

Un inhibiteur de la pompe à protons pour tous?

Nicolas Morin, Martin Parent, Vicky Gélinas, Guillaume Gauvin, Isabelle Couture

Résumé

Objectifs : Revoir la littérature scientifique concernant les interactions potentielles entre les inhibiteurs de la pompe à protons et le clopidogrel, le fer, la vitamine B12 et le calcium ainsi que la relation entre cette classe de médicaments et le risque de développer de l'anémie, de l'ostéoporose et une infection.

Source des données et sélection des études : Une revue de la littérature médicale a été effectuée sur PubMed (1995-2010). Les données présentées proviennent d'études cliniques, des revues de la littérature et des lignes directrices les plus récentes et pertinentes.

Analyse des données : Même si l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons ne présente aucun danger et est largement répandue, plusieurs études récentes laissent entendre que cette classe de médicaments joue un rôle dans la baisse de l'efficacité de certains médicaments, qui serait causée par une interaction, et dans la survenue d'événements majeurs entraînant de lourdes comorbidités. Les interactions et les événements rapportés proviennent, pour la majorité, d'études à répartition non aléatoire, observationnelles et rétrospectives. De plus, la plupart des résultats de ces études sont contradictoires, et les populations étudiées très différentes les unes des autres.

Conclusion : Malgré toutes ces données, nous ne pouvons pas affirmer avec certitude que les inhibiteurs de la pompe à protons soient responsables de ces interactions et de la survenue de ces événements, étant donné la faible qualité des études actuellement disponibles. D'autres études prospectives, mécanistiques et, si possible, à répartition aléatoire et à double insu sont nécessaires à l'établissement de ces liens de causalité.

Mots-clés : inhibiteur de la pompe à protons, interaction, clopidogrel, fer, vitamine B12, calcium, infection

Introduction

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont largement utilisés et représentent des ventes mondiales de 26,5 milliards de dollars en 2008¹. À la suite de leur im-

plantation, les IPP ont rapidement pris une part importante du marché pharmaceutique étant donné leur degré d'efficacité élevé, leur facilité d'administration et l'étendue de leur index thérapeutique. À première vue inoffensive, cette classe de médicaments a récemment fait les manchettes quant à son interaction possible avec plusieurs médicaments. Ainsi, une revue de la littérature scientifique portant sur les interactions potentielles entre les IPP et le clopidogrel, le fer, la vitamine B12 et le calcium a été entreprise. La relation de causalité entre cette classe de médicaments et le risque de développer de l'anémie, de l'ostéoporose, une infection à *Clostridium difficile*, une pneumonie et le risque de chute sera également prise en compte. De plus, les particularités pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des IPP seront abordées. Cette révision critique de la littérature a pour objectif de renseigner les professionnels de la santé sur les études les plus récentes et la conduite à adopter en l'absence de recommandations claires.

Rappel des propriétés pharmacologiques et des indications des IPP

Les IPP sont des promédicaments transformés en leur forme active dans l'environnement acide de l'estomac, qui réduisent l'acidité gastrique en inhibant de façon irréversible et par liaison covalente l'enzyme H⁺/K⁺-ATPase^{2,3}. Cette enzyme, présente à la surface des cellules pariétales de l'estomac, est responsable des échanges entre les ions d'hydrogène et de potassium³. Les IPP diminuent la production d'acide chlorhydrique et augmentent la durée pendant laquelle le pH est supérieur à trois⁴. L'inhibition des pompes à protons peut durer jusqu'à 36 heures malgré la courte demi-vie plasmatique des

Nicolas Morin, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (CHA), Québec

Martin Parent, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (CHA), Québec

Vicky Gélinas, B.Pharm., M.Sc., est pharmacienne au Centre de santé et de services sociaux de l'Énergie, Hôpital du Centre de la Mauricie, Shawinigan, Québec

Guillaume Gauvin, B.Pharm., M.Sc., est pharmacien à l'Hôpital de l'Enfant-Jésus, Centre hospitalier affilié universitaire de Québec (CHA), Québec

Isabelle Couture, B.Pharm., M.Sc. est pharmacienne au Centre Universitaire de Santé McGill (Hôpital Général de Montréal), Montréal

agents (~ 0,5-2 heures). Cette classe est composée de cinq molécules, soit l'esoméprazole (Nexium^{MD}), le lansoprazole (Prevacid^{MD}), l'oméprazole (Losec^{MD}), le pantoprazole (Pantoloc^{MD}) et le rabéprazole (Pariet^{MD})⁵⁻¹¹. Quand ils sont administrés par voie orale, ils sont indiqués pour traiter l'ulcère gastrique, l'ulcère duodénal, l'ulcère gastrique ou duodénal secondaire à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, le reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique, l'œsophagite secondaire au RGO, la dyspepsie, la dyspepsie fonctionnelle, le syndrome de Zollinger-Ellison et l'éradication de la bactérie *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*)⁵⁻⁹. Quand il est administré par voie intraveineuse aux patients hospitalisés ne pouvant pas prendre de médicament par voie orale, le pantoprazole est indiqué pour le traitement des conditions nécessitant une baisse rapide du pH gastrique, telles l'œsophagite par RGO et l'hypersécrétion pathologique associée au syndrome Zollinger-Ellison⁹.

L'incidence des effets indésirables en présence de ces agents est plutôt faible, mais certains patients peuvent présenter des douleurs abdominales, des diarrhées ou une éruption cutanée⁵⁻⁹. Tel que l'illustre le tableau I, la biodisponibilité des agents varie de 30 % à 91 %¹². Ils sont absorbés assez rapidement et sont en grande partie liés aux protéines. Les IPP sont éliminés en une heure environ, mais leur efficacité persiste pendant une grande partie de la journée, compte tenu de leur liaison irréversible

à l'enzyme H⁺-K⁺-ATPase^{4,12}. La cinétique des IPP est complexe, et on observe souvent des pics tardifs. Ils sont en grande partie métabolisés par les enzymes du foie, principalement le CYP450 2C19 et, dans une moindre mesure, les cytochromes 3A4, 2D6 et 2C9⁵⁻¹². Les métabolites sont inactifs et éliminés en grande majorité par voie rénale (sauf pour le lansoprazole). Puisqu'ils sont métabolisés par voie hépatique, une insuffisance hépatique prolonge la durée de demi-vie d'élimination. Cependant, aucun ajustement n'est proposé en cas d'insuffisance hépatique ni dans les cas d'insuffisance rénale.

En ce qui concerne le pantoprazole administré par voie intraveineuse, il mène à une guérison complète des ulcères duodénaux ou du reflux gastro-œsophagien chez 7,3 % des patients et à une amélioration notable chez 70,2 % des patients¹³. En prophylaxie des saignements gastro-intestinaux récurrents, on remarque une réduction significative du taux de récurrence des saignements à 72 heures¹⁴. Cet agent inhibe l'acidité gastrique respectivement de 37 % et de 98 % après un et sept jours de traitement⁹. Le pantoprazole intraveineux est équivalent en puissance au pantoprazole administré par voie orale, puisque le pH gastrique moyen à 24 heures est comparable (respectivement 3,1 pour la forme orale et 3,3 pour la forme intraveineuse)⁹. Pour sa part, le pantoprazole administré par voie orale, à raison de 20, 40 et 80 mg, favorise la guérison de l'ulcère duodénal avec un taux de

Tableau I : Comparaison des données pharmacocinétiques des agents⁵⁻¹²

	Esoméprazole (Nexium^{MD})	Lansoprazole (Prevacid^{MD})	Oméprazole (Losec^{MD})	Pantoprazole (Pantoloc^{MD})	Rabéprazole (Pariet^{MD})
Biodisponibilité	89 à 90 % (↓ AUC de 33 à 53 % avec aliments)	81 à 91 % (↓ AUC de 50 % avec aliments)	30 à 40 % (↓ AUC de 24 % avec aliments)	77 % (pas affecté par nourriture)	52 % (peu affecté par nourriture)
Tmax	1 à 1,6 h	1,5 à 3 h	0,5 à 3,5 h Liaison : 95-96 %	2 à 2,5 h PO / 15 min IV	2 à 5 h
Distribution	Liaison : 97 % Vd : 16 L	Liaison : 97 % Vd : 0,39 L/kg	Vd : 0,34-0,37 L/kg	Liaison : 98 % Vd : 11 à 23,6 L	Liaison : 95 à 98 %
T 1/2	1,2 à 1,5 h	0,9 à 1,5 h (ad 7 h en IH)	0,5 à 1 h (ad 3 h en IH)	1 h (7 à 9 h en IH)	1 à 2 h
Métabolisme	CYP 450 2C19 et 3A4	CYP 450 2C19 par oxydation et 3A4	CYP 450 2C19	CYP 450 2C19, 3A4, 2D6 et 2C9	CYP 450 3A et 2C19
Élimination des métabolites	80 % urine et fèces 20 %	1/3 urine et 2/3 fèces	75-78 % urine et 18-19 % fèces	71 % reins et 18 % fèces	90 % reins et 10 % fèces
Dose adulte usuelle	20 à 40 mg	15 à 60 mg	10 à 40 mg	20 à 80 mg	10 à 40 mg
Dose maximale	240 mg	180 mg	360 mg	240 mg	120 mg
Dose pédiatrique	1 à 11 ans ou < 20 kg : 10 mg ≥ 20 kg : 10 à 20 mg ≥ 20 kg : 20 à 40 mg	1-11 ans : ≤ 30 kg : 15 mg > 30 kg : 30 mg 12-17 ans : dose adulte	1 an et ≥ 5 à < 10 kg : 5 mg ≥ 10 à < 20 kg : 10 mg ≥ 20 kg : 20 mg ou : 0,5 à 0,7 mg/kg à doubler au besoin	Non établie pour les enfants	Non établie au-dessous de 12 ans

