



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Le rebond d'acidité gastrique après arrêt d'un traitement par inhibiteur
de la pompe à protons : revue de littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 23 juin 2015 à 16h00
au Pôle Formation

Par Sébastien DUBOIS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Raymond GLANTENET

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Marc LAMBERT

Madame le Docteur Sophie GAUTIER

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Michaël ROCHOY

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

Anti-H2	Antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2
ASC	Aire sous la courbe
CgA	Chromogranine-A
ECL	Enterochromaffin-like
HP	Helicobacter pylori
IC95 %	Intervalle de confiance à 95 %
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
PAB	Production acide basale
Sub-PAM	Production acide sub-maximale
PAM	Production acide maximale
PAS	Production acide stimulée
RGO	Reflux gastro-oesophagien
UGD	Ulcère gastro-duodéal

RÉSUMÉ

Contexte : Depuis la commercialisation du premier inhibiteur de la pompe à protons (IPP) il y a 20 ans, de nombreuses études ont porté sur la présence d'un effet rebond à l'arrêt de ce traitement. Ces études sont hétérogènes et contradictoires : la dernière revue de littérature parue portant sur le rebond d'acidité gastrique date de 2006 et ne permettait pas de conclure sur le sujet. Notre objectif était d'effectuer une revue de littérature actualisée sur l'existence et les caractéristiques de ce rebond d'acidité gastrique à l'arrêt des IPP.

Méthode : Nous avons procédé à une revue de littérature sur le rebond d'acidité gastrique, sans exclusion sur le design des études. Les bases de données MEDLINE (PubMed), ISI (Web Of Science) et Google Scholar ont été interrogées en utilisant l'équation suivante : (« inhibitor proton pump » OR omeprazole OR esomeprazole OR lansoprazole OR pantoprazole OR rabeprazole) AND « rebound » AND « acid hypersecretion ». Seules les études comportant une mesure (quelle qu'elle soit) avant et après traitement ont été analysées.

Résultats : Sur les 131 publications identifiées, 10 ont été retenues. Le design des études était très hétérogène. 5 études concluaient à un effet rebond. Parmi les études dont la durée de traitement est inférieure à 4 semaines, aucune n'a mis en évidence d'effet rebond. La colonisation à *Helicobacter pylori* masquait l'apparition du rebond.

Conclusion : La prise quotidienne d'un IPP pendant plus de 4 semaines est susceptible d'engendrer un rebond d'hypersécrétion acide environ 15 jours après arrêt de celui-ci, et d'une durée de quelques jours à plusieurs semaines en fonction de la durée totale du traitement.

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), introduits sur le marché il y a 30 ans, ont fait la preuve de leur efficacité et de leur bonne tolérance dans de nombreuses indications (ulcère gastro-duodéal (UGD), prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS et reflux gastro-oesophagien (RGO)) dans lesquels ils tiennent une place de choix (1).

Fort de ce succès, cette classe médicamenteuse est actuellement largement prescrite (6 % de la population mondiale des pays développés en consomme) (2). En France, elle est désormais en vente libre en pharmacie depuis 2009, facilitant un usage en auto-prescription.

Or, il est important, lorsqu'un médicament est massivement utilisé et facilement accessible, de bien connaître son profil d'effets secondaires, et ses précautions d'emploi.

Rapidement après la commercialisation de l'oméprazole, des études ont soupçonné cette molécule de provoquer un rebond de l'acidité gastrique à l'arrêt du traitement (3–5). Tout d'abord écartée par Prewett *et al.* (6), cette hypothèse s'est vue confortée au travers de nombreuses études (7–10) et rejetée à travers d'autres (6,11,12). Par ailleurs, des études en soins ambulatoire ont montré que les médecins généralistes perçoivent l'arrêt ou la réduction d'un traitement au long cours par IPP comme difficile à obtenir (13,14).

Cette hypothèse a fait l'objet de recherches, qui ont proposé un fondement physiopathologique à cet effet rebond. Les IPP induisent une diminution stable et profonde de l'acidité gastrique et une augmentation de la gastrine circulante (par inactivation du rétrocontrôle négatif) (4,15). La gastrine a une action trophique sur les cellules entérochromaffines (ECL : enterochromaffin-like cells) de la muqueuse fundique (7). Ces cellules sécrètent de l'histamine, activant ainsi les récepteurs H2 des cellules pariétales responsables de la sécrétion d'acide gastrique (16). Au cours d'un traitement par IPP, cette hypersécrétion acide est inhibée. Mais lorsqu'il est arrêté, les cellules pariétales produisent une grande quantité d'acide gastrique, qui pourrait être responsable d'un effet rebond (7,17).

A partir de ces fondements physiopathologiques, les scientifiques ont élaboré des études pour mettre en évidence ce phénomène en situation réelle. Certaines sont centrées sur le rebond d'acidité gastrique (6–8,10,11,17–21), d'autres sur le rebond des symptômes liés à un RGO (9,22,23).

La revue de littérature la plus récente traite essentiellement des symptômes (24) : elle considère comme acquis l'existence d'un rebond d'acidité gastrique après arrêt d'un traitement IPP au long cours, mais n'arrive pas à conclure formellement à une pertinence clinique de ce rebond.

La dernière revue de littérature traitant du rebond d'acidité par mesure directe de l'acidité gastrique date de 2006 (25) : les auteurs n'ont pas pu affirmer l'existence d'un rebond d'acidité devant les résultats contradictoires et l'hétérogénéité des études, concluant que des études complémentaires sont nécessaires pour clarifier cette hypothèse.

Depuis, plusieurs études sont parues sur le sujet. Nous avons réalisé une revue de littérature actualisée afin de répondre à la question suivante : peut-on conclure, en 2015, à l'existence d'un rebond d'acidité gastrique à l'arrêt des inhibiteurs de la pompe à protons ?

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons réalisé une revue narrative de la littérature sur le rebond d'acidité à l'arrêt des IPP.

Les bases de données MEDLINE (PubMed) et ISI Web Of Knowledge (Web Of Science) ont été interrogées en utilisant l'équation suivante : (« inhibitor proton pump » OR omeprazole OR esomeprazole OR lansoprazole OR pantoprazole OR rabeprazole) AND « rebound » AND « acid hypersecretion ». Une recherche complémentaire a été effectuée sur Google Scholar et EM-premium. Les références bibliographiques au premier degré ont été analysées, ainsi que les articles liés sur PubMed.

Tous les articles jusque mai 2015 ont été sélectionnés, sans exclusion sur leur design (ouvert ou en double-aveugle, randomisé ou non, contrôlé ou non).

Sur la base du résumé, nous avons exclu les doublons, les publications de langue non française ou anglaise, ainsi que les études en population pédiatrique ou chez l'animal.

Le rebond d'acidité est défini par une augmentation de la sécrétion acide après un traitement par IPP par rapport au niveau de la sécrétion acide avant le début du traitement. Nous avons donc sélectionné toutes les études dont le protocole incluait une mesure avant et après traitement, quelle qu'elle soit : critères de mesure directe (pH-métrie des 24h, production d'acide basale, sub-maximale, et maximale postprandiale ou après stimulation par pentagastrine) et critères de mesure indirecte (gastrine sérique à jeun et postprandiale, gastrine sérique stimulée par pentagastrine ou Chromogranine A plasmatique — reflet de l'hyperplasie des ECL). La revue s'attache à l'hypersécrétion acide, et non à ses conséquences cliniques : les études qui ne relevaient que les symptômes cliniques ont été exclues.

Enfin les études dont la durée de traitement a été inférieure à 8 jours ont été exclues.

Les publications restantes ont été analysées en détail. Nous avons notamment relevé l'année de publication, le type d'étude, le type de population, le nombre de

patients analysés, le statut *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), le traitement (lansoprazole, pantoprazole, oméprazole ou esoméprazole) et sa posologie, les paramètres mesurés, la durée du traitement et du suivi, et les principaux résultats et conclusions des auteurs sur l'existence d'un rebond d'acidité après l'arrêt des IPP.

RÉSULTATS

Nous avons identifié 131 publications concernant le rebond d'acidité à l'arrêt des IPP dont 78 ont été analysées. Dix correspondaient à l'objectif de notre étude (figure 1).

