14e JOURNÉE DE GASTRO-ENTÉROLOGIE
DU GH PARIS CENTRE COCHIN-VAL DE GRACE

Samedi 10 février 2018

Risques à long terme des IPP

Dr Sophie Ribière

sophie-clementine.ribiere@aphp.fr

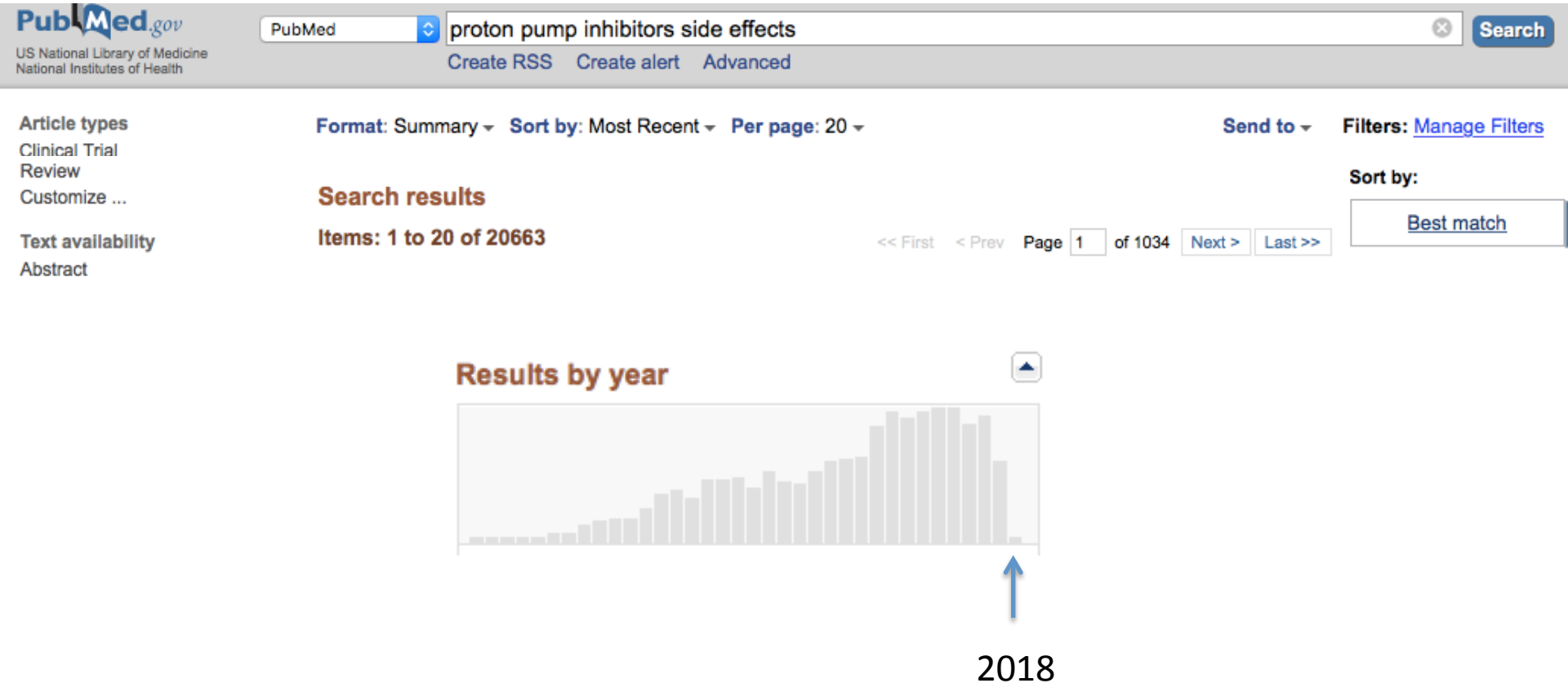
Groupement d'hôpitaux Paris Centre
COCHIN BROCA HÔTEL-DIEU

