

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 02 Décembre 2015  
Par M. CATTIAUX Aymeric**

---

**Les Inhibiteurs de Pompe à Protons :  
Avancées médicales et chirurgicales**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Professeur Bernard GRESSIER, Université Lille 2

**Assesseur :** Professeur Thierry DINE, Université Lille 2

**Membre extérieur :** Docteur Renaud LOCOCHE, Pharmacien titulaire d'officine,  
Denain



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE  
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Eric KERCKHOVE
	Professeur Eric BOULANGER
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Damien CUNY
	Professeur Benoit DEPRez
	Professeur Murielle GARCIN
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÁ	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# REMERCIEMENTS

A Monsieur le professeur Thierry Dine,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse et de m'avoir aidé et suivi durant sa rédaction.

A Monsieur le professeur Bernard Gressier,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider dans ce jury.

A Madame Corniquet Karine et  
A Monsieur Locoche Renaud,  
Pharmaciens d'officine titulaires, Pharmacie Corniquet-Lochoche à Denain

Pour m'avoir fait grandir dans ce métier, m'avoir inculqué les bons réflexes et les bons questionnements à avoir au travail au quotidien,  
Pour votre gentillesse, votre disponibilité, votre écoute et votre aide lors de mon stage officinal de 6<sup>ème</sup> année, et en dehors.

A mon père,

Merci de m'avoir donné envie de faire ce métier, de m'avoir mis le pied à l'étrier afin de commencer à travailler dans le milieu officinal, et surtout merci pour ta patience ; maintenant j'ai le droit de changer la place des étiquettes dans les rayons.

A ma mère,

Merci de m'avoir inculqué la science du savoir, d'avoir été si compréhensive et patiente avec moi, et surtout de ton soutien indéfectible malgré les tumultes rencontrés lors de ces années étudiantes.

A ma sœur,

Merci de m'avoir secoué quand j'en avais réellement besoin, que tu l'ai fait sciemment ou inconsciemment ce travail n'aurait certainement jamais pu voir le jour sans cela.

Cette thèse est dédiée à tous ceux et celles qui m'ont accompagné ces dernières années...

A ma famille, pour leur soutien perpétuel depuis plus de 28 ans, j'honore aujourd'hui une promesse que certains de mes proches ne peuvent malheureusement plus voir de leurs yeux.

A mes amis, pour les bons moments passés et à venir.

# Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
<b>1 LA POMPE A PROTON</b> .....	<b>7</b>
1.1 LOCALISATION .....	7
1.2 FONCTIONNEMENT .....	7
1.3 REGULATION .....	9
1.3.1 Régulation positive .....	9
1.3.2 Régulation négative .....	9
1.3.3 Les différentes phases de la sécrétion gastrique .....	10
<b>2 LES IPP : PRESENTATION D'UNE CLASSE THERAPEUTIQUE</b> .....	<b>12</b>
2.1 HISTORIQUE .....	12
2.2 LES SPECIALITES COMMERCIALISEES .....	13
2.2.1 L'oméprazole .....	13
2.2.2 Le lansoprazole .....	14
2.2.3 Le pantoprazole .....	14
2.2.4 L'ésooméprazole .....	15
2.2.5 Le rabéprazole .....	16
2.3 INDICATIONS THERAPEUTIQUES ET POSOLOGIES .....	17
2.3.1 Chez l'enfant et le nourrisson .....	17
2.3.2 Chez l'adulte .....	18
2.4 MECANISME D'ACTION .....	22
2.5 PHARMACOCINETIQUE .....	24
2.6 ADAPTATIONS POSOLOGIQUES .....	28
2.6.1 Insuffisance Rénale .....	28
2.6.2 Insuffisance Hépatique .....	28
2.6.3 Métaboliseurs lents du CYP2C19 .....	29
2.6.4 Grossesse et allaitement .....	29
2.7 EFFETS INDESIRABLES .....	30
2.7.1 Hyponatrémie .....	31
2.7.2 Hypomagnésémie .....	31
2.7.3 Néphrites interstitielles .....	32
2.7.4 Infections respiratoires .....	32
2.7.5 Infections intestinales .....	33
2.7.6 Risques de fractures .....	33
2.7.7 Carence martiale .....	34
2.7.8 Carence en vitamine B12 .....	34
2.7.9 Cancers digestifs .....	34
2.7.10 L'hyperacidité rebond .....	37
2.8 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES .....	38
2.8.1 Effet inhibiteur sur certains cytochromes P450 .....	38
2.8.2 Influence de la baisse du pH gastrique .....	41
2.8.3 Autres mécanismes .....	45
2.8.4 Cas particulier du clopidogrel .....	47
2.9 COMPARATIF DES IPP AVEC LES ANTI-H2 .....	49
2.9.1 Pharmacologie des anti-H2 .....	49
2.9.2 Efficacité des anti-H2 vs IPP dans leurs principales indications thérapeutiques .....	51
<b>3 LA CHIRURGIE DIGESTIVE</b> .....	<b>52</b>
3.1 LES INTERVENTIONS PAR LAPAROSCOPIE .....	52
3.1.1 La vagotomie .....	52
3.1.2 La fundoplicature .....	53
3.2 LES INTERVENTIONS PAR ENDOSCOPIE .....	54
3.2.1 Les sutures endoscopiques .....	54
3.2.2 La plicature endoscopique .....	55
3.2.3 Les techniques d'injection et d'implantation .....	56
3.2.4 L'hyperthermie par radiofréquence .....	58
3.3 DISCUSSION SUR LES ACTES CHIRURGICAUX .....	59
3.4 DISCUSSION MEDICAMENTS VS CHIRURGIE DIGESTIVE .....	60

<b>4</b>	<b>PROGRESSION DE PARTS DE MARCHÉ ET PRESCRIPTIONS</b>	<b>62</b>
4.1	PREAMBULE	62
4.2	ÉTAT DU MARCHÉ DES ANTIULCÉREUX	63
4.3	LES PRESCRIPTIONS D'IPP	66
<b>5</b>	<b>L'AVENIR DE LA CLASSE THÉRAPEUTIQUE</b>	<b>70</b>
5.1	IR-OMEPRAZOLE	71
5.2	DEXLANSOPRAZOLE MR	72
5.3	RABEPRAZOLE ER	73
5.4	TENATOPRAZOLE	73
5.5	ILAPRAZOLE	74
5.6	AUTRES ASSOCIATIONS D'IPP	74
5.7	DISCUSSION	75
<b>6</b>	<b>LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE</b>	<b>76</b>
	<b>CONCLUSION</b>	<b>79</b>
	<b>ANNEXES</b>	<b>80</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>88</b>

## Liste des abréviations

ADH : AntiDiuretic Hormone – hormone anti diurétique  
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (ancien nom de l'ANSM)  
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens  
ALD : Affection de Longue Durée  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé  
Anti-H<sub>2</sub> : Anti-Histaminique 2  
ATP : Adénosine TriPhosphate  
AUC : Area Under Concentration = ASC : aire sous la courbe de concentration  
CL : clairance  
DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques  
DMO : Densité Minérale Osseuse  
ECL : EntéroChromaffine-Like  
EMA : European Medicines Agency = agence européenne du médicament  
FDA : Food and Drug Administration  
HAS : Haute Autorité de Santé  
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton  
MMF : Mycophénolate MoFétil  
MPA : Mycophénolic acid = acide mycophénolique  
OTC : Over The Counter  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
RGO : Reflux Gastro-Œsophagien  
SIO : Sphincter Inférieur de l'œsophage  
VD : Volume de distribution

# Liste des Figures

Figure 1: Schéma d'une glande fundique (1) .....	7
Figure 2: Schéma du fonctionnement physiologique de la pompe à protons (2).....	8
Figure 3: Rétrocontrôle des différentes cellules responsables de la production acide dans l'estomac (3) .....	10
Figure 4 : Illustration d'un gastrinome présent sur le pancréas (183).....	21
Figure 5 : Structure chimique des différents IPP .....	22
Figure 6 : Réactions chimiques aboutissant à l'activation des IPP (182) .....	23
Figure 7 : Corrélations entre les taux plasmatiques d'IPP, l'inhibition de l'activité sécrétrice acide et le taux de fixation des IPP sur les pompes à protons, chez le rat. (9).....	24
Figure 8 : Schéma récapitulatif de métabolisation des différents IPP (15) .....	26
Figure 9: Structure chimique de la cimétidine, de la ranitidine, de la famotidine et de la cimétidine.....	49
Figure 10: Illustration des techniques de fundoplicature de Nissen et de Toupet (125) .....	53
Figure 11: Utilisation du système EndoCinch (133).....	54
Figure 12: Plicature endoscopique avec le système Esophyx (136) .....	55
Figure 13: Schéma récapitulatif des différents types de plicature (136) .....	56
Figure 14: Injection d'Enteryx (132).....	57
Figure 15: Utilisation du système Stretta (146) .....	58
Figure 16: Arbre décisionnel chez les patients symptomatiques sous IPP (156) .....	61
Figure 17 : Chiffre d'affaire HT des antiulcéreux et antiacides entre 1980 et 2000 (en €) (157).....	63
Figure 18 : Taux de croissance des antiulcéreux et antiacides de 1980 à 2000 (157) .....	63
Figure 19 : Chiffre d'affaire des anti-H2, IPP et antiacides de 1980 à 2000 (157) .....	64
Figure 20 : Nombre de boîtes d'IPP prescrites par médecin entre juin 2008 et mai 2009 selon différentes caractéristiques des prescripteurs.....	66
Figure 21 : Nombre de boîtes prescrites par médecin selon les régions, entre juin 2008 et mai 2009.....	66
Figure 22 : Proportions des prescriptions hors AMM par spécialité de médecins .....	67
Figure 23 : Répartition du nombre de boîtes et des remboursements d'IPP par catégorie de diagnostic entre juin 2008 et mai 2009 .....	67

## Liste des Tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif des AMM pour les IPP chez l'enfant (7) .....	17
Tableau 2 : Demi-dose et pleine dose pour chaque IPP (7) .....	18
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des indications et posologies des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte (7).....	19
Tableau 4 : Composition et posologie des différents traitements proposés pour traiter Helicobacter pylori (8).....	21
Tableau 5 : Propriétés pharmacocinétiques des différents IPP (7).....	24
Tableau 6: Tableau synthétique des effets indésirables des IPP (7).....	30
Tableau 7: Nombre de cas de néphrites interstitielles dues aux IPP référencées par l'OMS en 2007 (31) .....	32
Tableau 8: Paramètres pharmacocinétiques des anti H2 (115) .....	50
Tableau 9 : Principales indications des anti-H2 et des IPP selon leur AMM (7) .....	51
Tableau 10 : Indicateurs de la structure du marché des antisécréteurs de 1980 à 2000 (157).....	65
Tableau 11 : IPP prescrits par les médecins généralistes chez les patients souffrant de RGO en 2005 (160) .....	68

## Liste des Annexes

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des 20 substances actives les plus vendues en France, en pharmacie de ville et en quantité .....	80
Annexe 2 : Tableau récapitulatif des 20 substances actives les plus vendues en France, en pharmacie de ville et en valeur .....	81
Annexe 3 : Tableau récapitulatif des ventes d'IPP en France de 2008 à 2013 (Source : chiffres annuels publiés par les Caisse d'Assurance Maladie).....	82
Annexe 4 : Tableau récapitulatif des coûts de la base de remboursements pour les organismes de santé, pour les IPP (Source : chiffres annuels publiés par les Caisse d'Assurance Maladie) .....	83
Annexe 5 : Coût pour les organismes de santé en euros des IPP, par spécialité et par année de 2008 à 2013 (Source : chiffres annuels publiés par les Caisse Primaires d'Assurance Maladie) .....	84
Annexe 6 : Nombre de boîtes d'IPP vendues par spécialité et par année, de 2008 à 2013 (Source : chiffres annuels publiés par les Caisses Primaires d'Assurance Maladie).....	85
Annexe 7 : Répartition du nombre d'unités d'IPP vendues en 2008 et 2013 par molécule. (Source: chiffres annuels publiés par les Caisses Primaires d'Assurance Maladie).....	86
Annexe 8 : Tableau récapitulatif des taux de substitution des IPP en France, par molécule et par année. (Source: Chiffres annuels publiés par les Caisses Primaires d'Assurance Maladie).....	87
Annexe 9 : Tableau récapitulatif des coûts de traitement journaliers des IPP en 2010, par spécialité et pour leur générique (181).....	87

## Introduction

Depuis la mise sur le marché du premier Inhibiteur de Pompe à Protons en 1989, cette classe médicamenteuse n'a cessé d'être de plus en plus prescrite, parfois en dehors des indications figurant dans leur Autorisation de Mise sur le Marché.

