



Article Original

Prévalence et Caractérisation des Effets Indésirables des Inhibiteurs de la Pompe à Protons à Brazzaville au Congo

Prevalence and Characterization of Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors in Brazzaville, Congo

Okiemy EK^{1,2}, Angouono Moke SC¹

1- Pharmacie CHU de Brazzaville
2- Laboratoire de pharmacologie Faculté des sciences de la santé Université Marien Ngouabi Brazzaville

Auteur correspondant
Dr Evisi-Kouva Okiemy
234 rue Mayama Ouenzé,
Brazzaville, Congo
Tel : (00242) 053548092
E.mail :
evi.okiemy@gmail.com

Mots-clés. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton, Congo

Keywords: adverse outcomes of pump proton inhibitors, Congo

RÉSUMÉ

Objectifs. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont fait la preuve de leur efficacité et sont de fait largement prescrits. Néanmoins, utilisés au long cours et à mauvais escient, ils peuvent provoquer des effets indésirables (EI) graves. L'objectif principal de cette étude était de déterminer la prévalence et les caractéristiques des effets indésirables chez les patients prenant des IPP à Brazzaville au Congo. **Matériel et méthodes.** Il s'agissait d'une étude transversale et prospective du 1^{er} septembre au 31 octobre 2022. Un entretien sur la base d'un questionnaire était réalisé pour chaque patient sortant d'hospitalisation des services de gastroentérologie et de médecine interne. Ceci a permis de déterminer leurs caractéristiques socio-démographiques, leurs antécédents gastro-entérologiques, le type de molécule IPP, la posologie et la durée du traitement. Les indications de prise des IPP ont été recensées, ainsi que la déclaration d'EI attendus ou inattendus au regard des résumés des caractéristiques du produit (RCP). Les résultats biologiques des patients sortant de consultation au CHU ont été analysés afin d'apporter des données complémentaires sur les éventuels EI. **Résultats.** 244 patients ont été enquêtés et inclus dans l'étude soit un sex-ratio de 1,2. La majorité des patients étaient âgés de 50 à 70 ans (58,2%). En outre, 48,3% des patients avaient des antécédents gastroentérologiques. Parmi les 4 IPP recensés, la majorité des patients prenaient de l'oméprazole 20 mg (85) dont plus de la moitié le prenait depuis plus de 6 mois. Trois (3) indications étaient majoritaires, le reflux gastroœsophagien (RGO) symptomatique (22,95%), la prévention de la récurrence de l'œsophagite (19,7%) et les récurrences d'ulcère gastroduodénal (UGD) (18%). Les EI déclarés étaient principalement la diarrhée (48,6%), les douleurs abdominales (18,9%) et les nausées (12,2%). Les analyses biologiques ont mis en évidence une carence en vitamine B12 pour 16 patients et une colite à *Clostridium difficile* pour 3 patients. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative ($p > 0,05$) dans l'apparition des EI selon le type d'IPP. **Conclusion.** Les EI déclarés sont en majorité attendus et peu spécifiques (diarrhées, douleurs abdominales) et ils figurent dans de nombreux RCP de médicaments. La mise en évidence par les analyses biologiques de 2 EI inattendus non retrouvés dans les RCP, la colite à *Clostridium difficile* et la carence en vitamine B12 a été confirmée dans des études occidentales. Nous proposons une surveillance accrue de l'apparition des EI notamment chez les patients à risque prenant des IPP au long cours.

ABSTRACT

Objectives. Proton pump inhibitors (PPIs) have been shown to be effective and are in fact widely prescribed. Nevertheless, when used in the long run and misused, they can cause serious adverse outcomes (AOs). The main objective of this study was to determine the prevalence and characteristics of adverse outcomes in patients taking PPIs in Brazzaville, Congo. **Material and methods.** This was a cross-sectional and prospective study from September 1 to October 31, 2022. An interview based on a questionnaire was conducted for each patient coming out of hospitalization of the gastroenterology and internal medicine departments. We thus determined their socio-demographic characteristics, their gastroenterological history, the type of molecule IPP, dosage and duration of treatment. Indications of PPI intake were identified, as well as the declaration of expected or unexpected AOs with respect to the product characteristics summaries (PCS). The biological results of patients coming out of consultation were analyzed to provide additional data on possible AOs. **Results.** 244 patients were surveyed and included in the study with a sex ratio of 1.2. Most of patients were aged 50 to 70 years (58.2%) and 48.3% of patients had a gastroenterological history. Among the 4 PPIs identified, most of patients were taking omeprazole 20 mg (85) while more than half of whom had been taking it for more than 6 months. Three (3) indications were most common: symptomatic gastroesophageal reflux (22.95%), prevention of recurrence of esophagitis (19.7%) and recurrences of peptic ulcer (18%). Reported AOs were mainly diarrhea (48.6%), abdominal pain (18.9%) and nausea (12.2%). Biological analyses revealed a vitamin B12 deficiency in 16 patients; *Clostridium difficile* colitis for 3 patients. We did not find a significant difference ($p > 0.05$) in the occurrence of AOs by PPI type. **Conclusion.** Reported AOs are mostly expected and not very specific (diarrhea, abdominal pain) and they appear in many PCS drugs. Biological analysis of 2 unexpected AOs not found in PCS, *Clostridium difficile* colitis and vitamin B12 deficiency has been confirmed by western studies. We propose increased monitoring of the occurrence of AOs especially in patients at risk taking long-term PPIs.