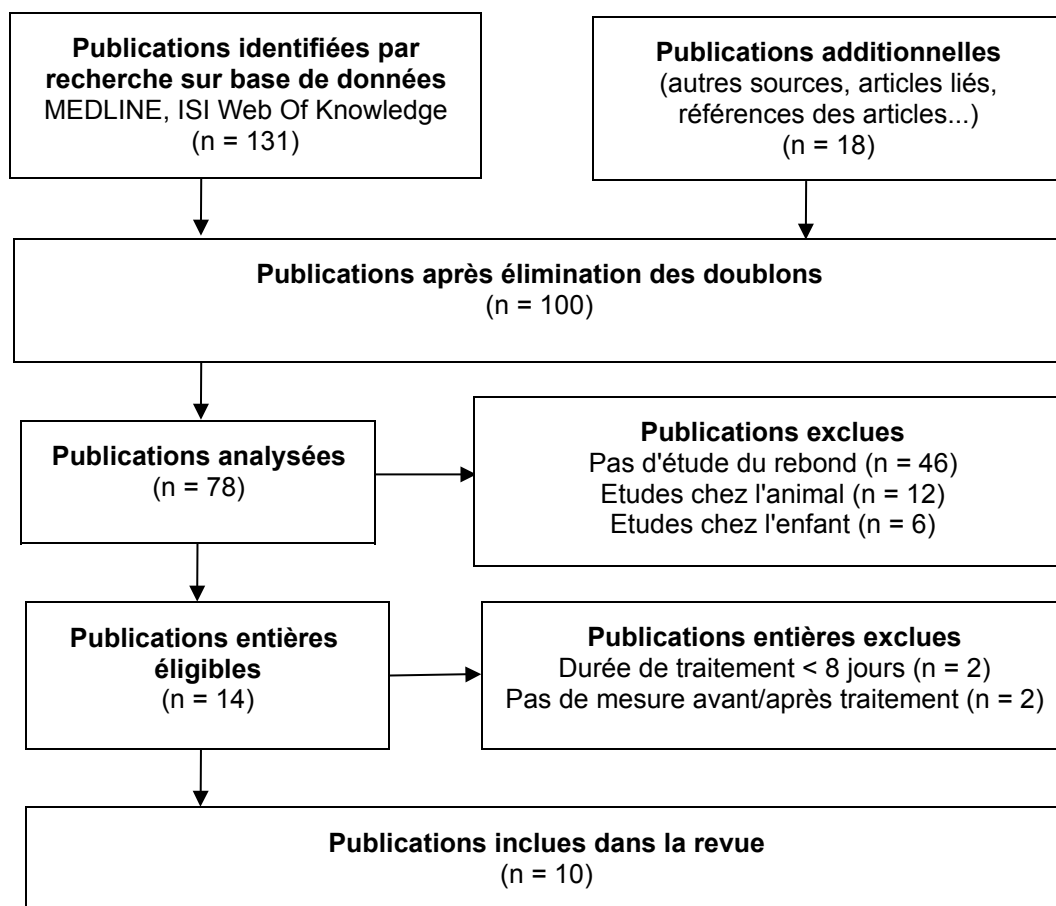


Figure 1 : Diagramme de flux des études concernant un rebond d'acidité gastrique après l'arrêt d'inhibiteurs de la pompe à protons

Sur les 10 études analysées dans cette revue de littérature, 5 concluent à un effet rebond (7,10,17,21,26) et 5 concluent à son absence (6,11,18,19,22) (tableau 1).

Etude / Année	Référence de l'étude	Type d'étude	Type de population/ Nombre de patients	Statut HP	Traitement L : lansoprazole P : pantoprazole O : oméprazole E : esoméprazole	Paramètres mesurés	Durée du traitement / Suivi	Résultats (différence significative avant/après traitement)	Rebond d'acidité
Sharma 1984	(18)	Ouverte Non randomisée Non contrôlée	UGD 9	Non déterminé	O 20 mg	Gastrine pH-métrie des 24h	14 jours / 8 semaines	↓ acidité à J7, retour à la normale à 7 semaines ↑ gastrine jusqu'à J7	NON
Sharma 1987	(19)	Randomisée Double-aveugle Contrôlée	Volontaires sains 18	Non déterminé	O 40 mg / placebo	Gastrine PAB, PAM	14 jours / 8 semaines	PAB et PAM ≠ ↑ gastrine groupe O après traitement	NON
Prewett 1991	(6)	Randomisée Double-aveugle Non contrôlée	Volontaires sains 24	Non déterminé	O 40 mg / Ranitidine 300 mg	Gastrine ASC nocturne de l'acidité	25 jours / 21 jours	≠ ASC nocturne de l'acidité groupe O (retour à la normale à J6) ↑ gastrine à J25 du groupe O	NON
Waldum 1996	(7)	Ouverte Non randomisée Non contrôlée	Oesophagite 9	6 HP - 3 HP +	O 40 mg	Gastrine CgA, PAB Biopsies fundiques	90 jours / 14 jours	↑ PAB, PAM et CgA ↑ gastrine basale mais hétérogène ↑ gastrine stimulée chez tous les sujets ↑ gastrine chez les HP+ à tout moment	OUI
Gillen 1999	(17)	Ouverte Non randomisée Non contrôlée	Volontaires sains 21	12 HP - 9 HP +	O 40 mg	Gastrine PAB, PAM	8 semaines / 15 jours	↑ PAB et PAM chez HP- ≠ gastrine	HP+ : NON HP- : OUI
Bell 2001	(11)	Randomisée Double-aveugle Contrôlée	Volontaires sains 16	Non déterminé	L 30 mg / placebo	Gastrine PAB, PAS pH-24h	14 jours / 28 jours	≠ PAB et PAM ≠ pH intra-gastrique ↑ gastrine jusque J6 post-traitement	NON
Gillen 2004	(21)	Ouverte Non randomisée Non contrôlée	Volontaires sains 32	12 HP- 20 HP +	O 40 mg	Gastrine PAB, PAM sub-PAM	56 jours / 56 jours	HP- ≠ PAB, ↑ PAM et sub-PAM J56 HP+ non éradiqué ↑ PAB et PAM J42 HP+ éradiqué ↑ PAB J56, ↑ PAM J28, ↑ sub-PAM J56. ≠ gastrine	OUI
Reimer 2009	(28)	Randomisée Double-aveugle Contrôlée	Volontaires sains 120	Déterminé	O 40 mg 8 sem puis 4 sem placebo / 12 sem placebo	Gastrine CgA	8 semaines / 4 semaines	↑ gastrine et CgA avant/après ↑ gastrine et CgA + élevée groupe IPP après traitement	OUI
Niklasson 2010	(10)	Randomisée Double-aveugle Contrôlée	Volontaires sains 48	Négatif	P 40 mg / placebo	Gastrine CgA	4 semaines / 6 semaines	↑ gastrine et CgA Corrélation score GDS et gastrine basale	OUI
Juul-Hansen 2011	(22)	Ouverte Non randomisée Non contrôlée	RGO 26	24 HP - 2 HP +	L 15 mg à la demande	Gastrine CgA pH-métrie	6 mois / 2 semaines	↑ gastrine et CgA ≠ pH-métrie Corrélation + entre consommation L et ↑ CgA	NON

Abréviations : HP : *H. pylori* PAB : production acide basale PAM : production acide maximale ASC : aire sous courbe RGO : reflux gastro-oesophagien PAS : production d'acide stimulée par pentagastrine Sub-PAM : production acide sub-maximale

Tableau 1

Les études sont très hétérogènes, tant en ce qui concerne la durée de traitement et de suivi, que les critères de mesures, le statut *H. pylori*, ou le type de population étudiée.

Durée de traitement

Parmi les études dont la durée de traitement est inférieure à 4 semaines, aucune n'a mis en évidence d'effet rebond (6,11,18,19). Deux études de fort niveau de preuve (randomisées en double-aveugle contre placebo) chez 16 et 18 patients (11,19) n'ont pas retrouvé de différence significative entre les niveaux de PAB et de PAM après traitement par rapport à leur niveau avant traitement. Le traitement par IPP a bien provoqué une hypergastrinémie dans les 2 études (par rapport à avant le traitement), la gastrine revenant à des valeurs normales environ 6 jours après la fin du traitement.

A contrario, 5 des 6 études avec une durée de traitement égale ou supérieure à 4 semaines ont montré un effet rebond (7,10,17,27,26). Celle qui n'a pas montré d'effet rebond est une étude ouverte sur 6 mois avec un traitement par lansoprazole 15 mg à la demande (4 prises par jour maximum) (22). La prise à la demande de lansoprazole n'était pas responsable d'un effet rebond. Même si la prise moyenne quotidienne de lansoprazole sur 6 mois a été de 15 mg par jour, les résultats sont à différencier d'une population où chaque sujet prend 15 mg de lansoprazole tous les jours (ici certains en prennent beaucoup plus et d'autres beaucoup moins).