Pourtant, ces médicaments ne sont pas exempts de contre-indications et d'effets indésirables, parfois graves.

Suite à mes études à la faculté de pharmacie de Lille et à mon expérience de travail en milieu officinal en parallèle, j'ai décidé de m'intéresser de plus près à ces médicaments qui finissent par être banalisés pour les patients et les prescripteurs et qui ont finalement fait leur apparition dans le secteur de la vente OTC et donc de l'automédication.

Nous allons nous intéresser à leur utilisation, aux bénéfices apportés par rapport aux anciennes classes médicamenteuses ayant les mêmes indications, ainsi que les différents effets secondaires et interactions médicamenteuses que les patients peuvent présenter.

Nous parlerons également de chirurgie digestive et du changement qu'ont apporté les antisécrétoires dans ce domaine.

Nous étudierons également la dispensation de ces molécules d'un point de vue économique.

Pour terminer, nous discuterons de l'avenir et du développement des prochains IPP potentiels.

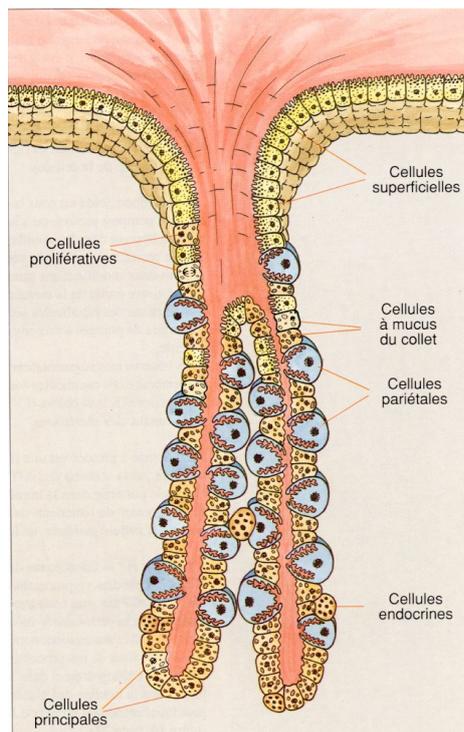
# 1 La pompe à proton

La pompe à proton, également appelée pompe  $H^+/K^+$  ATPase, est un transporteur transmembranaire actif. Elle déplace les protons contre leur gradient de concentration en utilisant l'énergie produite par l'hydrolyse de molécules d'ATP.

Le rôle majeur de cette pompe est la synthèse de l'acide chlorhydrique au niveau gastrique, afin d'acidifier le contenu de l'estomac, et d'augmenter l'activité protéolytique de la pepsine.

## 1.1 Localisation

Figure 1: Schéma d'une glande fundique (1)



On retrouve des pompes à protons au niveau de l'intestin et des reins, mais on va surtout s'intéresser à celles présentes au niveau de l'estomac.

Ce sont les cellules pariétales, situées au niveau du fundus et du corps de l'estomac, qui sont responsables de la sécrétion de l'acide chlorhydrique.

La muqueuse stomacale forme en ces régions des microvillosités appelées « glandes fundiques » ou « cryptes gastriques », où seront déversés les protons et le chlore sécrétés par les cellules pariétales.

Les pompes à protons sont situées au pôle apical des cellules pariétales, ce qui permet une sécrétion de protons directement dans la lumière de l'estomac.

## 1.2 Fonctionnement

La pompe  $H^+/K^+$  ATPase est une enzyme magnésium dépendante qui permet l'échange d'un proton contre un ion potassium à travers les membranes en consommant de l'ATP, source d'énergie. Cette pompe sera toujours associée à un canal  $Cl^-$ , permettant la sortie de chlore vers la lumière de l'estomac.

Plusieurs mécanismes enzymatiques sont mis en jeu afin de maintenir les gradients de concentration et l'électro-neutralité de part et d'autre de la cellule :

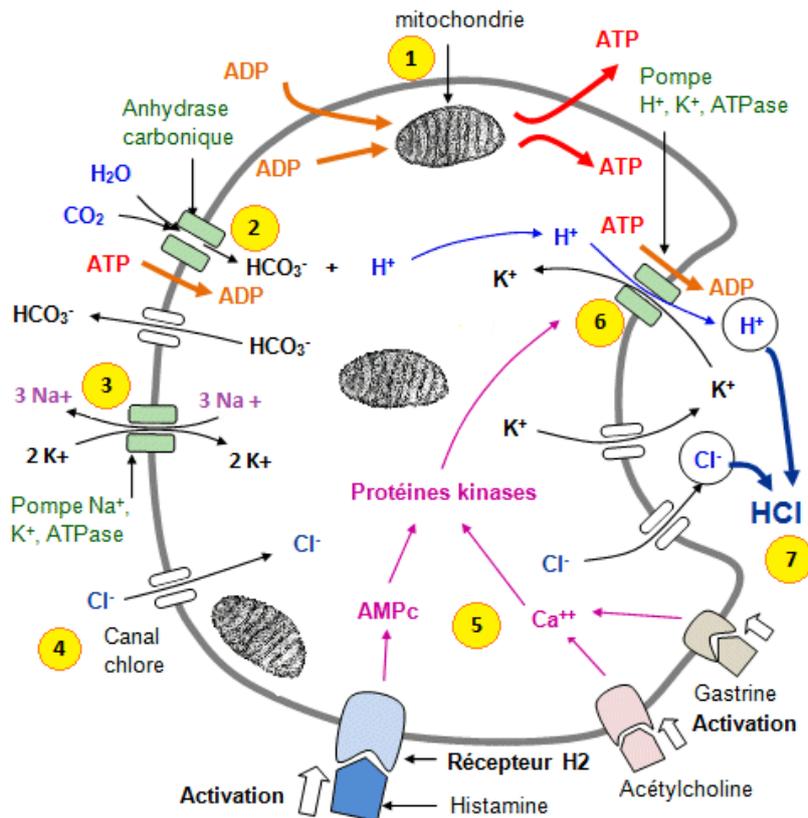


Figure 2: Schéma du fonctionnement physiologique de la pompe à protons (2)

- 1) La plupart des réactions de transformation enzymatique ou de transport auront besoin d'énergie sous forme d'ATP, fournie grâce aux réactions d'oxygénation cellulaire ayant lieu dans les mitochondries.
- 2) L'anhydrase carbonique permet la formation d'H<sup>+</sup> et HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> à partir de l'eau et du dioxyde de carbone extracellulaire. Ce sont ces protons qui repartiront dans la lumière gastrique. Il est également important de noter que les ions bicarbonates vont également rejoindre la lumière de l'estomac afin d'y former du NaHCO<sub>3</sub>, qui jouera un rôle protecteur de la muqueuse gastrique.
- 3) La pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase est présente à la surface de chaque cellule et est responsable du bon maintien de la différence de potentiel entre le cytoplasme et le milieu extracellulaire. Elle permet la sortie de 3 ions Na<sup>+</sup> et l'entrée de 2 ions K<sup>+</sup>.
- 4) Les canaux chlores ioniques permettent une entrée / sortie d'ions Cl<sup>-</sup> grâce aux gradients de concentration. C'est un transport passif.
- 5) Les différentes molécules activatrices (histamine, acétylcholine, gastrine) vont activer une cascade enzymatique, qui aboutira à l'activation des protéines kinases, enclenchant l'activation des pompes à protons.
- 6) A l'état non actif, l'ensemble protéique qui forme la pompe à protons est contenu dans une vésicule à l'intérieur du cytoplasme des cellules pariétales. Cette vésicule va migrer vers la membrane cellulaire afin de positionner le complexe protéique en position transmembranaire et le rendre actif.
- 7) Les ions H<sup>+</sup> et Cl<sup>-</sup> sont excrétés vers la lumière de l'estomac pour acidifier le suc gastrique.

## 1.3 Régulation

### 1.3.1 Régulation positive

#### *L'histamine*

L'histamine est un médiateur chimique retrouvé dans de nombreuses voies dans l'organisme (activation du système immunitaire via les basophiles et mastocytes, neurotransmetteur au niveau de l'hypothalamus ou encore activateur de sécrétion gastrique...).

Au niveau gastrique, l'histamine est produite par des cellules entérochromaffines-like (ECL) au niveau de l'estomac. Ces cellules sont activées par la gastrine, qui en se fixant sur ses récepteurs permet l'exocytose de l'histamine, qui va aller se fixer sur les récepteurs H2 présents sur les cellules pariétales de la muqueuse gastrique, activant une adénylate-cyclase, augmentant les taux intracellulaires d'AMPc. Cette AMPc activera une cascade de protéine kinases, qui iront phosphoryler et activer la pompe à protons, augmentant la sécrétion acide.

#### *La gastrine*

La gastrine est une hormone responsable de la sécrétion d'acide gastrique et de pepsinogène. Elle est sécrétée par les cellules G de la région antrale de l'estomac ainsi que par des cellules du duodénum et du pancréas. Les différents stimuli déclencheurs peuvent être la distension de l'antré de l'estomac, le contact avec les protides contenus dans le bol alimentaire ou l'activation du nerf vague. Il est également important de noter que les patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison présentent tous une augmentation anormale de sécrétion de gastrine due le plus souvent à une tumeur à proximité des cellules G du pancréas.

#### *L'acétylcholine*

Ce neurotransmetteur est libéré par stimulation du système nerveux parasympathique. L'acétylcholine peut se fixer sur les récepteurs M2 et M3 des cellules entérochromaffines-like favorisant ainsi la libération d'histamine.

Mais les cellules pariétales de l'estomac présentent également des récepteurs muscariniques, où peut venir se fixer directement l'acétylcholine, entraînant une libération de calcium intracellulaire, qui va activer les protéines kinases, et activer les pompes à protons.

