

Effets secondaires des IPP au long cours

Gilles Macaigne
CH de Marne la Vallée (GHEF)
Service de Gastro-Entérologie

Liens d'Intérêt

Aucun lien d'intérêt

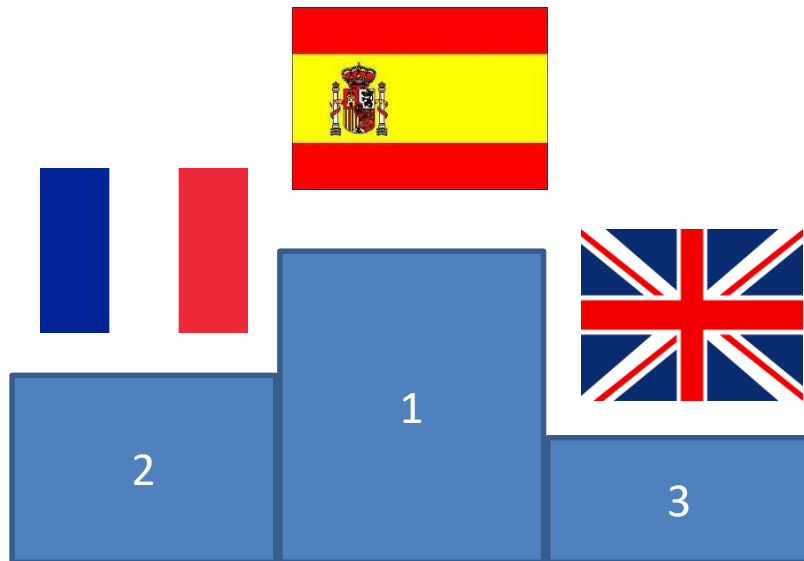
Objectifs pédagogiques

- 1°) Connaître le mode d'action des IPP
- 2°) Connaître les effets indésirables rapportés lors des traitements au long cours (digestifs et extra digestifs)
- 3°) Peut on limiter la survenue des effets indésirables ?

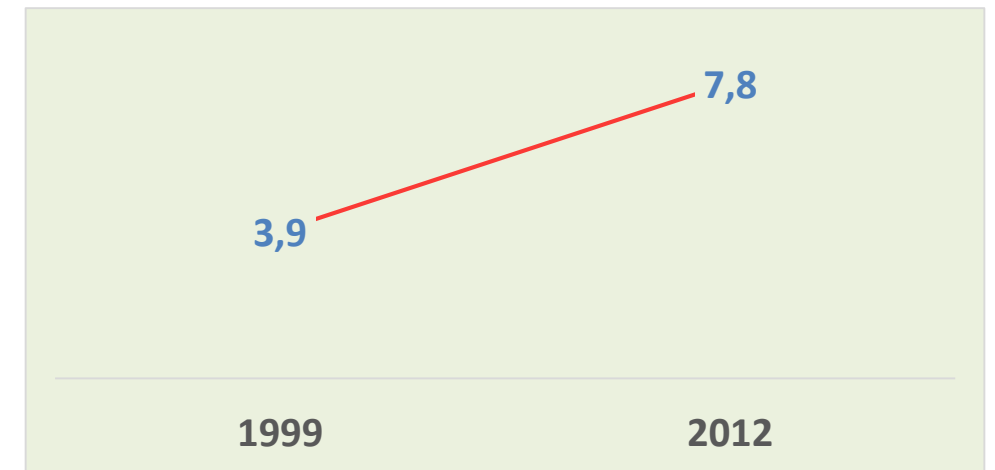
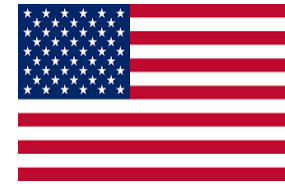
Etat des lieux - Prescription croissante des IPP

Commercialisation en 1989
En vente libre depuis juillet 2008

Moyenne nationale : avec **22 comprimés/an** et par habitant



% Adultes non institutionnalisés sous IPP



Etat des lieux - Problématiques actuelles

Recommandations de bon usage AFSSaPS en 2007

Fiche de bonne pratique de l'HAS en 2009

Problématiques actuelles

Prescription inappropriée

53 - 70%

En ville

60% des prescriptions
hors AMM

A l'Hôpital

16 à 40% des prescriptions conformes
30 à 50% des ordonnances de sortie
avec un IPP

Innocuité et iatrogénie ?