POUR LES LECTEURS PRESSÉS**Ce qui est connu du sujet**

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) peuvent provoquer des effets indésirables (EI) graves lorsqu'ils sont mal utilisés et de manière prolongée. En milieu hospitalier, la prévalence de la prescription d'IPP se situerait entre 61 et 86 % dans des études occidentales récentes.

La question abordée dans l'étude

La prévalence et les caractéristiques des effets indésirables chez les patients prenant des IPP à Brazzaville au Congo.

Ce que cette étude apporte de nouveau

1. Les EI étaient principalement la diarrhée (48,6%), les douleurs abdominales (18,9%) et les nausées (12,2%).
2. Les EI étaient significativement plus élevés chez les patients qui prenaient un IPP depuis plus de 6 mois.
3. Les analyses biologiques ont mis en évidence deux EI non retrouvés dans les RCP : la colite à *Clostridium difficile* et la carence en vitamine B12 n'est pas isolée.
4. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative ($p > 0,05$) dans l'apparition des EI selon le type d'IPP.

Les implications pour la pratique, les politiques ou les recherches futures.

Surveiller l'apparition des effets indésirables notamment chez les patients à risque prenant des IPP au long cours.

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont largement utilisés dans le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) avec ou sans œsophagites, dans le traitement des ulcères duodénaux ou gastriques évolutifs et l'éradication d'*Helicobacter pylori* en association avec des antibiotiques, dans le traitement et la prévention des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les sujets à risque (plus de 65 ans, ayant des antiagrégants plaquettaires, antécédents d'ulcères), dans le traitement des syndromes de Zollinger-Ellison et la dyspepsie fonctionnelle acidodépendante [1]. Ces médicaments ont fait la preuve de leur efficacité et sont de fait largement prescrits partout dans le monde. Néanmoins, utilisés au long cours et à mauvais escient, ils peuvent provoquer des effets indésirables (EI) graves [2]. L'efficacité des IPP s'est traduite par une forte exposition des patients à ces médicaments, aussi bien en ville qu'à l'hôpital. En milieu hospitalier, la prévalence de la sur prescription d'IPP se situerait entre 61 et 86 % dans des études occidentales récentes [3], IPP le plus souvent maintenus à l'issue de l'hospitalisation. De plus, l'apparition d'effets indésirables autrefois méconnus a fait l'objet de publications [2, 4]. L'objectif principal de cette étude était de déterminer la prévalence et les caractéristiques des effets indésirables chez les patients prenant des IPP à Brazzaville au Congo.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agissait d'une étude transversale et prospective du 1^{er} septembre au 31 octobre 2022. Nous avons élaboré un questionnaire à destination des patients sortant d'hospitalisation des services de gastroentérologie et de médecine interne. Ces patients venaient prendre leur traitement soit à la pharmacie du Centre Hospitalier

Universitaire (CHU) soit dans des pharmacies de Brazzaville.

Une pharmacie par arrondissement a été choisie de manière aléatoire soit 6 pharmacies pour la ville de Brazzaville. Les patients inclus avaient plus de 18 ans.

Un entretien sur la base d'un questionnaire a été réalisé pour chaque patient. Ceci afin de déterminer leurs caractéristiques socio-démographiques, leurs antécédents gastro-entérologiques, le type de molécule IPP ainsi que la posologie et la durée du traitement. Nous avons également recensé les indications de prise des IPP, si des EI étaient apparus et leur type. Nous avons recensé tous les médicaments pris en concomitance de l'IPP afin de s'assurer que l'EI était bien imputé à l'IPP.

