

IPP

Effets secondaires au long cours

Docteur Olivier COATMEUR
Hôpital privé La Châtaigneraie

Introduction: IPP

- Commercialisation depuis 1989
- Une des classes thérapeutiques les plus prescrites
- Moyenne nationale: 22 cp /an et par habitant
 - >> *2^{ème} rang européen en consommation*
- Depuis 2008: plusieurs IPP en vente libre
 - >> *réduire les coûts publiques ... mais risques d'accroître les mésusages, les complications et les effets indésirables !*

RESPECT DU BON USAGE: premier temps de la prévention des effets secondaires

- 1^{er} prescripteurs: les médecins généralistes puis les gastro-entérologues et les rhumatologues
- Commission transparence HAS 2009: 60 % des prescriptions hors AMM
- Etudes observationnelles dans CHU et CHG:
 - * 30 à 60 % des patients sous IPP avec seulement 16 à 40 % de conformité avec AMM.
 - * dans 20 à 50 %: indication non connue !

INDICATIONS AMM

- Traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal
- Eradication de l'*Helicobacter pylori*
- Traitement du RGO et de l'oesophagite érosive
- Si prise Aspirine: prévention en cas ATCD d'hémorragie digestive ou de coprescription AINS
- Si prise AINS: prévention si âge > 65 ans ou si FDR
- Syndrome Zollinger-Ellison

HORS AMM Pertinentes

- Prévention ulcère de stress chez les sujets à risques : réanimation avec troubles de la coagulation/état choc/insuffisance rénale aigue...
- Prévention des lésions GD sous corticoïdes chez les sujets à risques (ATCD UGD/ sous anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire)
- Manifestations atypiques du RGO
- Effet anti-sécrétoire dans les grêles courts

Complications infectieuses

- Infections digestives:

Acidité gastrique: rôle important de barrière naturelle contre la colonisation bactérienne du tube digestif haut.

IPP: cause altération de la flore microbienne intestinale

pH <4 pendant 15 minutes: bactéricide pour la plupart des bactéries

IPP pris 3 mois: prolifération bactérienne 35 % des patients

Infections digestives

- Facteur de risque de colite à *Clostridium difficile*
JAMA 2005: base de données 3 millions patients:
>> *RR à 2,9*
- Augmentation risque d'infections à d'autres bactéries sensibles à l'acidité gastrique :
Salmonelle et Campylobacter
- Suppression acide: peut être à l'origine pullulation bactérienne dans estomac/ intestin grêle

Infections pulmonaires

Hypochlorhydrie induite par IPP: colonisation tractus gastro-intestinal par des agents pathogènes issus de la cavité oropharyngée

Infections:

- Translocation bactérienne par micro-aspiration du liquide gastrique enrichi en bactéries
- Effet direct des IPP sur leucocytes arbre respiratoire : altération de leur fonctionnalité

>> sur-risque pneumopathie communautaire ou nosocomiale (27 % méta-analyse 2011)

Infections chez cirrhotique

- IPP: favorisent colonisation bactérienne tube digestif et prédisposent pullulation microbienne et translocation bactérienne
 - >> *sur-risque infection spontanée du liquide d'ascite*
- Méta-analyse 772 patients cirrhotiques en 2011 (Int J Clin Pract): association significative entre ILA et IPP >> *OR 2,77*

COLITE MICROSCOPIQUE

- Colites collagènes et lymphocytaires:

Manifestation: diarrhée chronique

Lansoprazole surtout ++

Quelques cas avec Oméprazole et Esoméprazole

Amélioration rapide à l'arrêt et guérison !