Au total, il semble donc y avoir un seuil à 4 semaines : en-dessous, les études n'ont pas mis en évidence d'effet rebond (6,11,18,19) ; au-dessus, 5 des 6 études ont constaté un effet rebond.

Période de suivi

La période de suivi des patients après arrêt du traitement est très variable en fonction des études. Elle varie de 14 à 56 jours.

Trois études ont limité la période d'observation post-traitement à 15 jours : Waldum *et al.* (7), Gillen *et al.* (17) et Juul-Hansen *et al.* (22). Deux ont pu objectiver l'effet rebond.

L'étude de Prewett *et al.* (6) a suivi les patients pendant 3 semaines, sans mettre en évidence d'effet rebond.

L'étude de Reimer *et al.* (26) a suivi les patients pendant 4 semaines et a retrouvé un effet rebond, contrairement à Bell *et al.* (11).

L'étude de Niklasson *et al.* (10) a suivi les patients pendant 6 semaines : elle conclut à un effet rebond.

Les deux études de Sharma *et al.* (18,19) ont suivi leurs patients sur 8 semaines, sans mettre en évidence de rebond.

La plus longue durée de suivi post-traitement est observée dans l'étude de Gillen *et al.* (17) dans laquelle la durée de traitement est aussi la plus longue. Un effet rebond a été observé chez les patients du groupe *H. pylori* uniquement.

Au total, un rebond d'acidité gastrique peut survenir dès 15 jours de suivi. Au-delà, aucune tendance ne se dessine : l'existence d'un rebond semble davantage dépendre de la durée du traitement.

Délai d'apparition et durée du rebond

Le délai d'apparition de l'effet rebond est assez mal évalué par le protocole des études. Pour des raisons pratiques, les dosages de PAM, PAB, gastrine et CgA ont été effectués de manière hebdomadaire, donnant une estimation approximative du délai d'apparition après arrêt du traitement.

Dans l'étude de Waldum *et al.* (7), le seul dosage post-traitement de la PAB a été réalisé 14 jours après arrêt d'un traitement de 3 mois, et il a montré une augmentation significative de la production d'acide par rapport à sa valeur avant le traitement.

Dans l'étude de Gillen *et al.* (17), la PAB et la PAM sont augmentées de manière significative à J15 (unique prélèvement) dans un groupe *H. pylori* négatif. Un autre groupe de 7 patients *H. pylori* négatif a été analysé à J6 seulement, montrant des résultats plus hétérogènes (diminution de la PAB mais augmentation de la PAM), sans explication pour les auteurs. Dans cette étude, le rebond d'acidité débute entre 6 et 14 jours après l'arrêt d'un traitement par IPP de 8 semaines.

Les mêmes auteurs ont publié en 2004 une étude très instructive (21) avec un traitement et un suivi de 56 jours chez des patients avec 2 groupes, l'un négatif à *H.*

pylori, l'autre positif. Le groupe positif a été scindé en 2 la dernière semaine du traitement : une partie a été traitée par antibiotiques pour éradiquer *H. pylori*, l'autre a pris un placebo. Les mesures après arrêt du traitement ont été réalisées à J7, J14, J28 et J56. La PAM et la sub-PAM ont augmenté de manière significative dès J7 et pendant toute la durée du suivi jusque J56, alors que la PAB est restée au même niveau. La réponse du groupe *H. pylori* non éradiqué n'était que partiellement positive (à J 28 et J42 pour la PAB et la PAM, sans augmentation de la sub-PAM), tandis que dans le groupe *H. pylori* éradiqué, la réponse était plus franche (à J56 pour la PAB, J7 à J28 pour la PAM et de J7 à J56 pour la sub-PAM).

Les auteurs concluent qu'un traitement prolongé d'IPP conduit à l'apparition d'un rebond au minimum dès J7, et sur une durée de 7 semaines ou plus.

Les deux autres études concluant à un rebond d'acidité ne mesuraient pas la production acide gastrique mais des concentrations plasmatiques de gastrine et CgA comme mesure indirecte de l'acidité gastrique et marqueur de la masse en cellules ECL.

Ainsi, l'étude de Reimer *et al.* (26) retrouve une CgA plus élevée 4 semaines après arrêt du traitement (par rapport à la période avant traitement), la gastrine s'étant normalisée après avoir marqué une augmentation significative une semaine après arrêt, en corrélation avec l'augmentation des symptômes jusqu'à la deuxième semaine après arrêt.

Dans l'étude de Niklasson *et al.* (10), l'unique et tardive mesure de CgA et de gastrine 6 semaines après arrêt ne permet pas de mettre en évidence l'apparition du rebond ni sa durée. Les auteurs concluent à un rebond par corrélation entre la valeur de gastrine basale et post-prandiale respectivement la première semaine après le début du traitement et à la fin du traitement.

Au total, le rebond d'acidité gastrique surviendrait dès la première semaine après l'arrêt du traitement et pour une durée pouvant excéder 7 semaines.

Type de population

Patients ou volontaires sains ?

Les études sur volontaires sains sont les plus nombreuses, et logiquement celles qui ont permis de recruter la population la plus importante : nous en comptons

7, pour un total de 279 patients (6,9–11,17,19,21). Cinq d'entre elles concluaient à un rebond.

Les études sur patients étudiaient trois populations différentes : les patients diagnostiqués RGO (22), ceux avec un UGD (18), ou encore ceux ayant une oesophagite peptique (7).

Statut *H. pylori*

Le statut *H. pylori* a été déterminé dans 6 études. Une seule parmi elles n'a pas réussi à démontrer l'effet rebond (Juul-Hansen *et al.* (22)). Elle ne comprend que 2 sujets infectés pour 24 non infectés. Les deux études de Gillen *et al.* (17,21) ont montré un rebond chez les patients *H. pylori* négatif, alors qu'il n'a pas été mis en évidence dans le groupe *H. pylori*. Dans l'étude de Reimer *et al.* (26), les sujets infectés à *H. pylori* ont été répartis de manière aléatoire, mais inhomogène (1 dans le groupe esoméprazole, 8 dans le groupe placebo, différence statistiquement significative). Dans l'étude de Waldum *et al.* (7), l'échantillon est faible (3 *H. pylori* négatif, 6 *H. pylori* positif) et aucune conclusion n'a été tirée quant à l'influence de l'infection à *H. pylori* sur le résultat de l'étude. Enfin aucun patient n'était infecté à *H. pylori* dans l'étude de Niklasson *et al.* (10).

Toutes les études dans lesquelles le statut *H. pylori* n'a pas été déterminé ont échoué à mettre en évidence l'effet rebond.

Au total, une infection à *Helicobacter pylori* semble protéger du rebond d'acidité gastrique à l'arrêt des IPP.

Design de l'étude

Le design des études était soit ouvert (et non randomisé, non contrôlé), soit randomisé en double aveugle, contrôlé contre placebo ou non.

Les deux études randomisées en double-aveugle et contrôlées contre placebo ayant échoué à montrer un effet rebond ont choisi une durée de traitement courte de 14 jours (11,19). Les deux autres ont démontré l'effet rebond pour des durées de traitement entre 4 et 8 semaines (10,26).

Sept études ont utilisé l'oméprazole à des posologies pleine dose (20 mg) (18) ou double-dose (40 mg) (6,7,17,19,21,26). Deux études ont étudié le lansoprazole à

demi-dose (15 mg à la demande) (22) ou pleine dose (30 mg) (11). Une seule étude a utilisé le pantoprazole à pleine dose (40 mg) (10).

DISCUSSION

Résultats principaux

Dans la littérature à notre disposition, 131 publications en langue française ou anglaise traitaient de l'effet rebond à l'arrêt des IPP chez l'adulte. Dix études ont étudié le rebond d'acidité avant et après traitement, sur des mesures objectives. Parmi elles, 5 montraient un effet rebond.

Les études sont très hétérogènes entre elles, rendant leur comparaison délicate. Le rebond d'acidité semble apparaître après 4 semaines de traitement et se prolonger plusieurs semaines. Une infection à *H. pylori* peut masquer un effet rebond potentiel et l'éradication de *H. pylori* par 1 semaine d'antibiotiques peut lever cette inhibition de l'effet rebond (21).

Le possible effet rebond de quelques personnes ayant une prise moyenne importante et régulière de lansoprazole a potentiellement été masqué par ceux dont la prise était moins importante ou plus irrégulière (22).

Nous avons exclu les études analysant la prise d'IPP depuis moins de 8 jours : au vu de la physiopathologie (hyperplasie des cellules ECL), il est très peu probable que l'effet rebond intervienne en moins d'une semaine, comme confirmé dans notre étude.