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS DESCARTES

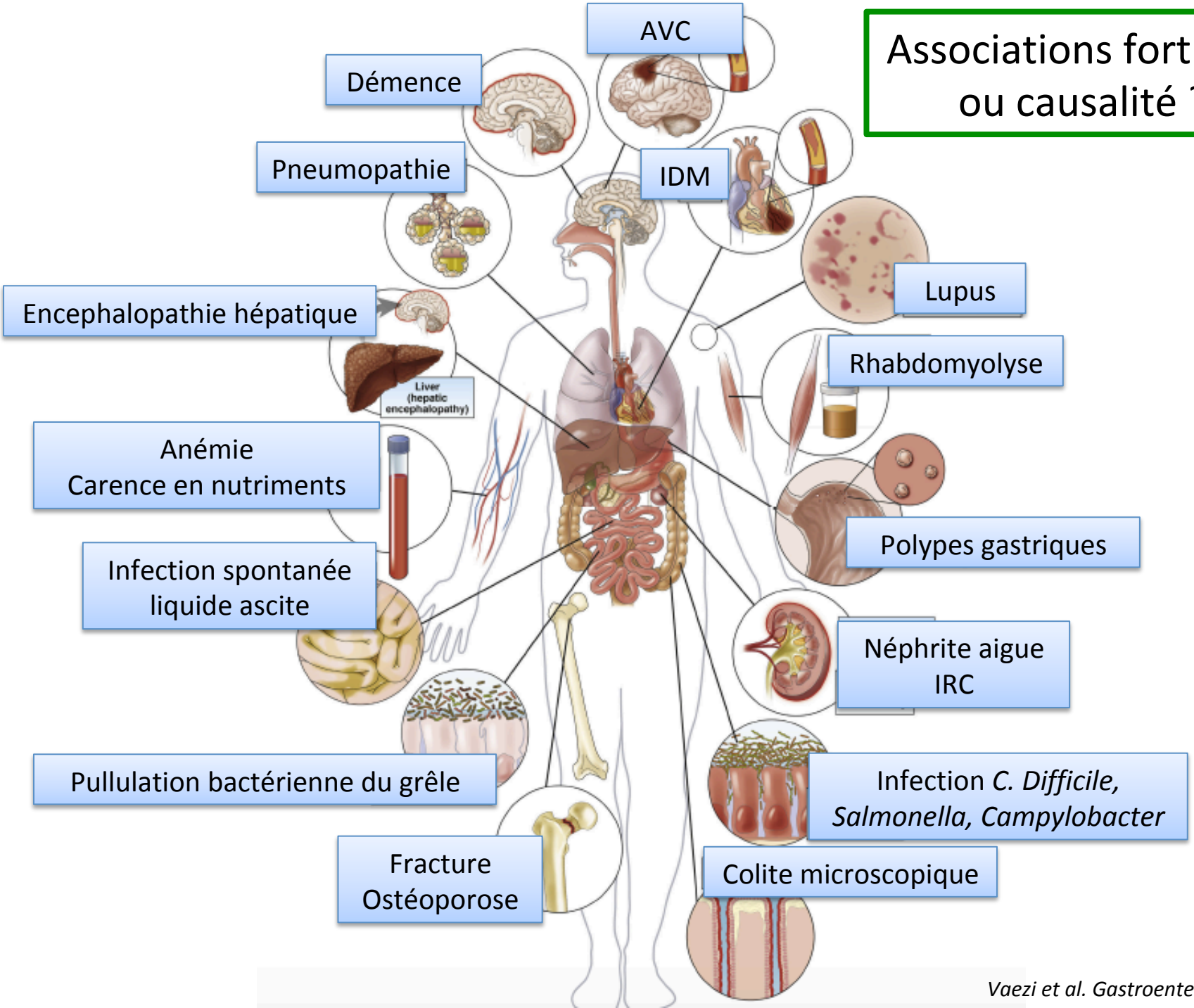
Contexte

- Top 5 des médicaments les plus prescrits dans le monde
- En France : 1,3 milliards d'€, 900 millions remboursés par la securité sociale
- Prescriptions par médecins généralistes > gastroentérologues, accès libre
- Indications :
  - symptômes de RGO
  - RGO compliqué oesophagite, oesophage de Barrett
  - Ulcère
  - éradication *Helicobacter pylori*
  - Prévention et traitement des lésions gastroduodénales liées aux AINS chez patients à risque
- Double dose : symptômes extra digestifs de RGO ou échec simple dose
- Durée prolongée
- Différents âges : nourrissons, patients âgés

Contexte


PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health
PubMed
proton pump inhibitors side effects
Search
Create RSS
Create alert
Advanced
Article types
Clinical Trial
Review
Customize ...
Text availability
Abstract
Format: Summary
Sort by: Most Recent
Per page: 20
Send to
Filters: Manage Filters
Sort by:
Best match
Search results
Items: 1 to 20 of 20663
<< First
< Prev
Page 1 of 1034
Next >
Last >>
Results by year
2018

Associations fortuites ou causalité ?



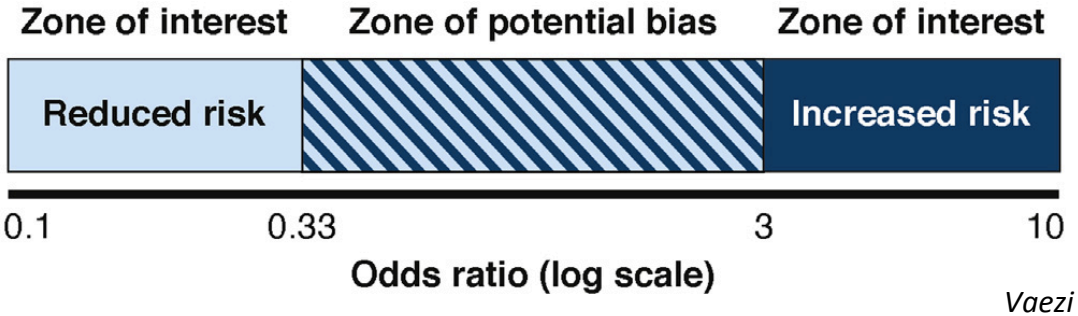
Vaezi et al. Gastroenterology 2017

Associations fortuites ou causalité ?

Critères de Hill

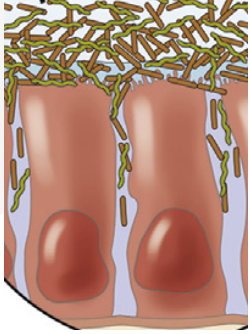
- ✓ Force de l'association
- ✓ Stabilité de l'association
- ✓ Spécificité
- ✓ Relation temporelle
- ✓ Relation dose-
- ✓ Plausibilité
- ✓ Cohérence
- ✓ Preuve expérimentale
- ✓ Analogie

Biais potentiels études observationnelles



Vaezi et al. Gastroenterology 2017

Infection à *Clostridium difficile*



Mécanismes proposés : *Kwok et al. Am J Gastroenterol 2012*

Prolifération de spores et colonisation du tube digestif haut
Modification de la flore intestinale

Résultats contradictoires

<u>Association IPP et Infection C Difficile</u>

Trifan et al, World J Gastroenterol 2017
Méta-analyse 356 683 patients

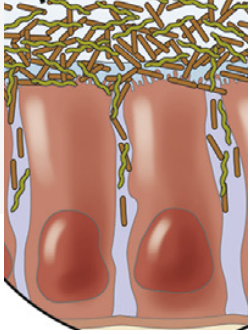
OR = 1,99 (1,73-2,30)

<u>Pas d'association</u>

Furuya et al, Infect Control Hosp Epidemiol 2015
Méta-analyse 56 776 patients

OR = 1,61 (0,90-2,88)

Infection à *Clostridium difficile*



Lien de causalité non démontré

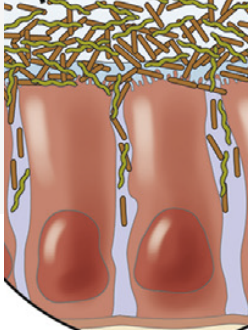
Etudes observationnelles uniquement

Biais, Facteurs confondants potentiels (comorbidités, traitements associés)

FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

[02-08-2012] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is informing the public that the use of stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs) may be associated with an increased risk of *Clostridium difficile*–associated diarrhea (CDAD). A diagnosis of CDAD should be considered for patients taking PPIs who develop diarrhea that does not improve.

