

The Medical Letter®

On Drugs and Therapeutics

Edition Française

Vol. 39 N° 19 (ML USA N° 1527)

8 septembre 2017

Egalement dans ce numéro :

Sarilumab pour traiter la polyarthrite rhumatoïde	p. 145
Effets cardiovasculaires de quelques médicaments antidiabétiques	p. 148

Sécurité de l'utilisation des IPP sur le long terme

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), qui sont utilisés pour le traitement de la maladie de reflux gastro-œsophagien (MRCO) et la prévention des effets indésirables sur le tractus gastro-intestinal supérieur des AINS et de l'aspirine, sont une des classes de médicaments les plus fréquemment prescrits aux Etats-Unis. Tous les IPP ont une efficacité similaire et sont généralement bien tolérés,^{1,2} mais leur utilisation à long terme a été associée à plusieurs problèmes de sécurité.^{3,4} Des recommandations au sujet de ces problèmes ont été récemment publiées.^{5,6}

FRACTURES – La notice d'utilisation de tous les IPP comprend un avertissement relatif au risque augmenté de fractures lors d'une utilisation à long terme.⁷

Mécanisme – La diminution de l'acidité gastrique pourrait interférer avec l'absorption du calcium.

Essais cliniques – Une méta-analyse de 18 études impliquant un total de 244 109 cas de fractures a montré que l'utilisation des IPP était associée à une augmentation légère du risque de fractures de la hanche (RR: 1,26), vertébrales (RR: 1,58) et tous sites confondus (RR: 1,33). Le risque fracturaire était similaire à court terme (<1 an) et lors d'une utilisation plus longue.⁸ Une étude de cohorte prospective ayant suivi 9 423 patients pendant 10 ans a montré, après contrôle pour des facteurs de risque multiples, que l'utilisation des IPP était associée à un intervalle plus court avant une première fracture non traumatique (HR: 1,75).⁹ Cependant, une étude de cohorte prospective incluant 79 899 femmes ménopausées de l'étude NHS (*Nurse's Health Study*), après ajustement pour les variables confondantes, n'a pas montré d'association significative entre l'utilisation des IPP et le risque de fractures.¹⁰ Aucune association entre l'utilisation des IPP et l'ostéoporose n'a été démontrée.

HYPOMAGNÉSÉMIE ET ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT – Une hypomagnésémie s'est rarement produite lors de l'utilisation prolongée d'un IPP et était généralement accompagnée d'une hypokaliémie et d'une hypocalcémie.¹¹ Un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes (TdP) associés à une hypomagnésémie sévère induite par un IPP ont été rapportés.¹²⁻¹⁴ Des TdP ont aussi été rapportées chez des patients prenant un IPP concomitamment avec des médicaments prolongeant directement l'intervalle QT.^{15,16}

Mécanisme – Le mécanisme exact par lequel les IPP induisent une hypomagnésémie n'est pas connu, mais ils pourraient interférer avec l'absorption du magnésium.¹⁷

Essais cliniques – Une méta-analyse de 9 études observationnelles portant sur un total de 109 798 patients a montré que ceux qui recevaient un IPP avaient un risque augmenté (RR: 1,43) de développer une hypomagnésémie en comparaison de ceux qui n'en prenaient pas.¹⁸

MALADIE RÉNALE – L'utilisation des IPP a été associée rarement à une néphrite interstitielle aiguë et à sa progression ultérieure vers une maladie rénale chronique (MRC).¹⁹ Des études observationnelles récentes ont rapporté un risque augmenté de MRC sans atteinte rénale chez les utilisateurs d'IPP à long terme.

Mécanisme – Le mécanisme par lequel les IPP pourraient induire une maladie rénale chronique n'est pas connu.

Essais cliniques – Une étude de cohorte prospective portant sur 10 482 patients avec un taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) ≥ 60 ml/min/1,73m², suivis pendant environ 14 ans, a montré que le risque de MRC était plus élevé (HR: 1,45) chez ceux qui recevaient un IPP en comparaison de ceux qui n'en prenaient pas.²⁰ Une analyse rétrospective portant sur 114 833 nouveaux utilisateurs d'IPP et d'antagonistes des récepteurs H2 a montré que les patients recevant un IPP avaient plus de chances de présenter un doublement du taux de créatinine sérique, une diminution de $\geq 30\%$ du TFGe, une maladie rénale terminale et une atteinte rénale aiguë que ceux qui prenaient un antagoniste des récepteurs H2.²¹ Une autre étude rétrospective sur 144 032 utilisateurs d'IPP et d'antagonistes des récepteurs H2 a rapporté des résultats similaires, mais elle a aussi montré que <50% des cas de MRC étaient précédés d'une atteinte rénale aiguë.²²

CARENCE EN VITAMINE B12 – Une diminution de l'absorption et une carence secondaire en vitamine B12 peuvent survenir lors de l'utilisation chronique des IPP et/ou des antagonistes des récepteurs H2, en particulier avec des doses élevées et chez les patients âgés.²³

Mécanisme – La séparation de la vitamine B12 des protéines alimentaires dépend de l'acidité gastrique.