Comparaison des résultats à ceux de la littérature

L'existence d'un rebond d'acidité intra-gastrique a été retrouvée dans de nombreuses études, tandis que d'autres études en contestent l'existence, même très récemment (12,26). En 2006, une revue de littérature s'est consacrée à l'étude du rebond d'acidité gastrique (25) : elle conclut à l'absence d'arguments évidents en faveur d'une augmentation de la production acide basale en situation réelle. Les auteurs concèdent qu'un arrêt des IPP pourrait conduire à une augmentation de la production acide sous certaines conditions de stimulation maximale.

Dans une revue de littérature centrée sur les symptômes cliniques d'un rebond d'acidité, Lodrup *et al.* (24) rapportent que le rebond d'acidité suivant l'arrêt d'un IPP

induit des symptômes de reflux mais que la portée de ces symptômes sur la reprise du traitement après arrêt est incertaine. Leur recherche n'a pas porté sur le rebond d'acidité, qui pour eux est un postulat de départ, mais sur les conséquences cliniques de ce rebond.

Le choix de la durée de traitement et de suivi est crucial pour pouvoir répondre à la question posée dans cette revue de littérature. Pour que le choix soit pertinent concernant la durée de traitement, il faut connaître la durée minimale de traitement à partir de laquelle les patients sous IPP développent un rebond. Un traitement au long cours par IPP provoque une hypergastrinémie chronique (15,28) par diminution profonde et stable de l'acidité gastrique (par inhibition du rétrocontrôle négatif de l'acidité sur les cellules G responsables de la production de gastrine). La gastrine provoque une hyperplasie des cellules ECL, par action trophique. Celles-ci vont sécréter l'histamine, dernier médiateur chimique, qui va activer les pompes à protons pour la production d'acide (7,29,30). Une durée de traitement trop courte risque donc de ne pas provoquer d'hyperplasie des cellules ECL, ce qui empêche la survenue d'un effet rebond à l'arrêt.

Il est possible que le rebond d'acidité apparaisse pour un traitement de moins de 4 semaines, mais aucune des études - non incluses dans cette revue - relatives à l'effet rebond à l'arrêt d'un traitement court n'a réussi à le mettre en évidence (20,30).

En ce qui concerne la durée de suivi des patients après arrêt des IPP, il a été démontré que l'effet des IPP sur l'acidité gastrique persiste au moins une semaine après arrêt du traitement chez l'animal (3,31) comme chez l'homme (18). Chez le volontaire sain, suite à l'inhibition par oméprazole, la sécrétion gastrique revient à son état basal en onze jours (32). Il est logique de ne pas s'attendre à un effet rebond avant que l'effet de l'IPP ne soit complètement aboli.

Concernant les infections à *H. pylori*, l'augmentation de la production d'acide après éradication de *H. pylori* avait déjà été mise en évidence (32). La gastrine antrale liée à *H. pylori* stimule la production locale de diverses cytokines, dont l'IL-1, qui est un puissant inhibiteur de la sécrétion acide (34,35). L'infection à *H. pylori* provoque une gastrite chronique de la région antrale, responsable de la sécrétion d'acide. Chez les patients atteints de gastrite antrale sévère liée à une infection à *H. pylori*, l'éradication de la bactérie conduit à une résolution de la gastrite aiguë, qui s'accompagne d'une récupération de la fonction sécrétoire acide (36).

Forces et limites

Cette revue de littérature traite d'un sujet de santé publique dont les répercussions sont importantes. Pour les patients d'abord, puisque ce sont les premières victimes de cet effet rebond. Cela les pousse à poursuivre longtemps un traitement initialement prescrit pour une courte durée, entraînant un inconfort à l'arrêt, une contrainte à la reprise (prise quotidienne de médicament), une dépendance vis-à-vis d'un médicament, et un sur-risque relatif d'effets secondaires (carence en vitamine B12, hypomagnésémie, ostéoporose, sensibilité accrue aux infections gastro-intestinales, risque accru de pneumopathies et interactions médicamenteuses) (43, 44). Les répercussions sont également importantes en terme de santé publique, avec un impact économique non négligeable. Hormis la gastro-protection ou un RGO sévère, les IPP ne devraient être prescrits que 4 à 8 semaines, alors qu'en pratique ils sont utilisés beaucoup plus longtemps (2).

Les IPP sont des médicaments très largement utilisés dans des indications de diverses pathologies gastriques. Une proportion notable de patients sans indication pour un traitement au long cours utilise les IPP pour une longue période (2). Une étude hollandaise montre que dans le RGO, 30 % des patients qui débutent un traitement le poursuivent pendant un an (2). Ce taux monte à 54 % pour une oesophagite de grade A/B et 70 % pour une oesophagite de grade C/D (2). Une étude en double-aveugle contrôlée par placebo rapporte que parmi les patients ayant pris un traitement par IPP pendant plus de 4 ans, seuls 27 % sont parvenus à arrêter d'eux-mêmes (23).

Ces chiffres montrent qu'il y a un réel problème au moment de l'arrêt du traitement. L'effet rebond est potentiellement une des raisons à l'origine de la réticence des patients pour arrêter les IPP. Mettre en évidence son existence et rechercher une prise en charge pour le prévenir sont des enjeux réels de santé publique.

Il nous est apparu pertinent de refaire le point sur cette question du rebond d'acidité à laquelle la dernière revue de littérature n'a pas su répondre. Les études ne relevant que les symptômes cliniques ont été exclues dans cette revue car tel n'était pas notre objectif.

Les 10 études sélectionnées montrent une grande hétérogénéité, en termes de durée de traitement et de suivi, de population étudiée, ou de choix dans les critères de mesure.

Les critères de mesure de l'acidité gastrique sont très hétérogènes. On compte principalement les critères de mesure directe (pH-métrie des 24h, production d'acide basale, sub-maximale, et maximale postprandiale ou après stimulation par pentagastrine) et les critères de mesure indirecte (gastrine sérique à jeun et postprandiale ou stimulée par pentagastrine, et la Chromogranine A plasmatique).

Les critères les plus fiables pour décrire le phénomène de rebond sont la PAM et la sub-PAM, qui sont révélatrices de la capacité sécrétoire de l'estomac (39). Ces critères sont utilisés pour quantifier l'inhibition de la sécrétion acide lors d'un traitement par IPP. Ils ont pour inconvénient de demander une mesure directe, invasive, avec nécessité d'introduire une sonde naso-gastrique pour recueillir le bol gastrique et doser l'acidité. Ce dispositif est par ailleurs susceptible d'engendrer un inconfort, pouvant modifier la perception des symptômes et influencer le résultat des recueils de symptômes dans certaines études.

Les critères indirects sont des marqueurs de l'hypergastrinémie (gastrine) et de l'hyperplasie des cellules ECL (CgA), deux phénomènes à l'origine du rebond. Les IPP induisent une hypergastrinémie (4,15). La gastrine stimule la sécrétion acide par l'intermédiaire des cellules ECL (29,36). Il a été suggéré que la mesure de la CgA plasmatique pouvait être utile dans l'évaluation de l'hyperplasie des cellules ECL chez les patients utilisant des IPP (39–42). Des études suggèrent que la CgA et la gastrine peuvent être utilisées comme marqueurs prédictifs d'un rebond d'hypersecretion acide (25,38). C'est sur ce postulat que se sont basés les auteurs d'études plus récentes qui se sont penchées sur la répercussion clinique de l'hypersecretion acide. C'est ainsi que Gillen *et al.* (17) ont montré une corrélation entre le niveau de gastrine pendant le traitement et le niveau de sécrétion acide post-traitement, tandis que Niklasson *et al.* (10) ont montré une corrélation entre le développement de symptômes et le niveau de gastrine à jeun ou postprandiale.

Même si la mesure directe de l'acidité gastrique reste la référence, les critères de mesures utilisés dans notre revue montrent donc un niveau de preuve sensiblement équivalent, et la différence entre ces critères semble acceptable.

Dans les études sélectionnées, la durée de suivi était toujours d'au moins 14 jours. Il est intéressant de constater que l'étude qui a suivi les patients le plus longtemps a aussi constaté la durée de cet effet rebond jusqu'à la fin de la période d'observation (jusqu'à 56 jours pour Gillen *et al.* (17)), laissant penser que plus le traitement est prolongé, plus l'effet rebond pourrait durer dans le temps.

Fossmark *et al.* (8) ont mesuré l'évolution de l'acidité après un traitement d'un an par IPP. Leur étude a mis en évidence un effet rebond durant au minimum 8 semaines, et au maximum 26 semaines. L'effet rebond semble pouvoir être très prolongé : il est ainsi regrettable que le suivi n'ait été que de 15 jours sur certaines études (7,17,22), car même si ce délai est suffisant pour mettre en évidence un effet rebond, il est également intéressant, en terme de pratique clinique, de connaître l'évolution dans le temps de cet effet rebond.