AUC : aire sous la courbe; h : heure; IH : insuffisance hépatique; Liaison : liaison aux protéines; T½ : temps de demi-vie; Tmax : temps pour atteindre la concentration maximale; Vd : volume de distribution

succès respectivement de 58, 89 et 90 % après deux semaines de traitement¹⁵. Une diminution de 85 % de la sécrétion d'acide gastrique est observée après sept jours de traitement, à raison de 40 mg une fois par jour⁹. Le rabéprazole possède également un effet inhibiteur puissant sur les pompes à protons. En effet, 24 heures après la première dose, on remarque que 88 % des pompes à protons sont inhibées⁶. Le rabéprazole 20 mg administré quotidiennement procure un pH gastrique supérieur à 3 pendant au moins 65 % du temps sur une période de 24 heures⁶.

Interactions entre les IPP et le clopidogrel

Le clopidogrel est un agent antiplaquettaire largement utilisé en combinaison avec l'aspirine pour réduire le risque cardiovasculaire et demeure le deuxième médicament le plus prescrit dans le monde, avec des ventes mondiales de 8,6 milliards de dollars en 2008¹⁶. Les IPP sont recommandés par consensus pour la réduction du risque de saignements gastro-intestinaux chez les patients traités à long terme avec la combinaison clopidogrel et aspirine¹⁷. Les études récentes portant sur l'augmentation du risque cardiovasculaire, tel que la thrombose de tuteur de l'artère coronaire ou l'infarctus du myocarde, causé par l'interaction possible entre les IPP et le clopidogrel ont suscité beaucoup de réactions chez les professionnels de la santé et ont été largement abordées dans les médias. Cette section, consacrée à une mise à jour de l'article de pharmacothérapie paru dans le *Pharmactuel* de novembre-décembre 2009, aborde les données probantes récentes¹⁸.

Le clopidogrel est approuvé au Canada et aux États-Unis pour réduire les événements athérotrombotiques chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, un syndrome coronarien aigu ou encore chez ceux souffrant de maladie artérielle périphérique^{19,20}. Même si les recommandations mentionnent l'utilisation du clopidogrel pour remplacer l'aspirine dans les cas d'angine instable ou d'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST chez les patients intolérants à l'aspirine, le clopidogrel est utilisé en premier lieu en combinaison avec une faible dose d'aspirine²¹. Plusieurs études à répartition aléatoire portant sur des patients présentant un syndrome coronarien aigu ou encore de la fibrillation auriculaire ont montré que la combinaison du clopidogrel avec l'aspirine diminuait de 10 à 20 % le risque relatif d'événement cardiovasculaire lorsqu'on la comparait à l'aspirine seule^{22,23}. Selon les recommandations actuelles, la durée de traitement avec la combinaison aspirine et clopidogrel peut varier d'un mois à plus d'un an selon l'indication de la présence ou non d'un tuteur et la nature du tuteur utilisé^{21,24,25}.

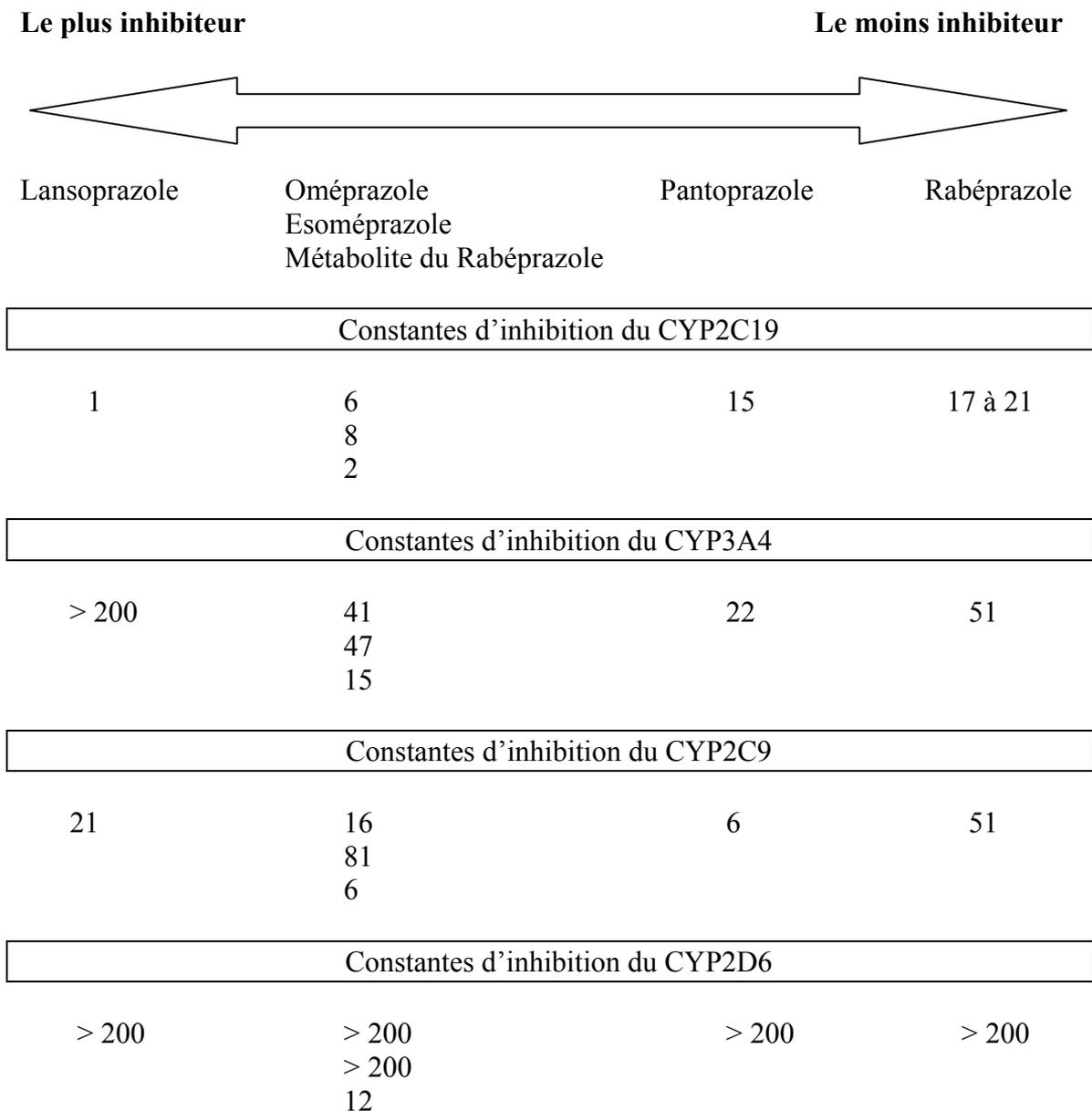
Les saignements gastro-intestinaux associés au clopidogrel semblent être liés à l'activité antiplaquettaire du médicament, qui pourrait théoriquement activer des lé-

sions gastro-intestinales silencieuses, comme un ulcère à *H. Pylori*. La production d'une lésion de la muqueuse de la paroi gastro-intestinale haute n'a pas été constatée dans une étude endoscopique à double insu de huit jours²⁶. Cependant, en se basant sur les modèles expérimentaux, quelques auteurs ont laissé entendre que l'effet antiangiogénique du clopidogrel pouvait amplifier et accélérer le processus de formation d'un ulcère et d'érosion déjà présent¹⁷. L'ampleur du risque de saignements gastro-intestinaux sous l'effet du clopidogrel est inconnu, car il n'existe aucune étude à répartition aléatoire et à double insu mesurant ce risque. Une étude cas-contrôle a montré une association statistiquement significative entre le risque de saignement gastro-intestinal haut et la prise de clopidogrel (risque relatif (RR) = 2,8 %; intervalle de confiance 95 % (IC 95 %) = 1,9-4,2)²⁷. Le risque relatif que couraient les patients prenant une dose d'aspirine \leq 300 mg par jour dans l'étude était de 3,7 (3,0-4,5)²⁷. Dans une étude à répartition aléatoire, on a observé une tendance à la diminution du risque de saignements gastro-intestinaux sous l'effet du clopidogrel comparativement à une faible dose d'aspirine (RR = 0,69 ; IC 95 % = 0,48-1,00)²⁸. À l'inverse, dans deux autres études à répartition aléatoire, la combinaison de clopidogrel avec l'aspirine a augmenté le risque relatif de saignements gastro-intestinaux majeurs de 80 à 95 % comparativement à l'aspirine seule^{22,29}. Ainsi, selon ces données, l'utilisation d'un IPP semble appropriée pour prévenir le risque de saignements gastro-intestinaux.