Risque iatrogène à long terme
> 80% utilisateurs IPP > 50 ans

**Effets extra-
gastriques**

**Secondaires
à l'achlorydrie**

Bon usage des IPP

Evaluer la
balance
bénéfice/risque

Respect des
indications

Bon usage

Connaissance des effets
secondaires pour

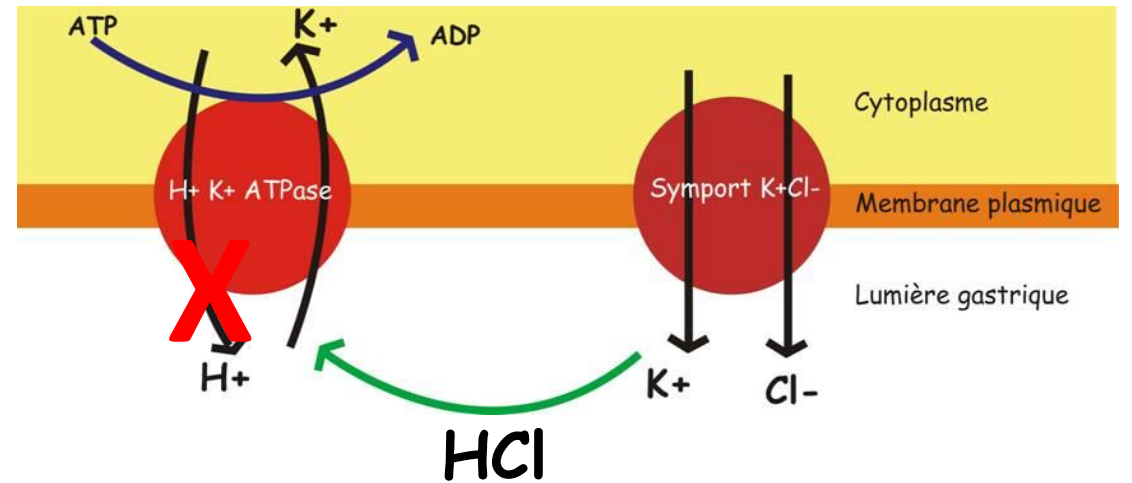
- les prévenir
- les détecter
- les prendre en charge
précocement

Adaptation de la
posologie à la dose
minimale efficace

Reconsidération du
traitement à chaque
prescription

Mécanisme d'action des IPP

- Promédicament inactif gastro-résistant
- Absorption au niveau du grêle
- Atteinte de sa cible pharmacologique (cellule pariétale : face luminale du canalicule sécrétoire) par voie sanguine
- Liaison covalente irréversible
- Transformation en forme sulfénamide active au contact du milieu acide.
⇒ inhibition du transport membranaire de H^+
- Demi-vie de renouvellement PAP de 18 à 24 heures
⇒ prise unique permettant une inhibition de la sécrétion acide de près de 24 heures.
- Métabolisme au niveau hépatique (cytochrome P450 +++)



Demi-vie sanguine est d'environ 2 heures

⇒ Elimination rapide des compartiments autres que les cellules pariétales, siège de leur site d'action

⇒ Pas ou très peu d'effet in vivo sur les PAP extra-gastriques (rein, os, cerveau, colon)

Ostéoporose

Résultats de la littérature discordants (2 méta-analyses)

Eom et al. Ann Fam Med 2011

Ngamruengphong et al. Am J Gastroenterol 2011

- Soit absence de sur-risque fracturaire
- Soit sur-risque réel mais modeste dans les populations avec facteurs de risque d'ostéoporose (non constaté dans les populations sans FDR d'ostéoporose)
 - pourrait être lié à **la durée et à la dose** du ttt par IPP
- Soit existence de facteurs confondants ayant échappé aux ajustements (IPP = marqueur de comorbidités associées à un plus grand risque osseux)