Le statut des patients vis-à-vis de la colonisation gastrique par *H. pylori* est un élément indispensable à connaître si l'on veut étudier l'effet rebond après arrêt d'un IPP, puisqu'il est susceptible d'influencer le résultat. On imagine que les études dans lesquelles le statut *H. pylori* des patients n'apparaît pas et n'ayant pas mis en évidence d'effet rebond auraient pu parvenir à une conclusion différente si les auteurs avaient recherché le statut *H. pylori* et établi des groupes homogènes.

La majorité des études revues ici ont été réalisées sur des volontaires sains. 4 des 5 études qui concluent à la présence d'un effet rebond sont des études sur volontaires sains. Le choix le plus logique concernant la population étudiée consiste à s'approcher au plus près de la population que l'on vise dans l'étude. La question portant sur l'effet rebond après arrêt d'un traitement IPP, la population idéale est un échantillon de patients atteints de RGO, d'UGD, ou d'oesophagite peptique. Seules 3 études portent sur des malades, avec des échantillons restreints (9 UGD, 9 oesophagite, 26 RGO), alors que les études sur volontaires sains portent sur des effectifs beaucoup plus importants (de 18 à 120). Recruter des malades est plus complexe, plus long, et plus coûteux. Le résultat obtenu, avec une population plus importante, est plus puissant, permettant de mettre en évidence de manière plus fine un effet rebond qui, dans un échantillon plus restreint, ne serait peut-être pas apparu. Par ailleurs, une autre force des études sur volontaires sains réside dans l'habilité à attribuer les symptômes après arrêt des IPP au rebond d'acidité, contrairement aux

populations RGO chez qui les symptômes après arrêt du traitement peuvent être confondus avec une reprise de l'évolution normale de la maladie. Il est effectivement difficile de faire la différence entre des symptômes liés à la récurrence, après arrêt du traitement, d'une maladie liée à l'acidité sous-jacente, et des symptômes *de novo* potentiellement causés par le rebond d'acidité.

Le choix d'une population de volontaires sains est ainsi à la fois une faiblesse et une force, ce qui n'en fait pas un critère discriminant majeur de cette revue.

En termes de niveau de preuve, 4 études se distinguent, pour leur méthodologie robuste, de type étude randomisée en double-aveugle versus placebo (Sharma *et al.* (19), Bell *et al.* (11), Reimer *et al.* (26), et Niklasson *et al.* (10)). Toutes ont été faites sur volontaires sains. Les deux premières concluent à l'absence d'effet rebond mais leur durée de traitement est courte, 14 jours, ce qui n'est sans doute pas suffisant pour permettre une hyperplasie des cellules ECL et par conséquent provoquer un rebond d'acidité à l'arrêt. Dans ces deux études, on observe tout de même une augmentation de la gastrine dans le groupe traité par un IPP, après l'arrêt du traitement. Or, il a été démontré que la gastrine peut être utilisée comme marqueur prédictif d'un rebond d'hypersécrétion (25,42). Ceci montre peut-être une tendance vers la survenue d'un rebond, qu'une durée de traitement plus longue aurait peut-être permis de mettre en évidence. Par ailleurs dans l'étude de Bell *et al.* (11), le statut *H. pylori* n'a pas été déterminé ; or, l'infection par *H. pylori* peut masquer une hypersécrétion acide (17,35).

Dans les deux autres études de haut niveau de preuve, les auteurs ont réussi à mettre en évidence l'effet rebond après 4 à 8 semaines de traitement par IPP. Dans les deux cas les effectifs étaient importants (120 et 48 patients) et le statut *H. pylori* déterminé. L'étude de Niklasson *et al.* (10) a porté sur des sujets sains non porteur d'*H. pylori.*, tandis que dans l'étude de Reimer *et al.* (26), on retrouve 2 patients *H. pylori* négatif (sur 59) dans le groupe esoméprazole et 8 dans le groupe placebo (sur 60). L'attribution déséquilibrée allouée par la randomisation est probablement à l'origine d'une sous-estimation de l'effet rebond dans le groupe placebo, dû à l'effet inhibiteur de *H. pylori* sur l'hypersécrétion acide. Par ailleurs ces deux études ont choisi un critère de mesure indirecte, la gastrine et la CgA, justifiant leur choix par un souci de ne pas influencer sur des symptômes qui ont également été relevés pour

étudier la répercussion clinique de l'effet rebond. Ce choix tolérable est également une faiblesse de ces deux études.

Au total, les études sélectionnées sont certes très hétérogènes, mais apportent un matériel large pour répondre à la question posée. Une population de plus de 300 sujets a été étudiée, les critères de mesures choisis sont des critères objectifs, et l'ensemble de ces données permet raisonnablement de conclure à l'existence d'un effet rebond, défini dans les contours suivants : la prise de plus de 4 semaines d'un IPP est susceptible d'engendrer un rebond d'hypersécrétion acide environ 15 jours après arrêt de celui-ci, et d'une durée de quelques jours à plusieurs semaines en fonction de la durée totale du traitement. La colonisation à *H. pylori* est un facteur protecteur masquant l'apparition du rebond.

L'ensemble des scientifiques qui s'intéressent au sujet semble déjà avoir adopté cette conclusion, comme en témoignent les articles récents traitant du sujet (37,45–48). La question de sa prise en charge a également fait l'objet de plusieurs recherches. Une revue de littérature récente publiée par Haastrup *et al.* (49) recense les différentes stratégies qui ont fait leur preuve dans la prévention de cet effet rebond. Les auteurs concluent qu'une diminution significative de la prise d'IPP peut être observée grâce à des conseils de prévention, en avertissant les patients d'une possible reprise des symptômes les premières semaines suivant l'arrêt de l'IPP, et en prenant en charge ces symptômes par des alginate ou des antiacides le temps de leur disparition. La diminution progressive et le passage à un traitement à la demande semblent également être des stratégies efficaces.

Enfin, comme dans toute revue de la littérature, nous ne pouvons exclure un potentiel biais de publication. Les études ne concluant pas à un rebond d'acidité gastrique peuvent en effet être moins facilement acceptées dans des revues indexées sur les bases de données que nous avons étudiées. Nous avons essayé de diminuer ce biais en complétant avec une recherche sur EM|Premium et Google Scholar, afin de trouver des résultats de la littérature dite grise (communications, posters...).

Perspectives

Les études analysées sont très hétérogènes. Il s'agit clairement d'une faiblesse de cette revue. On peut également regretter que plusieurs d'entre elles ne statuent pas sur une éventuelle colonisation par *H. pylori*, alors que la présence de cette bactérie peut influencer les résultats. Par ailleurs les études sur patients sont minoritaires, et portent sur des échantillons faibles. Même si l'inclusion de malades ayant subi une intervention invasive par endoscopie est forcément limitée, ceux-ci auraient constitué la population idéale de sujets à étudier, et les résultats auraient contribué à élever sensiblement le niveau de preuve. De nouvelles études semblent donc nécessaires chez davantage de sujets en tenant compte à la fois d'une durée de traitement d'au moins 4 semaines, du statut *H. pylori* et idéalement en mesurant la pH-métrie.

Afin de définir la prise en charge optimale des patients, une étude comparative randomisée entre un arrêt brutal ou un arrêt progressif des IPP pourrait être menée. La prise en charge de l'effet rebond par anti-H2 pourrait également être utile compte tenu de la physiopathologie évoquée. De tels résultats ne pourront être disponibles qu'au moyen d'études prospectives.