Les IPP se sont montrés efficaces pour réduire le risque de saignements gastro-intestinaux associés au clopidogrel. En effet, une étude de cas-contrôle a montré que les patients traités avec un IPP étaient moins exposés au risque de développer un ulcère que le groupe témoin traité avec le clopidogrel seul (RR = 0,19; 0,07-0,49)³⁰. Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu, les données préliminaires ont montré que l'utilisation de l'oméprazole avec une combinaison d'aspirine et de clopidogrel diminuait significativement le risque d'événements gastro-intestinaux, tels que les saignements gastro-intestinaux, les ulcères duodénaux ou les érosions, par rapport au groupe témoin (risque relatif = 0,55, 0,36-0,15)³¹. Dans des études à répartition aléatoire, l'utilisation des IPP a diminué la récurrence des ulcères chez les patients présentant des saignements lorsqu'ils étaient traités avec une faible dose d'aspirine^{32,33}. Les recommandations actuelles reposant sur un consensus préconisent l'utilisation d'un IPP en prévention de saignements gastro-intestinaux lorsque le clopidogrel est utilisé en concomitance avec l'aspirine, sans toutefois émettre de prise de position dans les cas où le clopidogrel est utilisé en monothérapie¹⁷.

Le clopidogrel est un promédicament qui est converti et activé par le cytochrome P450, menant à l'inhibition de l'agrégation plaquettaire médiée par l'ADP par le blo-

Figure 1 : Représentation simplifiée du potentiel inhibiteur du CYP2C19 des IPP et constantes d'inhibition (k_i ; μM) spécifique à quelques CYP450³⁷



cage irréversible du récepteur P2Y₁₂²⁰. Malgré une courte demi-vie, l'action irréversible du métabolite actif du clopidogrel prolonge l'effet pharmacodynamique de cette molécule^{20,34}. Le CYP2C19 a un rôle important à jouer dans le métabolisme du clopidogrel, puisqu'il le transforme en son métabolite actif²⁰. Les cytochromes CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6 et CYP1A2 participent également, mais de façon moins importante, à la conversion du clopidogrel³⁵. Les patients présentant un polymorphisme génétique et une déficience dans l'activité du CYP2C19 sont donc moins exposés au métabolite du clopidogrel causant une réduction de l'activité antiplaquettaire³⁶. Les conséquences pharmacodynamiques et pharmacocinétiques du déficit métabolique ont été observées dans quelques études observationnelles. En ef-

fet, des études de cohortes ont montré que les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde, de syndrome coronarien aigu ou d'intervention coronarienne percutanée et présentant une déficience du CYP2C19 couraient davantage le risque de développer un événement cardiovasculaire lorsqu'ils étaient traités avec le clopidogrel que ceux ne présentant pas de déficience (RR augmentant de ~ 1,5 à 4)³⁶. De plus, le risque semble augmenté même chez les patients hétérozygotes du gène présentant l'allèle variant de la fonction réduite du CYP2C19, qui est présent chez 16 à 37 % des Caucasiens et 39 à 41 % des Afroaméricains³⁵. Le CYP2C19 est également le principal enzyme, avec le CYP3A4, contribuant au métabolisme des IPP¹². À l'inverse du clopidogrel, une fonction réduite du CYP2C19 résulte en une diminution

Tableau II : Tableau sommaire portant sur les études mesurant l'effet des IPP sur la pharmacodynamique et l'efficacité du clopidogrel*

Auteurs	Type d'étude	Population	Objectif primaire	N	Résultats	Étude en faveur de l'interaction IPP-clopidogrel
Gilard et coll. ⁹⁶	Cohorte	Risque élevé d'angioplastie corona-rienne	IAP	IPP : 24 Sans IPP : 81	IPP : 61,4 % Sans IPP : 49,5 % (P = 0,007)	Oui
Gilard et coll. ³⁸	Double-aveugle à répartition aléatoire avec groupe placebo	Implanta-tion élective de tuteur coronarien	IAP	Oméprazole : 64 Placebo : 60	Faible réponse index > 50 %) Oméprazole : 39 (61 %) Placebo : 16 (27 %) ¹² , (P < 0,0001)	Oui
Small et coll. ⁴⁰	Ouverte, à répartition aléatoire, croisement des groupes	Volontaires en santé	Inhibition de 5 et 20 µM ADP pour l'agrégation plaquettaire induite à 4,8, 12, 24 h	Clopidogrel : 24 Clopidogrel + Lansopra-zole : 24	Similaire pour le clopidogrel seul et avec le lansopra-zole, excepté avec 5M ADP 24 h : 49 % vs 39 % (P = 0,046)	Non
Siller-Matula et coll. ⁴¹	Cohorte	Soumis à une intervention corona-rienne percutanée	IAP, agrégation plaquettaire induite par l'ADP	Pantopra-zole : 152 Esomepra-zole : 74 Sans IPP : 74	IAP : Pantoprazole 50 %, Esoméprazole 54 %, sans IPP 49 % Aggrégation plaquettaire : Pantoprazole : 47U, Esomeprazole : 42U, sans IPP 41U	Non
Sibbing et coll. ⁴²	Cohorte	Remplace-ment de tuteur coronarien	Aggrégation plaquettaire induite par l'ADP	Pantopra-zole : 162 Oméprazole : 64 Esomepra-zole : 42 Sans IPP : 732	Pantoprazole : 226,0 AU*min Esomeprazole : 209,0 AU*min Oméprazole : 295,5 AU*min Sans IPP : 220,0 AU*min (P = 0,001 vs Oméprazole)	Oui, pour l'oméprazole
O'Donoghue et coll. ⁴³	Cohorte rétrospec-tive avec étude à répartition aléatoire	Intervention corona-rienne percutanée prévue	Inhibition de 20 µM ADP pour l'agrégation plaquettaire induite à 0,5, 2, 6, 24 h et 15 j; non réponse (< 20 % inhibition) à 6 h, 15 j)	IPP : 28 Sans IPP : 71	Plus faible inhibi-tion avec les IPP à 2, 6, 24 h; Non réponse (IPP vs sans IPP) : à 6 h 50 % vs 18 % (P = 0,009) et à 15 j : 50 % vs 8 % (P = 0,012)	Oui

AU*min : temps d'agrégation plaquettaire; ADP : adénosine diphosphate; H : heures; IAP : index d'activation plaquettaire; IPP : inhibiteur de la pompe à protons; J : jours; M : moles/L; N : nombre de sujets; U : indice d'agrégation plaquettaire médiée par l'ADP

*adapté de la référence 39; permission obtenue par Macmillan Publishers Ltd. [Am J Gastroenterol] [Laine L, Hennekens C. Proton Pump Inhibitor and Clopidogrel Interaction: Fact or Fiction? Am J Gastroenterol 2010; 105:34-41]³⁹

de l'inactivation des IPP, causant une augmentation de l'activité pharmacodynamique, une plus grande inhibition de la sécrétion d'acide. Les IPP sont également connus pour être des inhibiteurs compétitifs du CYP2C19⁵⁻⁹. Des expériences *in vivo* ont montré que le lansoprazole et l'oméprazole étaient les inhibiteurs les plus importants alors que le pantoprazole et le rabéprazole étaient des inhibiteurs moins importants, tel que le montre à la figure I³⁷.

Le métabolisme du clopidogrel et des IPP implique donc le CYP2C19, et une diminution de la conversion du clopidogrel en son métabolite actif est associée à de mauvais résultats cliniques. Des études pharmacodynamiques ont rapporté la diminution de l'efficacité du clopidogrel à la suite de la prise en concomitance d'un IPP. Après la publication de l'étude de Gilard et coll., examinée dans l'édition du *Pharmactuel* de novembre-décembre 2009, quelques études ont également rapporté des interactions alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans d'autres études^{18,38,39}. En effet, une étude croisée à répartition aléatoire a montré que les degrés d'agrégation plaquettaire induite par l'ADP n'étaient pas statistiquement différents entre le groupe lansoprazole combiné au clopidogrel et le groupe clopidogrel seul⁴⁰. Dans une cohorte de patients ayant reçu du clopidogrel pendant au moins trois mois, l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et l'index de réactivité plaquettaire ne différaient pas lorsqu'on comparait ces patients à ceux des groupes sans IPP, ni pantoprazole ni esoméprazole⁴¹. Cependant, dans une autre étude similaire, où les patients recevaient un traitement à long terme au clopidogrel, on a observé des différences significatives de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP en comparant les groupes témoins au groupe de patients prenant de l'oméprazole, alors qu'aucune différence n'a été observée par rapport à ceux prenant de l'esoméprazole et du pantoprazole⁴². Une autre étude d'analyse sans répartition aléatoire a également rapporté des résultats similaires⁴³. Ainsi, les résultats des études pharmacodynamiques sont partagés, et la méthodologie de ces dernières comporte des limites importantes.