Ostéoporose

- 1°) Prescription toujours justifiée chez les sujets à risque de fractures osseuses (*femme âgée de plus de 65 ans, ostéoporose connue, antécédent personnel de fracture, antécédent familial d'ostéoporose, maladies endocriniennes...*).
- 2°) Ne pas contre-indiquer ou stopper un traitement par IPP justifié afin de réduire le risque potentiel de fracture osseuse.
- 3°) En cas d'apport calcique : privilégier les sels de calcium sous forme soluble (citrates ou carbonates).

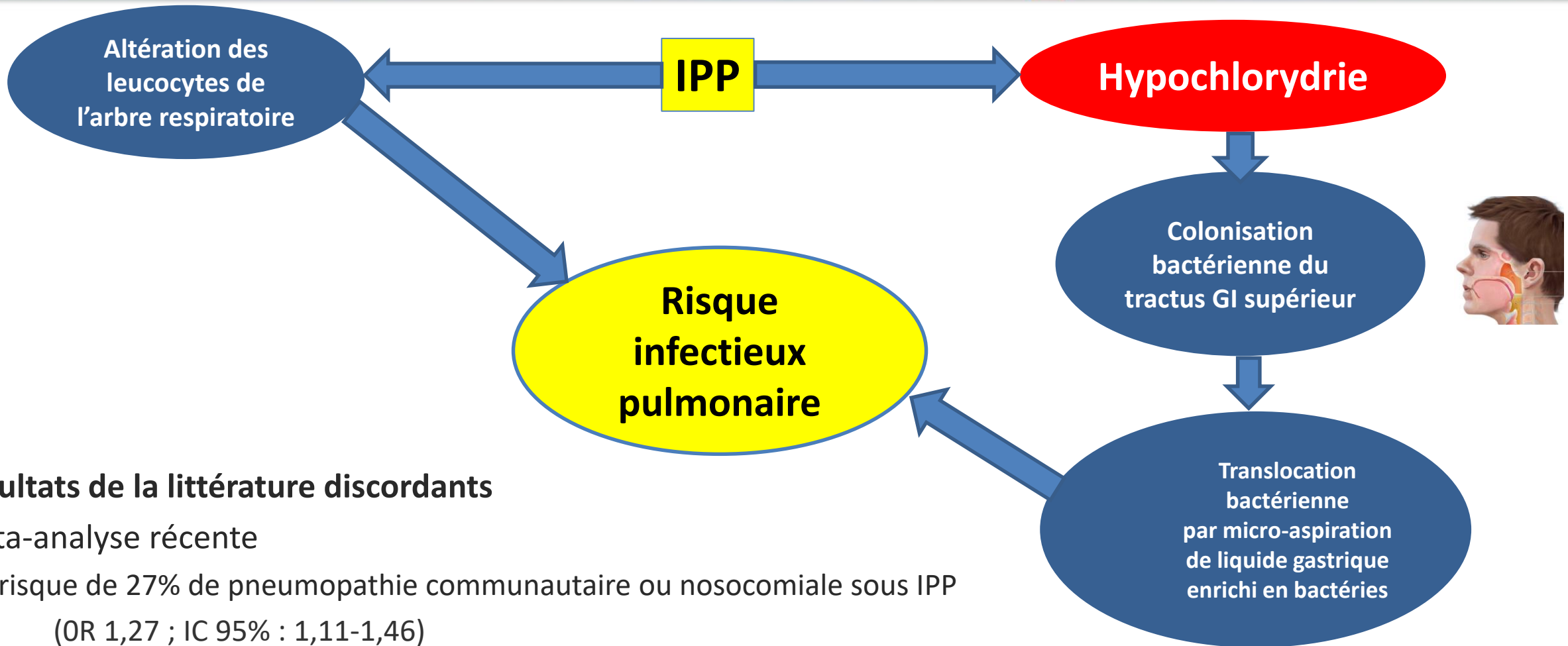
Infections digestives

- Acidité gastrique : rôle important de barrière naturelle à la colonisation bactérienne du tube digestif haut
- Risque plus élevé au cours des traitements par IPP de plus de 12 mois.
- IPP = facteur de risque de :
 - Colite à *Clostridium difficile* (OR 2,9 ; IC 95% : 2,4-3,4)
Dial et al. JAMA 2005
 - Infection intestinale à *Salmonella* et *Campylobacter*
Leonrad et al. Am J Gastroenterol 2007
 - Pullulation bactérienne dans l'estomac, le duodénum et l'intestin grêle.
(OR 16 ; IC 95% : 4,80-53)
Lombardo et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2010