CONCLUSION

Depuis la dernière revue de littérature parue, traitant du sujet du rebond d'acidité gastrique en 2006 par Hunfeld *et al.* (25), plusieurs études sont venues apporter des éléments contributifs, notamment 2 études en double-aveugle contre placebo (10,26). Malgré plusieurs études n'ayant pas retrouvé cet effet rebond, notamment en raison d'une durée de traitement trop courte ou d'une absence de recherche de statut *H. pylori* pouvant le masquer, l'analyse de l'ensemble des données des 10 principales études traitant le sujet nous montre qu'un effet rebond est susceptible de se produire après arrêt d'un traitement par IPP. Son délai d'apparition est d'au moins 15 jours, et d'une durée pouvant s'étendre à 56 jours. Aucune étude n'a constaté de rebond pour un traitement inférieur à 25 jours, ce qui incite à bien respecter les durées de traitement préconisées.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Biga J, d' Andon A. Pour un bon usage des IPP. Les Entretiens de Bichat 2011; 429-430.
2. Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MCJM, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* juill 2006;24(2):377-85.
3. Larsson H, Carlsson E, Ryberg B, Fryklund J, Wallmark B. Rat parietal cell function after prolonged inhibition of gastric acid secretion. *Am J Physiol.* janv 1988;254(1 Pt 1):G33-9.
4. Lamberts R, Creutzfeldt W, Stöckmann F, Jacobaschke U, Maas S, Brunner G. Long-term omeprazole treatment in man: effects on gastric endocrine cell populations. *Digestion.* 1988;39(2):126-35.
5. Waldum HL, Lehy T, Brenna E, Sandvik AK, Petersen H, Søgne BS, et al. Effect of the histamine-1 antagonist astemizole alone or with omeprazole on rat gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol.* janv 1991;26(1):23-35.
6. Prewett EJ, Hudson M, Nwokolo CU, Sawyerr AM, Pounder RE. Nocturnal intragastric acidity during and after a period of dosing with either ranitidine or omeprazole. *Gastroenterology.* avr 1991;100(4):873-7.
7. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut.* 1996;39(5):649-53.
8. Fossmark R, Johnsen G, Johanessen E, Waldum HL. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther.* janv 2005;21(2):149-54.
9. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology.* juill 2009;137(1):80-7, 87.e1.
10. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(7):1531-7.
11. Bell N, Karol MD, Sachs G, Greski-Rose P, Jennings DE, Hunt RH. Duration of effect of lansoprazole on gastric pH and acid secretion in normal male volunteers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(1):105-13.
12. Metz DC, Pilmer BL, Han C, Perez MC. Withdrawing PPI therapy after healing esophagitis does not worsen symptoms or cause persistent hypergastrinemia:

analysis of dexlansoprazole MR clinical trial data. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(11):1953-60.

13. Pollock K, Grime J. The cost and cost-effectiveness of PPIs--GP perspectives and responses to a prescribing dilemma and their implications for the development of patient-centred healthcare. *Eur J Gen Pract.* déc 2003;9(4):126-33, 140.

14. Martin RM, Lim AG, Kerry SM, Hilton SR. Trends in prescribing H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors in primary care. *Aliment Pharmacol Ther.* août 1998;12(8):797-805.

15. Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen JB, Lamers CB, Nelis F, Snel P, et al. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med.* 1 août 1994;121(3):161-7.

16. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* déc 2008;10(6):528-34.

17. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology.* 1999;116(2):239-47.

18. Sharma BK, Walt RP, Pounder RE, Gomes MD, Wood EC, Logan LH. Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 hours decrease of intragastric acidity. *Gut.* 1984;25(9):957-64.

19. Sharma B, Axelson M, Pounder RP, Lundborg P, Öhman M, Santana A, et al. Acid secretory capacity and plasma gastrin concentration after administration of omeprazole to normal subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 1987;1(1):67-76.

20. Lind T, Cederberg C, Ekenved G, Haglund U, Olbe L. Effect of omeprazole--a gastric proton pump inhibitor--on pentagastrin stimulated acid secretion in man. *Gut.* avr 1983;24(4):270-6.

21. Gillen D, Wirz AA, McColl KEL. *Helicobacter pylori* eradication releases prolonged increased acid secretion following omeprazole treatment☆. *Gastroenterology.* avr 2004;126(4):980-8.

22. Juul-Hansen P, Rydning A. Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease. Is rebound hypersecretion of acid a problem? *Scand J Gastroenterol.* avr 2011;46(4):398-405.

23. Bjornsson E, Abrahamsson H, Simren M, Mattsson N, Jensen C, Agerforz P, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* sept 2006;24(6):945-54.

24. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol.* mai 2013;48(5):515-22.

25. Hunfeld NGM, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 6 déc 2006;25(1):39-46.
26. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces Acid-Related Symptoms in Healthy Volunteers After Withdrawal of Therapy. *Gastroenterology.* juill 2009;137(1):80-7.e1.
27. Gillen D, McColl KEL. Problems related to acid rebound and tachyphylaxis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* juin 2001;15(3):487-95.
28. Brenna E, Waldum HL. Trophic effect of gastrin on the enterochromaffin like cells of the rat stomach: establishment of a dose response relationship. *Gut.* oct 1992;33(10):1303-6.
29. Bakke I, Qvigstad G, Brenna E, Sandvik AK, Waldum HL. Gastrin has a specific proliferative effect on the rat enterochromaffin-like cell, but not on the parietal cell: a study by elutriation centrifugation. *Acta Physiol Scand.* mai 2000;169(1):29-37.
30. Farup PG, Juul-Hansen PH, Rydning A. Does short-term treatment with proton pump inhibitors cause rebound aggravation of symptoms? *J Clin Gastroenterol.* 2001;33(3):206-9.
31. Müller P, Seitz HK, Simon B, Dammann HG, Feurle G, Huefner M, et al. [4 weeks' administration of omeprazole: effect on acid behavior and basal hormone levels]. *Z Für Gastroenterol.* mai 1984;22(5):236-40.
32. Yasunaga Y, Shinomura Y, Kanayama S, Yabu M, Nakanishi T, Miyazaki Y, et al. Improved fold width and increased acid secretion after eradication of the organism in *Helicobacter pylori* associated enlarged fold gastritis. *Gut.* nov 1994;35(11):1571-4.
33. Wallace JL, Cucala M, Mugridge K, Parente L. Secretagogue-specific effects of interleukin-1 on gastric acid secretion. *Am J Physiol.* oct 1991;261(4 Pt 1):G559-64.
34. Robert A, Olafsson AS, Lancaster C, Zhang WR. Interleukin-1 is cytoprotective, antisecretory, stimulates PGE2 synthesis by the stomach, and retards gastric emptying. *Life Sci.* 1991;48(2):123-34.
35. El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, Gillen D, Wirz A, Dahill S, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology.* juill 1997;113(1):15-24.
36. Bakke I, Qvigstad G, Sandvik AK, Waldum HL. The CCK-2 receptor is located on the ECL cell, but not on the parietal cell. *Scand J Gastroenterol.* nov 2001;36(11):1128-33.
37. Waldum HL, Hauso Ø, Fossmark R. The regulation of gastric acid secretion - clinical perspectives. *Acta Physiol Oxf Engl.* févr 2014;210(2):239-56.
38. Kleveland O, Syversen U, Slørdahl K, Waldum HL. Hypergastrinemia as a cause of chromogranin a increase in blood in patients suspected to have neuroendocrine tumor. *Digestion.* 2001;64(2):71-4.

39. Sanduleanu S, De Bruïne A, Stridsberg M, Jonkers D, Biemond I, Hameeteman W, et al. Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. *Eur J Clin Invest.* sept 2001;31(9):802-11.
40. Waldum HL, Syversen U. Serum chromogranin A in the control of patients on long-term treatment with inhibitors of acid secretion. *Eur J Clin Invest.* sept 2001;31(9):741-3.
41. Waldum HL, Syversen U. Chromogranin A (CGA) and the enterochromaffin-like (ECL) cell. *Adv Exp Med Biol.* 2000;482:361-7.
42. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* août 2005;22 Suppl 1:55-63.
43. Vallot T, Mathieu N. Action des inhibiteurs de la pompe à protons sur la sécrétion gastrique acide : mécanismes, effets des traitements au long cours. *EMC - Gastro-Entérologie.* janv 2007;2(4):1-6.
44. Roulet L, Vernaz N, Giostra E, Gasche Y, Desmeules J. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton : faut-il craindre de les prescrire au long cours ? *Rev Médecine Interne.* août 2012;33(8):439-45.
45. Teixeira MZ. Rebound acid hypersecretion after withdrawal of gastric acid suppressing drugs: new evidence of similitude. *Homeopathy.* juill 2011;100(3):148-56.
46. Waldum HL, Qvigstad G, Fossmark R, Kleveland PM, Sandvik AK. Rebound acid hypersecretion from a physiological, pathophysiological and clinical viewpoint. *Scand J Gastroenterol.* avr 2010;45(4):389-94.
47. Lerotić I, Baršić N, Stojsavljević S, Duvnjak M. Acid Inhibition and the Acid Rebound Effect. *Dig Dis.* 2011;29(5):482-6.
48. Książczyńska D, Szelańska A, Paradowski L. Overuse of proton pump inhibitors. *Pol Arch Med Wewn* [Internet]. 2015 [cité 28 avr 2015]; Disponible sur: http://www.pamw.pl/sites/default/files/AOP_15_031_Ksiazczyńska_3.pdf
49. Haastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM, Hansen JM, Jarbøl DE. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. *Fam Pract.* déc 2014;31(6):625-30.