Quant à l'efficacité clinique, des études récentes ont également montré la diminution du rendement du clopidogrel lorsqu'il est combiné avec un IPP, tel que le montre le tableau III. C'est en 2008, dans une lettre qu'on rapportait pour la première fois, que les patients traités en concomitance avec le clopidogrel et de hautes doses d'IPP couraient davantage le risque de développer un infarctus du myocarde par rapport aux patients ne prenant pas d'IPP⁴⁴. Cependant, les résultats pouvaient être expliqués en partie par les différences statistiquement significatives observées entre les groupes⁴⁴. Par la suite, trois grandes études observationnelles ont rapporté que les patients prenant du clopidogrel en concomitance avec un IPP présentaient une augmentation significative

du risque, sur le plan statistique, de développer un événement cardiovasculaire (rapport de cotes [RC] et risque relatif [RR] = 1,25-1,5)⁴⁵⁻⁴⁷. Cependant, ces résultats sont discutables étant donné la nature observationnelle de ces études. En effet, selon l'étude, il est possible que les IPP soient prescrits pour d'autres indications à une cohorte de patients plus malades. L'analyse d'un sous-groupe provenant d'une vaste étude à répartition aléatoire n'a pas mesuré de différences statistiquement significatives entre le groupe témoin et le groupe clopidogrel lors d'un traitement avec un IPP⁴⁸. L'effet de l'IPP sur la survenue d'événements cardiovasculaires a également été exploré dans deux études rétrospectives observationnelles^{46,49}. Aucune augmentation du risque d'événement cardiovasculaire n'a été observée si l'on comparait les patients traités avec un IPP et ne recevant pas de clopidogrel au groupe témoin^{46,49}. De plus, des sous-analyses *post hoc* d'une étude à répartition aléatoire et à double insu et des analyses multivariées de deux études de cohortes n'ont révélé aucune association entre le risque d'événement cardiovasculaire chez les patients prenant du clopidogrel avec une fonction de CYP2C9 diminuée et la prise d'un IPP⁴³.

Des études ont également évalué le potentiel d'interaction des différents IPP afin de les comparer entre eux. Ces études observationnelles se contredisent, et les conclusions diffèrent encore selon la population. Une première étude observationnelle a montré que le pantoprazole n'augmentait pas le risque de développer un événement cardiovasculaire chez les patients prenant du clopidogrel⁴⁷. Ensuite, deux autres études observationnelles portant sur des patients prenant du clopidogrel en concomitance avec du pantoprazole, du rabéprazole ou de l'esoméprazole ont montré que le risque de développer un événement cardiovasculaire était comparable aux groupes oméprazole ou lansoprazole^{46,49}. Au cours de l'année 2010, une étude prospective portant sur un petit nombre de patients et deux études rétrospectives de plus grande envergure ont été publiées⁵⁰⁻⁵². Ces études ont montré que les IPP pouvaient nuire à la conversion du clopidogrel et diminuer son efficacité. Cependant, les auteurs concluent que d'autres études à grande échelle et comptant un plus grand nombre de patients sont nécessaires⁵⁰⁻⁵². De plus, une méta-analyse, regroupant la plupart des études mentionnées précédemment et de nouvelles données tirées de résumés de présentation, a montré une augmentation du risque d'événement cardiovasculaire majeur (RR = 1,42; IC 95 % = 1,35-1,49) et de mortalité (RR = 1,20; IC 95 % = 1,09-1,32) à la suite de l'utilisation du clopidogrel en concomitance avec les IPP, dont le plus utilisé était l'oméprazole⁵³. Cependant, les auteurs concluent une fois de plus que d'autres études sont nécessaires pour clarifier le mécanisme de cette interaction.

Tableau III : Tableau sommaire portant sur les études mesurant l'effet des IPP sur l'efficacité clinique du clopidogrel*

Auteurs	Type d'étude	Population	Objectif primaire	N	Résultats	Étude en faveur de l'interaction IPP-clopidogrel
Bhatt et coll. ⁹⁷	Double-aveugle, à répartition aléatoire	SCA : pose de tuteur coronarien	IM, AVC, pontage coronarien, angioplastie, mort cardiovasculaire	IPP : 1801 Placebo : 1826	RaR = 1,02 (0,70-1,51)	Non
Pezalla et coll. ⁴⁴	Cohorte rétrospective	< 65 ans, observant au clopidogrel	IM (1 an)	Sans IPP : 4800 IPP faible : 712 IPP fort : donnée inconnue	Sans IPP : 1,38 %; IPP faible : 3,08 %; IPP fort : 5,03 % (influence des comorbidités, analyse de sous-groupes : sans IPP : 2,60 %, IPP faible : 10,0 %, IPP fort : 11,38 %) (P < 0,05 pour IPP fort vs sans IPP dans toutes les analyses)	Oui
Juurlink et coll. ⁴⁷	Cas-témoin emboîté	> 65 ans, avec congé de l'hôpital après l'infarctus.	Mort ou admission pour IM (90 jours) (ajusté pour l'âge, le sexe, les revenus, l'index de comorbidités, durée d'hospitalisation, 9 comorbidités, plusieurs médicaments)	Cas : 734 (IPP : 194) Témoins : 2057 (IPP : 424)	Similaire pour le RC = 1,27 (1,03-1,57) Pantoprazole : RC = 1,02 (0,70-1,47) Autres IPP : RC = 1,40 (1,10-1,70)	Oui
Ho et coll. ⁴⁶	Cohorte rétrospective	Lors du congé après l'hospitalisation pour IM ou angine instable	Mort ou réhospitalisation pour IM ou angine instable (ajusté pour 24 variables)	IPP : 5244 Sans IPP : 2961	RC = 1,25 (1,11-1,41) Oméprazole : RC = 1,24 (1,08-1,41) Rabéprazole : RC = 2,83 (1,96-4,09)	Oui
Stanek et coll. ⁴⁵	Cohorte rétrospective	Observant au clopidogrel après la pose d'un tuteur coronarien	IM, angine instable, AVC, ICT, revascularisation coronarienne, mort CV (1 an)(ajusté pour l'âge, le sexe et les comorbidités)	IPP : 6828 Sans IPP : 9862	RaR = 1,51 (1,39-1,64) Oméprazole RaR = 1,39 (1,22-1,57) Esomeprazole RaR = 1,57 (1,40-1,76) Pantoprazole RaR = 1,61 (1,41-1,88) Lansoprazole RaR = 1,39 (1,16-1,67)	Oui
Dunn et coll. ⁴⁸	Cohorte rétrospective avec étude à répartition aléatoire	Soumis à une angioplastie ou à un risque élevé de subir une angioplastie	Mort, IM, AVC (modules multivariés)	IPP : 366 Sans IPP : 1750	Clopidogrel + IPP vs clopidogrel RC = 1,63 (1,02-2,63) Placebo + IPP vs placebo RC = 1,55 (1,03-2,34)	Non
O'Donoghue et coll. ⁴³	Cohorte rétrospective avec étude à répartition aléatoire	SCA soumis à une angioplastie	IM, AVC, mort CV (ajusté pour 28 variables)	IPP : 2257 Sans IPP : 4538	RaR = 0,94 (0,80-1,11) Oméprazole (n = 1675) RaR = 0,91 (0,72-1,15) Lansoprazole (n = 441) RaR = 1,00 (0,63-1,59) Esomeprazole (n = 613) RaR = 1,07 (0,75-1,52) Pantoprazole (n = 1844) RaR = 0,97 (0,75-1,24) Patient métaboliseur lent CYP2C19 (n = 357) RaR = 0,76 (0,39-1,48) Patient métaboliseur normal (n = 1064) RaR = 0,90 (0,55-1,48)	Non

*adapté de la référence 39; permission obtenue par Macmillan Publishers Ltd. [Am J Gastroenterol] [Laine L, Hennekens C. Proton Pump Inhibitor and Clopidogrel Interaction: Fact or Fiction? Am J Gastroenterol 2010; 105:34-41]³⁹

Tableau III : Tableau sommaire portant sur les études mesurant l'effet des IPP sur l'efficacité clinique du clopidogrel (adapté de la référence 39; permission obtenue par Macmillan Publishers Ltd: (suite)

