

EDITORIAL

Chères consœurs, chers confrères,

Dans l'article de synthèse de la présente newsletter de l'ASCO, Heike Bischoff-Ferrari résume les résultats d'études épidémiologiques qui ont examiné le lien entre la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et une augmentation du risque de fracture.

L'administration d'IPP est aujourd'hui largement répandue et l'introduction de médicaments en vente libre laisse supposer une augmentation de ces traitements. Il est donc d'autant plus important de nous interroger sur les risques squelettiques à long terme qu'ils entraînent.

L'article résume bien les effets possibles des IPP sur la santé osseuse. Toutefois, permettez-moi de soumettre quelques remarques critiques sur la valeur des études épidémiologiques pour l'établissement d'un rapport causal entre la prise d'IPP et la survenue de fractures. Un problème fondamental des études épidémiologiques réside dans le fait que, malgré les efforts déployés par les auteurs pour prendre en compte les comorbidités dans les études d'observation, il reste souvent un «residual confounding» (1). Il n'est pas exclu que les utilisateurs chroniques d'IPP soient en moyenne davantage malades et prennent davantage de médicaments que les personnes ne prenant pas d'IPP. Il n'existe probablement pas d'autre symptôme qui soit associé à autant de comorbidités que les fractures chez les personnes âgées. Presque chaque maladie et presque chaque médicament sont associés à un risque de chute et de fracture accru, mais dans de nombreux cas la relation n'est pas causale ou uniquement expliquée par un risque de chute accru.

Comme le souligne l'article, il est incontestable que les utilisateurs d'IPP à long terme présentent plus de fractures. Mais la question à se poser est de savoir si ce lien est causal, c'est-à-dire si les IPP sont directement impliqués. Les raisons qui pourraient parler en défaveur de la causalité des IPP sont, par exemple, le fait que même les personnes prenant des IPP à court terme présentent une importante augmentation du risque de fracture, augmentation difficile à expliquer du point de vue pharmacologique. Cela

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et risque de fracture

Les inhibiteurs de l'acidité gastrique arrivent au deuxième rang des médicaments les plus vendus au monde, les plus populaires étant les IPP et les antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2. Au vu de leur consommation très répandue et de leur utilisation à long terme, leur compatibilité avec la santé osseuse est étudiée dans la présente newsletter de l'ASCO. L'objectif de cet article est, partant de la première étude d'observation à large échelle publiée en 2006 par Yang et al. Dans le JAMA (1) et qui a associé la prise d'IPP à un risque de fracture de la hanche accru de 44%, de résumer la littérature parue depuis lors. A ce propos, on notera que la littérature concernant les inhibiteurs de l'acidité gastrique et le risque de fracture se limite à des études d'observation. Néanmoins, l'importante somme de données tirées de la grande majorité des études d'observation et de la relation entre la dose et l'effet permet d'extrapoler un signal clinique important.

Absorption de calcium – quelle est l'utilité de l'acidité gastrique?

Le calcium est absorbé sous forme ionisée. Comme l'alimentation et la supplémentation fournissent le calcium pour l'essentiel sous forme de sels de calcium insolubles, son absorption nécessite la dissolution de ces sels par l'acide gastrique (2,3). Une limitation de l'absorption de calcium peut entraîner une hyperparathyroïdie secondaire compensatoire afin d'assurer le maintien du taux de calcium dans le sérum. A plus long terme, une hyperparathyroïdie secondaire contribue à une perte osseuse accrue, favorisant ainsi le risque de fracture (2).

Les IPP provoquent un blocage irréversible de la pompe à protons des cellules pariétales de l'estomac, à savoir l'étape finale de la sécrétion acide. On atteint ainsi une suppression très efficace, jusqu'à 99%, de la production d'acide gastrique dans l'estomac (3). Les antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 sont des antagonistes compétitifs de l'histamine sur les cellules pariétales et conduisent à diminuer la suppression de la pro-

duction d'acide.

Prise d'IPP et risque de fracture de hanche

Dans la première grande étude d'observation publiée en 2006 (13 556 cas de fracture de la hanche à comparer à 135 385 cas de supervision), le risque de fracture de hanche des personnes ayant pris des IPP durant plus d'un an était de 44% plus élevé (1). De plus, le risque de fracture de hanche augmentait encore lorsque le traitement se prolongeait: un an: 22%; deux ans: 41%; trois ans: 54%; quatre ans 59%, et il était le plus élevé chez les personnes qui ont pris des doses importantes à long terme (2,65; CI 95%: 1,80 – 3,90) (1).