Infection à *Salmonelle, Campylobacter*

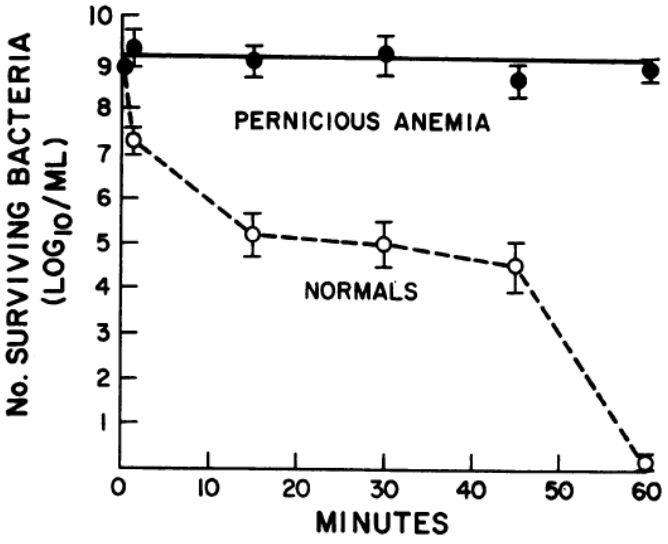


Mécanismes proposés :

pH < 4 : effet bactéricide
Salmonelle et Campylobacter : sensibles à l'acidité

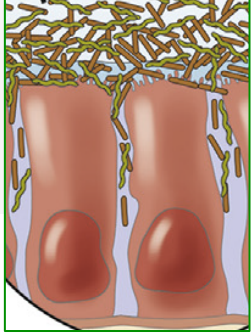
Risque d'infection à Salmonelle augmenté post gastrectomie

Survie intra gastrique bactéries chez 3 patients ayant maladie de Biermer et 3 patients "sains"



Gianella et al, Gut 1972

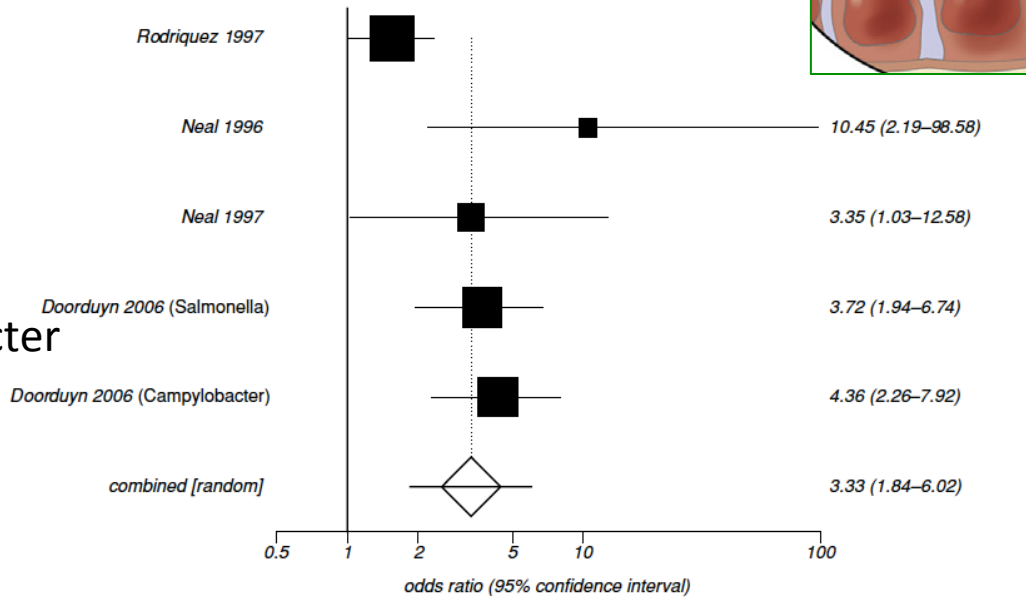
Infection à *Salmonelle, Campylobacter*



- Leonard et al, Am J Gastroenterol 2007

Méta-analyse
4 études, 10 430 patients
Risque infection à Salmonelle, Campylobacter associé à la prise d'IPP

OR = 3,33 (1,84-6,02)



- Bavishi et al, Aliment Pharmacol Ther 2011

Méta-analyse

Salmonelle : 2 études
RR = 4,2-8,3

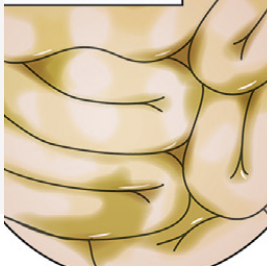
Campylobacter : 4 études
RR = 3,5-11,7

Résultats concordants plusieurs études

Risque relatif entre 2 et 6

Plausible sur le plan biologique

Infection du liquide d'ascite



Résultats contradictoires

- Xu et al, Genet Mol Res 2015

Méta-analyse 8204 patients
OR = 2,17 (1,46-3,23)

- Trikudanathan et al, Int J Clin Pract 2011

Méta-analyse 772 patients
OR = 2,77 (1,82-4,23)

- Deshpande et al, J Gastroenterol 2013

Méta-analyse 3815 patients
OR = 3,15 (2,09-4,74)

- Yu et al, Dig Liver Dis 2016

Méta-analyse 8145 patients
OR = 2,11 (1,46-3,06)

- Terg et al, J Hepatol 2015

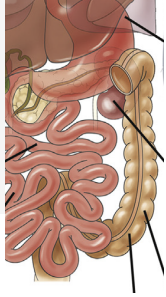
Etude multicentrique prospective
Patients hospitalisés pour décompensation cirrhose