### 1.3.2 Régulation négative

#### *La somatostatine*

La somatostatine est une hormone sécrétée par l'hypothalamus et les cellules D pancréatiques, intestinales et stomacales. Au niveau digestif, la somatostatine entraîne par effet local paracrine une action inhibitrice de la sécrétion de différentes hormones peptidiques, telles la sécrétine ou la gastrine.

#### *Les prostaglandines*

Les prostaglandines (PgE2 et Pgl2) vont activer les cellules productrices de mucus de l'estomac, permettant d'augmenter le volume produit, et la concentration en ions HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> dans les cryptes gastriques, permettant d'augmenter son pouvoir tampon protecteur.

## La sécrétine

La sécrétine est produite par les cellules endocrines S présentes dans l'épithélium duodénal, en réponse à l'arrivée d'un chyme acide en provenance de l'estomac. La sécrétine ralentit la vidange gastrique en diminuant la contraction des fibres musculaires lisses antrales.

### 1.3.3 Les différentes phases de la sécrétion gastrique

La sécrétion de mucus gastrique en temps normal est faible, mais elle est stimulée lors de la prise de bol alimentaire.

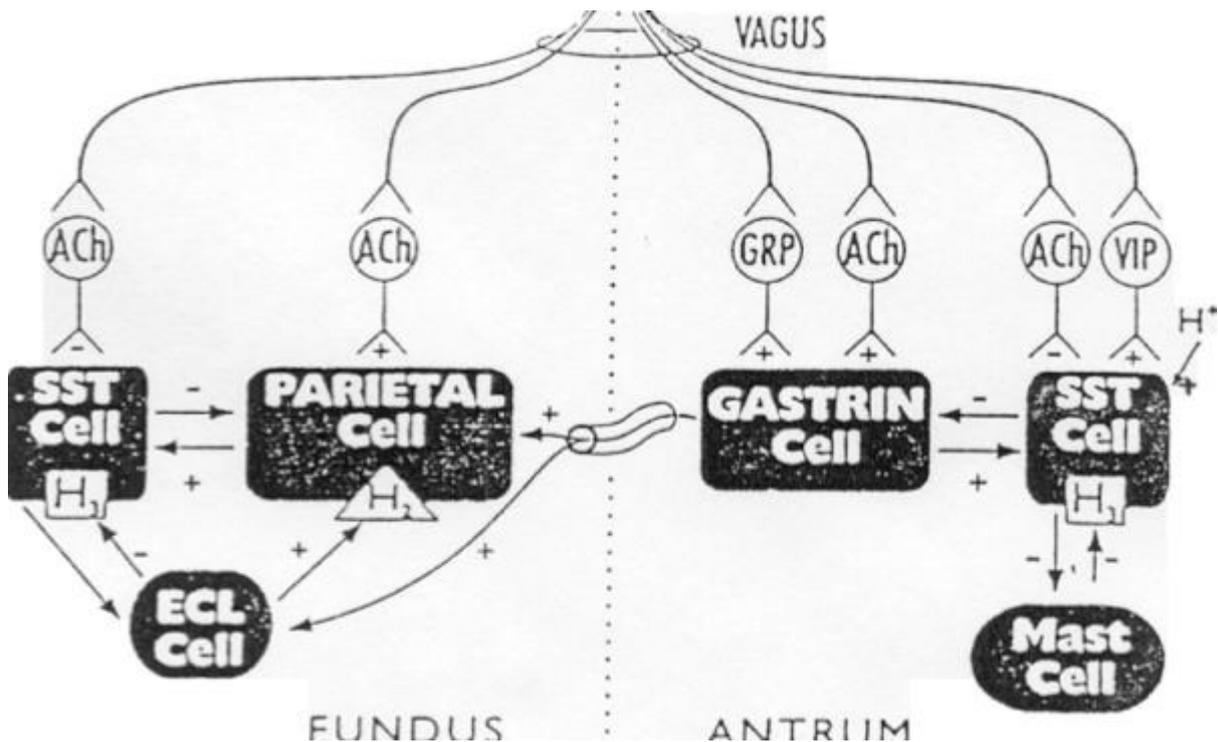


Figure 3: Rétrocontrôle des différentes cellules responsables de la production acide dans l'estomac (3)

On observe sur ce schéma les différents rétrocontrôles entre les cellules responsables de l'acidité de l'estomac. On observe notamment le fait que les cellules à gastrine (cellules G) sont capables d'activer les cellules à somatostatine (SST Cell) lorsque celles-ci sont trop stimulées, afin de freiner la production de gastrine, et diminuer la production d'acide.

Il en est de même pour les cellules pariétales : lorsque la production de protons est trop élevée, elles activent les cellules à somatostatine, qui les inhiberont.

### *Phase céphalique*

La phase céphalique correspond à la régulation nerveuse et paracrine.

Elle est déclenchée par la pensée, l'odeur, la vue ou le goût des aliments. Elle met en jeu le système nerveux central (hypothalamus et nerf vague) puis les plexus nerveux intrinsèques de l'estomac.

Le nerf vague va directement activer les cellules pariétales, via la synthèse d'acétylcholine ; ainsi que les cellules à gastrine, qui activeront elles-mêmes les cellules pariétales, responsable de la sécrétion de l'acide chlorhydrique et de la sécrétine.

Le nerf vague va également activer indirectement la sécrétion de gastrine par l'intermédiaire du Gastrin Releasing Peptide (GRP).

Parallèlement le nerf vague, par l'intermédiaire de l'acétylcholine, inhibe les mécanismes de régulation, notamment les cellules à somatostatine (SST Cell). La somatostatine joue un rôle inhibiteur sur les cellules à gastrine et les cellules pariétales. Cette phase correspond à la mise en route de la sécrétion du suc gastrique.

### *Phase gastrique*

On parle de phase gastrique dès lors que le bol alimentaire franchit le sphincter inférieur de l'œsophage et arrive dans l'estomac.

Les couches musculaires de l'estomac vont se distendre pour accueillir le bol alimentaire, ce qui active les cellules G, responsables de la sécrétion de gastrine.

Certaines substances alimentaires (acides aminés, polypeptides,  $Ca^{2+}$ ...) vont elles-mêmes stimuler les cellules à gastrine. La gastrine va aller activer les cellules pariétales et les cellules à histamine par un mécanisme endocrine, permettant une sécrétion acide maximale. La présence de bol alimentaire dans l'estomac a également un rôle de tampon, ce qui va entraîner une sécrétion continue d'acide.

Les cellules à somatostatine inhiberont par rétrocontrôle négatif, dû à une action paracrine des protons, les cellules G et les cellules pariétales de l'estomac afin d'arrêter les sécrétions acides.

### *Phase Intestinale*

Cette dernière phase correspond à la freination de la sécrétion d'acide gastrique.

Le duodénum a un pH habituellement basique. L'arrivée d'un chyme acide, hyperosmolaire et riche en lipides active des mécanismes hormonaux.

Les protons stimulent la sécrétion de sécrétine, qui inhibera les cellules G de l'estomac. Les lipides stimulent la sécrétion de cholécystokinine, de VIP (peptide vasoactif intestinal) et de GIP (gastric inhibitory polypeptide) qui vont également inhiber la sécrétion de gastrine.

## 2 Les IPP : présentation d'une classe thérapeutique

### 2.1 Historique

La découverte de la pompe à proton dans les années 1970, et son statut de « dernier régulateur de l'acidité gastrique », a permis d'ouvrir la voie à de nouvelles thérapeutiques pour traiter les patients souffrant de dyspepsie.

En 1975, le timoprazole montre une activité anti-sécrétoire in-vitro, indépendamment de la stimulation des « voies classiques » (récepteurs à l'histamine, à l'acétylcholine ou à l'AMP cyclique intra cellulaire). Un dérivé, le picoprazole, montre également cette activité in vivo en 1977. (4) (5) Malheureusement, le timoprazole interférait avec l'assimilation d'iode par l'organisme et notamment avec les mécanismes de régulation de la glande thyroïde. (6) De plus, ces composés n'étaient pas assez stables chimiquement pour pouvoir être utilisés en thérapeutique humaine.

Après plusieurs années de recherches, et de nombreux candidats, l'oméprazole devient la première molécule choisie pour une mise sur le marché en 1987.

Le lansoprazole, le pantoprazole, le rabéprazole et l'ésooméprazole arriveront respectivement sur le marché français dans les années qui suivront.

Ces molécules deviennent une excellente alternative pour les patients non répondants aux anciens traitements anti-sécrétoires (anti histaminiques H<sub>2</sub>, anticholinestérasiques et cytoprotecteurs), de par leurs effets indésirables moindres et leur efficacité d'inhibition de la sécrétion acide gastrique supérieure.

Mieux encore, elles permettent d'éviter parfois des actes chirurgicaux lourds, tombés aujourd'hui en désuétude pour ces indications thérapeutiques.

## 2.2 Les spécialités commercialisées

On retrouve actuellement 5 molécules sur le marché du médicament français (7). Ces médicaments de liste II, hors spécialités OTC, sont remboursés par la sécurité sociale à hauteur de 65% qui est le taux de remboursement correspondant à des médicaments à service médical rendu majeur ou important.

### 2.2.1 L'oméprazole

Son Autorisation de Mise sur le Marché, émise par le laboratoire Astra Zeneca© pour la spécialité MOPRAL© 20mg gélule gastro-résistante, a été validée en France le 15 avril 1987.

C'est la première molécule de cette classe pharmaceutique à apparaître dans la thérapeutique française.

#### *Spécialités et formes galéniques*

Spécialités listées :

- Mopral 10 et 20 mg gélule gastro-résistante ; boîtes de 7,14 ou 28 gélules
- Mopral 40mg poudre pour solution pour perfusion
- Zoltum 10 et 20 mg gélule gastro-résistante ; boîtes de 14 ou 28 gélules

Spécialités OTC :

- MopralPro 20mg, comprimé gastro-résistant ; boîtes de 7 ou 14 comprimés

#### *Pharmacocinétique*

- Absorption au niveau de l'intestin grêle (totale en 3 à 6 h).
- Biodisponibilité non influencée par la présence d'un bol alimentaire
- Biodisponibilité de 35 %. (Après administration répétées de doses quotidiennes, celle-ci passe à 60%)
- Liaison aux protéines plasmatiques de 97%
- Métabolisation totalement hépatique par les CYP2C19 et CYP3A4
- $\frac{1}{2}$  vie d'élimination inférieure à 1h
- Elimination par voie urinaire (80%) et fécès (via les sécrétions biliaires)
- Métabolites : sulfone d'oméprazole, sulfure d'oméprazole et l'hydroxy-oméprazole

### 2.2.2 Le lansoprazole

L'AMM du LANZOR® 30mg, déposée par le laboratoire Sanofi Aventis France©, a été validée le 11 décembre 1990.

L'AMM de l'OGAST® 30mg, déposée par le laboratoire Takeda France©, a été validée le 11 décembre 1990.