En 2011 déjà, Yu et al. ont publié dans l'Am J Med une méta-analyse portant sur dix études d'observation (4). Les effets rassemblés ont montré un risque de fracture de hanche significativement plus élevé de 30% lors de prise d'IPP, cinq des études résumées montrant déjà une augmentation significative du risque au niveau de l'étude. En supposant que les inhibiteurs de l'acidité gastrique augmentent essentiellement le risque de fracture en raison d'une faible absorption de calcium, on devrait s'attendre à ce que les antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 augmentent le risque de fracture de la hanche de façon moins prononcée que les IPP. Effectivement, pour huit études d'observation, la méta-analyse de Yu et al. a montré une augmentation du risque de fracture de la hanche moins prononcée et non significative lors de prise d'antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 (RR 1,12; CI 95%: 0,97 – 1,30) (4).

En 2012, l'étude la plus récente sur la relation entre les IPP et le risque de fracture de la hanche a été publiée dans le BMJ. Pendant huit ans, cette étude a suivi prospectivement 79 899 infirmières avec des indications sur la prise d'IPP5. Du-

Contenu

- Editorial	Page 1-2
- IPP et risque fracturaire	Pages 1-3
- Agenda	Page 3



semblerait indiquer que les utilisateurs d'IPP présentent d'une façon générale une polymorbidité accrue, et prennent donc plus de médicaments que les personnes n'utilisant pas d'IPP. Ajoutons que l'association entre la prise d'IPP et la DMO n'a été que peu étudiée, les résultats de ces études sont par ailleurs peu concluants, comme le souligne clairement Heike Bischoff-Ferrari. Là aussi, on s'attendrait à un lien physiopathologique avec des changements de la DMO. En complément, citons une étude cas-témoin en deux phases. Dans le cadre de cette étude (basée sur la UK-GPRD), les auteurs ont identifié toutes les comorbidités possibles présentant une prévalence > 1% (ou un OR > 2,0) (2). Après ajustement pour ces «confounding factors», le lien entre la prise d'IPP et une augmentation du risque de fracture n'apparaissait plus.

Comme le mentionne Heike Bischoff-Ferrari dans son article, l'administration d'IPP dans la pratique devrait être limitée à des indications claires, et un traitement aux IPP à long terme et à un dosage élevé devrait être évalué de manière critique chez les patients présentant un risque de fracture élevé.

Il ne me reste plus qu'à vous remercier pour l'intérêt que vous portez à l'ASCO et à vous souhaiter un joyeux Noël et une bonne année!

PD Dr Christian Meier
Président SVGO/ASCO

- 1) Bodmer M. et al, Drug Saf 2010, 33: 843
- 2) Kaye J.A. et al, Pharmacotherapy 2008, 28: 951

durant cette période, 893 nouvelles fractures de la hanche se sont produites, les femmes ayant pris des IPP pendant au moins deux ans montrant un risque de fracture de la hanche accru de 35% (CI 95%: 1,13 – 1,62) et une tendance significative associant la hausse du risque de fracture de la hanche à l'augmentation de la durée du traitement a pu être documentée ($p(\text{trend}) < 0,01$) (5). Nouvelle contribution significative de cette étude, les auteurs ont démontré que l'effet négatif de l'administration d'IPP était indépendant de l'âge, de l'IMC, d'une ostéoporose existante, d'un traitement hormonal substitutif et d'une supplémentation de calcium. Toutefois, les fumeurs présentaient un risque accru de 51% par rapport aux non-fumeurs qui ne montraient aucun risque significatif (interaction de la valeur $p = 0,03$) (5). En outre, avec leurs données, les auteurs ont complété la méta-analyse de Yu et al. en démontrant une augmentation significative de 28% du risque de fracture de la hanche lors de prise d'IPP pour un nouveau total de onze études⁵.

Prise d'IPP et autres fractures

En 2010, la Women's Health Initiative Study a examiné la relation entre la prise d'IPP et le risque de fracture en général – donc aussi les fractures autres que celles de hanche – dans le cadre d'une analyse prospective sur 130'487 femmes âgées de 50 à 79 ans. Au total, cette étude a montré 21'247 nouvelles fractures, la prise d'IPP étant corrélée à une augmentation significative du risque de fracture de 25% (CI 95%: 1,15 – 1,36). En plus de ce risque accru de 25% pour l'ensemble des fractures lors de prise d'IPP, les auteurs ont observé une augmentation significative de 47% du risque de fractures cliniques de corps vertébraux et une augmentation significative de 26% du risque de fracture du poignet (6).

Une méta-analyse publiée en 2011 a résumé les résultats de l'étude de la Women's Health Initiative ainsi que de neuf autres études d'observation en termes de prise d'IPP en association avec l'ensemble des fractures (7). Le résultat était un risque significatif accru de 29% pour les fractures en général lors d'administration d'IPP (CI 95%: 1,18 – 1,41), sachant que neuf études sur dix ont déjà montré une augmentation significative du risque lors de prise d'IPP au niveau de l'étude (7).