Interrogés sur leur consommation d'IPP au cours des 3 derniers mois

Comparaison nombre d'ILA dans les 2 groupes

	IPP + N = 165	**IPP – N = 219**	**p**
ILA N = 95	44 (27%)	51 (31%)	ns

Cancer gastrique



- Tran-Duy et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2016

Méta analyse : 1 étude de cohorte, 3 études cas controles
OR = 1,43 (1,23-1,66)

Biais possibles, nombre limité d'études

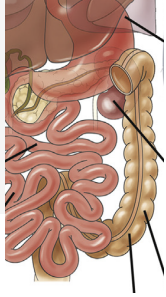
- Cheung et al, Gut 2018

Etude retrospective
63 397 patients ayant infection HP éradiqué
0,24% de cancer gastrique

IPP associés à augmentation risque HR = 2,44 (1,42-4,20)
Le risque de cancer gastrique augmente avec la dose et la durée du traitement

Utilisation au long cours IPP semble être associée au risque de cancer gastrique même après éradication d'HP

Cancer du colon



- Yang et al, Gastroenterology 2007

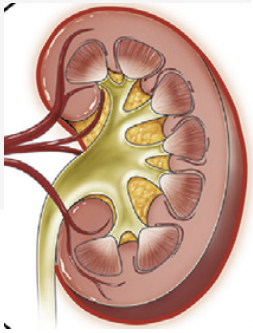
Etude cas controle
OR = 1,1 (0,7-1,9)

- Van Soest et al, Am J Gastroenterol 2008

Etude cas controle
OR = 0,85 (0,63-1,16)

Pas d'association IPP et cancer du colon

Atteinte rénale



Cas rapportés de néphrite interstitielle aigue et IRA sous IPP depuis 1992[1]

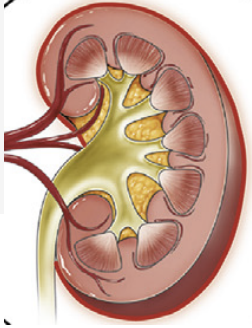
Mécanisme inconnu

Hypothèse :

Dépots de métabolites des IPP au niveau des tubules rénaux
→ réponse immunitaire → néphrite interstitielle aigue → néphrite interstitielle chronique → IRC [2]

[1] *Ruffenach et al, AM J Med 1992*
[2] *Xie et al, J Am Soc Nephrol 2016*

Atteinte rénale

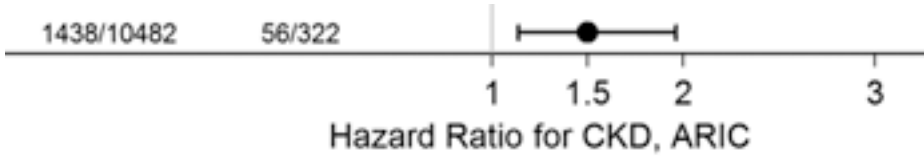


- *Lazarus et al, JAMA Intern Med 2016*

Cohorte 10 482 patients
DFG initial > 60mL/min

Risque plus important en cas de prise d'IPP double dose

HR = 1,50 (IC 1,14-1,96)

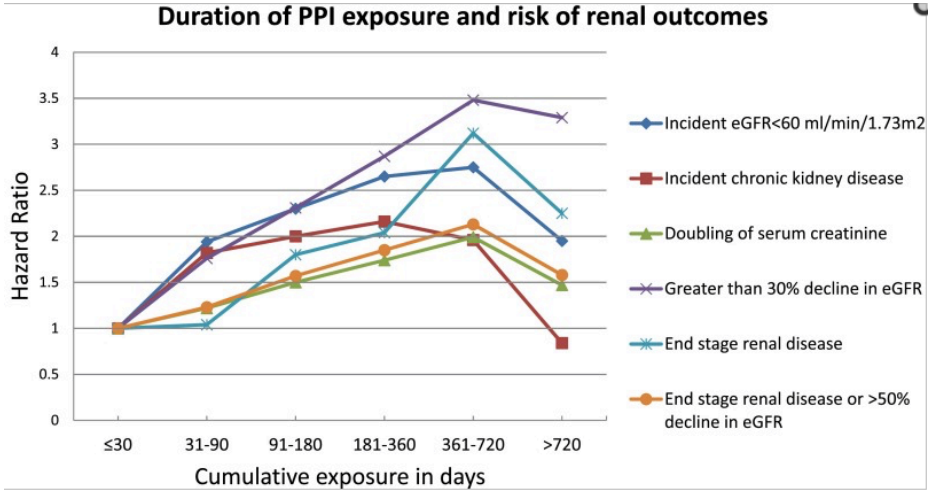


- *Xie et al, J Am Soc Nephrol 2016*

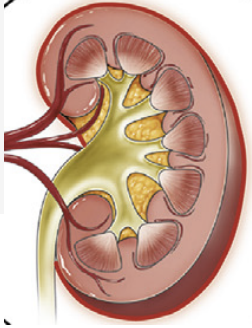
Cohorte 173 321 vétérans
DFG initial > 60mL/min
Suivi 5 ans

IPP associé à un surisque d'IRC

Gradiant durée de traitement par IPP et risque d'atteinte rénale décroissant au delà de 720 jours



Atteinte rénale

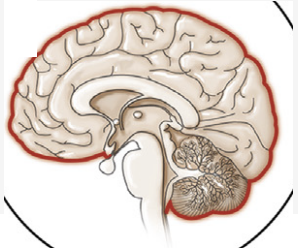


Etudes rétrospectives, pas d'étude randomisée

Niveau de preuve faible

Précaution chez sujets âgés avec des facteurs de risque de néphropathie : surveillance fonction rénale en cas de traitement au long cours

Démence



- Maladie d'Alzeihmer caractérisée par des agrégats de protéine β amyloide

Cellules de la microglie dégradent la proteine β amyloîde à l'aide de l'ATPase de type V

Chez la souris les IPP bloquent cette ATPase de type V → augmentation des isoformes de protéine β [1]

