

Un déficit en vitamine B₁₂ : associé à la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons ou d'antihistaminiques H₂ ?

Question clinique

Contexte

L'acide gastrique et le facteur intrinsèque, tous deux produits par les cellules pariétales de la paroi gastrique, jouent un rôle important dans la libération et l'absorption de la vitamine B₁₂¹. On suppose donc que les médicaments qui inhibent la sécrétion de l'acide gastrique (les antihistaminiques H₂ et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)) augmentent le risque de déficit en vitamine B₁₂. Non traité, le déficit en vitamine B₁₂ peut entraîner démence, lésions neurologiques, anémie et autres complications¹⁻⁴. Le rapport entre la prise d'IPP et le déficit en vitamine B₁₂ a fait l'objet d'études de faible ampleur, dont les résultats sont contradictoires.

La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons ou d'antihistaminiques H₂ augmente-t-elle le risque de déficit en vitamine B₁₂ chez les adultes non hospitalisés ?

Résumé

Analyse

Koen Boussey, Els Mehuys, Eenheid Farmaceutische Zorg, Universiteit Gent.

Référence

Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton pump inhibitors and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA 2013;310:2435-42.

Population étudiée

- 3,3 millions de patients inscrits en Californie du Nord au système de santé Kaiser Permanente Northern California (KPNC), lequel dispose de banques de données électroniques où sont enregistrés les médicaments utilisés (nom, dose, durée) ainsi que les renseignements médicaux des membres
- sélection finale de 25 956 patients chez qui un déficit en vitamine B₁₂ a été nouvellement diagnostiqué (cas) versus 184 199 patients sans diagnostic de déficit en vitamine B₁₂ (témoins)
- caractéristiques du groupe cas : 57,4% de femmes, 67,2% âgés de plus de 60 ans, 12% prenaient des IPP, 4,2% prenaient des antihistaminiques H₂ et 83,8% ne prenaient pas de médicaments inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique
- caractéristiques du groupe témoins : 56,9% de femmes, 63,6% âgés de plus de 60 ans, 7,2% prenaient des IPP, 3,2% prenaient des antihistaminiques H₂ et 89,6% ne prenaient pas de médicaments inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique.

Protocole d'étude

- **étude cas-témoins sur un échantillon**
- sélection de patients âgés d'au moins 18 ans chez qui un déficit en vitamine B₁₂ a été nouvellement diagnostiqué : indication dans le dossier médical d'un déficit en vitamine B₁₂ sous forme de code ICD ou d'un libellé issu d'un menu déroulant, d'un taux sérique de vitamine B₁₂ anormalement bas ou d'une nouvelle prescription de vitamine B₁₂ pendant au moins 6 mois
- appariement randomisé de chaque patient avec 10 patients contrôles : patients de même sexe, de même âge, de même origine ethnique, habitant la même région et membre de la Kaiser Permanente Northern California (KPNC) depuis aussi longtemps, sans diagnostic de déficit en vitamine B₁₂
- pour les patients des 2 groupes, recherche d'une exposition d'une durée d'au moins 2 ans à des IPP ou à des antihistaminiques H₂
- correction pour tenir compte d'éventuels **facteurs de confusion** : affections et médicaments qui ont été associés au déficit en vitamine B₁₂ (tels que démence, diabète de type 2, pathologies de la glande thyroïde, infection par l'*Helicobacter pylori*, consommation abusive d'alcool, tabagisme, gastrite atrophique, achlorhydrie, traitement substitutif de l'insuffisance thyroïdienne, metformine), présence d'un reflux gastro-œsophagien, degré d'utilisation des ressources de santé.

Mesure des résultats

- évaluation du risque de survenue d'un déficit en vitamine B₁₂ lors d'une exposition à des IPP ou des antihistaminiques H₂ (exprimé sous forme de **rapport de cotes** avec un IC à 95%)
- évaluation du risque de survenue d'un déficit en vitamine B₁₂ lors d'une exposition à une dose quotidienne moyenne d'IPP ou d'antihistaminiques H₂ (exprimé sous forme de rapport de cotes avec un IC à 95%).