ANNEXES

Annexe 1 : Résultats principaux des 10 études

Sharma *et al.* (18) ont réalisé une étude sur 9 patients ayant un UGD. L'acidité gastrique et la gastrine ont été mesurées avant, pendant et jusqu'à 8 semaines après un traitement de 14 jours d'oméprazole 20 et 40 mg/j.

L'acidité gastrique a récupéré ses niveaux d'avant traitement 7 semaines après arrêt du traitement. La concentration en gastrine à jeun a augmenté de manière significative pendant le traitement, et une semaine après arrêt, puis a retrouvé des valeurs normales à 8 semaines.

Sharma *et al.* (19) ont réalisé une étude randomisée en double aveugle, dans laquelle deux groupes de huit volontaires sains ont reçu une dose quotidienne soit d'oméprazole 40 mg, soit de placebo, pendant 14 jours. La gastrine plasmatique à jeun, la production acide basale (PAB), et la production acide maximale (PAM) ont été mesurés avant (une semaine avant, à J0), pendant (24h après la dernière dose) et après les 14 jours de traitement (1, 2, 3 et 8 semaines après le traitement).

L'oméprazole a provoqué une diminution de 68 % (IC95% [54-82], $p = 0,001$) du PAM 24h après la dernière prise par rapport à la période précédant le début du traitement, et il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Les résultats concernant le PAB ont révélé une variabilité intra-individuelle très importante. Le coefficient de variation était de 68 %. Les auteurs n'ont pas réussi à expliquer ce phénomène. Néanmoins, la PAB a été complètement inhibée chez cinq des 8 sujets 24h après la dernière prise d'oméprazole. La concentration à jeun en gastrine plasmatique est restée basse tout au long de l'étude dans la population placebo, alors qu'elle a marqué une augmentation significative après la dernière prise d'oméprazole ($p = 0,01$). La valeur est ensuite retombée dans les limites de la normale à 8 semaines après arrêt du traitement. Le statut *H. pylori* n'a pas été déterminé.

Prewett *et al.* (6) ont réalisé une étude mesurant l'acidité gastrique nocturne sur 24 volontaires sains. Les patients ont été randomisés en double-aveugle et ont reçu soit 300 mg de ranitidine le soir, soit 40 mg d'oméprazole le matin, pendant 25 jours. Le contenu intra-gastrique a été aspiré de 21h à 7h, à deux reprises avant le traitement, le dernier jour de traitement, et toutes les 3 nuits pendant 21 jours après l'arrêt du traitement. La variabilité intra-individuelle en acidité nocturne était de 7 %. Le statut *H. pylori* n'a pas été déterminé. Dans le groupe traité par ranitidine, une augmentation significative de l'acidité nocturne a été observée à 3 et 6 jours après arrêt du traitement par rapport à la période avant le traitement (+17 %, $p = 0,01$; +14 %, $p=0,05$ respectivement). Ce résultat n'a pas été observé dans le groupe oméprazole où le niveau d'acidité a retrouvé une valeur normale d'avant-traitement le 6ème jour après arrêt. Le niveau de gastrine dans le groupe oméprazole était augmenté de manière significative uniquement le dernier jour de traitement comparativement au niveau d'avant-traitement (7 pmol/L contre 4 pmol/L).

Dans une étude ouverte, Waldum *et al.* (7) ont étudié un échantillon de 9 patients atteints d'œsophagite peptique de grade 1 à 3. Un dosage de la Chromogranine A (CgA) a été réalisé pour évaluer l'augmentation de la population en cellules ECL de la muqueuse. Un dosage de la PAB et après stimulation par pentagastrine a été réalisé avant et 14 jours après traitement quotidien par 40 mg d'oméprazole pendant 90 jours. La reproductibilité de la PAB et de la production acide après stimulation par pentagastrine n'a pas été testée. Un dosage de la gastrine postprandiale a été réalisé avant et pendant le traitement. Des biopsies de la muqueuse fundique ont été faites lors de l'endoscopie réalisée avant et le dernier jour de traitement pour une analyse chimique (histamine et CgA) des cellules ECL.

Tous les patients ont été guéris de leur oesophagite. Trois étaient positifs à *H. pylori* (sérologies). La PAB a augmenté significativement après traitement par oméprazole ($p < 0,05$). La production acide a été significativement augmentée chez tous les patients sauf deux (augmentation moyenne de 50 %). La gastrine plasmatique basale a augmenté chez tous les sujets. La gastrine postprandiale était trois ou quatre fois plus élevée après traitement que durant la période avant traitement. L'augmentation en CgA de la muqueuse fundique était importante et significative ($p = 0,004$), montrant selon les auteurs qu'une augmentation de la

gastrine post-prandiale pendant le traitement par oméprazole aboutit à une augmentation de la population ECL au sein de la muqueuse fundique. Le niveau d'histamine n'a pas évolué.

Gillen *et al.* (17) ont réalisé en 1999 une étude ouverte sur volontaires sains, 12 *H. pylori* négatif, et 9 *H. pylori* positif. Des mesures de la gastrine plasmatique, du pH intra-gastrique, et de la sécrétion acide basales (PAB) et maximale suite à une stimulation par gastrine-17 (PAM) ont été réalisées avant, pendant, et à J6 et J15 après un traitement de 8 semaines par oméprazole 40 mg par jour.

A J15 après arrêt du traitement, la PAB chez les sujets *H. pylori* négatif a augmenté de manière significative par rapport à son niveau avant traitement (6,8 contre 3,0 mmol/h, $p < 0,007$), alors qu'elle a diminué dans la population *H. pylori* positive. De même pour la PAM (40,4 contre 32,4 mmol/h, $p < 0,003$) chez les patients *H. pylori* négatif. La PAM chez les patients *H. pylori* positif a augmenté mais pas de manière significative. Le niveau de gastrine est resté identique avant et après traitement. En parallèle, les auteurs ont étudié un autre échantillons de 7 patients *H. pylori* négatif qui ont été prélevés avant, pendant, et 6 jours après le traitement. Le niveau de la PAB a montré une diminution significative à J6 post-traitement par rapport à avant le traitement (3,5 contre 1,9 mmol/h, $p < 0,05$), alors que la PAM a augmenté de manière significative (51,7 contre 36,0 mmol/h, $p < 0,02$). Chez les sujets *H. pylori* négatif, les auteurs ont également retrouvé une corrélation positive entre le pH intra-gastrique pendant le traitement et l'augmentation de la PAB et de la PAM à 15 jours post-traitement.

Dans une étude randomisée versus placebo en double aveugle, Bell *et al.* (11) ont traité 16 volontaires sains avec le lansoprazole 30 mg ou avec un placebo pendant 14 jours avec une mesure supplémentaire à J28. Des mesures de la PAB et de la production d'acide stimulée par pentagastrine (PAS, paramètre non défini) ont été réalisées avant, à J13, 17 et 19, la mesure du pH sur 24h et de la gastrine plasmatique ont été réalisées à J-1, J14, 16, 18, 21 et 28.

Dans le groupe lansoprazole, la PAB et la PAS ont progressivement retrouvé leur niveau de base après l'arrêt du traitement en 2 à 4 jours, sans observer d'augmentation par rapport à leur niveau d'avant traitement. La pH-métrie des 24h a montré des résultats comparables, avec un retour à des valeurs normales 4j après le

dernier jour de traitement, sans phénomène de rebond d'acidité. La gastrine plasmatique a montré une augmentation significative de sa valeur à J14 par rapport à sa valeur de base. Cette augmentation est restée significative jusqu'à J21, pour revenir à la normale à J28. Le statut *H. pylori* n'a pas été déterminé.

Dans une nouvelle étude ouverte datant de 2004 de Gillen *et al.* (21), 12 volontaires sains *H. pylori* négatif et 20 *H. pylori* positif ont pris 40 mg/j d'oméprazole pendant 56 jours. Les patients du groupe *H. pylori* positif ont été randomisés en double-aveugle ; 10 ont été traités par antibiotiques pendant la dernière semaine de traitement par oméprazole, tandis que les 10 autres ont pris un placebo. La PAB, la PAM, et la production acide sub-maximale (sub-PAM) ont été mesurées avant, pendant et 7, 14, 28, 42 et 56 jours après arrêt du traitement. La gastrine à jeun a aussi été dosée avant, pendant et après traitement.