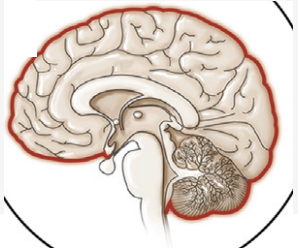
- Carence B12

Hypochlorydrie induite par IPP → mauvaise absorption Vitamine B12

Carence B12 associée au déclin cognitif [2]

[1] Badiola et al, Plos One 2013
[2] Lam et al, JAMA 2014

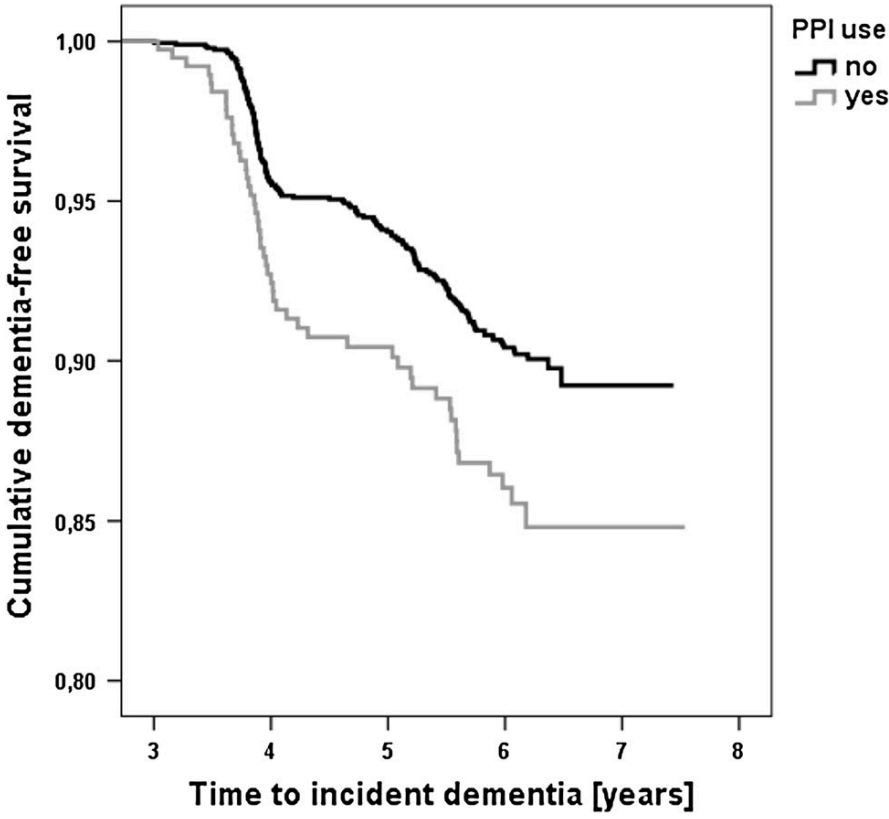
Démence



- Haenisch et al, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2015

Cohorte 3327 patients

IPP associés :
- démence HR 1,38 (1,04-1,83)
- maladie Alzeihmer 1,44 (1,01-2,06)



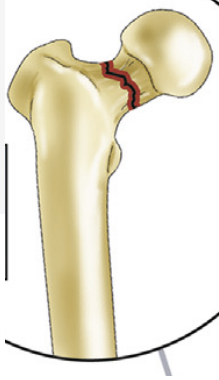
- Gomm et al, JAMA Neurol 2016

Cohorte 73 679 patients

IPP associés démence HR 1,44 (1,36-1,52)

Niveau de preuve faible

Fracture



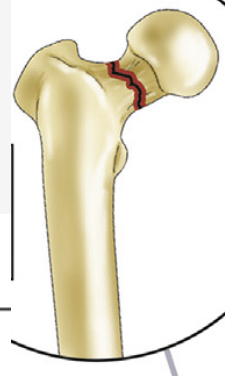
Mécanismes proposés :

Hypochlorydrie → malabsorption calcium et vitamine B12 → augmentation taux homocystéine → diminution de l'activité ostéoblastique [1]

Hypergastrinémie → hyperparathyroidie→ stimulation résorption osseuse [2]

[1]Recker et al, N Engl J Med 1985
[2]Sheraly et al, Curr Drug Deliv 2009

Fracture

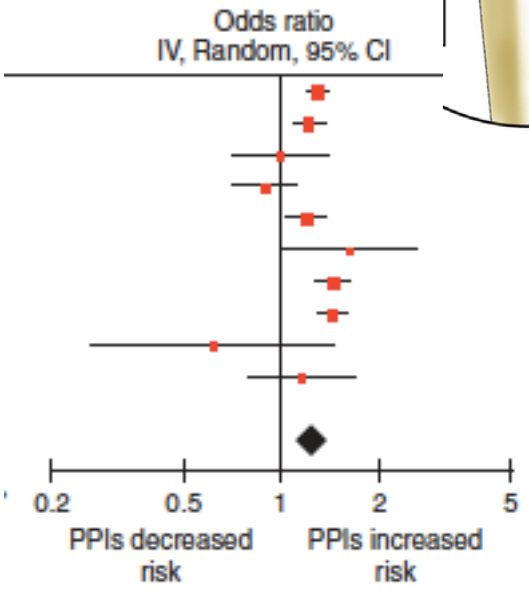


- Ngamruenphong et al, Am J Gastroenterol 2011

Méta analyse 223 210 patients

OR fracture de hanche = 1,25 (1,14-1,37)

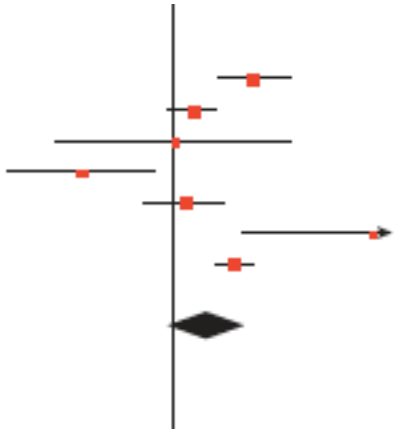
Pas d'effet significatif en cas d'utilisation chronique d'IPP
OR = 1,30 (0,98-1,70)



