

Inhibiteurs de la pompe à protons et risque de fracture osseuse : la prudence est-elle de mise?

Aurélie Closon

Mots-clés : inhibiteurs de la pompe à protons, fracture, ostéoporose

Exposé de la question

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), tels l'oméprazole, l'esoméprazole, le lansoprazole, le rabéprazole et le pantoprazole, sont les molécules les plus efficaces sur le marché en termes de suppression de l'acidité gastrique¹. Des millions d'individus sont traités régulièrement avec ces agents pour des maladies aussi courantes que le reflux gastro-œsophagien, les ulcères gastriques et duodénaux ou encore pour la prévention des complications induites par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens².

Toutefois, durant les cinq dernières années, plusieurs études épidémiologiques ont rapporté un risque accru de fractures osseuses chez les utilisateurs d'IPP âgés de 50 ans ou plus³⁻⁷. En mai 2010, la Food and Drug Administration a publié une mise en garde à ce sujet, invitant tous les professionnels des soins de santé à considérer ce risque⁸.

Y a-t-il une cohérence entre les résultats dévoilés par les différentes études publiées? Quels sont les mécanismes biologiques plausibles expliquant l'association entre la fracture osseuse et la thérapie par IPP? Quelle démarche adopter pour les patients de plus de 50 ans ou présentant un risque ostéoporotique accru?

Réponse à la question

Plusieurs études se sont intéressées à cette problématique (voir tableau I)^{3-7,9}.

Comme le soulignent Bodmer et coll. dans leur récente revue, la force de l'association entre exposition aux IPP et accroissement du risque de fractures n'est pas impressionnante, et l'existence de facteurs confondants ayant échappé à l'ajustement ne peut être exclue, surtout pour une pathologie comme la fracture osseuse, dont les facteurs de risque sont nombreux¹⁰. La question de la *sex-ratio* nous semble intéressante. En effet, il est reconnu que le sexe féminin est plus exposé au risque de présenter des fractures ostéoporotiques. Toutefois, nous n'avons retrouvé aucune donnée concernant l'influence du sexe sur le risque de fracture associé à la prise d'IPP.

Quant au mécanisme d'action par lequel les IPP provoqueraient un risque accru de fracture, il n'est actuelle-

ment pas encore élucidé. La suppression acide pourrait réduire l'absorption de calcium et accroître le risque de fracture⁵. Il s'agit là d'une explication intuitive mais non établie. Le rôle du pH dans l'absorption du calcium reste controversé¹¹. De plus, des études spécifiques visant à déterminer les effets d'une thérapie par IPP sur l'absorption de calcium n'ont pas établi de résultats concluants¹¹. Paradoxalement, des pompes à protons vacuolaires, semblables structurellement à celles retrouvées dans l'estomac, se situent dans les ostéoclastes et interviennent dans la résorption osseuse. D'après certaines études expérimentales, l'inhibition des H⁺K⁺-ATPases situées dans les ostéoclastes diminuerait la résorption osseuse, ce qui protégerait du risque de fracture^{12,13}.

Quelle que soit l'influence des IPP sur la physiologie phosphocalcique, les répercussions osseuses ne sont pas claires. En effet, aucune association significative n'a pu être démontrée entre la diminution de la densité minérale osseuse et l'utilisation à long terme d'IPP¹⁴⁻¹⁶. En 2008, l'Association canadienne de gastroentérologie (ACG) a publié un document de principe à la lumière des données révélées par les différentes études disponibles¹⁷. Vu le manque de cohérence entre les résultats obtenus, et compte tenu d'une plausibilité biologique non établie, l'ACG ne recommandait aucune précaution particulière avant la prescription d'une thérapie par IPP en rapport avec les préoccupations relatives aux fractures osseuses. Toutefois, elle n'excluait pas la possibilité d'une association causale entre le traitement par IPP et le risque de fracture, et elle invitait les professionnels de la santé à se tenir informés à ce sujet¹⁷. Certains auteurs suggèrent de prescrire judicieusement les IPP et de s'assurer que les patients nécessitant de longues thérapies reçoivent la dose quotidienne recommandée de vitamine D et de calcium¹¹.

Conclusion

À ce jour, aucune association formelle ne peut être établie entre la prise d'IPP et l'accroissement du risque de fractures. Toutefois, plusieurs données y font allusion, ce qui doit inciter les prescripteurs à la prudence. Étant donné l'utilisation répandue de thérapies à long terme par IPP pour des patients âgés ainsi que la morbidité et la

Aurélie Closon, B.Pharm., est assistante de recherche à l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique du CHU Sainte-Justine

Tableau I : Résumé des principales études évaluant le risque de fractures associées aux IPP