Essais cliniques – Une étude cas-contrôles a comparé l'utilisation d'un IPP ou d'un antagoniste des récepteurs H2 à l'absence de traitement chez 25 956 patients présentant une carence en vitamine B12 et 184 199 contrôles. Les patients qui avaient reçu un IPP ou un antagoniste des récepteurs H2 pendant ≥ 2 ans présentaient un risque augmenté de carence en vitamine B12. Le risque semblait plus élevé chez les femmes et les patients jeunes.²⁴

CARENCE EN FER – L'utilisation des IPP peut inhiber l'absorption du fer, mais la signification clinique de cet effet n'est pas connue.

Essais cliniques – Une récente étude cas-contrôles portant sur 77 046 patients chez qui une carence en fer avait été diagnostiquée

EDITOR IN CHIEF: Mark Abramowicz, M.D. **EXECUTIVE EDITOR:** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School. **EDITOR:** Jean-Marie Pfleiderer, Pharm.D. **ASSISTANT EDITORS, DRUG INFORMATION:** Susan M. Daron, Pharm.D., Corinne E. Zanone, Pharm.D. **CONSULTING EDITORS:** Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D. **CONTRIBUTING EDITORS:** Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jules Hirsch, M.D., Rockefeller University; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Hans Meinertz, M.D., University Hospital Copenhagen; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; F. Estelle R. Simons, M.D., University of Manitoba; Jordan W. Smoller, M.D., Sc.D., Harvard Medical School; Neal H. Steinberg, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M.F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weill Medical College of Cornell University. **SENIOR ASSOCIATE EDITORS:** Donna Goodstein, Amy Faucard. **ASSOCIATE EDITOR:** Cynthia Macapagal Covey. **EDITORIAL FELLOW:** Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School. **MANAGING EDITOR:** Susie Wong. **ASSISTANT MANAGING EDITOR:** Liz Donohue. **PRODUCTION COORDINATOR:** Cheryl Brown. **EXECUTIVE DIRECTOR OF SALES:** Gene Carbona. **FULFILLMENT & SYSTEMS MANAGER:** Cristine Romatowski. **DIRECTOR OF MARKETING COMMUNICATIONS:** Joanne F. Valentino. **VICE PRESIDENT AND PUBLISHER:** Yosef Wissner-Levy. Founded 1959 by Arthur Kallet and Harold Aaron, M.D. Copyright® 2017, The Medical Letter, Inc. (ISSN 0025 – 732X). **TRADUCTION ET ADAPTATION DE L'ÉDITION FRANÇAISE:** Dr Pierre-Alain Plan, Grandson.