Limiter les prescriptions d'IPP chez les sujets à risque d'infections entériques

(voyageurs dans les pays à risque - malades hospitalisés - malades sous antibiotiques pour infection à C. difficile - sujets âgés – immunodéprimés - sujet à risque de pullulation bactérienne intestinale).

Infections pulmonaires



Résultats de la littérature discordants

Méta-analyse récente

Sur-risque de 27% de pneumopathie communautaire ou nosocomiale sous IPP

(OR 1,27 ; IC 95% : 1,11-1,46)

- Effet-dose avec un sur-risque de 52% pour les doses élevées d'IPP

Eom et al. CMAJ 2011

Prudence quant à l'utilisation des IPP chez les patients à risque élevé d'infection pulmonaire

Infection du liquide d'ascite chez le cirrhotique

La prescription d'IPP au long cours ne diminue pas l'incidence des hémorragies chez les malades cirrhotiques avec hypertension portale

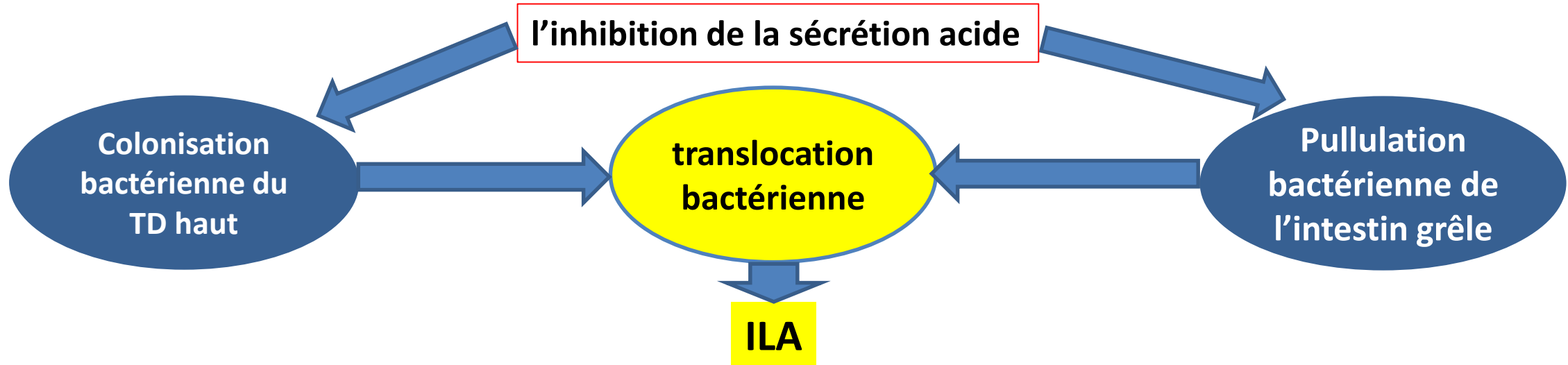
Augmentation du risque d'infection spontanée du liquide d'ascite par les IPP

- Association indépendante entre le traitement par IPP et la survenue d'une ILA (OR 4,31 ; IC 95% 1,34-11,7).
47% des malades cirrhotiques étaient sous IPP sans indication documentée.