Résultats

- risque de survenue d'un déficit en vitamine B₁₂ lors d'une exposition à des IPP ou des antihistaminiques H₂ : un nouveau diagnostic de déficit en vitamine B₁₂ a été posé significativement plus souvent chez les patients qui avaient pris un antihistaminique H₂ (OR de 1,25 avec IC à 95% de 1,17 à 1,34) ou un IPP (OR de 1,65 avec IC à 95% de 1,58 à 1,73) pendant au moins 2 ans
- risque de survenue d'un déficit en vitamine B₁₂ lors d'une exposition à une dose quotidienne moyenne d'IPP ou d'antihistaminiques H₂ : pour les IPP, une dose quotidienne égale ou supérieure à 1,5 co/jour était associée de manière significativement plus importante (p = 0,007) à un déficit en vitamine B₁₂ nouvellement diagnostiqué (OR de 1,95 avec IC à 95% de 1,77 à 2,15) comparativement à une dose quotidienne inférieure à 0,75 co/jour (OR de 1,63 avec IC à 95% de 1,48 à 1,78)
- pour les IPP, l'association avec un déficit en vitamine B₁₂ nouvellement diagnostiqué était significativement (p = 0,007) plus forte lorsque l'utilisation était récente (dernière prescription dans l'année précédant le diagnostic) (OR de 1,80 avec IC à 95% de 1,51 à 2,14) que lorsque l'utilisation était plus ancienne (dernière prescription au moins 3 ans avant le diagnostic) (OR de 1,38 avec IC à 95% de 1,14 à 1,66).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'utilisation des inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique, qu'elle soit récente ou plus ancienne, est associée de manière significative à la présence d'un déficit en vitamine B₁₂. Ces résultats devraient être pris en considération dans la balance bénéfices-risques de ces médicaments.

Financement de l'étude Kaiser Permanente, sans intervenir dans l'élaboration, la réalisation, l'analyse et la publication de l'étude.

Conflits d'intérêt des auteurs un auteur a reçu une bourse de Wyeth/Pfizer ; les autres auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt.

Considérations sur la méthodologie

Il s'agit d'une étude cas-témoins sur un échantillon qui a été menée correctement. La banque de données utilisée ne permettait toutefois pas de connaître le taux sanguin de vitamine B₁₂ de tous les patients inscrits. En conséquence, la définition du déficit en vitamine B₁₂ a été étendue à la mention, dans le dossier médical, d'un déficit en vitamine B₁₂ ou d'un traitement substitutif par vitamine B₁₂. Lors de l'analyse des données, les auteurs ont pu observer une association entre la prise d'inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique et le déficit en vitamine B₁₂ selon ces différentes définitions. Il n'est cependant pas précisé pourquoi une utilisation d'antihistaminiques H₂ pendant au moins deux ans était nécessaire avant de poser le diagnostic de déficit en vitamine B₁₂.

Différents facteurs de confusion tels que l'influence d'autres affections et de médicaments associés au déficit en vitamine B₁₂ ont été pris en compte par les auteurs. L'influence du degré d'utilisation des ressources de santé a également été prise en compte. En effet, les auteurs sont partis du principe que la probabilité de se voir poser le diagnostic de déficit en vitamine B₁₂ ou de recevoir une prescription d'inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique (indépendamment de l'existence éventuelle d'un lien entre les deux) était plus grande pour les patients qui venaient en consultation. Comme dans toute étude d'observation, on ne peut exclure l'existence d'autres facteurs de confusion, non enregistrés et donc ignorés. La vitamine B₁₂ ne se trouve que dans l'alimentation d'origine animale (viande, poisson, œufs, produits laitiers). Comme aucune donnée relative aux habitudes alimentaires des patients n'est disponible, il nous est impossible d'en connaître l'influence sur les résultats. En outre, cette étude ne tient pas compte de la prise d'antihistaminiques H₂ ou d'IPP obtenus sans ordonnance, ce qui fait que la force de l'association avec le déficit en vitamine B₁₂ a peut-être été sous-estimée.

Mise en perspective des résultats

À ce jour, il s'agit de l'étude la plus importante examinant l'association entre, d'une part, la prise d'antihistaminiques H₂ ou d'IPP et, d'autre part, l'apparition d'un déficit en vitamine B₁₂. Une étude cas-témoins publiée en 2004 et menée auprès de 53 patients âgés avait montré une association entre l'utilisation actuelle d'IPP ou d'antihistaminiques H₂ sur une durée de minimum 12 mois et un déficit en vitamine B₁₂ (OR de 4,45 avec IC à 95% de 1,47 à 13,34), mais n'avait pas montré de rapport avec une utilisation antérieure ou de courte durée⁴. Une étude