Inhibiteurs de la pompe à protons par voie orale

Médicaments	Dosage et forme galéniques	Posologie adulte habituelle ^{1,2}	Coût ³		
			France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
Dexlasoprazole Dexilant – USA; non commercialisé – F, CH, B	Gélules retards à 30 et 60 mg	30 à 40 mg 1x/jour	–	–	–
Esoméprazole Inexium et autres – F; Nexium Mups et autres – CH; Nexiam et autres – B	Comprimés pelliculés gastrorésistants à 20 et 40 mg Granulés gastrorésistants à 10 mg pour suspension buvable	20 à 40 mg 1x/jour	8.61	49.45 (44.96)	12.06
Nexium 24HR (OTC) – USA; non commercialisé – F, CH, B	Gélules gastrorésistantes à 20 mg		–	–	–
Lansoprazole Lanzor et autre – F; Agopton et autres – CH; Dakar et autres – B	Gélules gastrorésistantes à 15 et 30 mg	15-30 mg 1x/jour	8.22	29.50 (26.82)	10.37
Ogastoro – F; non commercialisé – B, CH	Comprimés orodispersibles à 15 et 30 mg		8.61	–	–
Oméprazole Mopral et autres – F; Antramups et autres – CH; Losec et autres – B	F: gélules gastrorésistantes à 10, 20 et 40 mg contenant des granulés gastrorésistants CH, B: comprimés gastrorésistants (Mups) à 10, 20 et 40 mg, comprimés à libération prolongée à 20 mg	20 à 40 mg 1x/jour	9.71	50.90 (46.27)	28.80
Prilosec OTC – USA; non commercialisé – F, CH, B			–	–	–
Oméprazole/bicarbonate de sodium⁴ Zegerid – USA; non commercialisé – F, CH, B	Gélules à 20 mg/1,1g et 40 mg/1,1g	20 à 40 mg 1x/jour	–	–	–
Zegerid OTC – USA; non commercialisé – F, CH, B	Gélules à 20 mg/1,1g		–	–	–
Pantoprazole Eupantol et autre – F; Pantozol et autres – CH, B	F, CH, B: comprimés enrobés gastrorésistants à 20 et 40 mg CH: granulés gastrorésistants à 10, 20 et 40 mg	40 mg 1x/jour	8.57	56.60 (51.46)	34.66
Rabéprazole Pariet et autres – F; Pariet et autre – CH; Pariet – B	Comprimés enrobés gastrorésistants à: F, CH: 10 et 20 mg B: 10 mg	20 mg 1x/jour	ND	67.70 (61.55)	15.79
Aciphex Sprinkle – USA; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH, B	Gélules Sprinkle à libération prolongée à 5 et 10 mg		–	–	–

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

ND: Non disponible. Le prix n'est pas fixe du fait d'accords spécifiques entre les partenaires.

1. Les dosages les plus faibles sont généralement utilisés pour commencer le traitement de la maladie de reflux gastro-œsophagien (MRGO). Des dosages plus élevés ou des prises plus fréquentes peuvent être nécessaires chez des patients présentant une œsophagite érosive, des ulcères de gastroduodénaux, une hypersécrétion acide comme en cas de syndrome de Zollinger-Ellison, ou pour le traitement des infections à *Helicobacter pylori*.
2. Les IPP sont généralement pris 30-60 minutes avant le premier repas de la journée. La prise avant le repas du soir ou deux fois par jour peut être plus efficace pour contrôler l'acidité nocturne. Les IPP doivent généralement être avalés sans être écrasés ni mâchés. L'association oméprazole/bicarbonate de sodium (Zegerid – USA; non commercialisé – F, CH, B) doit être prise à jeun au moins 1 heure avant un repas. Le dexlansoprazole (Dexilant- USA; non commercialisé – F, CH, B) peut être pris avec ou sans nourriture.
3. Prix pour un traitement de 28 jours à la posologie la plus faible. Taux de change: 1 € = 1.10 CHF.
4. Forme à libération immédiate contenant du bicarbonate de sodium comme tampon; elle doit être utilisée avec prudence chez les patients sous régime hyposodé.

récemment et 383 314 contrôles a montré que ceux qui recevaient un IPP ou un antagoniste des récepteurs H2 pendant ≥ 2 ans avaient un risque augmenté de carence en fer; ce risque était plus élevé chez ceux qui avaient pris $> 1,5$ unité de dosage d'IPP par jour pendant au moins 10 ans.²⁵

PNEUMONIES EXTRA-HOSPITALIÈRES – L'utilisation des IPP a été associée à une légère augmentation du risque de pneumonies extrahospitalières, mais les résultats des études sont conflictuels.

Mécanisme – Le mécanisme exact par lequel les IPP pourraient augmenter le risque de pneumonies extrahospitalières n'est pas connu. La réduction de l'acidité gastrique pourrait favoriser la colonisation bactérienne du tractus digestif supérieur.

Essais cliniques – Une méta-analyse de 9 études impliquant un total de 120 863 cas de pneumonies a montré que l'utilisation à court terme des IPP (<30 jours) ou de hautes doses d'IPP était associée à un risque augmenté de pneumonie extrahospitalière.²⁶

Cependant, après ajustement pour les facteurs confondants, une revue portant sur 80 066 patients et 79 881 contrôles n'a pas montré d'association significative entre l'utilisation des IPP et le risque de pneumonie extrahospitalière.²⁷ Une étude de cohorte rétrospective a comparé l'incidence des hospitalisations en raison d'une pneumonie extrahospitalière parmi les nouveaux utilisateurs d'AINS qui avaient aussi commencé à prendre un IPP et ceux qui ne recevaient pas d'IPP; après ajustement pour les variables susceptibles de brouiller les résultats, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour l'incidence des pneumonies extrahospitalières à 6 mois.²⁸

INFECTIONS À CLOSTRIDIUM DIFFICILE – Les résultats des études récentes concernant une possible relation entre l'utilisation des IPP et un risque augmenté d'infection à *Clostridium difficile* (ICD) ont produit des résultats conflictuels.

