plus basse encore efficace devrait être administrée
- ◆ Il est recommandé de mesurer régulièrement la vitamine B12 et en situation de risque aussi le magnésium
- ◆ Le risque d'infection par la bactérie *Clostridium difficile* est augmenté, en particulier chez les personnes âgées, après un traitement antibiotique ou une hospitalisation
- ◆ Le risque de pneumonie communautaire est légèrement augmenté seulement pendant les premiers 30 jours de la thérapie avec des IPP
- ◆ En particulier pour les femmes une prise suffisante de calcium/vitamine D3 – semble être importante
- ◆ Les IPP en plus du clopidogrel ne constituent pas un risque cardiovasculaire accru