

le volume rénal total (évalué à l'IRM) après 3 ans, mais il n'a pas empêché la croissance des kystes, ni permis leur régression. L'effet bénéfique disparaît à l'arrêt du traitement, ce qui impose un traitement chronique par le tolvaptan alors que son innocuité à long terme est incertaine. Le rapport bénéfice-risque du tolvaptan n'est donc pas encore clair.<sup>7</sup>

- **Orkambi®**▼ (chapitre 20.3.) est une association fixe d'**ivacaftor** (déjà disponible en monothérapie sous le nom Kalydeco®) et de **lumacaftor** pour le traitement de la mucoviscidose causée par certaines mutations du gène codant pour la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) impliquée dans la production du mucus. Les principaux effets

indésirables consistent en de la dyspnée, de la diarrhée, des nausées et une hépatotoxicité. Dans les études cliniques, l'association ivacaftor + lumacaftor a entraîné par rapport au placebo une amélioration de la fonction respiratoire (évaluée par le VEMS) et une diminution d'environ 30 à 40% des exacerbations bronchiques nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie intraveineuse. Il n'est toutefois pas clair dans quelle mesure cette association apporte une plus-value par rapport à l'ivacaftor seul.<sup>8</sup>

- La spécialité **Gynosoya®** (chapitre 6.3.1.4.) qui était utilisée dans le traitement des bouffées de chaleur liées à la ménopause, est retirée du marché. Il n'existe plus de spécialité à base de **phytoestrogènes**.

7 [www.vidal.fr/actualites/19730/jinarc\\_tolvaptan\\_premier\\_medicament\\_dans\\_la\\_prise\\_en\\_charge\\_de\\_la\\_pkrd/](http://www.vidal.fr/actualites/19730/jinarc_tolvaptan_premier_medicament_dans_la_prise_en_charge_de_la_pkrd/)

8 *N Engl J Med* 2015; 373:220-31 (doi: 10.1056/NEJMoa1409547) avec éditorial *N Engl J Med* 2015;373:274-6 (doi: 10.1056/NEJMe1504059)

## EFFETS INDÉSIRABLES DES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS (IPP): PUBLICATIONS RÉCENTES ET SITUATION ACTUELLE

Il ressort de données observationnelles de plus en plus nombreuses que l'utilisation régulière d'IPP est susceptible de provoquer des effets indésirables rares mais potentiellement graves. Des cas de néphropathie, de démence, d'infections gastro-intestinales, de pneumonie, de fractures osseuses et de malabsorption de magnésium et de vitamine B12 ont été décrits. Bien qu'un lien causal entre l'utilisation d'un IPP et ces effets indésirables n'ait pas été clairement démontré, et que leur fréquence est probablement faible, il est important d'évaluer régulièrement le rapport bénéfice/risque de tout traitement par un IPP en étant attentif entre autres à ces effets indésirables. Il est recommandé de ne prescrire un IPP que dans des indications étayées, à la plus faible dose possible, et de réévaluer régulièrement le traitement.

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont, en Belgique comme dans d'autres pays, des médicaments qui sont souvent prescrits et de manière prolongée. Les indications étayées des IPP sont principalement l'oesophagite de reflux ainsi que la prévention et le traitement

de l'ulcère gastro-duodénal; il existe peu d'études concernant leur utilisation en cas de dyspepsie qui ne soit pas due à un reflux ou en cas d'autres symptômes gastro-intestinaux [voir Fiche de transparence sur les troubles gastriques]. L'expérience depuis plusieurs dé-

cennies avec ces médicaments révèle que les IPP sont en général bien tolérés. Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées, de la diarrhée, des céphalées et des éruptions cutanées; on observe également souvent un rebond du reflux suite à l'arrêt du traitement, ce qui peut mener à une reprise injustifiée du traitement.

Par ailleurs, il existe de plus en plus d'indices à propos d'effets indésirables rares mais potentiellement graves lors de l'utilisation régulière d'IPP. La plupart de ces données se basent sur des études observationnelles, un type d'études très sensible aux facteurs confondants et dont on peut déduire une association mais pas de lien causal.

- **Néphropathie**: il ressort de 2 études de cohorte prospectives récemment publiées que l'utilisation régulière d'IPP augmente le risque d'insuffisance rénale *chronique* de 30 à 50 % en comparaison avec la non-utilisation d'IPP ou l'utilisation d'antihistaminiques H<sub>2</sub><sup>1,2</sup>. On savait déjà que l'utilisation d'IPP est susceptible de provoquer une néphrite interstitielle *aiguë* [voir Folia mars 2007], ce qui a été confirmé dans plusieurs études récentes<sup>3</sup>.

- **Démence**: il ressort d'une étude de cohorte prospective récemment publiée que l'utilisation régulière d'IPP chez des personnes âgées est associée à une augmentation

d'environ 40 % du risque de développer une démence, en comparaison avec la non-utilisation<sup>4</sup>. Il n'y a pas d'explication plausible à la survenue de cet effet indésirable.

- **Infections gastro-intestinales**: d'après une méta-analyse d'études observationnelles, l'utilisation d'IPP augmente de 70 % le risque d'infections gastro-intestinales, entre autres à *Clostridium difficile*, en comparaison avec la non-utilisation<sup>3</sup> [voir aussi Folia mai 2012].

- **Pneumonie**: les données concernant l'utilisation d'IPP et le risque de pneumonie acquise en communauté (PAC) ne sont pas univoques : certaines études ont constaté un risque accru de PAC, d'autres non<sup>3</sup>.

- **Ostéoporose et risque de fractures**: d'après une méta-analyse d'études observationnelles, l'utilisation régulière d'IPP augmente d'environ 30 % le risque de fractures ostéoporotiques<sup>3</sup> [voir aussi Folia avril 2009].

- **Malabsorption de magnésium et de vitamine B<sub>12</sub>**: des cas d'hypomagnésémie [voir aussi Folia juillet 2013] et de carence en vitamine B<sub>12</sub> ont surtout été décrits suite à l'utilisation prolongée d'IPP<sup>3</sup>.

- **Lupus érythémateux cutané**: un traitement par IPP pourrait dans de rares cas provoquer le développement d'un lupus érythémateux cutané subaigu [voir Folia février 2016].

1 *JAMA Intern Med* 2016;176:238-46 (doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7193)

2 *J Am Soc Nephrol* 2016 (doi : 10.1681/ASN.2015121377), publication en ligne le 14/04/2016

3 *JAMA Intern Med* 2016;176:172-4 et *CMAJ* 2015 (doi: 10.1503/cmaj.150570)

4 *JAMA Neurology* 2016 Feb 15 (doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4791) avec éditorial (doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4931), publication en ligne le 01/04/2016