Bajaj et al. Am J Gastroenterol 2009

- Méta-analyse (4 études observationnelles – 772 cirrhotiques)
Association significative entre ILA et traitement par IPP : OR 2,77 ; 95% CI 1,82-4,23

Trikudanathan et al. Int J Clin Pract 2011



Néphrite interstitielle aiguë

- **Complication rare** des IPP (Seuls quelques cas cliniques et petites séries)
- Toxicité est liée à un **effet de classe**
- Toxicité **non liée à la dose ni à la durée d'exposition**
- **FDR :**
 - Sujets âgés (âge moyen 78 ans ; 63 – 89 ans)
 - Polymédication et comorbidités
- **Signes peu spécifiques** (dès les premières semaines de traitement)
 - Asymptomatiques (8%) - Asthénie, sensation de mal être, fièvre et nausées
 - Anémie normochrome normocytaire > 1/3 des cas.
 - Leucocyturie ($\frac{3}{4}$ des cas) - protéinurie (1/3 des cas) - hématurie microsc. (< 20% des cas).

Néphrite interstitielle aiguë

- **Bon pronostic bon à l'arrêt**, la majorité des malades retrouvant alors une fonction rénale normale sans séquelle
- Seule une minorité d'entre eux (< 10%) nécessiteront des séances d'hémodialyse

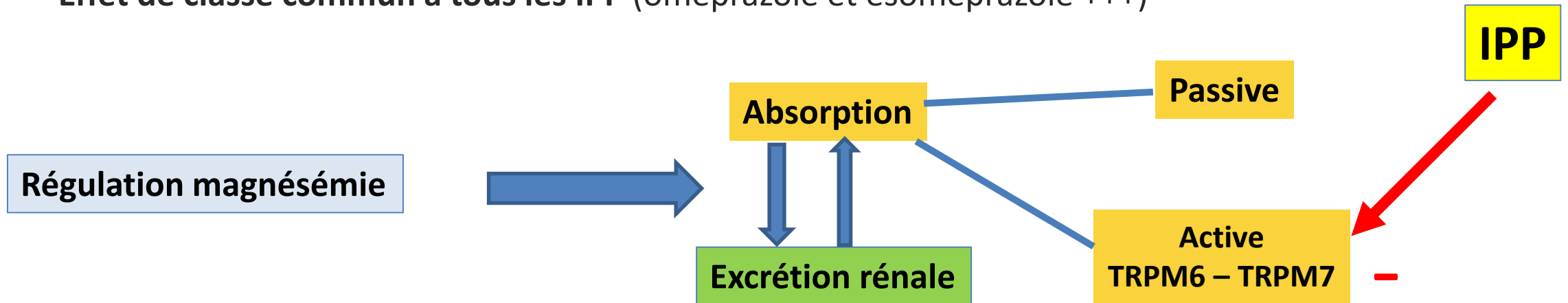
1°) Difficile de déterminer les modalités d'une éventuelle prévention de la toxicité rénale (*effet classe de la NIA, absence de facteur individuel identifié*)

2°) Le médecin prescripteur doit donc être vigilant aux signes cliniques de NIA.

3°) Pas de recommandation sur la nécessité et les modalités d'une surveillance de la fonction rénale : proposée de façon intuitive annuellement après un an de traitement par IPP chez les sujets âgés de plus de 65 ans ou avec co-morbidités.

Hypomagnésémie

- Incidence de cette association sous-estimée (< 1/10 000)
- Plus fréquente chez le sujet âgé avec co-médication (hypomagnésémiants)
- **Effet de classe commun à tous les IPP** (omeprazole et esoméprazole +++)



1°) Contrôle annuel de la magnésémie et plus particulièrement chez les sujets âgés de plus de 65 ans et/ou sous traitement hypomagnésémiant (digoxine, diurétiques).

2°) En cas d'hypomagnésémie, l'utilisation ultérieure d'un IPP n'est pas CI en association avec supplémentation orale en magnésium.

