

Y a-t-il une augmentation du risque de fractures associée à l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons?

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments largement utilisés étant donné leur efficacité pour supprimer l'acidité gastrique et leur profil d'innocuité avantageux^(1,2). Ils sont indiqués, entre autre, dans le traitement de l'ulcère duodénal et les durées de traitements sont en général de 8 semaines maximum. Cependant, ils sont aussi utilisés à long terme dans certaines indications dont le traitement du reflux gastro-intestinal compliqué ou comme protection gastrique lors de la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens⁽³⁻⁵⁾.

Dans les dernières années, plusieurs publications font mention d'une association possible entre les IPP et une augmentation du risque de fracture de la hanche. Quelques études ont fait ressortir qu'il se produirait une diminution de l'absorption du calcium lors de l'utilisation à court terme d'agent supprimant la sécrétion d'acidité⁽⁶⁻⁸⁾. Par ailleurs, une diminution de l'absorption du calcium est associée à une augmentation du risque de fractures, particulièrement chez les femmes âgées ayant de faibles apports en calcium^(9,10). Ainsi, la prise d'IPP pourrait théoriquement augmenter le risque d'ostéoporose. Cependant, il a également été avancé qu'en inhibant la pompe $H^+K^+ATPase$ au niveau des ostéoclastes, les IPP pourraient diminuer la résorption osseuse⁽¹¹⁾. Il est donc pertinent de se demander quelle est la conséquence clinique de ces deux effets opposés des IPP et d'analyser la littérature qui traite de leur impact potentiel sur le risque de fractures.

Plusieurs études cas-témoin ont évalué l'augmentation du risque de fractures lors de la prise d'IPP. Une première étude menée au Danemark (n=124 655) a mis en évidence une augmentation du risque de fractures de toutes sortes lors de l'utilisation d'un IPP dans l'année précédant la fracture (RC ajusté 1,18; IC à 95% entre 1,12 et 1,43)⁽¹²⁾. Une seconde étude cas-témoin a été menée au Royaume-Uni. L'étude incluait des patients de plus de 50 ans ayant un premier diagnostic de fracture de la hanche (n=13 556). L'incidence de fracture de la hanche a été estimée à 4,0/1000 personnes-années chez les utilisateurs d'IPP depuis plus d'un an et de 1,8/1000 personnes-années chez les non-utilisateurs d'IPP. Le risque de fractures de la hanche avec la prise d'IPP était également augmenté chez les patients recevant une dose élevée⁽¹³⁾. Récemment, une autre étude cas-témoin (n=15 792) a évalué le risque de fractures ostéoporotiques de la hanche, du poignet et des vertèbres chez des patients de plus de 50 ans prenant des IPP. Les résultats n'indiquent aucune association significative entre l'utilisation des IPP et le risque de fractures ostéoporotiques chez les patients ayant reçu un IPP de manière continue durant 1 à 6 ans. Cependant, l'utilisation continue d'un IPP pendant plus de 7 ans était associée à un risque augmenté de fractures ostéoporotiques (RC ajusté 1,92; IC à 95% entre 1,16 et 3,18). De plus, une augmentation du risque de fractures de la hanche a été observé lors d'une utilisation continue supérieure à 5 ans (RC ajusté 1,62; IC à 95% entre 1,02 et 2,58)⁽¹⁴⁾. Finalement, dans une dernière étude cas témoin, la prise d'IPP n'a pas été associée à une augmentation d'ostéoporose de la hanche (n=2193, RC 0,84; IC à 95% entre 0,55 et 1,34) ou

d'ostéoporose de la colonne lombaire (n=3956, RC 0,79; IC à 95% entre 0,59 et 1,06) lors de la prise de plus de 1500 doses d'un IPP dans les 5 années précédentes. L'ostéoporose était définie comme un score T \leq -2,5⁽¹⁵⁾.

À ce jour, il n'y a qu'une seule étude prospective ayant évalué la relation entre la prise d'IPP et le risque de fractures. Cette étude incluait 1211 patientes post-ménopausées. À l'entrée dans l'étude, 5% d'entre elles prenaient un IPP. Après un suivi de 6 ans, le taux de fractures vertébrales ajusté selon l'âge, était de 1,89/100 personnes-année chez les utilisatrices d'IPP et de 0,60/100 personnes-année chez les non-utilisatrices (p=0,009)⁽¹⁶⁾.

En somme, plusieurs études indiquent une faible augmentation du risque de fractures reliée à la prise d'IPP. Cette augmentation du risque de fracture semble être en relation avec la durée d'exposition à ces molécules. Par ailleurs, il est important de noter que certaines études n'ont observé aucune augmentation du risque de fracture avec la prise d'IPP. De plus, dans d'autres études, la densité minérale osseuse (DMO) n'a pas été affectée par ces médicaments.

En ce moment, aucune recommandation officielle n'est faite quant à la prescription d'IPP chez les patients à risque d'ostéoporose. Cependant, il est judicieux de limiter l'utilisation de ces médicaments à la plus faible dose et à la durée de traitement la plus courte possible. D'autres données seront nécessaires afin de définir précisément les IPP comme facteur de risque d'ostéoporose et/ou de savoir si l'utilisation à long terme de ces molécules nécessite une protection ostéoporotique.

Préparé par : Elisabeth Labrecque, résidente en pharmacie à L'Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

Révisé par : Simon Tremblay, pharmacien au CHUL (CHUQ)

Publié le 28 mai 2010

Références

1. Fournier MR, Targownik LE et Leslie WD. Proton pump inhibitors osteoporosis and osteoporosis-related fractures. *Maturitas* 2009; 64: 9-13.
2. Kahrilas PJ, Shaheen NJ et Vaezi MF. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1392-413.
3. Talley NJ, Silverstein MD, Agreus L et coll. Evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 114: 582-95.
4. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2037-46.
5. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory medications. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-99.
6. Graziani G, Badalamenti S, Como G et coll. Calcium and phosphate plasma levels in dialysis patients after dietary Ca-P overload. Role of gastric acid secretion. *Nephron* 2002; 91: 474-9.

7. Graziani G, Como G, Badalamenti S et coll. Effect of gastric acid secretion on intestinal phosphate and calcium absorption in normal subjects. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1376–80.
8. O'Connell MB, Madden DM et coll. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005; 118: 778–81.
9. Ensrud KE, Duong T, Cauley JA et coll. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 2000; 132: 345–53.
10. Nordin BE. Calcium and osteoporosis. *Nutrition* 1997; 13: 664–86.
11. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K et coll. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺, K⁺-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int.* 1993; 53: 21-5.
12. Vestergaard P, Rejnmark L et Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine h₂ receptor antagonists and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 76–83.
13. Yang YX, Lewis JD, Epstein S et coll. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *Jama* 2006; 296: 2947–53.
14. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ et coll. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008; 179: 319–26.
15. Targownik LE, Lix LM, Leung S et coll. Proton Pump Inhibitor Use Is Not Associated With Osteoporosis or Accelerated Bone Mineral Density Loss. *Gastroenterology* 2010;138: 896-904.
16. Roux C, Briot K, Gossec L et coll. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int* 2009; 84: 13–9.