#### *Spécialités et formes galéniques*

Spécialités listées :

- Lanzor 15 et 30 mg gélule gastro-résistante ; boîtes de 7, 14 ou 28 gélules
- Ogast 15 et 30 mg gélule gastro-résistante ; boîtes de 7,14 ou 28 gélules
- Ogastoro 15 et 30 mg comprimés orodispersibles ; boîtes de 14 ou 28 comprimés

#### *Pharmacocinétique*

- Absorption au niveau de l'intestin grêle (concentration plasmatique maximale atteinte en 1 à 2h)
- Biodisponibilité réduite d'environ 50% lors de présence d'un bol alimentaire
- Biodisponibilité en dose unique de 80 à 90%
- Liaison aux protéines plasmatiques de 97%
- Métabolisation hépatique par les CYP2C19 et CYP3A4
- ½ vie d'élimination comprise entre 1 et 2 h
- Elimination par l'urine (33%) et les fèces (66%)
- Métabolites : sulfone de lansoprazole, sulfite de lansoprazole, 5-hydroxyle lansoprazole

### 2.2.3 Le pantoprazole

L'AMM de l'INIPOMP® 40mg, déposée par le laboratoire Takeda France©, a été validée le 8 février 1995.

L'AMM de l'EUPANTOL® 40mg, déposée par le laboratoire Takeda France©, a été validée le 8 février 1995.

#### *Spécialités et formes galéniques*

Spécialités listées :

- Inipomp 20 et 40 mg comprimés gastro-résistants ; boîtes de 7,14 et 28 comprimés
- Inipomp 40 mg poudre pour solution injectable (IV)
- Eupantol 20 et 40 mg comprimés gastro-résistants ; boîtes de 7,14 et 28 comprimés
- Eupantol 40 mg poudre pour solution injectable (IV)

Spécialités OTC :

- Pantoloc Control 20 mg comprimés gastro-résistants ; boîtes de 7 et 14 comprimés

### *Pharmacocinétique*

- Absorption au niveau de l'intestin grêle (concentration plasmatique maximale atteinte en 1 à 6 h)
- Biodisponibilité inchangée en présence de bol alimentaire
- Biodisponibilité de 70 à 80%
- Liaison aux protéines plasmatiques de 98%
- Métabolisation hépatique par les CYP2C19 et CYP3A4
- $\frac{1}{2}$  vie d'élimination de 1 h
- Elimination par voie urinaire (80%) et les fèces.
- Métabolites : sulfone de pantoprazole, sulfure de pantoprazole, O-déméthyl-pantoprazole.

#### 2.2.4 L'ésoméprazole

L'AMM de l'INEXIUM® 20mg, déposée par le laboratoire Astra Zeneca®, a été validée le 12 septembre 2000.

### *Spécialités et formes galéniques*

Spécialités listées :

- Inexium 10 mg granulés gastro-résistants pour suspension buvable en sachet-dose ; boites de 28 sachets
- Inexium 20 et 40 mg comprimés gastro-résistants ; boites de 7,14 et 28 comprimés
- Inexium 40 mg poudre pour solution injectable ou pour perfusion (IV)

Spécialités OTC :

- Nexium Control 20 mg comprimés gastro-résistants ; boites de 7 et 14 comprimés

### *Pharmacocinétique*

- Absorption au niveau de l'intestin grêle
- Biodisponibilité modifiée en présence d'un bol alimentaire
- Biodisponibilité de 50-65% en prise unique (augmenté à 65-90% après des prises répétées)
- Liaison aux protéines plasmatiques de 97%
- Métabolisation hépatique par les CYP2C19 et CYP3A4
- $\frac{1}{2}$  vie d'élimination d'environ 1,3 h
- Elimination par voie urinaire (80%) et les fèces.
- Métabolites : Hydroxy-ésoméprazole, déméthyl-ésoméprazole, Sulfone ésoméprazole.

### 2.2.5 Le rabéprazole

Les AMM du PARIET 10 et 20 mg, déposées par le laboratoire Janssen Cilag©, ont été validées le 25 novembre 1998.

#### *Spécialités et formes galéniques*

Spécialités listées :

- Pariet 10 et 20 mg comprimé gastro-résistant ; boîtes de 14 et 28 comprimés

#### *Pharmacologie*

- Absorption au niveau de l'intestin grêle (concentration plasmatique maximale atteinte en 3,5 h)
- Biodisponibilité non influencée par la présence d'un bol alimentaire
- Biodisponibilité de 52%, qui n'augmente pas en prises répétées
- Liaison aux protéines plasmatiques de 97%
- $\frac{1}{2}$  vie d'élimination d'environ 1 h
- Elimination par voie urinaire (90%) et les fèces
- Métabolites : dérivé conjugué de l'acide mercapturique, dérivé acide carboxylique, dérivé thio-éther, dérivé sulphone, dérivé diméthyl-thio-éther.

## 2.3 Indications thérapeutiques et posologies

### 2.3.1 Chez l'enfant et le nourrisson

Aucun IPP n'a d'AMM chez l'enfant de moins de 1 an, cependant on observe parfois pour cette catégorie de patients des prescriptions hors AMM d'oméprazole ou d'ésoméprazole.

Les IPP sont utilisés en pédiatrie pour traiter les œsophagites érosives ainsi que le RGO symptomatique.

L'oméprazole et l'ésoméprazole sont utilisés chez l'enfant à partir de l'âge d'un an.

Le pantoprazole peut être utilisé à partir de 12 ans.

Le rabéprazole peut être utilisé à partir de 15 ans.

Le lansoprazole ne peut être utilisé qu'à partir de 18 ans.

DCI	Indications et posologies
<i>Oméprazole</i>	A partir d'un an : Gélule à microgranules gastro-résistants : <ul style="list-style-type: none"><li>- Œsophagite par reflux : 1mg/kg pdt 4 à 8 semaines</li><li>➤ &gt;10 kg et &lt; 20 kg : 10 mg/j. Si nécessaire, cette dose peut être augmentée jusqu'à 20 mg/j</li><li>➤ &gt;20kg : 20 mg/j</li></ul>
<i>Esoméprazole</i>	De 1 à 11 ans : Forme pédiatrique en sachet : <ul style="list-style-type: none"><li>- RGO symptomatique : 10 mg/j pdt maximum 8 semaines</li><li>- Œsophagite par reflux : &gt;10kg et &lt; 20kg : 10 mg/j pdt 8 semaines</li><li>&gt;20kg : 20 mg/j</li></ul> A partir de 12 ans Comprimé dispersible à microgranules gastro-résistants : <ul style="list-style-type: none"><li>- RGO symptomatique : 20 mg/j pdt 4 semaines</li><li>- Œsophagite par reflux : 40 mg/j pdt 4 à 8 semaines</li><li>- Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une œsophagite par RGO : 20 mg/j</li></ul>
<i>Pantoprazole</i>	A partir de 12 ans Comprimés gastro-résistant : <ul style="list-style-type: none"><li>- RGO symptomatique : 20 mg/j pendant 2 à 4 semaines</li><li>- Œsophagite par reflux : 20 mg/j pendant 4 à 8 semaines</li><li>- Traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une œsophagite par RGO : 20 mg/j, voire 40 mg/j en cas de récurrence</li></ul>

Tableau 1 : Récapitulatif des AMM pour les IPP chez l'enfant (7)

On notera que les granules pour suspension buvable ou les comprimés dispersibles à microgranules gastro-résistants d'INEXIUM® doivent être dispersés dans un verre d'eau, et que la suspension obtenue doit être bue dans les 30 mn, sans croquer les microgranulés.

Pour les jeunes enfants étant traités par oméprazole, il faudra ouvrir les gélules à micro-granules et les mélanger avec un yaourt, un jus de fruit ou encore une compote, afin que l'enfant puisse les avaler en évitant de les croquer.

### 2.3.2 Chez l'adulte

Pour les protocoles médicaux, on utilise les termes de pleine dose et de demi-dose, en fonction de chaque molécule IPP utilisée.

DCI	Demi-dose	Pleine dose
Esoméprazole	20 mg/j	40 mg/j
Oméprazole	10 mg/j	20 mg/j
Lansoprazole	15 mg/j	30 mg/j
Pantoprazole	20 mg/j	40 mg/j
Rabéprazole	10 mg/j	20 mg/j

Tableau 2 : Demi-dose et pleine dose pour chaque IPP (7)

Les indications thérapeutiques des IPP chez l'adulte sont détaillées dans le tableau suivant (Tableau 3), détaillons quelques-unes des pathologies traitées.

#### Le Reflux Gastro-Œsophagien

Le RGO se définit comme le passage intermittent d'une partie du contenu gastrique dans l'œsophage, à travers le cardia, sans effort de vomissement.

Il est nécessaire de distinguer le RGO physiologique existant chez la quasi-totalité de la population, sans symptômes ni lésions, du RGO pathologique avec symptômes et pouvant entraîner des lésions de la muqueuse œsophagienne suite à ce reflux.

La survenue d'un RGO pathologique est la plupart du temps multifactorielle et semble assez fréquente en France (30% des adultes auraient déjà ressenti au moins une fois par an des symptômes évocateurs de RGO).

Parmi les populations à risque, on retrouve les obèses, les femmes enceintes, les nourrissons et les personnes présentant une hernie hiatale.

Les symptômes caractéristiques sont :

- Le pyrosis : douleur de type brûlure dans la région sternale, apparaissant en période postprandiale, lors d'un décubitus dorsal ou encore lorsque le sujet est penché vers l'avant : on parle alors de syndrome et de pyrosis postural.
- Les régurgitations acides : le liquide gastrique remonte le long de l'œsophage et jusqu'au pharynx, se traduisant parfois par un goût amer ou acide en arrière bouche.

#### L'œsophagite par RGO (œsophagite peptique)

L'œsophagite désigne une inflammation de la muqueuse œsophagienne allant du simple érythème jusqu'aux lésions de type ulcère. C'est la principale conséquence pathologique du RGO.

Il n'existe cependant pas de lien entre l'intensité des symptômes du RGO et la présence d'une œsophagite, beaucoup d'œsophagites restant asymptomatiques.

Le diagnostic se fait donc par fibroscopie œsogastroduodénale.

Le principal signe caractéristique en cas d'œsophagite est l'odynophagie : une douleur lors de la déglutition ou la progression du bol alimentaire le long de l'œsophage et l'estomac.