Interactions IPP - clopidogrel

– Etudes pharmacodynamiques *ex vivo*

- Résultats très hétérogènes
- Diminution possible de l'activité anti-agrégante du clopidogrel avec un IPP
- **Pas d'effet classe** (IPP métabolisé par iso-enzymes que le CYP450 2C19)

– Etudes cliniques

- Résultats très hétérogènes et discordants
- 1 étude randomisée et contrôlée comparant oméprazole *versus* placebo : **pas de sur-risque** d'événement cardio-vasculaire
Bhatt DL et al. N Engl J Med 2010
- 1 méta-analyse (25 études)
 - **Augmentation du risque de complication cardio-vasculaires** de 29% (RR 1,29 ; IC 95% : 1,15-1,45)
 - Pas d'influence des IPP sur la mortalité (RR 1,04 ; IC 95% : 0,93-1,16).
 - Possibles certains biais de sélection des patients dans les cohortes rétrospectives

Van Boxel et al. Am J Gastroenterol 2010

Interactions IPP - clopidogrel

Chez les patients nécessitant un traitement par clopidogrel et par IPP

- Respecter un délai de 12 heures entre les 2 prises (*IPP le matin à jeun et le clopidogrel le soir au cours du repas*).
- Privilégier le pantoprazole et l'esoméprazole (*moins d'interaction avec le clopidogrel*).
- Substituer le clopidogrel par le prasugrel (*pas d'interaction avec les IPP dans les études ex vivo et cliniques*)

Cancer gastrique

- Augmentation du RR de développer un adénocarcinome gastrique
 - en cas d'infection par *Helicobacter pylori* (Hp)
 - en cas de traitement au long cours par IPP associé à l'Hp
 - en cas de traitement par IPP sans infection par Hp ?

Cheung KS et al. Gut 2017

Brusselaers N et al. BMJ Open. 2017

- Risque potentiel des IPP d'être à l'origine d'un retard diagnostique de cancer gastrique en cas de traitement empirique de symptômes non spécifiques.

Eradication de l'Hp chez tout sujet infecté nécessitant un traitement par IPP au long cours, idéalement avant le développement de la gastrite atrophique.

Effet rebond acide

- = Augmentation de la sécrétion acide à l'arrêt des IPP au-dessus des niveaux de prétraitement, pouvant contribuer à la dépendance au traitement
 - Rebond acide
 - Apparition possible dès quelques semaines de traitement
 - Durée jusqu'à 26 semaines après son arrêt
 - proportionnel à la durée et au niveau de la suppression acide
 - Bien documenté chez des adultes sains asymptomatiques
 - Conséquences cliniques très incertaines chez les malades souffrant de RGO
- **En cas de traitement prolongé de plus de 2 mois, privilégier une diminution graduelle de l'IPP sur quelques semaines avant l'arrêt.**
 - **Au cours de cette décroissance, possibilité d'ajout d'un anti-H2 ou d'une barrière anti-acide**

Mais encore ...

- **Malabsorption du fer, de la vitamine B12**
- **Infections extradiigestives et encéphalopathie chez le cirrhotique**
- **Colites microscopiques**
- **Insuffisance rénale chronique sans NIA**
- **Démence**
- **Autres interactions médicamenteuses**

POINTS FORTS

1°) La meilleure stratégie pour limiter la survenue d'effets secondaires des IPP prescrits au long cours est d'éviter de les prescrire quand ils ne sont pas indiqués et de les prescrire à la dose minimale efficace lorsqu'ils le sont.

2°) Le risque individuel de survenue d'un effet indésirable au cours d'un traitement au long cours par IPP est faible, en particulier en cas de dose quotidienne recommandée.

3°) En dépit de la longue liste d'effets indésirables potentiels associés aux IPP, le niveau de preuve de ces associations est toujours faible à très faible.

4°) A la vue des résultats actuels de la littérature sur les effets secondaires des IPP, il n'est pas légitime d'envisager l'arrêt d'un traitement indiqué et utile.

5°) En cas d'indication avérée du traitement par IPP, il n'y a actuellement aucune preuve scientifique suffisante pour imposer des stratégies spécifiques afin de réduire et de limiter la survenue et l'intensité de leurs effets indésirables potentiels. Malgré l'absence de consensus, des mesures préventives peuvent être proposées en cas de ttt au long cours.