L'EI est défini par l'OMS [5] comme étant une « réaction nocive et non voulue faisant suite à l'utilisation d'un produit de santé, se produisant aux doses normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique ».

Ont été distingués les EI attendus, décrits dans les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) des IPP, des EI inattendus non décrits dans les RCP.

Les résultats biologiques des patients sortant de consultation au CHU avaient été analysés afin d'apporter des données complémentaires sur les éventuels EI. L'accord des patients avait été recueilli avant analyse.

Nous avons réalisé parallèlement une revue de la littérature des effets indésirables connus et méconnus de 2010 à nos jours à partir de la base de données Pubmed/Medline. Les méta-analyses décrites sur le sujet ont été retenues.

Le test de Khi 2 a été utilisé. Le seuil de significativité était fixé à 0,05.

Le consentement éclairé du patient a été demandé et la confidentialité des patients a été respectée tout au long de l'enquête.

RESULTATS**Caractéristiques sociodémographiques, médicales et thérapeutiques de la population étudiée**

244 patients ont été enquêtés et inclus dans l'étude, 136 femmes et 108 hommes soit un sexe ratio de 1,2.

La majorité des patients étaient âgés de 50 à 70 ans (58,2%). La profession la plus représentée était les fonctionnaires (32%). Les retraités arrivaient en deuxième position (22,95%). 58,2% de la population vivait en milieu urbain (Tableau I).

Tableau I : Caractéristiques sociodémographiques (N=244)

	Effectif	%
Age	18 – 30 ans	4
	30 – 50 ans	23,8
	50 – 70 ans	58,2
	≥ 80 ans	13,9
Profession	Fonctionnaire	32
	Femme au foyer	11,5
	Etudiant	2
	Sans emploi	13,1
	Retraité	22,95
	Commerçant	5,3
	Secteur informel	7,4
Résidence	Autre	5,7
	Urbaine	41,8
	Semi urbaine	58,2

La figure n°1 décrit les antécédents gastroentérologiques des patients. 48,3% des patients enquêtés avaient des antécédents : 42 (17,2 %) avaient un antécédent d'ulcère, 27 (11%) avaient un antécédent de RGO et 18 (7,4%) avaient un antécédent d'hernie hiatale. 25 patients cumulaient plusieurs antécédents.

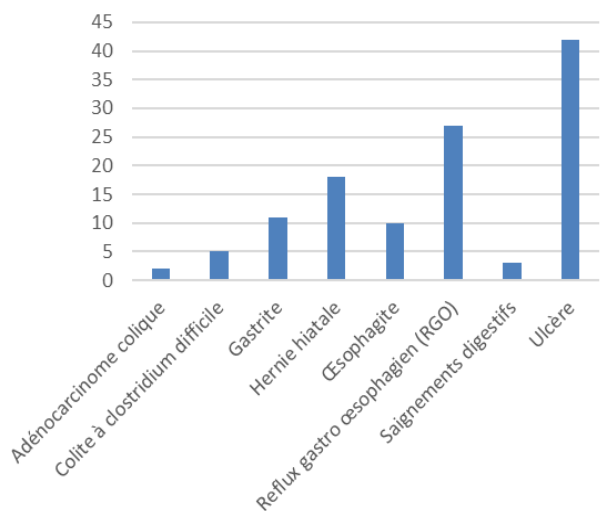


Figure 1 : Nombre de patients ayant des antécédents gastroentérologiques

La figure 2 décrit le type d'IPP pris selon la durée du traitement des patients enquêtés (moins de 3 mois, au-delà de 3 mois et de 6 mois). 4 IPP étaient recensés. La majorité des patients prenaient de l'oméprazole 20mg (85) dont plus de la moitié le prenait depuis plus de 6 mois. 22 patients prenaient de l'ésoméprazole 40mg depuis moins de 3 mois ; 36 patients le poursuivaient à 3 mois et 12 au-delà de 6 mois.

Le lansoprazole 30 mg et le pantoprazole 20mg étaient prescrits pour un nombre total de 42 patients chacun. Une majorité de patients (22) prenaient un traitement depuis plus de 3 mois pour le lansoprazole 30 mg. Une majorité de patients (22) prenaient le pantoprazole 20 mg depuis plus de 6 mois.