RISQUE OSSEUX

- IPP et fractures osseuses: sur-risque réel mais modeste dans les populations avec FDR d'ostéoporose

>> *Suppression acide* : pourrait réduire absorption du calcium en empêchant l'ionisation du calcium à partir des sels insolubles ingérés

Prescription IPP validée surtout: femme âgée de plus 65 ans, ostéoporose connue, ATCD personnel de fracture, ATCD familial ostéoporose

MALABSORPTION et COMPLICATIONS METABOLIQUES

- **Vitamine B12** : carence par non dissociation de la B12 avec ses protéines porteuses du fait hypochlorhydrie
 - >> *Carence associée durée IPP et posologie/ infection à Hp/ gastrite atrophique*
- **Magnésium** : altération absorption intestinale active et non fuite urinaire
 - >> *Contrôle Mg⁺: sujets + 65 ans et sous traitement par digoxine et diurétiques*

MALABSORPTION et COMPLICATIONS METABOLIQUES

- FER:

Acidité gastrique : réduction fer ferrique en fer ferreux >> soluble et absorbable

Rôle hypochlorhydrie et d'une malabsorption : résultats controversés

>> conséquences chez les sujets potentiellement carencés ou ayant des apports alimentaires en fer bas ?

Aucune recommandation : niveau preuve très faible

COMPLICATIONS RENALES

- **Néphrite interstitielle aiguë**: complication rare
 - * Surtout: sujets âgés - polymédication - comorbidités
 - * Signes: asthénie, fièvre, nausées.
 - Leucocyturie 3/4 - Protéinurie 1/3 – Hématurie 20 %
 - Pronostic: bon à l'arrêt IPP pour plus 90 % patients.
- **Insuffisance rénale chronique**: sur-risque évoqué par certains auteurs

Suivi de 2 cohortes malades après 5 ans: anti H2 et IPP

Diminution filtration glomérulaire 30 % : OR 1,29

Progression vers IRC terminale : OR 1,36

COMPLICATIONS NEOPLASIQUES

- Cancer gastrique :

Risque relatif adénocarcinome augmenté en cas de ttt par IPP au long cours et infection à Hp.

>> accélération gastrite chronique vers atrophie du corps gastrique condition favorisant survenue du cancer

Eradiquer Hp chez tout patient nécessitant IPP au long cours +++

COMPLICATIONS NEOPLASIQUES

- Tumeur neuro-endocrine :

Hypochlorhydrie > hypergastrinémie > effet trophique sur les cellules ECL avec hyperplasie isolée chez 30 % patients (favorisée aussi par Hp)

Malgré une augmentation de l'incidence des tumeurs carcinoïdes gastriques, il n'a jamais été mis en évidence de lien avec les IPP

Augmentation chromogranine A sous IPP (< 3 N)

COMPLICATIONS NEOPLASIQUES

- Cancer colique:

Gastrine: rôle trophique démontré in vitro sur les cellules épithéliales coliques chez la souris et chez l'homme

Aucune association entre traitement par IPP et cancer colique

Démence et troubles neuro-psychiatriques

- Démence:

2 études rétrospectives allemandes... augmentation du risque 38 et 44 %

!!! Biais: groupe sous IPP : taux plus élevé de comorbidités/dépression/AVC et polymédication

- **Encéphalopathie hépatique:** modification du microbiote >> production dérivés ammoniaqués... translocation bactérienne... accumulation intra-cérébrale de métabolites toxiques des IPP

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

IPP: modification absorption de certains médicaments par hausse du pH ou affectation de leur métabolisme par les cytochromes qui les métabolisent (P450).

Diminution absorption:

Itraconazole - Midazolam - Atazanavir

Diminution concentrations plasmatiques: Thyroxine - Clopidogrel - Mycophénolate

Augmentation concentrations plasmatiques:

Phénytoïne - Diazepam - MTX - Citalopram

CONCLUSION

Malgré la longue liste d'effets indésirables potentiels, la qualité des preuves apportées dans la littérature demeure faible.

Le bénéfice-risque de tout traitement par IPP doit être considéré à l'introduction et évalué régulièrement.

Lorsque l'IPP est indiqué et correctement prescrit, le bénéfice du traitement est de loin supérieur aux risques potentiels.

CONCLUSION

A l'inverse, il est important de souligner le peu d'études ayant évalué l'importance des taux de non prescription des IPP en cas d'indications reconnues.

MESSAGE: respect du bon usage : premier temps de la prévention des effets secondaires.