1.4 Risk of hip fracture in longer duration of PPI exposure

Corley *et al.* (2010)	18.0%	1.85 (1.41, 2.43)
de Vries *et al.* (2009)	19.9%	1.17 (0.98, 1.40)
Gray *et al.* (2010)	6.7%	1.01 (0.42, 2.43)
Kaye *et al.* (2008)	11.6%	0.50 (0.29, 0.87)
Pouwels *et al.* (2010)	17.3%	1.09 (0.81, 1.47)
Targownik *et al.* (2008)	5.6%	4.55 (1.68, 12.31)
Yang *et al.* (2006)	20.8%	1.59 (1.40, 1.81)
Total (95% CI)	100.0%	1.30 (0.98, 1.70)

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.09$; $\chi^2 = 33.62$, df = 6 ($P < 0.00001$); $I^2 = 82\%$
Test for overall effect: $Z = 1.85$ ($P = 0.06$)

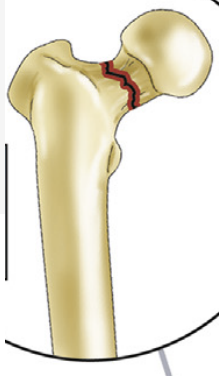


- Zhou et al, Osteoporos Int 2016

Méta analyse 244 109 fractures

RR 1,26 (1,16-1,36) fracture hanche, rachis et autres sites
En stratifiant sur durée d'exposition aux IPP, pas d'effet si traitement > 1 an

Fracture



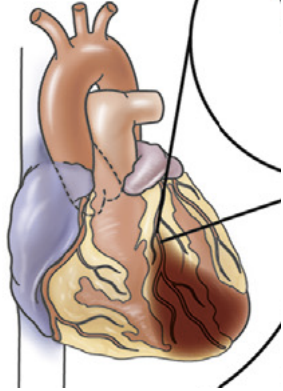
Niveau de preuve faible

Précaution chez les patients à haut risque fracturaire

Femmes ménopausées avec traitement au long cours augmentation des apports de calcium de préférence non influencés par acidité gastrique pour l'absorption [1]

[1] Food and Drug Administration 2010.

Infarctus du myocarde



- Métabolisme compétitif

IPP métabolisés par l'isoenzyme CYP2C19 du cytochrome p450

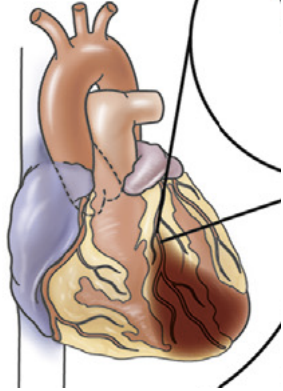
Clopidogrel activé par CYP2C19 en métabolite actif

- Blocage de NO synthase

IPP → augmentation ADMA (dimethylarginine) → diminution NO → baisse vasodilatation

Ghebremariam et al, Circulation 2013

Infarctus du myocarde



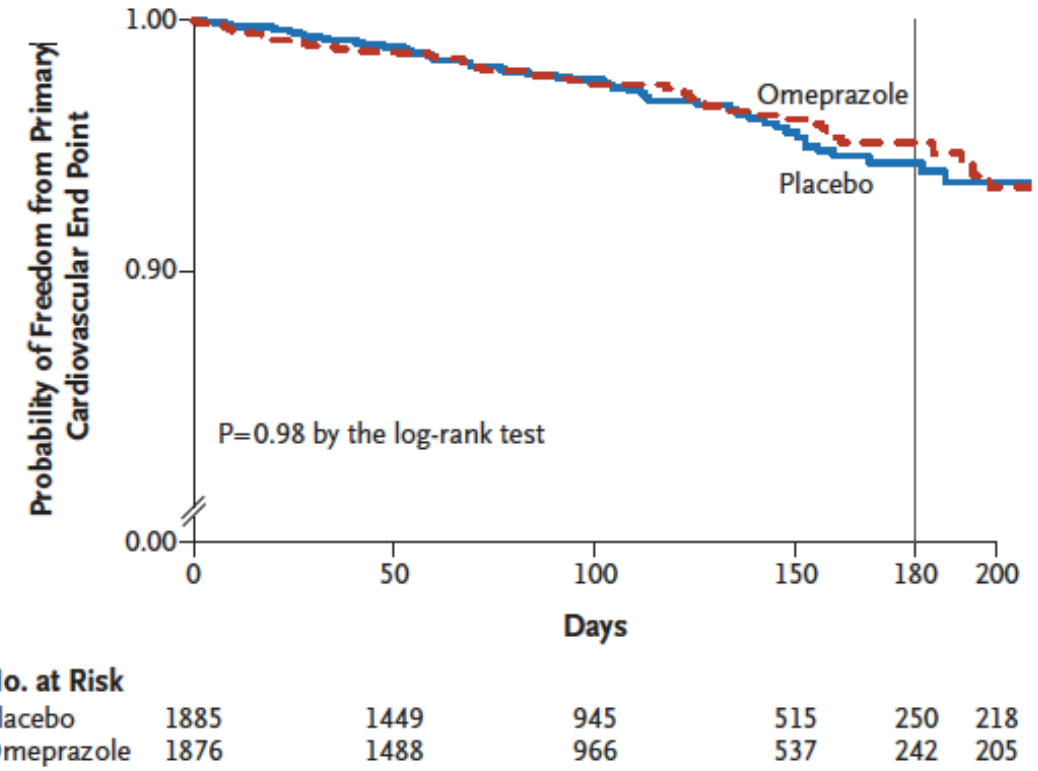
- Bhatt et al, New Engl Journal of Medicine 2010