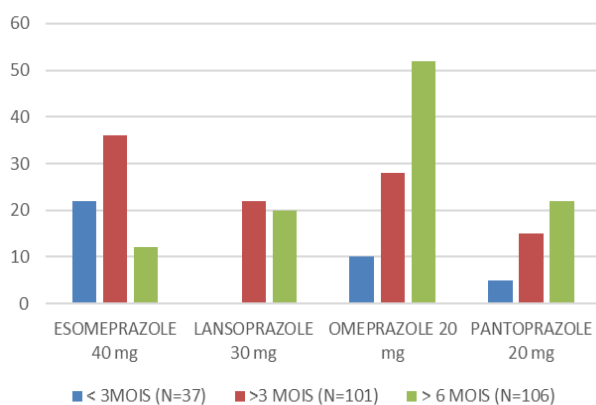


Figure 2 : Nombre de patients prenant des IPP selon leur type et la durée du traitement

Les indications de prescription de ces IPP sont présentées dans le tableau II. Trois (3) indications étaient majoritaires, le RGO symptomatique (22,95%), la

prévention de la récurrence de l'œsophagite (19,7%) et des récurrences d'ulcère gastroduodénal (UGD) (18%).

Tableau II : Répartition des indications des patients enquêtés (N=244)

Indication	N	%
Anémie ferriprive avec refus FOGD	23	9,4
Antécédents épigastralgies ou RGO	13	5,3
Eradication HP et prévention récurrence	3	1,2
Œsophagite	10	4
Prévention récurrence œsophagite	48	19,7
Prévention récurrence UGD	44	18
Prévention UGD sous AINS	6	2,45
Protection gastrique sous AAP ou AVK	18	7,4
RGO	56	22,95
Troubles du transit	13	5,3
UGD	10	4

Prévalence et caractéristiques des effets indésirables liés aux IPP

Cinq (5) types d'effets indésirables appartenant à 3 appareils ou systèmes avaient été signalés par 148 patients (Tableau III). Il s'agissait principalement de la diarrhée (48,6%), des douleurs abdominales (18,9%) et des nausées (12,2%).

Tableau III : Fréquence des effets indésirables (EI) déclarés par les patients (N = 148)

Appareil ou système concerné	Type d'EI	Nombre de patients	(%)
Peau et annexes	Sécheresse buccale	17	11,5
	Diarrhée	72	48,6
Système gastro-intestinal	Douleurs abdominales	28	18,9
	Nausées	18	12,2
	Céphalées	13	8,8
Système nerveux central et périphérique			

Les analyses biologiques des patients qui avaient signalé des EI et donné leur accord, avaient mis en évidence une carence en vitamine B12 pour 16 patients ; une colite à *Clostridium difficile* pour 3 patients. Celle-ci était d'ailleurs traitée par antibiotique.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative ($p > 0,05$) dans l'apparition des EI selon le type d'IPP.

DISCUSSION

Cette étude ne s'est basée essentiellement que sur les déclarations des patients sortant de consultation, sur les résultats biologiques de patients volontaires et le motif de la consultation si celle-ci était retrouvée. De plus la durée de l'étude a été courte. Benard-Larivière et al [6] ont réalisé une étude dans laquelle un auto-questionnaire était destiné aux médecins mais également aux patients pendant une durée d'au moins cinq mois. Ceci permettait de croiser les données et de les fiabiliser.

Les caractéristiques des patients présentent un sexe ratio de 1,2 en faveur des femmes. Les adultes âgés de 50 à 70 ans constituent la population la plus représentative dans cette étude.

Akram et al [3] retrouvent également un sexe ratio en faveur des femmes (1,4).

Les antécédents les plus fréquents étaient les ulcères (17,2%), le RGO (11%) et la hernie hiatale (7,4%).

Les trois principales indications ont été le RGO symptomatique (22,95%), la prévention de la récurrence de l'œsophagite (19,7%) et de celle de l'UGD (18%). Ces résultats sont en concordance avec ceux de Benard-Larivière et al [6] qui constataient une fréquence des indications pour le RGO à 52,5% puis des œsophagites par RGO à 12,6% et enfin la prévention des lésions œsogastriques sous AINS. Tandis que pour Daumas et al [7], la prévention des récurrences était la première cause de prescription.

Ces indications figurent bien dans l'AMM [réf] ainsi les prescriptions sont conformes. Néanmoins, nous avons constaté dans une moindre mesure des traitements non justifiés car ne figurant pas dans l'AMM. Il s'agissait de la prévention UGD sous AINS, de la protection gastrique sous AAP ou AVK et des troubles du transit.

Les recommandations de la Haute Autorité de Santé [8] ne recommandent l'ajout d'un IPP dans ces indications que pour les patients à risque : les personnes âgées de plus de 65 ans, les patients ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal.

Concernant les troubles du transit, il s'agit d'une indication hors AMM non recommandée [1].

