

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont-ils toujours anodins chez l'enfant ?

F.GOTTRAND,

Hôpital Jeanne de Flandre, Lille

Les inhibiteurs de la pompe (IPP) à protons sont des molécules apparues il y a une vingtaine d'année, qui ont de puissantes propriétés antisécrétoires gastriques. Par l'inhibition de la sécrétion acide, ils sont indiqués dans les maladies peptiques (œsophagite, gastrite, ulcère) où ils permettent la sédation des symptômes, la cicatrisation des lésions muqueuses et la prévention des récurrences (1). Leur utilisation chez l'enfant est, comme chez l'adulte, beaucoup développée compte tenu d'un rapport bénéfice/risque très favorable. Ils ne sont néanmoins pas dénués complètement d'effets indésirables et actuellement en pratique parfois prescrits en excès, ce qui justifie cette mise au point.

Mécanismes d'action pharmacocinétique

Les IPP ingérés ou injectés sous forme de pro-drogue inactive, sont activés en présence d'un pH acide au niveau des canalicules sécrétoires des cellules fundiques. Cela explique donc la raison de la présentation par voie orale sous forme de gélules ou de granules gastroprotégés ; dans le cas contraire, ou si les granules, ou les gélules sont écrasés (pour être administrés aux enfants par exemple), l'activation du médicament a lieu dans la lumière de l'estomac, et donc le médicament est inefficace pour bloquer la pompe à proton en intracellulaire. La forme activée (sulfénamides) des IPP se fixe sur les groupes sulfhydryl et crée des liaisons covalentes irréversibles avec la pompe à proton, responsable d'une inhibition de la sécrétion gastrique prolongée (36 à 50 heures) (figure 1).

Figure 1.
Mécanisme
d'action
des IPP,
bloquant la
pompe à
protons par
voie
systémique.

Leur absorption par voie digestive est rapide et leur demi-vie courte (de 1 à 4 heures). Leur catabolisme est hépatique et utilise la voie du cytochrome P450. Leur élimination est à la fois urinaire et biliaire et il n'y a pas de modification de la pharmacocinétique en cas d'insuffisance rénale, d'hémodialyse et d'insuffisance hépatique. Il existe par contre une très grande variabilité interindividuelle de pharmacocinétique, en particulier chez le nourrisson. Ils présentent peu d'interactions médicamenteuses : avec le kétoconazole dont ils diminuent les taux sanguins, la digoxine – dont ils augmentent les taux sanguins –, et les enzymes pancréatiques – dont ils augmentent la biodisponibilité (cette association est parfois utilisée dans la mucoviscidose pour aider au contrôle d'une stéatorrhée importante). Les IPP inhibent potentiellement l'absorption des médicaments pH-dépendant (comme le fer, cf. infra).

Il existe une très grande variabilité interindividuelle de pharmacocinétique des IPP, en particulier chez le nourrisson.

Indications des IPP chez l'enfant

Les indications des IPP se sont progressivement élargies avec l'expérience (tableau 1).

Tableau 1. Principales indications des IPP chez l'enfant.	
■	Œsophagite peptique ulcérée (AMM > 1 an)
■	Prévention récidive œsophagite ulcérée (AMM > 12 ans)
■	Traitement RGO symptomatique (AMM > 12 ans)
■	Gastrite à <i>Helicobacter pylori</i> (en association avec des antibiotiques)
■	Ulcère gastroduodénal
■	Gastrite non <i>H. Pylori</i>
■	Prévention et traitement des hémorragies digestives dans les situations de stress

Actuellement seules trois molécules ont l'autorisation de mise sur le marché chez l'enfant en France :

- l'oméprazole pour l'œsophagite ulcérée chez l'enfant de plus de 1 an ;
- l'esoméprazole et le pantoprazole chez l'enfant de plus de 12 ans dans les indications d'œsophagite peptique, de prévention des récurrences d'œsophagite, mais aussi du RGO symptomatique.

Tolérance

La tolérance à court terme des IPP est excellente. Comme chez l'adulte les principaux effets secondaires observés sont modérés, transitoires et non liés à la dose (2) : diarrhée, douleurs ab-dominales, céphalées, réactions allergiques cutanées (rares), syndrome confusionnel (rare), hépatite (quelques cas), fulminante (1 cas).