Dénomination Commune Internationale	Traitement symptomatique du RGO	Oesophagite par RGO	Traitement d'entretien de l'oesophagite par RGO	Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>	Ulcère duodénal évolutif	Ulcère gastrique évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal	Traitement des lésions gastro-duodénales dues aux AINS	Prévention des lésions GD dues aux AINS chez les sujets à risque	Syndrôme de Zollinger-Ellison
Lansoprazole (15, 30 mg)	15 – 30mg/j 4 à 6 sem	30 mg/j 4 à 8 sem	15-30 mg/j	Pdt 7j : 2x30 mg/j associé à : Clarithromycine 1g/j et -soit amoxicilline 2g/j -soit métronidazole ou tinidazole 1g/j	30 mg/j 2 sem + 2sem	30 mg/j 4 à 8 sem	15 mg/j	30 mg/j 4 à 8 sem	15 mg/j	Dose initiale : 60 mg/j
Orréprazole (10, 20 mg)	10-20 mg/j 4 à 6 sem	20 mg/j 4 à 8 sem 40 mg/j en cas d'oesophagite sévère résistante à une cure de 20mg pdt 4 sem	10 – 20 mg/j	Pdt 7j : 2x20 mg/j associé à clarithromycine 1g/j et -soit amoxicilline 2g/j -soit métronidazole ou tinidazole 1g/j Puis 20mg/j pdt 3 sem en cas d'ulcère duodénal Ou 3 à 5 sem en cas d'ulcère gastrique	20 mg/j 4 sem	20 mg/j 4 à 6 sem	10 mg/j 20 mg/j après échec du traitement par anti-H2	20 mg/j 4 à 8 sem	20 mg/j	Dose initiale : 60 mg/j
Esoméprazole (20, 40 mg)	20 mg/j 4 sem Puis à la demande après disparition des symptômes	40 mg/j 4 à 8 sem	20 mg/j	Pdt 7j : 2x20 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et amoxicilline 2 g/j				20 mg/j 4 à 8 sem	20 mg/j	Dose initiale : 80 mg/j
Pantoprazole (20, 40 mg)	20 mg/j 2 à 4 sem Puis à la demande après disparition des symptômes	Oesophagite légère : 20 mg/j 2 à 4 sem Puis à la demande en fonction des besoins après disparition des symptômes  Oesophagite : 40 mg/j 4 à 8 sem	20 mg/j 40 mg/j en cas de récidive	Pdt 7j : 2x40 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et -soit métronidazole ou tinidazole 1g/j Ou 2x40 mg/j associé à 2g/j d'amoxicilline et métronidazole ou tinidazole à 1 g/j	40 mg/j 4sem	40 mg/j 4 à 8 sem			20 mg/j	Dose initiale : 80 mg/j
Rabéprazole (10, 20 mg)	10 mg/j 4 sem Puis à la demande après disparition des symptômes	20 mg/j 4 à 8 sem	10 – 20 mg/j	Pdt 7j : 2x20 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et amoxicilline 2 g/j	20 mg/j 4 à 8 sem	20mg /j 6 à 12 sem				Dose initiale : 60 mg/j

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des indications et posologies des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte (7)

*Helicobacter pylori* est une bactérie dont le réservoir exclusif est l'estomac humain. Il s'agit d'une bactérie résistante en milieu fortement acide, qui se développe dans le mucus protecteur de la muqueuse gastrique, à la surface des cellules épithéliales de l'estomac. Elle sécrète une enzyme – l'uréase – qui va transformer l'urée en ammoniac et en CO<sub>2</sub>. Or l'ammoniac est une molécule très toxique et irritante pour les cellules épithéliales de la paroi stomacale, et endommage l'intégrité de la paroi épithéliale et du film mucosique protecteur de l'estomac. Se forme alors des inflammations sur la paroi de l'estomac, pouvant aller jusqu'aux ulcérations.

L'infection à *H. pylori* est considérée comme l'infection bactérienne chronique la plus répandue dans le monde.

*H. Pylori* est essentiellement retrouvé dans les vomissements – qui est la composante majeure dans la transmission interhumaine – et dans la salive et les selles en quantité très faible, souvent non-contaminante.

La transmission d'*H. pylori* semble être essentiellement interhumaine, avec la possibilité d'une transmission indirecte compte tenu de la survie limitée, mais possible de cette bactérie dans l'environnement.

Les transmissions ont lieu essentiellement lors de l'enfance et en milieu intrafamilial. Dans les pays développés, la voie de contamination est donc essentiellement orale-orale.

L'infection est asymptomatique dans 80% des cas, mais parfois le patient atteint ressent des signes cliniques non spécifiques tels que douleurs d'estomac, reflux acide ou vomissements. Ces signes sont le plus souvent le reflet d'une gastrite évolutive.

Il est donc nécessaire de rechercher la présence d'*H. pylori* dans l'estomac du patient présentant ce type de symptômes, afin de pouvoir instaurer un traitement pharmaceutique efficace, si nécessaire.

La méthode de détection la plus couramment utilisée est le test à l'urée marquée au carbone 13 – HELIKIT®. Le patient ingère une certaine quantité connue d'urée marquée, qui sera transformée en CO<sub>2</sub> par l'uréase de la bactérie. Ce CO<sub>2</sub> sera ensuite évacué par les poumons. On peut alors mesurer le ratio de carbone 13 présent par rapport au carbone 12 initial, concluant sur la présence ou non d'*H. pylori* dans l'estomac du patient.

Ici le traitement par les IPP est essentiellement symptomatique mais permet également, en augmentant le pH gastrique, une meilleure éradication de la bactérie en modifiant son habitat.

Cet IPP sera utilisé à double dose pleine, et sera toujours associé à plusieurs antibiotiques.

Les principaux protocoles officiels sont retrouvés dans les Tableaux 3 et 4, même si à l'heure actuelle, des résistances à la clarithromycine ne rendent les trithérapies classiques efficaces qu'à 70%.

L'utilisation de PYLERA®, en association avec l'oméprazole à double dose pleine, pendant 10 jours obtient des résultats très efficaces, avec une éradication de la bactérie chez plus de 90% des patients.

<b>Trithérapies classiques</b>	7 à 14 jours	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IPP pleine dose x 2 / jour</li> <li>- Amoxicilline : 1g x 2 / jour</li> <li>- Clarithromycine : 500 mg x 2 / jour</li> </ul> ou lévofloxacine : 250 mg x 2 / jour ou rifabutine : 150 mg x 2 / jour
<b>Traitement séquentiel</b>	10 jours	Les 5 premiers jours : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amoxicilline 1g x 2 / jour</li> <li>- IPP pleine dose x 2 par jour</li> </ul> Les 5 jours suivant : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Métronidazole 500 mg x 2 / jour</li> </ul> Ou tinidazole 400 mg x 2 / jour <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clarithromycine 500 mg x 2 / jour</li> <li>- IPP pleine dose x 2 / jour</li> </ul>
<b>Quadrithérapies bismuthées</b>	10 jours	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Triple gélule : citrate de bismuth 140 mg + métronidazole 125 mg + tétracycline 125 mg à la dose de 3 gélules x 4 / jour</li> <li>- Oméprazole 20 mg : dose pleine x 2 / jour</li> </ul>

Tableau 4 : Composition et posologie des différents traitements proposés pour traiter *Helicobacter pylori* (8)

### Syndrome de Zollinger-Ellison

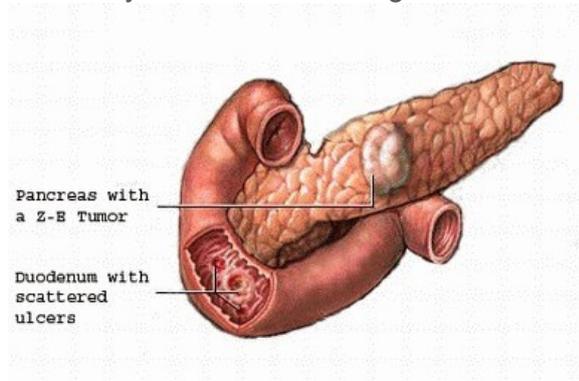


Figure 4 : Illustration d'un gastrinome présent sur le pancréas (183)

Le syndrome de Zollinger-Ellison se caractérise par une maladie peptique sévère due à une hypergastrinémie secondaire à un gastrinome, souvent situé au niveau du pancréas (50%) ou du duodénum (40%). Cette tumeur sécrète de fortes quantités de gastrine, entraînant une hypersécrétion gastrique acide par l'intermédiaire de la surlibération d'histamine.

Les manifestations les plus fréquentes sont les douleurs abdominales, brûlures d'estomac, nausées, vomissements et diarrhées. Par examen endoscopique, on retrouve la présence de nombreux ulcères œsophagiens, gastriques et/ou duodénaux.

Le diagnostic est suspecté avec le tableau clinique et est établi lorsque la gastrinémie à jeun est plus de 10 fois supérieure à la normale et que le pH gastrique reste inférieur à 2. Un test différentiel peut être utilisé avec l'injection de sécrétine, qui doit inhiber la sécrétion acide. Si les taux de gastrinémie restent inchangés, ou continuent à être élevés, alors le diagnostic est orienté en faveur d'un syndrome de Zollinger Ellison. On cherchera ensuite à localiser le gastrinome par imagerie médicale et à le traiter, soit par ablation chirurgicale lorsque cela est possible, soit par chimiothérapie ou biothérapie.

Le traitement par IPP nécessite des doses très fortes afin de limiter les effets de l'hypergastrinémie. Cette classe thérapeutique n'est ici utilisée qu'à visée symptomatique. Il n'existe pas réellement de posologie type reconnue comme efficace, il convient de traiter les patients au cas par cas, et d'utiliser la dose minimale permettant de soulager le patient.

Ce syndrome, à forte composante génétique, serait dû à des mutations du gène MEN1 et est souvent associée à la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1). Mais il peut également s'agir de tumeurs sporadiques, la plupart du temps malignes (60%).

Le pronostic est favorable s'il n'y a pas de métastase hépatique – survie à 10 ans de 90-100%. Sinon, la survie à 10 ans passe à 20-40 %.

Seuls 15 % des patients atteints ont une évolution « agressive » de la tumeur et la survie moyenne globale à 10 ans est de 80-98%.

## 2.4 Mécanisme d'action

A l'heure actuelle, la structure chimique des IPP ne diffère que de quelques substrats. Ils sont formés de deux structures hétérocycliques : une partie pyridine et une partie benzimidazole. Cette structure leur confère un caractère d'acide faible très important pour leur affinité envers les pompes à protons des cellules pariétales de l'estomac, mais les rend très instables en milieu acide.

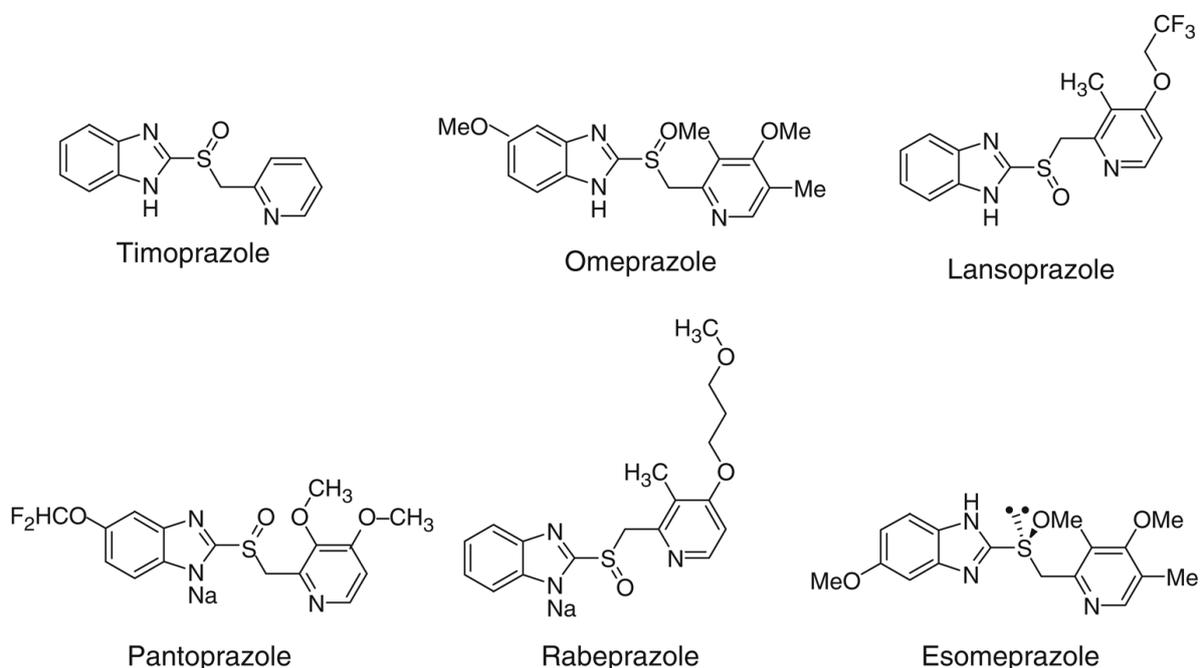


Figure 5 : Structure chimique des différents IPP

Les IPP sont des pro-drogues absorbées par l'intestin, et transportées après un premier passage hépatique, sous forme inactive via la circulation sanguine vers les cellules pariétales de l'estomac.