Les EI sont peu spécifiques et ils figurent dans de nombreux RCP de médicaments. Cependant, les médicaments concomitants retrouvés ne provoquaient pas forcément ces effets indésirables.

Il est à noter que la diarrhée est l'EI majoritairement retrouvé (48,6%); cependant celle-ci peut être le symptôme d'autres troubles très fréquents en Afrique subsaharienne. La poursuite d'un IPP doit d'autant plus être discutée voire suspendue lorsque le patient présente ce type de trouble de transit car les résultats d'une étude conduite chez des sujets âgés fragiles ont montré que des patients prenant des IPP présentaient des diarrhées plus fréquemment que les patients n'en prenant pas ($p < 0,001$) [9].

La mise en évidence par les analyses biologiques de 2 EI inattendus non retrouvés dans les RCP, la colite à *Clostridium difficile* et la carence en vitamine B12 n'est pas isolée. En effet, Koyyada et Veremme et al. [2,4,9] confirment que l'usage prolongé d'IPP est un facteur de risque de la déplétion en vitamine B12. Guillet [1] évoque dans sa thèse en 2014 l'émergence d'EI comme les infections digestives à *Clostridium difficile* et à d'autres bactéries. Ceci a été corroboré par de nombreuses études observationnelles qui ont montré que la prise d'IPP augmentait le risque d'infection à *Clostridium difficile* d'un facteur 1,4 à 2,75 [9].

Les EI étaient significativement plus élevés chez les patients qui prenaient un IPP depuis plus de 6 mois ($p < 0,05$).

Finalement, les EI constatés sont peu spécifiques et ils augmentent avec la durée du traitement.

CONCLUSION

Cette étude a montré que la prise d'IPP n'était pas dénuée d'effets et qu'un suivi particulièrement chez la personne

âgée était à promouvoir. Des effets indésirables non spécifiques comme la diarrhée doivent être tout de même surveillés notamment lorsqu'ils persistent. Il serait intéressant de compléter cette étude par une évaluation de la pertinence des prescriptions d'IPP au sein de la même population. Et de la focaliser sur les patients prenant des IPP au long cours. En effet, il a été démontré une prévalence plus élevée d'EI lorsque le traitement perdure et lors de l'apparition d'EI inattendus tels qu'une hypomagnésémie, carence en vitamines B12 etc [2,4,9]. Nous proposons une surveillance accrue de l'apparition des EI notamment chez les patients à risque prenant des IPP au long cours.

REFERENCES

- Guillet, Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie 2014 - Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons : évaluation des prescriptions en services de rééducation neurologique – Lyon, France.
- Roulet L., Vernaz N., Giostra E. et al. Effets indésirables des IPP : faut-il craindre de les prescrire au long cours ? La Revue de médecine interne 2012 ; 33 (8) : 439-445
- Akram F., Huang Y., Lim V. et al. Proton pump inhibitors: are we still prescribing them without valid indications? AMJ 2014; 7 (11): 465-470
- Koyyada A. Long term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. Therapies 2021; 76: 13-21.
- OMS 1972
- Benard-Larivière A., Pambrun E., Diop P-Y. et al. Evaluation des pratiques professionnelles concernant les IPP en médecine générale. Thérapies 2023 ; 78 (6) : 772-775.
- Daumas A., Garros E., Mendizabal H. et al. Impact d'une évaluation des pratiques professionnelles sur la pertinence des prescriptions d' inhibiteurs de la pompe à protons à l'hôpital. La revue de médecine interne 2018 ; 39 (8) : 618-626.
- Haute Autorité de Santé. Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons validée par le Collège le 8 septembre 2022. Téléchargé le 10 septembre 2023.
- Veremme L., Baudoin A., Janoly-Dumenil A., Charpiat B. Thésaurus d'interventions pharmaceutiques associées aux prescriptions injustifiées d'inhibiteurs de la pompe à proton. Annales Pharmaceutiques Françaises 2023 ; 81 :552-567.
- Thomson A.B., Sauve M.D., Kassam N, Kamitakahara H. safety of the long-term use of proton pump inhibitors. World J Gastroenterol WJG. 2010; 16(19): 2323-2330.
- Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM) - RCP Oméprazole 20 mg – téléchargé le 10 septembre 2023 <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM) - RCP Lansoprazole 30 mg – téléchargé le 10 septembre 2023 <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM) - RCP Esoméprazole 40 mg – téléchargé le 10 septembre 2023 <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM) - RCP Pantoprazole 20 mg – téléchargé le 10 septembre 2023 <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>