Prise d'IPP et densité osseuse

Par rapport aux fractures, plus pertinentes du point de vue clinique, il existe moins d'études examinant l'influence de l'absorption d'IPP sur la densité minérale osseuse. Une analyse de la base de données du Manitoba (Canada) effectuée en 2010 et concernant plus de 69'000 personnes n'a montré aucun lien entre la prise d'IPP et

l'ostéoporose, ni aucune relation entre la prise d'IPP et une perte de masse osseuse longitudinale (5). L'analyse de la Canadian Multicentre Osteoporosis Study publiée en 2012 associe pourtant la prise d'IPP avec une baisse significative de la densité minérale osseuse à la hanche, le suivi longitudinal de la densité minérale osseuse ne montrant aucun lien avec l'absorption d'IPP. Néanmoins, un suivi sur dix ans des 9'423 participants de la Canadian Multicentre Osteoporosis Study publié en 2013 a démontré que l'administration d'IPP implique un risque accru de 75% de subir une première fracture non-traumatique (HR 1,75; CI 95%: 1,41 – 2,17) (9). Après correction de cette analyse avec plusieurs autres facteurs de risque et la densité minérale osseuse de la hanche, le risque de subir une première fracture non-traumatique restait encore de 40% plus élevé (CI 95%: 1,11 – 1,77) (9).

Dans le cadre de l'étude Women's Health Initiative, la densité minérale osseuse d'un sous-groupe de 10'833 femmes a été examinée au début, puis après trois ans et après six ans. Au bout de six ans, la densité minérale osseuse de la hanche des femmes prenant des IPP était significativement inférieure à celle des femmes ne prenant pas d'IPP ($p = 0,04$), les mesures à la colonne vertébrale ne montrant toutefois aucune différence significative⁶.

Résumé

Les données actuelles tirées de grandes études d'observation montrent de façon cohérente que la prise d'IPP est associée à un risque de fracture accru de 25 à 30%, en particulier et de façon amplifiée lors d'administration à long terme. Du point de vue mécanisme, cet effet s'explique de la façon la plus plausible par une diminution de l'absorption du calcium. En pratique, l'administration d'IPP devrait donc être limitée à certaines indications indiscutables. Un dosage élevé d'IPP à long terme nécessite une évaluation précise – en particulier chez les fumeurs et les patients atteints d'ostéoporose – et, pour autant que cela soit cliniquement approprié, évité ou limité à des interventions de courte durée (< 1 an).

Heike A. Bischoff-Ferrari, Zurich

Littérature

1. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006;296:2947-53.
2. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest 2005;115:3318-25.

3. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med* 1985;313:70-3.
4. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011;124:519-26.
5. 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.
6. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2010;170:765-71.
7. Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med* 2011;9:257-67.
8. Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol* 2012;107:1361-9.
9. Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2013;24:1161-8.

AGENDA

IOF Advanced Training Course on Osteoporosis

5.-7. février 2014, Genf

WCO-IOF-ESCEO 2014

2.-5. avril 2014, Sevilla
(www.wco-iof-esceo.org)

Osteologie 2014

12.-15. mars 2014, München
(<http://www.osteologie14.de>)

ECTS 2014

17.-20. mai 2014, Prag
(www.ectscongress.org/2014)

SVGO/SBMS Annual Meeting 2014

5. juin 2014, Bern
(www.svggo.ch)

IMPRESSUM

Editeur: ASCO - SVGO

Association Suisse contre l'Ostéoporose
Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose
www.svggo.ch

Rédaction

Prof. Robert Theiler, Zürich
(Robert.Theiler@triemli.stzh.ch)

Traduction

Dag Ivar Olsen (info@olsen-traductions.ch)
Nicole Stoll (nicole.stoll@sunrise.ch)

Impression

Wohn- und Bürozentrum für Behinderte (WBZ)
4153 Reinach

© Réimpression uniquement avec mention de la source

Comité de l'ASCO

Prof. Dr. Martin Birkhäuser, Bâle
PD Dr. Patrick Ammann, Genève
PD Dr. L.M. Benneker, Berne
Prof. Heike Bischoff-Ferrari, Zürich
Prof. Dr. Serge Ferrari, Genève
Prof. R.W. Kressig, Bâle
PD Dr. Marc-Antoine Krieg, Fribourg
PD Dr. Olivier Lamy, Lausanne
Prof. Dr. Kurt Lippuner, Berne
PD Dr. Christian Meier, Bâle (Président)
Prof. Dr. Robert Theiler, Zurich
PD Dr. Petra Stute, Berne
PD Dr. Daniel Uebelhart, Fribourg