Essai controlé randomisé

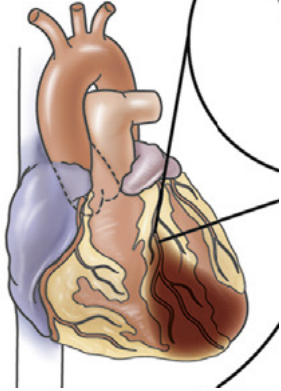
Patients avec indication à une Bi antiagrégation plaquettaire
(Aspirine + Plavix)
→ Omeprazole ou placebo

Evénements CV :
4,9% Omeprazole
5,7% Placebo

Réduction risque de saignement
dans le groupe Omepazole



Infarctus du myocarde



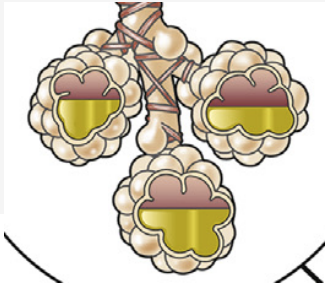
- Landi et al, Gastroenterology 2017

Etude de cohorte
> 5 millions de patients débutant traitement par IPP ou anti H2
Comparaison risques IDM

→ Pas de différence significative concernant le risque d'IDM

Aucune association dans les essais contrôlé randomisés

Pneumopathie



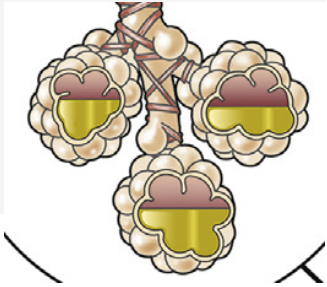
Plusieurs mécanismes proposés

Baisse acidité → altération flore intestinale → Micro inhalations

IPP retrouvés directement dans tractus respiratoire

Lambert et al, Plos One 2015

Pneumopathie



- Laheij et al JAMA 2004

Etude cohorte RR 1,89 (1,36-2,62)

- Sarkar et al, Ann Intern Med 2008

Étude cas controle, 80 066 cas : diagnostic de PAC

Global : pas d'association entre IPP et PAC : OR = 1,02 (0,97-1,08)

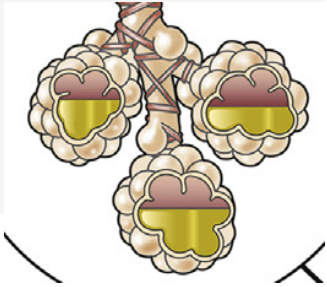
Traitement IPP
< 2 jours OR = 6,53 (3,95-10,80)
< 7 jours OR = 3,79 (2,66-5,42)
< 14 jours OR = 3,21 (2,64- 4,18)

- Scheiman et al, Heart 2011

Essai controle randomisé IPP versus Placebo prévention ulcère chez patients sous aspirine

Pneumopathie 0,9% sous IPP versus 1,9% sous placebo

Pneumopathie



Pas d'argument dans la littérature pour surisque de Pneumopathie en cas de traitement par IPP

Biais protopathique

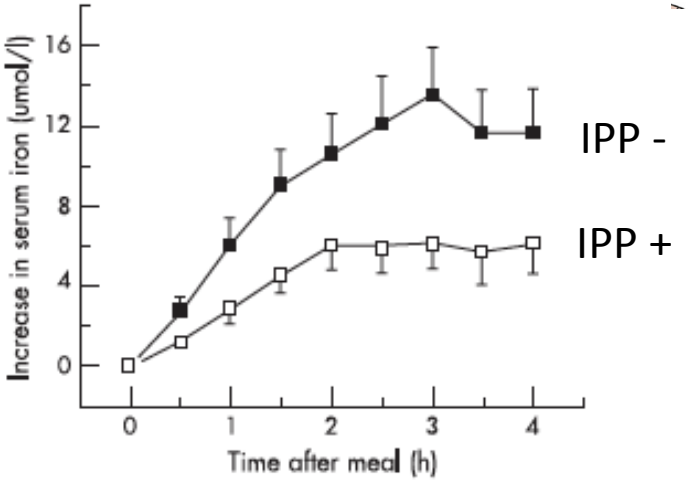
RGO surrogate marqueur ?

Carence en fer

- Hutchinson et al, Gut 2007

7 patients suivis pour hémochromatose traités par IPP
Etude du nombre de saignées nécessaires
Mesure absorption du fer après repas test

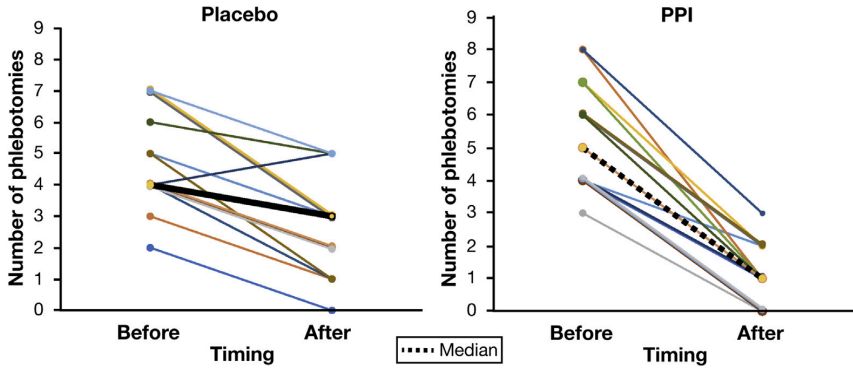
-> réduction besoin saignées
-> Diminution absorption fer non héminique



- Vanclooster et al, Gastroenterology 2017

Etude randomisée IPP versus Placebo
30 patients hémochromatose
Saignées lorsque ferritine > 100µg/L

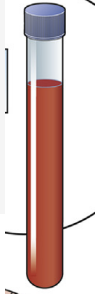
Reduction saignées dans le groupe IPP (p = 0,0052)



- Stewart et al, Aliment Pharm 1998 : Pas de diminution stocks de fer chez des patients sous IPP pour Sd Zollinger-Ellison

Résultats à confirmer.