Mécanisme – On ne sait pas très bien si la suppression de la sécrétion acide augmente le risque de gastroentérite bactérienne et d'ICD.

La réduction de l'acidité gastrique pourrait favoriser la colonisation bactérienne et augmenter la capacité de passage des spores de *C. difficile* vers leur forme végétative et par conséquent leur survie dans la lumière du tube digestif.

Essais cliniques – Dans une étude de population portant sur 385 patients, l'utilisation des IPP et des antagonistes des récepteurs H2 semblait associée à un risque augmenté d'ICD, mais après ajustement pour l'âge et les comorbidités, il n'y avait pas d'association avec une incidence augmentée ou une récidive de l'infection.²⁹ Dans une étude cas-contrôles portant sur 137 patients hospitalisés, la durée ou la dose d'IPP n'a pas augmenté le risque d'ICD.³⁰ En revanche, une analyse groupée d'études observationnelles a montré que l'utilisation des IPP augmentait de 75% le risque de développer une ICD; le risque de récidive de l'infection était quant à lui augmenté de 2,5 fois.³¹

DÉMENCE – L'utilisation des IPP a été associée à un déclin cognitif, mais une relation de cause à effet n'est pas été établie et les preuves actuellement disponibles sont faibles.

Mécanisme – Les IPP peuvent abaisser les taux de vitamine B12, ce qui a été associé à un déclin cognitif.³² Les études animales ont montré que l'utilisation des IPP pouvait augmenter la production de bêta-amyloïde dans le cerveau.³³

Essais cliniques – Une étude de cohorte prospective incluant 73 679 patients âgés de ≥ 75 ans sans démence, avec un suivi de 7 ans, a montré que ceux qui prenaient régulièrement un IPP étaient plus enclins à développer une démence que ceux qui n'en recevaient pas (HR : 1,44).³⁴

Après contrôle pour l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs H2, une analyse récemment publiée de données prospectives issues de l'étude NHS II (*Nurses' Health Study II*) n'a pas montré d'association entre l'utilisation d'un IPP et le déclin cognitif.³⁵

MORTALITÉ TOUTES CAUSES CONFONDUES – Une étude observationnelle chez des vétérans américains suivis pendant > 5 ans a montré que, comparée à l'utilisation des antagonistes des récepteurs H2, celle des IPP était associée à un risque augmenté de décès (HR : 1,25). La durée de l'utilisation des IPP et l'utilisation chez des patients sans indications à un IPP étaient aussi associées à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues.³⁶

CONCLUSION – L'utilisation à long terme des IPP a été associée à un nombre croissant de problèmes de sécurité. Seuls quelques-uns sont étayés par une relation causale démontrée ou des données cohérentes. Pour les patients présentant une indication claire à un traitement d'IPP à long terme, le bénéfice est probablement supérieur aux risques.