Auteurs	Type d'étude	Population	Objectif primaire	N	Résultats	Étude en faveur de l'interaction IPP-clopidogrel
Simon et coll. ⁹⁸	Cohorte	IM aigu	IM, mort (1 an); (1) ajusté pour environ 46 variables (y compris les IPP) (2) Analyses du génotype CYP 2C19, avec un module de multivariable et une cohorte appariée à 5 contrôles pour chaque patient avec 2 variantes d'allèles, sur la base d'une analyse de résultat de propension	IPP : 1606 (Omeprazole 1147) Sans IPP : 602	Analyse univariée (événements CV avec les IPP vs sans IPP) : IPP : RR 0,92 (0,73-1,16) Oméprazole : RR = 0,85 (0,69-1,05) Analyse multivariée : IPP n'ont pas d'effet significatif sur le rapport de risque pour les événements CV lorsque 2 allèles ont perdu leur fonction par rapport aux allèles sauvages	Non
Collet et coll. ⁹⁹	Cohorte	IM	IM, mort CV, revascularisation d'urgence	IPP : 83 Sans IPP : 176	Analyse multivariée : aucun effet avec l'utilisation des IPP	Non
Ramirez et coll. ¹⁰⁰	Cohorte rétrospective	Angioplastie	IM, mort CV, Pontage ou angioplastie répétée (à 1 an)	IPP : 397 Sans IPP : 138	IM/Mort (IPP vs sans IPP) : 6,7 % vs 9,6 %; p = 0,32 Pontage/ revascularisation : 15,8 % vs 14,2 % P = 0,65	Non

AVC : accident vasculo-cérébral; CV : cardiovasculaire; ICT : ischémie cérébrale transitoire; IM : infarctus du myocarde; IPP : inhibiteur de la pompe à protons; IPP faible : faible exposition à un IPP; IPP fort : forte exposition à IPP; RC : rapport de cotes; RaR : rapport de risque; RR : risque relatif; SCA : syndrome coronarien aigu

Malgré les preuves théoriques d'interaction et toutes les données mentionnées précédemment, il est difficile d'établir un lien de causalité entre l'utilisation des IPP et la diminution de l'efficacité clinique du clopidogrel. En effet, la plupart des études sont observationnelles, et les patients ne sont pas répartis au hasard. Les groupes sont formés en fonction des caractéristiques des patients et d'une condition clinique ou d'une décision diagnostique, comme la prise d'un IPP en raison de l'âge avancé. Ces limites expliquent en partie l'inconsistance des résultats entre les différentes études. Les études prospectives et à répartition aléatoire permettent de réduire les variables confondantes et de détecter de plus petites différences lorsque deux groupes sont comparés entre eux. Cependant, le risque d'interaction semble plus élevé avec l'oméprazole; son utilisation en concomitance avec le clopidogrel mérite l'attention et une intervention de la part du pharmacien. Les organismes gouvernementaux, tels que la FDA et Santé Canada, ont émis des mises en garde afin de sensibiliser les professionnels de la santé à l'interaction potentielle entre le clopidogrel et les IPP^{54,55} et à l'impossibilité de convertir le clopidogrel en son métabolite actif chez les patients ayant une activité réduite du CYP2C19⁵⁶. Le mécanisme sous-jacent à l'interaction entre les IPP et le clopidogrel consiste fort probablement en l'inhibition du CYP2C19, et les patients qui métabo-

lisent lentement le CYP2C19 sont donc de bons sujets pour l'étude de l'inhibition potentielle du CYP2C19 par les IPP⁵⁷. Ainsi, les professionnels devraient en tout premier lieu réévaluer périodiquement la pertinence du traitement avec un IPP afin de réduire le facteur de risque potentiel. Les antagonistes des récepteurs histaminique de type 2 (anti-H2) demeurent une solution de remplacement des IPP, mais le pharmacien doit rester tout aussi vigilant avec ces molécules⁴. De plus, le prasugrel, une thiényopyridine de troisième génération, représente également une solution de remplacement du clopidogrel⁵⁸. Cette molécule requiert également une légère activation par le CYP2C19, mais il ne semble pas y avoir de diminution dans la formation du métabolite actif ou dans l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP chez les patients ayant une fonction réduite du CYP2C19⁵⁸. Le prasugrel est surtout métabolisé par le CYP3A4 et le 2B6, le risque d'interaction ciblant le CYP2C19 est donc beaucoup plus faible que pour le clopidogrel^{59,60}.

Relation entre les IPP et le risque d'ostéopore et de chute

Les fractures de la hanche sont une cause majeure de morbidité et de mortalité dans la population gériatrique. En effet, près de 24 000 Canadiens âgés de 60 ans ou plus

ont été traités pour une fracture de la hanche en 2003-2004⁶¹. Selon une étude rétrospective, le pourcentage de survie relative à un an se situe entre 75,8 % et 78,7 %⁶². De plus, des études observationnelles ont rapporté qu'un lien pourrait exister entre la prise d'un IPP et le risque de subir une fracture de la hanche. Les mécanismes d'action étudiés et l'analyse de ces études seront discutés dans cette section.

Plusieurs mécanismes biologiques ont été étudiés afin d'expliquer la modulation de la masse osseuse lors de l'utilisation d'un IPP, mais la cause exacte n'a pas été clairement identifiée. Certaines études émettent l'idée que les IPP auraient des effets négatifs sur la masse osseuse, alors que d'autres pensent qu'ils ont aussi des effets positifs. Selon le mécanisme d'action le plus plausible, la diminution de la masse osseuse serait liée à l'hypochlorhydrie associée aux IPP, ce qui entraînerait une baisse de l'absorption du calcium à long terme^{63,64}. Le calcium est principalement absorbé dans le duodénum et dans le jéjunum proximal⁶⁵. On pense que l'acidité gastrique et le milieu faiblement acide du duodénum proximal sont nécessaires à l'extraction du calcium de la nourriture afin que celui-ci soit absorbable⁶⁶.

Cinq études de courte durée utilisant des méthodologies différentes ont évalué le degré d'absorption du calcium lors de la prise concomitante d'un IPP, et ces études ont été révisées par Insogna⁶⁷. Trois d'entre elles mesuraient le calcium sérique, l'une d'elles mesurait l'absorption de calcium à l'aide d'isotopes chez des patients à jeun alors qu'une autre mesurait l'absorption du calcium en utilisant la technique du lavage gastrique. La durée de ces études s'échelonnait entre trois jours et deux mois, et le nombre de patients hémodialysés participant à ces études variait entre 8 et 30. Même si ces études ne recommandent pas l'utilisation d'un IPP, il est difficile de déterminer le rôle des IPP dans la diminution de l'absorption intestinale du calcium étant donné les facteurs limitants et les faiblesses méthodologiques des ces dernières. Des études à répartition aléatoire et à double insu sont donc nécessaires pour pouvoir statuer sur la diminution de l'absorption du calcium pris en concomitance avec un IPP. À l'inverse, quelques études ont laissé entendre que les IPP pouvaient avoir un effet bénéfique sur la masse osseuse^{68,69}. En effet, les IPP pourraient inhiber les ostéoclastes par l'inhibition de la pompe H⁺-ATPases située en bordure de ces derniers. Ainsi, les IPP diminueraient l'environnement acide nécessaire à l'hydrolyse de la matrice osseuse, ce qui favoriserait la conservation de la masse osseuse^{68,69}.

À ce jour, aucune étude n'a été faite selon la méthode de collecte des données prospective pour l'analyse du lien entre l'inhibition de l'acide gastrique et le risque de fracture de la hanche. L'étude de Roux et coll. demeure la seule possédant une méthodologie complète, mais elle n'analysait que le risque de fracture vertébrale⁷⁰. Les pa-

tientes participant à cette étude étaient des femmes postménopausées ayant pris de l'oméprazole pendant un suivi qui a duré six ans⁷⁰. Les taux de fractures vertébrales étaient respectivement de 1,89 et 0,60 pour 100 personnes par année pour les utilisateurs et non-utilisateurs d'oméprazole ($p = 0,009$)⁷⁰. Dans l'analyse multivariée de cette étude, l'oméprazole était un prédicteur indépendant et significatif des fractures vertébrales (RR = 3,5; IC 95 % = 1,14-8,44)⁷⁰.

Quatre études rétrospectives cas-témoins ont été publiées sur le risque de fracture de la hanche associé à la prise d'un IPP. Yang et coll. ont utilisé la base de données « UK General Practice Research Database » afin de sélectionner des patients de 50 ans ou plus ayant subi une fracture de la hanche⁷¹. Dans cette étude, on a rapporté 13 556 cas de fracture de la hanche et 135 386 personnes dans le groupe témoin. L'utilisation des IPP sur une période de plus d'un an était associée à une augmentation du risque de fracture de la hanche (RC = 1,44; IC 95 % = 1,3-1,59). Une seconde analyse cas-témoin a montré une augmentation du risque de fracture de la hanche avec l'utilisation d'IPP par rapport aux anti-H₂ (RC = 1,34; IC 95 % = 1,14-1,38). Un effet dose-réponse a également été observé chez les patients prenant plus de 1,75 fois la dose quotidienne recommandée avec une augmentation du risque relatif de 2,65 (IC 95 % = 1,80-3,90)⁷¹.