Lors de l'activation de la sécrétion gastrique, le pH à l'intérieur du canal sécrétoire diminue fortement jusqu'à atteindre un pH d'environ 1. Sous cette forme inactive, leur faible pKa (compris entre 3.8 et 4.5) leur offre une affinité forte pour la lumière du canal sécrétoire des cellules pariétales. Elles s'agglutinent alors du côté luminal de la pompe à proton grâce à la différence de gradient entre la lumière stomacale (pH ~ 1) et le milieu intracellulaire (pH ~ 7).

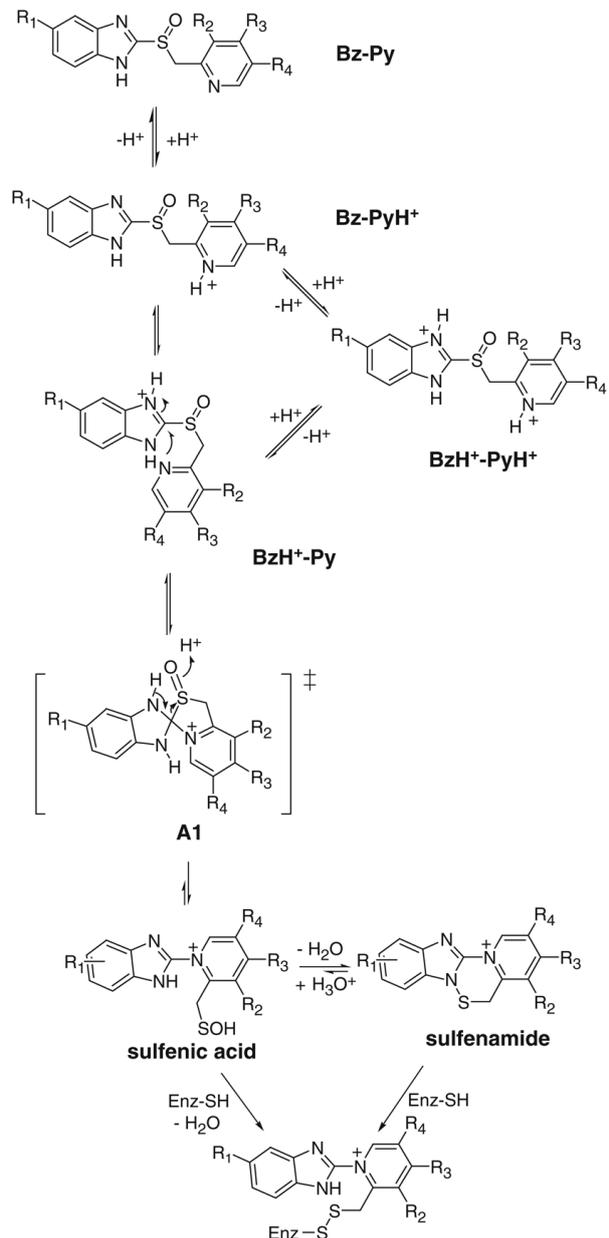


Figure 6 : Réactions chimiques aboutissant à l'activation des IPP (182)

La partie pyridine subit alors une première protonation qui permettra une seconde protonation sur la partie benzimidazole. Ces réactions chimiques permettent la formation de dérivés d'acide sulfonique et de sulfamides qui seront capables de former des ponts disulfures avec certaines cystéines de la pompe à protons, l'inhibant de façon irréversible.

La première protonation, indispensable pour le mode d'action, permet une meilleure spécificité des IPP vis-à-vis des H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase des cellules pariétales de l'estomac par rapport à celles présentes dans l'intestin et dans les tubules rénaux.

## 2.5 Pharmacocinétique

Nous l'avons vu plus avant, les propriétés pharmacocinétiques diffèrent selon les molécules utilisées. Un article de la littérature a synthétisé les résultats obtenus à partir de différentes études pharmacologiques sur les IPP, afin d'en extraire un tableau récapitulatif de leurs propriétés pharmacocinétique.

	Omeprazole 20mg	Lansoprazole 30mg	Pantoprazole 40 mg	Rabeprazole 20 mg	Esomeprazole 20 mg
$T_{max}$ (h)	1-4	1,2-2,1	2-4	3-5	1-3,5
$C_{max}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	0,23-23,2	1,62-3,25	2,87-8,61	1,14	2,1-2,4
AUC ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ )	0,58-3,47	4,6-13,5	5,22-13,04	2,22	4,2
Vd (L/kg)	0,13-0,35	0,4	0,15		0,22-0,26
CL (mL/min)	400-620	400-650	90-225		160-330
$T_{1/2}$ (h)	0,5-1,2	0,9-2,1	0,8-2	0,6-1,4	1,3-1,6

Tableau 5 : Propriétés pharmacocinétiques des différents IPP (7)

### Importance de la liaison IPP-Pompe à Protons

La demi-vie plasmatique des IPP est quasiment identique pour tous : entre 30 minutes et 2 heures.

Cependant, leur durée d'action ne peut être corrélée à cette demi-vie plasmatique. Elle est en pratique bien plus longue, et ceci est notamment dû à la nature de la liaison covalente avec la structure de la pompe.

En effet, une étude chez le rat à qui l'on a administré de l'oméprazole radiomarqué par voie orale montre que le taux plasmatique d'oméprazole chute brutalement après la première heure, alors que l'inhibition de sécrétion gastrique perdure au-delà de 24 heures. En étudiant l'estomac des rongeurs au cours de l'expérience, on s'aperçoit que l'inhibition de la sécrétion acide de l'estomac est reliée de façon linéaire au taux de fixation de l'oméprazole avec les pompes à protons, et non au taux plasmatique d'oméprazole (9), comme le montre la Figure 7.

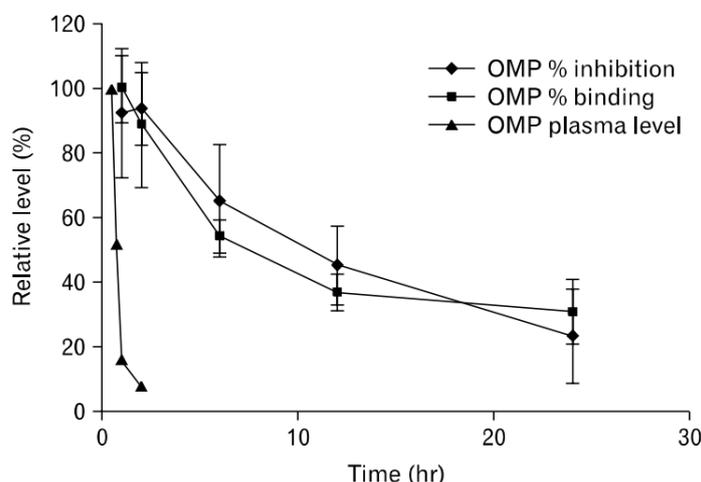


Figure 7 : Corrélations entre les taux plasmatiques d'IPP, l'inhibition de l'activité sécrétoire acide et le taux de fixation des IPP sur les pompes à protons, chez le rat. (9)

Il est ainsi très difficile de mesurer l'efficacité d'un traitement IPP via les taux sanguins de molécules actives. On notera cependant une corrélation entre l'AUC et la diminution du pH intra stomacal, qui peut parfois servir d'indication lors d'études ; même si le meilleur moyen objectif de mesurer l'efficacité d'un traitement sous IPP reste la mesure directe de ce pH, et la proportion de temps durant lequel il est supérieur à 4 sur 24 heures.

On estime que la demi-vie d'une pompe à protons est d'environ 50 heures, ce qui ne correspond pas à la durée d'inhibition de sécrétion gastrique relevée avec les traitements (10). Les retours à la normale de la sécrétion acide chez l'homme varient selon les molécules utilisées : de 15 h pour le lansoprazole, 28 h pour l'oméprazole et près de 46 h pour le pantoprazole (11).

Le retour à une sécrétion gastrique normale suite à l'inhibition par les IPP serait donc soumis à plusieurs facteurs :

- la synthèse de nouvelles pompes à protons,
- l'activation de pompes déjà présentes mais non inactivées par l'IPP
- la réactivation de pompes désactivées par de puissants agents réducteurs endogènes, tels le glutathion, qui pourraient couper les ponts disulfure entre l'IPP et les groupements cystéines de la pompe à protons.

Les métabolites actifs des IPP se lient tous à la pompe à protons via deux ponts disulfures. L'un d'entre eux est toujours formé avec le groupement thiol de la cystéine 813 de la pompe.

L'autre dépend de la structure chimique de l'IPP :

l'oméprazole et l'ésooméprazole se lient à la cystéine 892,

le pantoprazole se lie à la cystéine 822,

le lansoprazole se lie à la cystéine 321.

On notera que la cystéine 822 est située plus en profondeur dans le canal de la pompe à proton, rendant plus difficile d'accès cette liaison aux agents réducteurs et expliquant la liaison plus durable du pantoprazole avec les pompes à protons.

Il faut également noter que les IPP demandent plusieurs prises avant d'atteindre un plateau d'inactivation maximale de pompe à protons de l'ordre d'environ 80% (12) (13). Cela est dû d'une part à la courte demi vie des IPP et d'autre part à la synthèse et l'activation de nouvelles pompes à protons. Il faut le temps au médicament de pouvoir se lier à un maximum de pompes à protons au niveau de l'estomac, et il existe donc une augmentation progressive de l'efficacité, permettant d'atteindre un pic d'efficacité maximal généralement sous moins d'une semaine.

## Voies de métabolisation des IPP

Les IPP subissent presque tous une étape de biotransformation hépatique (14).

La seule exception à cette règle est le rabéprazole, pour qui la voie de métabolisation principale est une réaction non enzymatique. Seule une petite partie sera métabolisée par les enzymes hépatiques CYP2C19 et CYP3A4.

Comme le montre en partie la Figure 8, la voie de métabolisation majoritaire pour tous les autres IPP est le CYP2C19 (80%) et le CYP3A4, ce qui explique le profil de certaines interactions médicamenteuses détaillées par la suite.