Carence en magnesium



- Cheungpasitporn et al, Ren Fail 2015

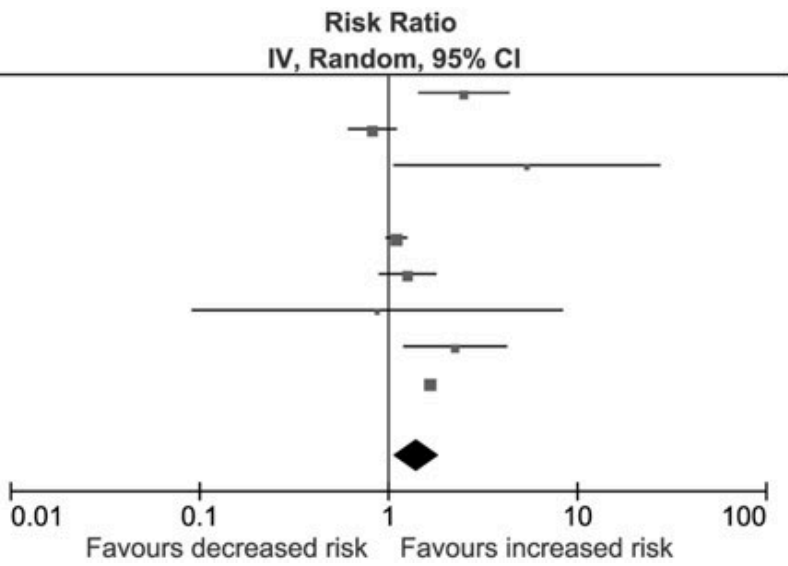
Meta analyse 109 798 patients

RR 1,43 (1,08-1,88)

Study or Subgroup	log[Risk Ratio]	SE	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Gau et al	0.916291	0.284387	11.4%	2.50 [1.43, 4.37]	2012
Koulouridis et al	-0.19845094	0.152718	17.1%	0.82 [0.61, 1.11]	2013
Kim et al	1.684545	0.830498	2.5%	5.39 [1.06, 27.45]	2013
Faulhaber et al	0	0		Not estimable	2013
Danziger et al	0.09531	0.067338	20.4%	1.10 [0.96, 1.26]	2013
Charabaty et al	0.231112	0.179674	15.9%	1.26 [0.89, 1.79]	2013
Gil et al	-0.13926	1.155053	1.4%	0.87 [0.09, 8.37]	2014
Smith et al	0.81093	0.323533	10.1%	2.25 [1.19, 4.24]	2014
Markovits et al	0.506818	0.035296	21.1%	1.66 [1.55, 1.78]	2014
Total (95% CI)			**100.0%**	**1.43 [1.08, 1.88]**	

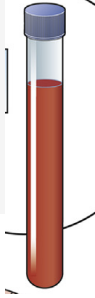
Heterogeneity: Tau² = 0.09; Chi² = 53.39, df = 7 (P < 0.00001); I² = 87%

Test for overall effect: Z = 2.53 (P = 0.01)



Effet secondaire possible. Pas de dosage de magnésémie recommandé en routine

Carence en vitamine B12



- den Elzen et al, Aliment Pharmacol Ther 2008

Étude cas-témoins
125 patients sous IPP > 3 ans
Dosages sériques B12
Comparaison avec 125 conjoints ne prenant pas d' IPP

Pas de différence significative taux B12 p = 0,73

- Lam et al, JAMA 2013

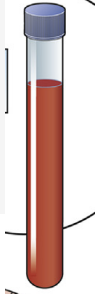
Étude cas témoins
25 956 cas carence B12

Prise IPP pendant > 2 ans associée à la carence B12
OR = 1,65 (1,58-1,73)

Effet dose

Niveau de preuve faible

Carence en calcium



- Serfaty Lacrosnieres et al, J Am Coll Nutr 1995

13 patients : groupe Omeprazole (n=8), groupe controle (n=5)
Mesure pH et absorption calcium, phosphore, magnesium et zinc après repas test

Pas de différence

- O' Conell et al, American Journal of Medicine 2005

Etude randomisée contrôlée en aveugle
Cross over après wash out de 3 semaines
Femmes > 65 ans, Omeprazole ou placebo
Ingestion de calcium marqué
Mesure des concentrations de calcium marqué

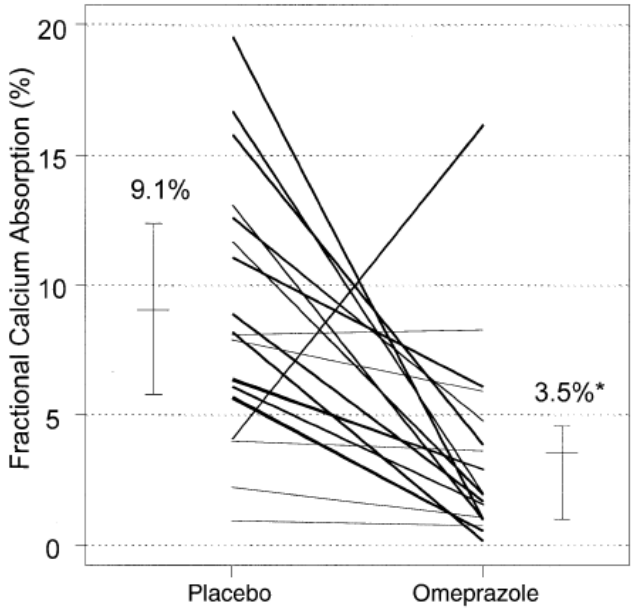


Figure 1 Fractional calcium absorption for each subject (N = 18) after 1 week of placebo and omeprazole 20 mg. The 25th to 75th percentile bars and means are depicted for each treatment period. *The difference between placebo and omeprazole was statistically significant, $P = 0.003$.

Niveau de preuve faible

CONCLUSION

- La plupart des études sont observationnelles
- faible association entre IPP et potentiels effets secondaires
- Facteurs confondants, comorbidités associées…
- Nécessité d'essais contrôlés randomisés
- Règles de bonne prescription :

  Indications validées

  Dose minimale efficace
- Ne pas avoir peur de prescrire IPP au long cours si besoin