transversale publiée en 2008 et menée chez 542 patients âgés avait montré que la consommation prolongée d'IPP était associée à un déficit en vitamine B₁₂, mais pas en cas de consommation prolongée d'antihistaminiques H₂⁵. Une autre étude publiée en 2008 et menée chez 125 patients âgés d'au moins 65 ans n'avait quant à elle pas montré de rapport entre la prise d'IPP et un déficit en vitamine B₁₂⁶. Deux études publiées en 2001 et 2008, menées chez des enfants, n'avaient pas non plus mis en évidence d'association^{7,8}. Il faut peut-être attribuer ces résultats contradictoires au petit nombre de patients et aux différences dans les populations étudiées.

La présente étude d'observation ne nous permet pas de montrer de façon irréfutable l'existence d'un lien de cause à effet, mais un certain nombre de résultats répondent aux critères énoncés en 1965 déjà par Sir Bradford-Hill pour évaluer l'existence d'une relation causale^{9,10} : l'association est forte (pour les patients qui prenaient une dose élevée d'IPP, un rapport de cotes de presque 2 est constaté), réversible (après l'arrêt du médicament inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique, l'association est plus faible), dépendante de la dose (l'association est plus forte chez les patients qui prennent une dose d'IPP plus élevée), explicable biologiquement (les IPP et les antihistaminiques H₂ inhibent la production de l'acide gastrique qui est nécessaire à l'absorption de la vitamine B₁₂) et cohérente (il y a un rapport aussi bien avec les antihistaminiques H₂ qu'avec les IPP).

Sur la base d'une prévalence de 2,3% de déficit en vitamine B₁₂ dans cette population étudiée et d'un rapport de cotes de 1,65, nous devrions traiter 67 personnes pendant 2 ans avec des IPP pour entraîner un déficit en vitamine B₁₂ chez une seule personne. Toutefois, cette étude ne permet pas de déterminer quelles sont les conséquences cliniques de ce risque accru. Dès lors, il n'est pas encore possible de savoir dans quelle mesure il serait utile de doser le taux sérique de vitamine B₁₂ ou de procéder au dépistage de l'anémie macrocytaire de manière régulière chez les patients sous IPP.

Références

- Toh BH, van Driel IR, Cleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997;337:1441-8.
- O'Leary F, Allman-Farinelli M, Samman S. Vitamin B₁₂ status, cognitive decline and dementia: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Nutr* 2012;108:1948-61.
- den Elzen WP, van der Weele GM, Gussekloo J, et al. Subnormal vitamin B12 concentrations and anaemia in older people: a systematic review. *BMC Geriatr* 2010;10:42.
- Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol* 2004;57:422-8.
- Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, et al. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *J Am Med Dir Assoc* 2008;9:162-7.
- den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:491-497.
- ter Heide H, Hendriks HJ, Heijmans H, et al. Are children with cystic fibrosis who are treated with a proton-pump inhibitor at risk for vitamin B(12) deficiency? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:342-5.
- Tolia V, Boyer K. Long-term proton pump inhibitor use in children: a retrospective review of safety. *Dig Dis Sci* 2008;53:385-93.
- Bradford-Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc Roy Soc Med* 1965;58:295-300.
- Shakir SA, Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria. *Drug Saf* 2002;25:467-71.
- Maladie du reflux gastro-œsophagien. Duodecim Medical Publications Ltd. Dernier mis à jour: 16.12.2009.
- Numans ME, De Wit NJ, Dirven JAM, et al. NHC Standaard Maagklachten (derde herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:690-700.

Conclusion de Minerva

Cette étude cas-témoins sur un échantillon, avec d'éventuels facteurs de confusion résiduels, montre une association entre la prise d'antihistaminiques H₂ ou d'IPP et l'apparition d'un déficit en vitamine B₁₂. Cependant, nous ignorons encore quelles en sont les conséquences cliniques.

Pour la pratique

Les guides de bonne pratique actuels recommandent de n'utiliser les inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique que pour soulager les symptômes en cas de reflux gastro-œsophagien. Pour les antihistaminiques H₂ et les IPP, cela signifie de prescrire la dose efficace la plus faible possible et d'éviter une utilisation chronique^{11,12}. Cet avis est étayé par la preuve d'une association entre, d'une part, la prise d'antihistaminiques H₂ ou d'IPP et, d'autre part, l'apparition d'un déficit en vitamine B₁₂.