Dans le groupe *H. pylori* négatif, la PAB n'a pas augmenté post-traitement par rapport à la période avant traitement, tandis que la PAM ($p < 0,004$) et la sub-PAM ($p < 0,02$) ont augmenté de manière significative à tout moment après arrêt. Dans le groupe *H. pylori* non éradiqué, la PAB ($p < 0,05$) et la PAM ($p < 0,02$) ont augmenté de manière significative à J28 et J42, après arrêt, tandis que la sub-PAM n'a pas montré de différence significative. Enfin dans le groupe *H. pylori* éradiqué, la PAB a été augmentée à J56 ($p < 0,04$) et la PAM à J7 ($p < 0,009$), J14 ($p < 0,009$), et J28 ($p < 0,01$) après arrêt. La sub-PAM a été augmentée pendant toute la durée post-traitement ($p < 0,04$). Le niveau de gastrine après traitement a été retrouvé comparable à celui d'avant-traitement.

En 2009, Reimer *et al.* (9) ont publié une étude randomisée en double aveugle contre placebo sur 120 volontaires sains, pendant 12 semaines. Ils ont été traités par esoméprazole 40 mg/j pendant 8 semaines puis pendant 4 semaines par 40 mg d'esoméprazole ou placebo. Des prélèvements de gastrine et CgA plasmatiques ont été réalisés avant le traitement et les semaines 4, 8 et 12 après le début du traitement. Un questionnaire sur les symptômes de type Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) a été rempli avant le début du traitement puis chaque semaine jusqu'à la 12ème semaine du protocole. Le statut *H. pylori* a été déterminé.

Une proportion significativement plus élevée de participants *H. pylori* positif a été retrouvée dans le groupe placebo par rapport au groupe IPP (13 % contre 2 %

$p = 0,02$). La gastrine a montré une augmentation significative dans le groupe IPP de la semaine 0 à la semaine 4 après traitement, par rapport à son niveau avant le traitement (augmentation de 15,2 pmol/l ; $p < 0,01$), puis de manière non significative de la semaine 4 à 8. Ses valeurs ont été significativement plus élevées dans le groupe IPP la semaine 4 (différence de 14 pmol/l ; $p < 0,01$) et la semaine 8 (différence de 17,3 pmol/l ; $p < 0,01$) par rapport au groupe placebo. Elle a retrouvé son niveau de base la semaine 12 dans le groupe IPP. Dans le groupe IPP la gastrine a montré une corrélation significative avec le score combiné GSRS la semaine 8 et avec le score GSRS sur le reflux la semaine 10. La CgA a été significativement plus élevée dans le groupe IPP la semaine 8 par rapport au groupe placebo (147,3 contre 53,4 ; $p < 0,01$) ainsi que la semaine 12 (106,8 contre 74,5 ; $p = 0,02$). Le niveau moyen de CgA était significativement plus élevé la semaine 12 par rapport à la valeur de base ($p < 0,001$). Concernant les symptômes, Le score GSRS pour les symptômes liés à l'acidité était significativement plus élevé dans le groupe IPP la semaine 10 (1,4 contre 1,2 ; $p=0,023$), la semaine 11 (1,4 contre 1,2 ; $p = 0,009$) et la semaine 12 (1,3 contre 1,0 ; $p=0,01$). 44 % des sujets randomisés dans le groupe IPP ont relevé au moins un symptôme lié à l'acidité pendant les semaines 9 à 12 contre 15 % dans le groupe placebo. La proportion de patients rapportant une dyspepsie, une brûlure gastrique, ou un pyrosis dans le groupe IPP par rapport au groupe placebo était de 22 % contre 10 % ($p = 0,034$) la semaine 10, de 22 % contre 5 % ($p = 0,013$) la semaine 11, et de 21 % contre 2 % ($p = 0,001$) la semaine 12.

Niklasson *et al.* (10) ont étudié 48 volontaires sains *H. pylori* négatif randomisés en double-aveugle avec un traitement quotidien soit par pantoprazole 40 mg, soit par placebo, pendant 28 jours. Les symptômes d'acidité ont été recueillis en utilisant le Glasgow dyspepsia score (GDS) 2 semaines avant, pendant et 6 semaines après le traitement. Les concentrations de gastrine et de CgA ont également été relevées avant et le premier jour du traitement, ainsi que 6 semaines après la fin du traitement.

Les symptômes d'acidité ont été ressentis par 44 % des patients dans le groupe IPP (contre 9 dans le groupe placebo, $p = 0,009$) la première semaine après l'arrêt du traitement, par 24 % des patients dans le groupe IPP (contre aucun dans le groupe placebo, $p = 0,003$) la deuxième semaine après arrêt, et par 16 % des

patients contre 9 % (NS) la troisième semaine. Pendant les 3 semaines suivantes, aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes. Les concentrations en gastrine et CgA, comparables avant le traitement, ont montré une augmentation significative à la fin du traitement, puis sont revenues à des valeurs normales, comparées au début de l'étude. Le score GDS a montré une association significative avec la concentration basale en gastrine ($p < 0,01$) pendant la première semaine après le traitement, ainsi qu'avec la concentration en gastrine postprandiale à la fin du traitement.

Juul-Hansen et al (22) ont étudié 26 patients atteints de RGO et avec une endoscopie normale qui ont pris un traitement à la demande de lansoprazole 15 mg pendant 6 mois (max 4/j). La CgA et la gastrine plasmatique ont été mesurées avant, à la fin et 2 semaines après le traitement. Les symptômes ont été recueillis la semaine avant le traitement, et la deuxième semaine après le traitement. Une pH-métrie des 24h a également été réalisée avant et après traitement.

La prise moyenne quotidienne de lansoprazole a été de 15,1 mg (IC95% [10,5 - 18,8]). 2 patients seulement ont été retrouvés *H. pylori* positif. La gastrine et la CgA ont montré une augmentation significative à la fin du traitement par rapport à leur niveau avant le traitement, puis ont retrouvé une valeur basale 2 semaines après l'arrêt du traitement. Une corrélation positive a été trouvée entre la consommation totale de lansoprazole et l'augmentation de la CgA pendant le traitement. Cette corrélation n'a pas été retrouvée pour la gastrine. Les symptômes ont diminué pendant le traitement, et la deuxième semaine après arrêt par rapport à la période avant le traitement. Une tendance vers une corrélation entre la consommation totale de lansoprazole et l'aggravation des symptômes a été retrouvée. La pH-métrie n'a pas détecté de différence significative dans ses mesures avant et après traitement.

AUTEUR : Nom : DUBOIS

Prénom : Sébastien

Date de Soutenance : 26 juin 2015

Titre de la Thèse : Le rebond d'acidité gastrique après arrêt d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons : revue de littérature

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Pharmacologie

DES de Médecine Générale

Mots-clés : inhibiteur de la pompe à protons, rebond, acidité gastrique, hypersécrétion

Contexte : Depuis la commercialisation du premier inhibiteur de pompe à protons (IPP) il y a 20 ans, de nombreuses études ont porté sur la présence d'un effet rebond à l'arrêt de ce traitement. Ces études sont hétérogènes et contradictoires : la dernière revue de littérature parue portant sur le rebond d'acidité gastrique date de 2006 et ne permettait pas de conclure sur le sujet. Notre objectif était d'effectuer une revue de littérature actualisée sur l'existence et les caractéristiques de ce rebond d'acidité gastrique à l'arrêt des IPP.

Méthode : Nous avons procédé à une revue de littérature sur le rebond d'acidité gastrique, sans exclusion sur le design des études. Les bases de données MEDLINE (PubMed), ISI (Web Of Science) et Google Scholar ont été interrogées en utilisant l'équation suivante : (« inhibitor proton pump » OR omeprazole OR esomeprazole OR lansoprazole OR pantoprazole OR rabeprazole) AND « rebound » AND « acid hypersecretion ». Seules les études comportant une mesure (quelle qu'elle soit) avant et après traitement ont été analysées.

Résultats : Sur les 131 publications identifiées, 10 ont été retenues. Le design des études était très hétérogènes. 5 études concluaient à un effet rebond. Parmi les études dont la durée de traitement est inférieure à 4 semaines, aucune n'a mis en évidence d'effet rebond. La colonisation à *Helicobacter pylori* masquait l'apparition du rebond.

Conclusion : La prise quotidienne d'un IPP pendant plus de 4 semaines est susceptible d'engendrer un rebond d'hypersécrétion acide environ 15 jours après arrêt de celui-ci, et d'une durée de quelques jours à plusieurs semaines en fonction de la durée totale du traitement.

Composition du Jury

Président : Professeur Raymond Glantenet

Assesseurs : Professeur Marc Lambert, Docteur Sophie Gautier, Docteur Michaël Rochoy