Étude	Lieu	Cas / Témoins	Âge de la population étudiée	Ajustement pour certains facteurs confondants	Principaux résultats obtenus
Vestergaard et coll. ³ (2000)	Danemark	124 655 / 373 962	Tous les âges	Oui	<ul style="list-style-type: none"> Risque global de fracture (prise d'IPP durant l'année précédant la fracture) : OR 1,18 (IC 95 % [1,12-1,43]) Pas de relation entre les doses reçues et l'augmentation du risque de fracture
Targownik et coll. ⁴ (1996-2004)	Canada (Manitoba)	15 792 / 47 289	> = 50 ans	Oui	<ul style="list-style-type: none"> Risque de fracture de la hanche (prise d'IPP > = 5 ans) : OR 1,62 (IC 95 % [1,02-2,58]) Risque de fracture de tout type (prise d'IPP > = 7 ans) : OR 1,92 (IC 95 % [1,16-3,18])
Yang et coll. ⁵ (1987-2003)	Royaume-Uni	13 556 / 135 386	> = 50 ans	Oui	<ul style="list-style-type: none"> Risque de fracture de la hanche : OR 1,44 (IC 95 % [1,30-1,59]) Relation entre le risque de fracture de la hanche et la durée d'utilisation des IPP Relation entre le risque de fracture de la hanche et des doses élevées d'IPP
Kaye et coll. ⁹ (1995-2005)	Royaume-Uni	1 098 / 10 923	50-79 ans	Oui	<ul style="list-style-type: none"> Exclusion de l'étude des patients présentant des risques de fracture OR de fracture de la hanche : 0,9 (IC95 % [0,7-1,11])
Corley et coll. ⁶ (1995-2007)	États-Unis (Californie)	33 752 / 130 471	> 18 ans	Oui	<ul style="list-style-type: none"> Risque de fracture détecté chez des patients présentant au moins un autre facteur de risque (abus d'alcool, démence, tabagisme, prise de glucocorticoïdes, arthrite, etc.) et ayant pris des IPP sur une période > = 2 ans : OR 1,30 (IC 95 % [1,21-1,39]) Risque de fracture augmentant avec l'exposition à des doses élevées d'IPP Pas de relation entre le risque de fracture et la durée du traitement
Pouwels et coll. ⁷ (1991-2002)	Pays-Bas	6 763 / 26 341	> = 18 ans	Oui	<ul style="list-style-type: none"> Risque global de fracture : OR 1,20 (IC 95 % : 1,04-1,40) Diminution du risque notée avec l'augmentation de la durée du traitement

IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons; OR : rapport de cote; IC : intervalle de confiance

mortalité associées aux fractures osseuses (particulièrement de la hanche), des études supplémentaires devraient être menées. La physiopathologie d'une éventuelle association entre IPP et fracture osseuse devra par ailleurs être éclaircie.

La FDA collabore avec les fabricants d'IPP afin de poursuivre les études à ce sujet. Par exemple, dans le cadre de l'approbation du dexlansoprazole en janvier 2009, des essais cliniques ont été envisagés pour évaluer les effets de cette molécule sur l'homéostasie osseuse. Les résultats sont attendus pour la fin de 2011⁸.

Les professionnels de la santé qui prescrivent des IPP devraient considérer la possibilité d'un risque accru de fracture osseuse. Des doses plus faibles ou une thérapie plus courte pourraient être envisagées, surtout pour les patients âgés ou présentant des risques d'ostéoporose. Il pourrait être judicieux de suivre étroitement le statut osseux de ces patients et de compléter adéquatement leur alimentation en calcium et en vitamine D.

Pour toute correspondance :

Aurélie Closon

CHU Sainte-Justine, Département de pharmacie

3175, chemin Côte Sainte-Catherine

Montréal (Québec) H3T 1C5

Téléphone : 514 345-4603

Télécopieur : 514 345-4820

Courriel : aurelie.closon.hsj@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis PA, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD002095.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53.
6. Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology* 2010;139:93-101.
7. Pouwels S, Lalmohamed A, Souverein P, Cooper C, Veldt BJ, Leufkens HG et coll. Use of proton pump inhibitors and risk of hip/femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos Int* 2010 [Epub].
8. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: possible increased risk of fractures of the hip, wrist and spine with the use of proton pump inhibitors. [En ligne] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm> (site visité le 14 juin 2010).
9. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 2008;28:951-9.
10. Bodmer M, Meier C, Kraenzlin ME, Meier CR. Proton pump inhibitors and fracture risk: true effect or residual confounding? *Drug Saf* 2010;33:843-52.
11. Wright MJ, Proctor DD, Insogna KL, Kerstetter JE. Proton pump-inhibiting drugs, calcium homeostasis, and bone health. *Nutr Rev* 2008;66:103-8.
12. Tuukkanen J, Väänänen HK. Omeprazole, a specific inhibitor of H⁺-K⁺-ATPase, inhibits bone resorption in vitro. *Calcif Tissue Int* 1986;38:123-5.
13. 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;53:21-5.
14. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, Hillier TA, Lane NE, Orwoll E et coll. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int* 2008;83:251-9.
15. Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010;138:896-904.
16. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE et coll. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2010;170:765-71.
17. Moayyedi P, Cranney A. Hip fracture and proton pump inhibitor therapy: balancing the evidence for benefit and harm. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2428-31.