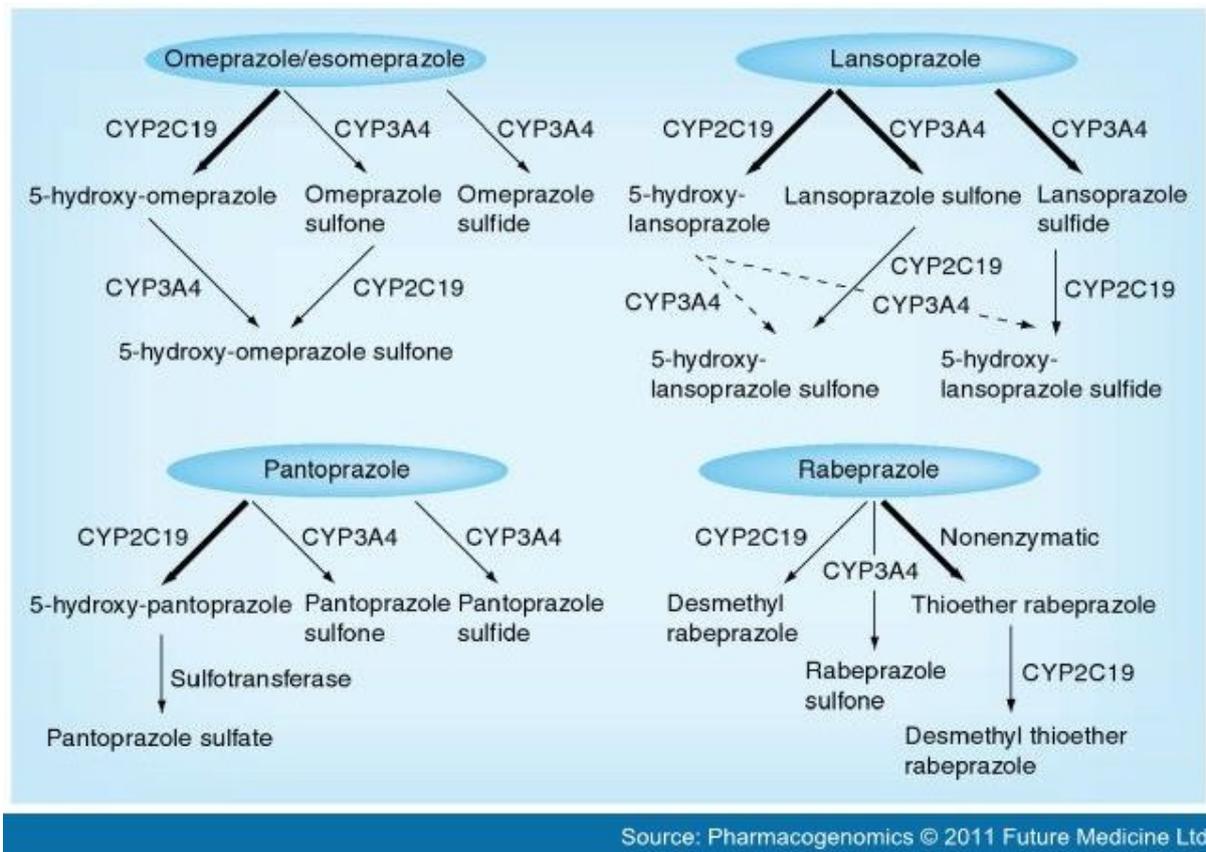


Figure 8 : Schéma récapitulatif de métabolisation des différents IPP (15)

## Comparaison d'efficacité entre les différents IPP

Les études comparatives entre les différents IPP disponibles sur le marché prennent comme référence – dans la grande majorité – un traitement par oméprazole 20mg par jour, étant le traitement le plus ancien et de fait, le plus référencé et documenté dans la littérature.

Comme souvent, certaines études mettent en évidence une supériorité d'un IPP par rapport à un autre, puis ces études sont sujettes à controverses. D'autres études viennent les contredire, mettant en doute les choix de sélection des populations étudiées ou encore les procédés mis en œuvre pour mesurer les résultats obtenus.

En 2009 l'HAS a statué lors d'une réévaluation sur l'utilisation des différents IPP chez l'adulte, selon leurs indications (16).

Il en ressort qu'il n'existe aucune différence notable d'efficacité des IPP entre eux à même type de dose (dose pleine ou demi-dose) pour :

- les ulcères gastriques et duodénaux, avec ou sans infection à *H.pylori*
- la prévention ou le traitement des lésions digestives hautes induites par les AINS
- le RGO sans œsophagite à court ou long terme

L'ésoméprazole a été considéré comme étant significativement plus efficace que les autres IPP pour :

- Le traitement du RGO avec œsophagite à 40 mg/j
- La prévention des récurrences du RGO avec œsophagite à 20 mg/j

## 2.6 Adaptations posologiques

### 2.6.1 Insuffisance Rénale

La pharmacocinétique de l'oméprazole, de l'ésooméprazole n'est pas modifiée chez les insuffisants rénaux.

L'élimination du rabéprazole est légèrement diminuée chez l'insuffisant rénal, sans avoir d'incidence sur l'efficacité du traitement.

Aucune accumulation de pantoprazole n'a été observé chez l'insuffisant rénal, malgré une légère augmentation de la  $t_{1/2}$  d'élimination d'un de ses métabolites actifs.

Malgré une augmentation du  $t_{1/2}$  d'élimination du lansoprazole pouvant jusqu'à doubler, les concentrations plasmatiques ne sont pas augmentées chez l'insuffisant rénal.

- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez l'insuffisant rénal, quel que soit l'IPP utilisé.

### 2.6.2 Insuffisance Hépatique

Le métabolisme de l'oméprazole est altéré chez l'insuffisant hépatique, augmentant l'aire sous la courbe. Cependant l'oméprazole ne montre pas d'accumulation avec une prise unique journalière.

Le métabolisme de l'ésooméprazole chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée peut être altéré. Chez l'insuffisant hépatique sévère, le taux de métabolisation est diminué, résultant en un doublement de l'aire sous la courbe. Une dose maximale de 20mg d'ésooméprazole par jour ne doit pas être dépassée pour les insuffisants hépatiques sévères.

L'aire sous la courbe du lansoprazole est doublée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère. Il est recommandé de ne l'utiliser qu'à demi-dose (15mg/jour) chez les patients insuffisants hépatiques modérés à sévères, et d'installer une surveillance clinique du patient.

Chez l'insuffisant hépatique léger à modéré, l'administration unique d'une dose pleine de rabéprazole (20mg) double l'aire sous la courbe et la demi-vie. Au bout de 7 jours de traitement, l'aire sous la courbe n'était plus augmentée que d'un facteur 1,5 alors que le temps de demi-vie était lui augmenté d'un facteur 6. L'efficacité du traitement est restée la même que chez le sujet sain, sans augmentation d'incidence d'effets indésirables. Cependant, en l'absence de données cliniques sur l'utilisation du rabéprazole chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique sévère, le prescripteur doit assurer une surveillance particulière lors de l'instauration du traitement chez ce type de patients.

Pour le pantoprazole, on retrouve un allongement de la demi vie d'un facteur 2 et de l'aire sous la courbe d'un facteur 3 à 5 chez le cirrhotique, mais les concentrations sériques maximales ne sont augmentées que de 30% par rapport au sujet sain. Il reste conseillé de ne pas dépasser quotidiennement une administration à demi-dose (20 mg).

- Pour les insuffisances hépatiques légères à modérés, il est recommandé de ne pas dépasser la demi-dose d'IPP journalière.
- Pour les insuffisances hépatiques sévères, il est conseillé en plus, d'instaurer une surveillance particulière du patient.

### 2.6.3 Métaboliseurs lents du CYP2C19

Une grande partie du métabolisme des IPP se fait via le CYP2C19, or il existe de grandes variations ethniques pour ceux que l'on appelle les métaboliseurs lents (3-5% chez les Caucasiens à près de 20% chez les asiatiques). Chez ces patients, les allèles du CYP2C19 sont dits non fonctionnels, et l'on observe un fort ralentissement des réactions de métabolisation qui passent par ce cytochrome, favorisant alors la métabolisation vers d'autres enzymes, et principalement pour les IPP le CYP3A4 (17). Après des administrations répétées de doses journalières de 20mg d'oméprazole, l'ASC moyenne a été de 5 à 10 fois supérieure chez les métaboliseurs lents par rapport aux sujets ayant une CYP2C19 fonctionnelle. Les pics de concentrations plasmatiques moyens étaient également de 3 à 5 fois plus élevés.

Après administrations répétées de doses de 40mg d'ésoméprazole, la moyenne de l'ASC était doublée et le pic plasmatique moyen augmenté de 60% par rapport aux sujets ayant un enzyme CYP2C19 fonctionnel.

L'exposition au lansoprazole est fortement augmentée chez les métaboliseurs lents du CYP2C19.

Après 7 jours d'administration quotidienne de 20mg de rabéprazole chez le sujet métabolique lent, l'ASC et la demi-vie d'élimination étaient augmentées respectivement d'un facteur 1,9 et 1,6 par rapport au métaboliseurs rapide alors que la concentration maximale plasmatique n'était augmentée que de 40%.

Le métabolisme du pantoprazole est également altéré (18).

- De manière générale, le taux d'exposition aux IPP est grandement augmenté chez les métaboliseurs lents du CYP2C19, sans avoir de retentissement clinique décrit, et sans nécessité d'ajustement posologique du traitement IPP.

### 2.6.4 Grossesse et allaitement

Le pyrosis est un symptôme fréquent pendant la grossesse : le RGO est secondaire à l'imprégnation hormonale qui diminue la pression du sphincter inférieur de l'œsophage et à l'hyperpression abdominale provoquée par l'utérus gravide. Ce RGO disparaît immédiatement après l'accouchement : il est souvent invalidant mais est rarement responsable d'œsophagite.

Au cours de la grossesse, les IPP peuvent être utilisés en deuxième intention, après échec des mesures hygiéno-diététiques et des anti-acides topiques et alginates (ex : Gaviscon®).

- Le rabéprazole est le seul IPP à être contre-indiqué au cours de la grossesse et l'allaitement en raison du nombre insuffisant d'études cliniques chez cette population.
- L'oméprazole doit être préférée aux autres IPP en raison du meilleur recul et d'un bon nombre de documentations présentes dans la littérature pour cette molécule, au contraire des autres IPP présents sur le marché.

## 2.7 Effets indésirables

Les différents effets indésirables rencontrés avec cette classe thérapeutique sont décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de chaque spécialité mise sur le marché, et peuvent être synthétisés dans le tableau suivant.

Les plus fréquents restent les problèmes gastro-intestinaux de type diarrhée, constipation, nausées et vomissements, ainsi que les réactions allergiques.

Nous allons tout de même détailler certains de ces effets indésirables plus rares et souvent mal connus pour cette classe thérapeutique, mais pouvant avoir des conséquences bien plus graves chez les patients.