Pour leur part, Targownik et coll. ont utilisé la base de données manitobaine « Population Health Research Data Repository »⁷². Cette étude regroupait des patients ayant subi une fracture vertébrale de la hanche et du poignet liée à l'ostéoporose; 15 792 cas et 47 289 témoins ont été sélectionnés⁷². Aucune association entre l'exposition aux IPP et le risque de fracture ostéoporotique jusqu'à six ans d'utilisation continue n'a été observée. Par la suite, le risque de fracture de la hanche devenait significatif après cinq ans d'utilisation continue (RC = 1,62; IC 95 % = 1,02-2,58) et encore plus significatif après sept ans d'utilisation continue (RC = 4,55; IC 95 % = 1,68-12,29)⁷².

La population observée par Vestergaard et coll. provenait d'une base de données danoise, et les fractures de tous types étaient comptabilisées pendant une période d'un an⁷³. Un grand nombre de cas (124 655) et de témoins (373 962) ont été sélectionnés dans cette étude. Lorsque les IPP étaient utilisés durant la période d'observation, une augmentation du risque de fracture (RC = 1,18; IC 95 % = 1,12-1,43) a été observée⁷³. L'effet dose-réponse n'a pu clairement être déterminé dans cette étude; le rapport de cotes était de 1,16 (1,06-1,26) si l'utilisation annuelle était de moins de 25 doses, il était de 1,34 (IC 95 % = 1,26-1,42) si l'utilisation était de 25 à 99 doses et de 1,14 (1,09-1,19) si l'utilisation était de plus de 100 doses⁷³.

La dernière étude cas-témoin a été publiée en 2009, et la population était tirée d'une banque de données californ-

nienne. Cette étude a regroupé 33 752 patients ayant subi des fractures de la hanche et 130 471 témoins prenant des IPP ou des anti-H2 pendant deux ans⁷⁴. Cette étude a conclu en une augmentation de 30 % du risque de fracture de la hanche dans le groupe prenant des IPP ou un anti-H2 (RC = 1,3; IC 95 % = 1,21-1,39). Une administration prolongée d'un IPP ou des dosages plus élevés augmentaient le risque de façon linéaire selon les résultats⁷⁴.

Les résultats semblent consistants quant à l'association entre la prise d'IPP et le risque de fracture de la hanche dans les études du Danemark, du Royaume-Uni, de la Californie ainsi que celle du Manitoba lorsque l'exposition aux IPP durait plus de sept ans. Cependant, on doit considérer que la force de l'association est faible, car les rapports de cotes de ces études sont tous inférieurs à 2. Ainsi, selon les données actuelles, le risque de fractures de la hanche ne devrait pas limiter la prescription des IPP. Ceux-ci doivent être utilisés pour les bonnes indications et pendant une durée appropriée.

Relation entre les IPP et le risque infectieux

Des études ont montré un lien possible entre l'utilisation des IPP et l'accroissement du risque d'infection à *Clostridium difficile* (*C. difficile*) ou une pneumonie acquise en communauté (PAC).

C. difficile

Depuis l'année 2000, le taux d'infections à *C. difficile* a augmenté de 25 % dans nos centres hospitaliers⁷⁵. Selon la méta-analyse de Leonard et coll., l'association entre la prise d'IPP et une hausse des infections à *C. difficile* est probable (RC = 1,96; IC 95 % = 1,28-3,00)⁷⁶. L'étude de Dalton et coll., regroupant 14 719 patients, tire la même conclusion (RC = 1,96; IC 95 % = 1,42-2,72)⁷⁵. Ces résultats concordent avec ceux d'autres études publiées sur le sujet⁷⁷⁻⁷⁹.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer le lien présumé entre la consommation d'IPP et les infections à *C. difficile*. Le mécanisme le plus cité, l'élévation du pH gastrique entraînant une colonisation du tractus gastro-intestinal, demeure encore méconnu. La bactérie, dans son état végétatif, verrait sa survie favorisée par l'augmentation du pH^{76,80}. Des pompes H⁺-K⁺ ATPases seraient présentes non seulement dans l'estomac mais aussi dans le côlon⁸⁰. L'inhibition de la fonction des cellules polymorphonucléaires et des cellules T cytotoxiques ferait aussi partie des mécanismes possibles⁷⁸.

PAC

L'étude la plus citée est celle de Laheij et coll., qui a démontré un lien entre l'utilisation de médicaments inhibant la sécrétion d'acide et l'incidence accrue de la PAC⁸¹. Selon cette étude de population, qui regroupe 364 683 patients et recense 5 551 cas de PAC, les IPP

augmentent l'incidence de pneumonie (RC = 1,89; IC 95 % = 1,36-2,62) de façon significative et proportionnelle à la dose utilisée. Une étude de cohorte a également déterminé que l'augmentation du risque de récurrence d'une PAC était de 51 % chez les usagers de ≥ 65 ans ayant survécu à une pneumonie et qui consommaient un IPP ou un anti-H2⁸². Enfin, une méta-analyse publiée récemment, qui regroupe six études, confirme un lien entre la consommation d'un IPP et l'augmentation du risque de PAC (RC = 1,36; IC 95 % = 1,12-1,65)⁸³.

Une colonisation accrue du tractus gastro-intestinal supérieur par des pathogènes provenant de la cavité orale ainsi qu'une modulation de la fonction des leucocytes sont les deux hypothèses émises afin d'expliquer le lien entre la PAC et les IPP^{81,84}.

La conduite la plus prudente à adopter afin de réduire les risques d'infections (*C. difficile* et PAC) est de s'assurer que l'utilisation des IPP est adéquate pour chaque patient et de revoir périodiquement avec l'usager la pertinence de poursuivre leur administration. De plus, les anti-H2 demeurent potentiellement tout aussi dommageables que les IPP quant à l'augmentation du risque infectieux.

IPP et vitamine B12

L'acidité gastrique favorise l'absorption de la vitamine B12 en lui permettant de se défaire de son lien protéique alimentaire⁸⁵. Des études de courte durée ont démontré que les IPP ont la capacité de diminuer l'absorption de la vitamine B12 et d'augmenter les concentrations sériques d'homocystéine et d'acide méthylmalonique. L'une d'elles, celle de Marquard et coll., conclut, grâce au test de Shilling modifié, que l'oméprazole 20 mg consommé quotidiennement pendant deux semaines diminue de 3,2 % à 0,9 % l'absorption de cyanocobalamine⁸⁶.

D'autres études ont été menées afin de mesurer les effets de la consommation à long terme d'un IPP, puisque les réserves en vitamine B12 d'une personne en bonne santé sont estimées à cinq ans. Ainsi, Termanini et coll. ont évalué un traitement à l'oméprazole (n = 111, durée = 4,5 ans) ou à un anti-H2 (n = 20, durée = 10 ans) des patients souffrant du syndrome Zollinger-Ellison. Bien qu'ils soient demeurés dans les limites de la normalité pour la majorité des patients, les taux sériques de vitamine B12 étaient significativement plus faibles chez les patients recevant l'oméprazole et ceux qui furent maintenus en hyposécrétion soutenue ou en état d'achlorhydrie. Aucun des huit patients ayant des taux sériques plus bas que la normale n'a développé d'anémie ou une neuropathie périphérique⁸⁷. Shenk et coll. ont publié une étude rétrospective comptant 49 patients porteurs de *H. Pylori* et souffrant de reflux gastro-oesophagien. Ils furent traités avec l'oméprazole pendant 61 mois en moyenne. Seuls les patients ayant développé une

atrophie gastrique (n = 15) ont vu leur concentration sérique en vitamine B12 diminuer significativement de 340 à 285 nmol/L⁸⁸. Sagar et coll. ont démontré des concentrations significativement plus basses en vitamine B12 chez des utilisateurs d'oméprazole (> 1 an) porteurs d'une mutation génétique du CYP2C19⁸⁹. Cette mutation favorise l'accroissement des concentrations sériques et du pouvoir antisécrétoire de l'oméprazole⁸⁹. De leur côté, Den Elzen et coll. n'ont pas réussi à démontrer d'association entre la consommation régulière d'un IPP pendant plus de trois ans et une baisse de la vitamine B12 sérique dans une population âgée de plus de 65 ans⁹⁰. L'acidité résiduelle suffisante ou l'absorption de vitamine B12 non liée sont les hypothèses émises pour expliquer le maintien des taux sériques constants et normaux tout au long de cette étude prospective⁹⁰. En résumé, l'association entre la consommation d'IPP et la baisse de vitamine B12 demeure controversée. Lorsqu'elles sont objectivées, les baisses semblent généralement légères et ne placent pas les patients en situation potentielle de complications cliniques d'ordre hématologique ou neurologique. Pour l'instant, on ne peut recommander des suivis sériques réguliers de la vitamine B12 aux utilisateurs chroniques d'IPP.