Le recul est par contre encore insuffisant chez enfant pour évaluer la tolérance à long terme, d'autant qu'il n'y a actuellement pas d'indication « officielle » de traitement au long cours chez l'enfant. Les effets potentiels observés concernent la modification de la flore intestinale, l'augmentation des infections respiratoires et intestinales, l'augmentation du taux de gastrine et des tumeurs carcinoïdes, les polypes gastriques, l'atrophie gastrique en particulier liée au statut *H. pylori*, et les troubles de l'absorption du fer.

■ **Modification de la flore digestive**

Une pullulation microbienne a été démontrée dans l'estomac et le duodénum chez l'adulte recevant des antisécrétoires. Les conséquences cliniques restent cependant discutées : augmentation des infections respiratoires et intestinales (cf. infra), production de composés nitrosamines carcinogènes (bien qu'il n'y ait jamais eu de cancer de l'estomac imputé à la prise d'IPP chez l'adulte) (3). Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant !

■ **Infections respiratoires et digestives**

Il a été démontré chez l'adulte que la prise d'IPP augmentait le risque de pneumopathie communautaire (RR = 1,89 [IC 95 % 1,36-2,62]) (4). Chez l'enfant, une seule étude est disponible, dont la méthodologie n'est pas exempte de défaut (5). Elle montre cependant une augmentation de la prévalence des diarrhées de 20 % sur les 4 mois précédant le traitement antisécrétoire (IPP ou anti-H2) à 47 % pendant le traitement, alors que cette prévalence n'augmentait pas dans une population témoin sans antisécrétoire pendant la même période d'observation. De même, la prévalence des pneumopathies augmentait de 3 à 11 % pendant le traitement antisécrétoire alors que cette fréquence restait à 1-2 % dans le groupe témoin (5).

■ **Augmentation du taux de gastrine et des tumeurs carcinoïdes**

Du fait même du mécanisme d'action des IPP, une augmentation par un facteur 2 à 5 de la gastrinémie est observée. Le traitement par IPP induit également de façon constante une stimulation des cellules entérochromaffines avec parfois hyperplasie de ces cellules. Cependant, il n'existe qu'une seule observation rapportée chez l'adulte d'une hyperplasie des cellules entérochromaffines associée à une tumeur carcinoïde.

■ **Polype gastrique**

Une hypertrophie des cellules pariétales gastriques (protrusion cytoplasmique, hypertrophie cytoplasmique et nucléaire) est fréquente chez l'adulte traité par IPP et a aussi été décrite chez l'enfant, même après quelques jours d'IPP intraveineux (6). Ceci peut se traduire par des kystes fundiques et des polypes gastrique (figure 2). Ces polypes sont décrits chez l'enfant, sans risque de dégénérescence et sont réversibles lentement après arrêt des IPP (7).

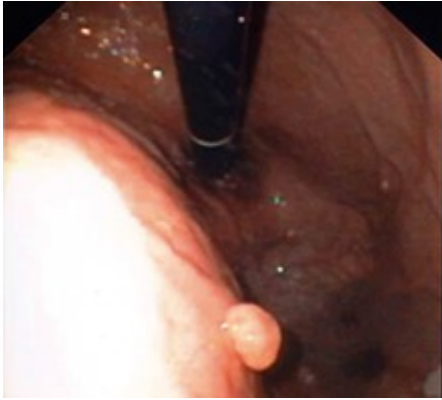


Figure 2.
Vue endoscopique de polypes
gastriques au niveau fundique chez
un enfant de 11 ans sous IPP depuis 3
ans.

■ Atrophie gastrique

Ce risque a été bien évalué chez l'adulte, et est d'autant plus important que le patient est infecté par *H. pylori*. Ainsi par exemple, dans une étude de 230 adultes (âge moyen 63 ans) sous IPP depuis 6,5 ans, l'incidence de l'atrophie gastrique était de 4,3 %/an si le sujet était infecté par *H. pylori* et de 0,7 %/an s'il était *H. pylori* négatif(8). Dans cette population âgée, peu de métaplasie intestinale et pas d'adénocarcinome étaient observés (8). Aucune observation d'atrophie gastrique ou de métaplasie intestinale n'a été rapportée chez l'enfant traité par IPP (9).

Aucune observation d'atrophie gastrique ou de
métaplasie intestinale
n'a été rapportée chez l'enfant traité par IPP.