Références

1. Quel IPP? Med Lett Drugs Ther, édition française 2015;37:105.
2. Drugs for peptic ulcer disease and GERD. Treat Guidel Med Lett 2014;12:25.
3. Eusebi LH, et al. Proton pump inhibitors: risks of long-term use. J Gastroenterol Hepatol 2017;32:1295.
4. Vaezi MF, et al. Complications of proton pump inhibitor therapy. Gastroenterology 2017;153:35.
5. Farrell B, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: evidence-based clinical practice guideline. Can Fam Physician 2017;63:354.
6. Freedberg DE, et al. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. Gastroenterology 2017;152:706.
7. IPP et risque de fracture. Med Lett Drugs Ther, édition française 2013;35:24.
8. Zhou B, et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. Osteoporos Int 2016;27:339.
9. Fraser LA, et al. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. Osteoporos Int 2012 Aug 12 (epub).
10. Khalili H, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. BMJ 2012;344:e372.
11. En bref – IPP et hypomagnésémie. Med Lett Drugs Ther, édition française 2011;33:33.
12. Hoorn EJ, et al. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. Am J Kidney Dis 2010;56:112.
13. Hansen BA, Bruserud Ø. Hypomagnesemia as a potentially life-threatening adverse effect of omeprazole. Oxf Med Case Reports 2016;2016:147.
14. En bref – IPP et torsades de pointes. Med Lett Drugs Ther, édition française 2017;39:5.
15. Asajima H, et al. Lansoprazole precipitated QT prolongation and torsade de pointes associated with disopyramide. Eur J Clin Pharmacol 2012;68:331.
16. Bibawy JN, et al. Pantoprazole (proton pump inhibitor) contributing to torsades de pointes storm. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013;6:e17.
17. William JH, Danziger J. Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia: current research and proposed mechanisms. World J Nephrol 2016;5:152.
18. Cheungpasitporn W, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Ren Fail 2015;37:1237.
19. Antoniou T, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. CMAJ Open 2015;3:e166.
20. Lazarus B, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. JAMA Intern Med 2016;176:238.
21. Klatte DCF, et al. Association between proton pump inhibitor use and risk of progression of chronic kidney disease. Gastroenterology 2017 June 2 (epub).
22. Xie Y, et al. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. Kidney Int 2017;91:1482.
23. Linder L, et al. Drug-induced vitamin B12 deficiency: a focus on proton pump inhibitors and histamine-2 antagonists. J Pharm Pract 2016 Aug 12 (epub).
24. Lam JR, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA 2013; 310:2435.
25. Lam JR, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and iron deficiency. Gastroenterology 2017;152:821.
26. Giuliano C, et al. Are proton pump inhibitors associated with the development of community acquired pneumonia? A meta-analysis. Expert Rev Clin Pharmacol 2012;5:337.
27. Sarkar M, et al. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. Ann Intern Med 2008;149:391.
28. Filion KB, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. Gut 2014;63:552.
29. Khanna S, et al. Gastric acid suppression and outcomes in *Clostridium difficile* infection: a population-based study. Mayo Clin Proc 2012;87:636.
30. Leonard AD, et al. Proton pump inhibitors and diarrhoea related to *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients: a case-controlled study. Intern Med J 2012;42:591.
31. Kwok CS, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012;107:1011.
32. Vogiatzoglou A, et al. Cognitive function in an elderly population: interaction between vitamin B12 status, depression, and apolipoprotein E 4: the Hordaland Homocysteine Study. Psychosom Med 2013;75:20.
33. Badiola N, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. PLoS One 2013;8:e58837.
34. Gomm W, et al. Association of proton pump inhibitors with the risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. JAMA Neurol 2016;73:410.
35. Lochhead P, et al. Association between proton pump inhibitor use and cognitive function in women. Gastroenterology 2017 July 18 (epub).
36. Xie Y, et al. Risk of death among users of proton pump inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. BMJ Open 2017;7:e015735.

Sarilumab pour traiter la polyarthrite rhumatoïde

La FDA des Etats-Unis a approuvé le sarilumab (Kevzara – USA; non commercialisé – F, CH, B), un inhibiteur de l'interleukine (IL)-6 pour le traitement en deuxième intention des adultes atteints d'une polyarthrite rhumatoïde (PR) évolutive modérée à sévère. C'est le deuxième inhibiteur de l'IL-6 approuvé dans cette indication; le tocilizumab (RoActemra – F, B; Actemra – CH) a été homologué antérieurement.¹

TRAITEMENT STANDARD – Pour le traitement initial de la PR, la plupart des cliniciens experts prescrivent un médicament modificateur de la maladie (DMARD : *disease-modifying antirheumatic drug*)

et y ajoutent un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou un corticostéroïde pour contrôler les symptômes. Le méthotrexate (Métoject et autres – F, CH, B) est généralement le DMARD de choix; l'hydroxychloroquine (Plaquinil – F, B; Plaquinil et autre – CH) et la sulfasalazine (Salazopyrine – F, B; Salazopyrin – CH) sont des autres possibilités de traitement plus sûres pouvant être appropriées pour les cas légers. Les directives recommandent généralement une monothérapie comme traitement initial de la PR, même chez les patients avec une maladie modérée à sévère. Cependant, certains cliniciens combinent le méthotrexate avec un ou deux autres DMARD, un médicament biologique ou le tofacitinib (Xeljanz – F, CH; non commercialisé – B) pour débouter le traitement des patients présentant une forme sévère de la maladie. Les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF) ou les biologiques non inhibiteurs du TNF, souvent en combinaison avec le méthotrexate, sont généralement utilisés après une réponse insuffisante à un traitement de DMARD.^{2,3}