IPP et le fer

Il est généralement admis que l'acidité gastrique favorise l'absorption du fer non hémique en lui permettant, entre autres, de se dissocier de la nourriture et de le réduire en fer ferreux. De même, l'hypochlorhydrie secondaire à de nombreuses conditions, telle la gastrectomie partielle, est souvent associée à des anémies par carence en fer⁹¹. Sharma et coll. ont publié les cas de deux patients sous oméprazole incapables de corriger leur anémie ferriprive malgré six mois de prise orale de suppléments de fer⁹². L'arrêt de l'administration d'IPP ainsi que la poursuite de la prise de fer pendant deux mois ont permis de normaliser l'hémoglobine⁹². Hutchinson et coll. ont administré à 14 patients souffrant d'hémochromatose un repas riche en fer non hémique avant et sept jours après la prise d'un IPP⁹³. On a enregistré une diminution de 48 % du recouvrement du fer. Des données rétrospectives de sept d'entre eux ont été colligées avant (moyenne d'âge de 6,1 ans) et pendant (moyenne d'âge de 3,8 ans) la prise d'un IPP. Une diminution du volume de sang retiré annuellement de 2,5 L à 0,5 L pour maintenir une ferritinémie cible a été objectivée⁹³. L'étude de Koop et Bachem tout comme celle de Stewart et coll. n'ont cependant pas prouvé la malabsorption du fer lorsque l'oméprazole était consommé à long terme^{94,95}. L'absorption du fer hémique, qui est peu affectée par l'acidité gastrique, demeure une hypothèse plausible pour expliquer cette contradiction^{94,95}. Pour l'instant, on ne peut recommander la généralisation des contrôles périodiques de ferritine aux utilisateurs chroniques d'IPP. Cependant, une anémie ferriprive supplémentée qui tarde à se corriger en présence d'un IPP méritera une

attention particulière de la part du clinicien. Il faut également prendre en considération le fait que les médicaments autres que les IPP, ceux ayant la capacité de modifier le pH de l'estomac, peuvent interférer dans l'absorption gastro-intestinale du fer.

Conclusion

Malgré toutes les études présentées et les données théoriques, nous ne pouvons affirmer avec certitude que les IPP sont responsables de ces interactions (interactions potentielles avec le clopidogrel, le fer, la vitamine B12 et le calcium) et de la survenue de ces événements (risque de développer de l'anémie, de l'ostéoporose et une infection à *Clostridium difficile* ou une pneumonie acquise en communauté) étant donné la qualité des études actuellement disponibles. D'autres études prospectives, mécanistiques, de plus grande envergure, à répartition aléatoire et à double insu sont souhaitables afin d'établir ou non de manière plus définitive ces liens de causalité. Bien que les études à double insu soient intéressantes pour contrôler certains biais, elles demeurent peu réalisables et soulèvent des questions éthiques. Ainsi, les professionnels de la santé doivent rester vigilants face à ces interactions potentielles. En premier lieu, il est primordial de réévaluer périodiquement la nécessité de poursuivre un traitement à long terme avec un IPP. La voie d'administration *per os* est très utilisée et présente de nombreux avantages par rapport aux voies intraveineuses et transdermiques. Cependant, il faut garder à l'esprit le fait que la modification du pH gastrique vient modifier la pharmacocinétique et l'absorption de certains médicaments sensibles à de telles variations. Il faut donc rester prudent en présence d'une interaction potentielle avec les IPP, car les données actuelles ne peuvent infirmer le lien de causalité.

Pour toute correspondance :

Nicolas Morin

Département de pharmacie

Hôpital de l'Enfant-Jésus

Centre hospitalier affilié universitaire de Québec

1401, 18^e Rue

Québec (Québec) G1J 1Z4

Téléphone : 418 649-0252

Télécopieur : 418 649-5923

Courriel : nicolas.morin.cha@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. IMS Health. Top 15 global therapeutic classes, 2008. [en ligne] http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top_Line_Data/Global_Top_15_Therapy_Classes.pdf (site visité le 15 avril 2010)
2. Shin JM, Cho YM, Sachs G. Chemistry of covalent inhibition of the gastric (H⁺, K⁺)-ATPase by proton pump inhibitors. *J Am Chem Soc* 2004;126:7800-11.
3. Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. *NEJM* 1988;319:1707-15.
4. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000;118(suppl. 1):9-31.

5. AstraZeneca Canada Inc. Monographie de esoméprazole (Nexium). Mississauga, Ontario. Octobre 2010.
6. Janssen-Ortho Inc. Monographie de rabéprazole (Pariet). Toronto, Ontario, Septembre 2010.
7. Takeda Pharmaceuticals America, Inc. Monographie de lansoprazole (Prevacid). Lakeforest, Illinois. Septembre 2008.
8. AstraZeneca Canada Inc. Monographie de oméprazole (Losec). Mississauga, Ontario. Octobre 2010.
9. Nycomed Canada Inc. Monographie de pantoprazole (Pantoloc). Oakville Ontario. Juillet 2007.
10. Klotz U. Pharmacokinetic considerations in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:243-70.
11. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(Suppl 2):2-8.
12. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:9-28.
13. Bosseckert H, Sander P, Braun W. Tolerability and efficacy of intravenous administration of pantoprazole in routine clinical practice. *Clin Drug Invest* 2000; 19: 103-9.
14. Zargar SA, Javid G, Khan BA, Yatoo GN, Shah AH, Gulzar GM et coll. Pantoprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment in patients with peptic ulcer bleeding: prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:716-21.
15. Müllener P, Simon B, Khalil H, Lühmann R, Leucht U, Schneider A. Dose-range finding study with the proton pump inhibitor pantoprazole in acute duodenal ulcer patients. *Z Gastroenterol* 1992;30:771-5.
16. IMS health. top 15 global products, 2008. [en ligne] http://www.imshealth.com/displayfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top_Line_Data/Global_Top_15_Products.pdf (site visité le 15 avril 2010)
17. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD et coll. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents. *Circulation* 2008;118:1894-909.
18. Phaneuf V. Existe-t-il une interaction liée aux cytochromes entre les inhibiteurs de la pompe à protons et le clopidogrel? *Pharmactuel* 2008;42:272-3.
19. Sanofi-Aventis Canada Inc. Monographie de clopidogrel (Plavix). Laval, Québec. Septembre 2009.
20. Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership, Plavix product information. [en ligne] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020839s0381bl.pdf (site visité le 15 avril 2010).
21. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr et coll. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:e148-304.
22. The Active Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2009;360:2066-78.
23. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R et coll. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
24. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK et coll. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines: developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 writing group to review new evidence and update the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction, writing on behalf of the 2004 writing committee. *Circulation* 2008;117:296-329.
25. King SB, 3rd, Smith SC, Jr, Hirshfeld JW, Jr, Jacobs AK, Morrison DA, Williams DO et coll. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines: 2007 writing group to review new evidence and update the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention, writing on behalf of the 2005 writing committee. *Circulation* 2008;117:261-95.
26. Fork FT, Lafolie P, Toth E, Lindgarde F. Gastrointestinal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:464-9.
27. Lanasa A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A et coll. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-8.
28. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
29. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *NEJM* 2001;345:494-502.
30. Lanasa A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Bijanda L, Gomollon F, Forne M et coll. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007;102:507-15.
31. Bhatt DL, Cryer B, Contant CF, Cohen M, Lanasa A, Schnitzer TJ et coll. COGENT: a Prospective, randomized, placebo controlled trial of omeprazole in patients receiving aspirin and clopidogrel. *Transvascular Cardiovascular Therapeutics annual meeting, September 2009* (résumé).
32. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK et coll. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *NEJM* 2001;344:967-73.
33. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH et coll. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *NEJM* 2002;346:2033-8.
34. Chen BL, Zhang W, Li Q, Li YL, He YJ, Fan L et coll. Inhibition of ADP-induced platelet aggregation by clopidogrel is related to CYP2C19 genetic polymorphisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35:904-8.
35. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT et coll. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *NEJM* 2009;360:354-62.
36. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB et coll. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;302:849-57.
37. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos* 2004;32:821-7.
38. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Licut K, Le Calvez G et coll. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:256-60.
39. Laine L, Hennekens C. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 2010;105:34-41.
40. Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT et coll. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. *J Clin Pharmacol* 2008;48:475-84.
41. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ G, Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J* 2009;157:148 e1-5.
42. Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M et coll. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009;101:714-9.
43. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y et coll. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989-97.
44. Pezalla E, Day D, Pulliadhath I. Initial assessment of clinical impact of a drug interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1038-9; author reply 1039.
45. Stanek EJ, Aubert RE, Flockhart DA, Kreutz RP, Yao J, Breall JA et coll. A National study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: the clopidogrel medco outcomes study. <http://www.scai.org/pdf/20090506Medcoabstract.pdf> (résumé).
46. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED et coll. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301:937-44.
47. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmítko PE, Austin PC, Tu JV et coll. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180:713-8.
48. Dunn SP, Macaulay TE, Brennan DM, Campbell CL, Charnigo RJ, Smyth SS et coll. Baseline proton pump inhibitor use is associated with increased cardiovascular events with and without the use of clopidogrel in the CREDO Trial. *Circulation* 2008;118: (suppl. 1):S815.
49. Stanek EJ, Aubert RE, Flockhart DA. Proton pump inhibitors in the absence of clopidogrel therapy do not affect cardiovascular outcomes in coronary stent patients. Presented at American Heart Association scientific forum on quality of care and outcome research, April 24 2009. [en ligne] https://www.medicoresearch.com/servlet/JiveServlet/download/1169-6-1082/QCOR_PPI_and_Plavix_FNL.pdf (site visité le 15 avril 2010).
50. Evanchan J, Donnally MR, Binkley P, Mazzaferri E. Recurrence of acute myocardial infarction in patients discharged on clopidogrel and a proton pump inhibitor after stent placement for acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2010;33:168-71.
51. Furuta T, Iwaki T, Umemura K. Influences of different proton pump inhibitors on the anti-platelet function of clopidogrel in relation to CYP2C19 genotypes. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:383-92.
52. Huang CC, Chen YC, Leu HB, Chen TJ, Lin SJ, Chan WL et coll. Risk of adverse outcomes in Taiwan associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors in patients who received percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2010;105:1705-9.
53. Hulot JS, Collet JP, Silvain J, Pena A, Bellemain-Appaix A, Barthelemy O et coll. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor coadministration: a systematic meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:134-43.
54. Santé Canada. Avis: Interaction potentielle entre les inhibiteurs de la pompe à protons et Plavix® (clopidogrel). [en ligne] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2009/plavix_hpc-cps-fra.php (site visité le 15 avril 2010)
55. Food and Drug Administration (FDA). Public-health advisory: Updated safety information about a drug interaction between clopidogrel bisulfate (marketed as Plavix) and omeprazole (marketed as Prilosec and Prilosec OTC). November 17, 2009. [en ligne] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm190787.htm> (site visité le 15 avril 2010)