■ Troubles de l'absorption du fer

En théorie, du fait d'une absorption pH-dépendante, le fer, alimentaire ou médicamenteux, devrait être mal absorbé en cas de traitement prolongé par les IPP. En fait, les nombreuses études réalisées chez l'adulte n'ont jamais pu démontrer, même en cas d'atrophie gastrique associée, de malabsorption du fer. Aucune étude n'est disponible à ce jour chez l'enfant, situation où pourtant la carence en fer est fréquente.

Utilisation des IPP chez l'enfant

L'expérience de l'utilisation prolongée d'IPP en pédiatrie est encore limitée (10, 11) (tableau 2). Il s'agit le plus souvent d'enfants âgés de 4 à 8 ans, présentant un polyhandicap, ou d'autres situations, où le reflux gastro-œsophagien est sévère et prolongé comme dans l'atrésie de l'œsophage. Les effets secondaires observés sont peu fréquents et peu sévères. En revanche, le risque majeur du bon rapport efficacité/risque des IPP est leur prescription en excès. Une étude récente nord-américaine a évalué ce risque chez des nourrissons adressés dans un centre de gastro-entérologie spécialisé pour évaluation d'un reflux gastro-œsophagien (12). Sur les 64 nourrissons adressés pour bilan de régurgitations, 18 (28 %) étaient sous IPP à l'arrivée ; 44/64 ont eu une pH-métrie et seuls 8 avaient un RGO. Après traitement chez 51 enfants, seuls 6 ont présenté une aggravation de leurs symptômes.

Le risque majeur du bon rapport efficacité/risque des IPP est leur prescription en excès.

Tableau 2. Résumé des deux études rapportant l'expérience de l'utilisation prolongée des IPP chez l'enfant.

	Tolia, (<i>Dig Dis Sci</i> 2007) N = 113	Hassall (<i>J Pediatr</i> 2007) N = 166
Âge	4,5 ans	8 ans
Durée	3 ans	3ans ⁽¹⁻¹¹⁾
Terrain	Polyhandicap (31%)	– Polyhandicap (66 %) – Atrésie œsophage (15 %)
Effets indésirables	– Hypergastrinémie (73 %) – Diarrhée 5 % – Constipation (4 %)	6 effets indésirables/ 4 patients : nausée, diarrhée, rash, irritabilité, agitation

Conclusion

Les IPP ont une bonne tolérance et un bon rapport bénéfice/risque.

Une extension de leurs indications (par exemple au reflux gastro-œsophagien sans œsophagite, aux nourrissons de moins de 1 an) est attendue chez l'enfant dans les prochains mois. L'expérience de leur utilisation prolongée augmente en pédiatrie (mucoviscidose, atrésie œsophage, polyhandicap). Le recul dans ces indications reste cependant encore court chez l'enfant, incitant à la prudence, en particulier dans des prescriptions très prolongées.

Le risque majeur, déjà observé en pratique et probablement majoré après l'élargissement attendu des indications, est une prescription trop large et inappropriée.

Pour en savoir plus

1. Gottrand F. Acid-peptic disease. In: Mieli-Vergani G, Kleinman, Sherman, Shneider, Sanderson, editor. *Pediatric gastrointestinal disease*. 5th edition ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2008.
2. Gold BD, et al. Safety and symptom improvement with esomeprazole in adolescents with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007 ; 45(5) : 520-9.
4. Laheij RJ, et al..Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *Jama* 2004 ; 292(16) : 1955-60.
5. Canani RB, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2006 ; 117(5) : e817-20.
6. Drut R,et al. Omeprazole-associated changes in the gastric mucosa of children. *J Clin Pathol* 2007.
7. Pashankar DS, Israel DM. Gastric polyps and nodules in children receiving long-term omeprazole therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002 ; 35(5) : 658-62.
8. Klinkenberg-Knol EC, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000 ; 118(4) : 661-9.

9. Dimitrov G, Gottrand F. Does gastric atrophy exist in children? *World J Gastroenterol* 2006 ; 12(39) : 6274-9.
10. Tolia V, Boyer K. Long-Term Proton Pump Inhibitor Use in Children: A Retrospective Review of Safety. *Dig Dis Sci* 2008 ; 53(2) : 385-93.
11. Hassall E, et al. Characteristics of children receiving proton pump inhibitors continuously for up to 11 years duration. *J Pediatr* 2007 ; 150(3) : 262-7, 7 e1.
12. Khoshoo V, et al. Are we overprescribing antireflux medications for infants with regurgitation? *Pediatrics* 2007 ; 120(5) : 946-9.