56. Food and Drug Administration (FDA). Boxed Warning on Plavix Alerts patients, health care professionals to potential for reduced effectiveness. [en ligne] <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm204253.htm> (site visité le 15 avril 2010)
57. Holmes DR, Jr, Dehmer GJ, Kaul S, Leifer D, O'Gara PT, Stein CM. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA «boxed warning»: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:321-41.
58. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, Payne CD, Farid NA, Ernest CS, 2nd et coll. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;5:2429-36.
59. Ancrenaz V, Daali Y, Fontana P, Besson M, Samer C, Dayer P et coll. Impact of genetic polymorphisms and drug-drug interactions on clopidogrel and prasugrel response variability. *Curr Drug Metab* 2010. [Epub ahead of print]
60. Sorich MJ, Vitry A, Ward MB, Horowitz JD, McKinnon RA. Prasugrel versus clopidogrel for Cytochrome P450 2C19 genotyped subgroups: integration of the TRITON-TIMI 38 trial data. *J Thromb Haemost* 2010;8:1678-84.
61. Statistique Canada. Résultats des fractures de la hanche chez la population à domicile. novembre 2007. IMS Health. <http://www.statcan.gc.ca/daily-quotidien/071113/dq071113c-fra.htm>, (site visité le 15 avril 2010)
62. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Has mortality after a hip fracture increased? *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1720-6.
63. Wright MJ, Proctor DD, Insogna KL, Kerstetter JE. Proton pump-inhibiting drugs, calcium homeostasis, and bone health. *Nutr Rev* 2008;66:103-8.
64. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *NEJM* 1985;313:70-3.
65. Gueguen L, Pointillart A. The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr* 2000;19(suppl. 2):119-36.
66. Bo-Linn GW, Davis GR, Buddrus DJ, Morawski SG, Santa Ana C, Fordtran JS. An evaluation of the importance of gastric acid secretion in the absorption of dietary calcium. *J Clin Invest* 1984;73:640-7.
67. Insogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol* 2009;104(suppl. 2):2-4.
68. Farina C, Gagliardi S. Selective inhibition of osteoclast vacuolar H(+)-ATPase. *Curr Pharm Des* 2002;8:2033-48.
69. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, Abe K. Effect of omeprazole, an inhibitor of H+,K(+)-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int* 1993;53:21-2.
70. Roux C, Briot K, Gossec L, Kolta S, Blenk T, Felsenberg D et coll. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int* 2009;84:13-9.
71. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53.
72. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179:319-26.
73. Vestergaard P, Rejnmark L, 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.
74. Corley DA. Proton pump Inhibitors, H2-antagonists, and risk of hip fracture: a large population-based study. *Gastroenterology* 2009;136(suppl. 1):A70.
75. Dalton BR, Lye-Maccannell T, Henderson EA, Maccannell DR, Louie TJ. Proton pump inhibitors increase significantly the risk of *Clostridium difficile* infection in a low-endemicity, non-outbreak hospital setting. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:626-34.
76. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047-56.
77. Aseeri M, Schroeder T, Kramer J, Zackula R. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for *clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2308-13.
78. Nealis TB, Howden CW. Is there a dark side to long-term proton pump inhibitor therapy? *Am J Ther* 2008;15:536-42.
79. Pant C, Madonia P, Minocha A. Does PPI therapy predispose to *Clostridium difficile* infection? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:555-7.
80. Nerandzic MM, Pultz MJ, Donskey CJ. Examination of potential mechanisms to explain the association between proton pump inhibitors and *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4133-7.
81. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292:1955-60.
82. Eurich DT, Sadowski CA, Simpson SH, Marrie TJ, Majumdar SR. Recurrent community-acquired pneumonia in patients starting acid-suppressing drugs. *Am J Med* 2010;123:47-53.
83. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1165-77.
84. Beaulieu M, Williamson D, Sirois C, Lachaine J. Do proton-pump inhibitors increase the risk for nosocomial pneumonia in a medical intensive care unit? *J Crit Care* 2008;23:513-8.
85. Festen HP. Intrinsic factor secretion and cobalamin absorption. Physiology and pathophysiology in the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;188:1-7.
86. Marcuard SP, Albarnaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med* 1994;120:211-5.
87. Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med* 1998;104:422-30.
88. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Bloemena EC, Sandell M, Nelis GF et coll. Atrophic gastritis during long-term omeprazole therapy affects serum vitamin B12 levels. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1343-6.
89. Sagar M, Janczewska I, Ljungdahl A, Bertilsson L, Seensalu R. Effect of CYP2C19 polymorphism on serum levels of vitamin B12 in patients on long-term omeprazole treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:453-8.
90. den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, Souverein JH, le Cessie S, Assendelft WJ et coll. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:491-7.
91. Hines JD, Hoffbrand AV, Mollin DL. The hematologic complications following partial gastrectomy. A study of 292 patients. *Am J Med*. 1967;43:555-69.
92. Sharma VR, Brannon MA, Carlsson EA. Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *South Med J* 2004;97:887-9.
93. Hutchinson C, Geissler CA, Powell JJ, Bomford A. Proton pump inhibitors suppress absorption of dietary non-haem iron in hereditary haemochromatosis. *Gut* 2007;56:1291-5.
94. Koop H, Bachem MG. Serum iron, ferritin, and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:288-92.
95. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, Serrano J, Yu F, Gibril F et coll. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:83-98.
96. Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, Abgrall JF, Boschat J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost* 2006;4:2508-9.
97. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N et coll. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *NEJM* 2009;360:363-75.
98. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J et coll. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009;373:309-17.
99. Ramirez JF, Selzer F, Chakaprani R et coll. Proton pump inhibitor and clopidogrel combination is not associated with adverse clinical outcomes after PCI: the NHLBI dynamic registry. *JACC* 2009; 53(suppl. 1):A27.

Objectives: To review the literature regarding the potential interactions between proton pump inhibitors and clopidogrel, iron, vitamin B12, and calcium; and regarding the relationship between this class of drugs and the risk of developing anemia, osteoporosis, and an infection.

Data and study selection: A review of the medical literature from 1995 to 2010 was done using PubMed. The data presented derive from clinical studies, literature reviews and from the most recent and relevant guidelines.

Data analysis: Despite the widespread and safe use of proton pump inhibitors, many recent studies have implied that this class of drugs may cause drug interactions thereby diminishing the efficacy of certain drugs and also lead to major adverse events causing heavy comorbidities. Most interactions and reports of events were documented in non-randomized, observational, and retrospective studies. In addition, the results of most of these studies are contradictory and study populations are not uniform.

Conclusion: Despite all of these data and given the low quality of available studies, we cannot affirm with certainty that proton pump inhibitors are responsible for these interactions and the occurrence of certain events. Other prospective, systematic, and, if possible, randomized and double-blind studies are necessary to establish causality.

Key words: proton pump inhibitor, interaction, clopidogrel, iron, vitamin B12, calcium, infection