	Fréquent >1/100	Peu Fréquent >1/1000	Rare >1/10000	Très rare <1/10000
<b>Hématologie et système lymphatique</b>			Leucopénie Thrombocytopénie	Agranulocytose Pancytopénie
<b>Système immunitaire</b>			Hypersensibilité Choc anaphylactique Angio-œdème Fièvre	
<b>Métabolisme et nutrition</b>	Œdème périphérique		Hyponatrémie	Hypomagnésémie
<b>Psychiatrie</b>		Insomnie	Agitation Confusion Dépression	Agressivité Hallucinations
<b>Système nerveux</b>	Céphalées	Étourdissements Paresthésies Somnolence	Troubles du goût	
<b>Yeux</b>			Vision trouble	
<b>Oreilles</b>	Vertiges			
<b>Respiratoire</b>			Bronchospasme	
<b>Gastro-intestinal</b>	Douleurs abdominales Constipation Diarrhée Flatulences Nausées/vomissements	Sécheresse buccale	Stomatite Candidose oro-pharyngée Dysgueusie	
<b>Hépatobiliaire</b>		Augmentation des enzymes hépatiques	Hépatite	Insuffisance hépatique Encéphalopathie
<b>Peau</b>	Dermatite Prurit Rash Urticaire		Alopécie Photosensibilisation	Erythème polymorphe Syndromes de Steven-Johnson ou de Lyell
<b>Musculo-squelettique</b>		Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres	Myalgie Arthralgie	Faiblesses musculaires
<b>Rein et voies urinaires</b>			Néphrite interstitielle	
<b>Reproduction</b>				Gynécomastie
<b>Troubles généraux</b>	Asthénie	Malaise	Sudation excessive	

Tableau 6: Tableau synthétique des effets indésirables des IPP (7)

### 2.7.1 Hyponatrémie

De nombreux cas d'hyponatrémies survenues suite à un traitement par IPP sont décrits dans la littérature. (19) (20) (21) (22)

Le mécanisme de survenue de ce trouble n'a pas encore été clairement mis en évidence. On retrouve cependant dans la plupart des cas décrits un dysfonctionnement de sécrétion de l'ADH.

Cet effet secondaire est actuellement décrit comme rare dans les RCP, mais une étude française datant de 2014 montre qu'une hyponatrémie modérée liée à l'administration d'IPP au long cours serait un effet secondaire fréquent chez les sujets âgés de plus de 65 ans. (23)

Une surveillance particulière serait donc de mise chez cette catégorie de patients.

L'hyponatrémie se corrige à l'arrêt de l'IPP mis en cause et la supplémentation en apport sodiques.

### 2.7.2 Hypomagnésémie

Cet effet secondaire a été décrit pour la première fois en 2006 (24) et a été relevé assez régulièrement depuis la mise en évidence de ce lien de causalité (25).

La régulation de la magnésémie est assurée d'une part par l'absorption intestinale et d'autre part par l'excrétion rénale. L'hypomagnésémie induite par les IPP serait due principalement à une baisse d'absorption intestinale du magnésium.

Le mécanisme incriminé n'est pas encore parfaitement connu, mais deux théories s'opposent.

La première met en cause une altération de la fonction des canaux TRPM6/7, situés au pôle apical des entérocytes et responsables du transport actif du magnésium au niveau de l'intestin, par une diminution locale de protons au cours d'un traitement au long cours par IPP. (26) (27)

La seconde met en cause les transporteurs claudins. Des études in vitro ont montré une inhibition du transport passif du magnésium, assuré par les protéines claudines 16 des jonctions serrées. La modification du pH extracellulaire lors de l'inhibition de la pompe à proton des cellules Caco-2 faciliterait l'internalisation des protéines claudines dans la cellule, et diminuerait leur nombre au niveau des jonctions serrées, entraînant une baisse de l'absorption passive du magnésium. En revanche, aucun effet sur les canaux TRMP6/7 n'a été observé. (28) (29)

L'hypomagnésémie se corrige à l'arrêt de l'IPP et via supplémentation orale ou IV de magnésium.

Il semble important de noter que l'hypomagnésémie entraînée par les IPP, en plus d'entraîner des troubles musculaires, cardiaques et neurologiques assez graves, peut également entraîner par ricochet des hypocalcémies et/ou hypokaliémies qui entraîneront d'autres symptômes qui amènent généralement le patient à une consultation au service des urgences.

Aux Etats-Unis, la FDA recommande aux prescripteurs de surveiller la magnésémie pour les patients suivant un traitement IPP au long cours (de plus d'un an), ainsi qu'à l'instauration du traitement.

### 2.7.3 Néphrites interstitielles

Le premier cas de néphrite interstitielle aiguë décrit dans la littérature date de 1992 (30). Depuis, de nombreux cas ont été rapportés à travers le monde, quel que soit l'IPP mis en cause. Il semble s'agir d'un effet secondaire lié à la classe thérapeutique entière. Le nombre de cas rapportés pour l'oméprazole semble bien plus élevé que pour les autres molécules, mais il ne faut pas oublier que cette molécule a été mise sur le marché bien avant les autres, et continue d'être l'IPP le plus prescrit à travers le monde.

De nombreuses études (31) (32) (33) démontrent que le mécanisme serait immuno-allergique, impliquant une réaction non dose dépendante, non spécifique du sexe et/ou de l'âge des patients. La fonction rénale est fortement impactée, mais les signes cliniques habituellement caractéristiques d'une néphrite interstitielle – fièvre / rash cutané / hyperéosinophilie – sont quasiment toujours absents. La seule façon fiable de poser le diagnostic de néphrite interstitielle se fait alors via une biopsie du rein.

La fonction rénale revient à la normale pour la majorité des cas décrits dans la littérature après l'arrêt du traitement IPP et la mise en place d'un traitement par corticostéroïdes, sauf quelques rares cas où l'insuffisance rénale se chronicise malgré les traitements.

### 2.7.4 Infections respiratoires

Une méta-analyse menée par une équipe coréenne datant de 2011 a démontré un risque accru de pneumopathie communautaire et/ou de pneumopathie nosocomiale pour les patients traités par IPP. (34)

Cette analyse montre un effet-dose, avec un sur-risque de 52% pour des doses élevées d'IPP contre 32% aux doses usuelles de prescription par rapport aux patients n'en consommant pas.

On notera cependant une relation inverse entre le niveau de risque et la durée du traitement, le risque semblant plus élevé lorsque le traitement IPP a été initié dans les sept jours précédant le diagnostic de pneumopathie, par rapport à des patients traités depuis plus de 30 jours.

Des résultats similaires ont également été mis en évidence lors de l'utilisation des anti-H2.

Les mécanismes mis en cause dans ces infections pulmonaires semblent être d'une part une élévation de la prolifération bactérienne dans l'estomac suite à la hausse du pH, suivie de phénomènes de micro-aspiration – par reflux – de ce liquide gastrique enrichi en bactéries vers les poumons ; et d'autre part une action locale des IPP sur les pompes à protons pulmonaires augmentant le pH des sécrétions de mucus le long du tractus pulmonaire, favorisant la colonisation bactérienne.

Des études in vitro ont également montré que les anti-sécrétoires réduisent l'activité des polynucléaires neutrophiles et les cellules NK, réduisant l'efficacité de la réponse immunitaire cytotoxique locale. (35) (36) (37)

Drug	Number of reports	ROR	95% CI
Esomeprazole	7	6.6	3.2, 13.9
Lansoprazole	18	4.9	3.1, 7.8
Omeprazole	109	9.4	7.8, 9.4
Pantoprazole	15	9.0	5.4, 15.0
Rabeprazol	10	8.8	4.7, 16.3

Tableau 7: Nombre de cas de néphrites interstitielles dues aux IPP référencées par l'OMS en 2007 (31)

### 2.7.5 Infections intestinales

L'acidité gastrique, et plus généralement le pH du tractus digestif, est l'un des nombreux mécanismes de défenses présents au niveau du tube digestif chez l'humain. En augmentant ce pH de manière prolongée, on augmente potentiellement le risque d'infection par des agents pathogènes exogènes.

Les études (38) ont montré que le risque d'infection intestinale à *Clostridium difficile* était 2 à 3 fois supérieur pour les patients sous IPP. Il existe également un lien entre la dose d'IPP consommée et l'intensité des diarrhées infectieuses à *Clostridium difficile* – plus la dose d'IPP est forte, plus les symptômes cliniques et la réaction inflammatoire au niveau de l'épithélium intestinal semblent importants. (39)

Le risque de rechute suite au traitement des diarrhées à *Clostridium difficile* est également augmenté d'environ 40% chez les patients sous IPP. (40)

La hausse du pH causée par les IPP ne semble cependant pas être la seule cause de ces potentielles infections. Des études in vitro et in vivo ont montré que les spores ingérées de *Clostridium difficile* résistaient au pH acide d'un liquide gastrique normal et que le taux de germination de spores dans l'intestin n'était pas significativement plus élevé chez les patients sous IPP. (41)

Ce phénomène reste donc sujet à discussion aujourd'hui, les différentes méta-analyses menées plus récemment n'arrivant pas non plus à statuer sur la responsabilité ou la non responsabilité des IPP dans ce genre d'infections. (42)

D'autres infections gastro-intestinales semblent plus fréquentes chez les patients traités par IPP. Ainsi l'apparition d'infections à *Salmonella*, *Campylobacter* et *Shigella* semblent accrues chez ces patients. (38)

### 2.7.6 Risques de fractures

Plusieurs études montrent une possible relation entre la consommation d'IPP au long cours et l'augmentation du risque de fracture chez l'adulte. (43) (44) (45)

Les mécanismes d'action mis en cause sont encore assez peu connus.

Cependant l'hypothèse la plus décrite reste une malabsorption du calcium suite à l'augmentation du pH gastro-intestinal, empêchant l'ionisation du calcium à partir des sels de calcium ingérés. Hors, beaucoup d'autres études (46) (47) ne montrent pas de malabsorption du calcium pour des patients sous traitement IPP à court terme.

Paradoxalement, les IPP pourraient également jouer un rôle sur les pompes à protons des ostéoclastes, empêchant le catabolisme des cellules osseuses, et limitant la perte de densité osseuse. (48) (49)

L'effet direct des IPP sur les ostéoclastes pourrait contrebalancer l'impact négatif sur l'absorption intestinale du calcium.

Au vu des différentes études et cas recensés dans la littérature, l'association entre IPP et risque de fracture semble être confirmée. En revanche, il semble incongru de conseiller une surveillance de la DMO lors d'un traitement par IPP au long cours.

On pourra toutefois rester vigilants quant à l'association avec d'autres médicaments connus pour être eux-mêmes associés à un risque accru de fragilité osseuse.

### 2.7.7 Carence martiale

De rares cas de carence en fer ont été rapportés chez des patients sous IPP.

Il s'agirait d'un mécanisme lié à l'acidité gastro-intestinale.

Le fer alimentaire se retrouve sous forme de fer ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) à 33% et de fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) à 66%. Or, seul le fer ferreux est absorbé par le duodénum en formant des complexes avec des dérivés de fonction amines, de sucres et d'ascorbates.

Un milieu acide favorise la solubilisation de fer ferrique et sa transformation en fer ferreux et facilite la formation de ces complexes, augmentant l'absorption du fer dans l'organisme.

Chez le rat, une carence martiale s'installe chez les rongeurs sous IPP ayant un apport limité en fer. (50)

Chez l'homme, la plupart des cas se retrouvent chez des personnes souffrant déjà d'anémie avant d'être mises par la suite sous traitement IPP.

On observe alors un échec du traitement substitutif en fer, réversible à l'arrêt de l'IPP. (51)

Les carences martiales sous IPP restent un effet extrêmement rare et rien ne justifie une surveillance régulière de la ferritinémie chez les patients traités au long cours par IPP.

### 2.7.8 Carence en vitamine B12

La vitamine B12 est liée à des protéines dans le bol alimentaire. Pour la libérer, et lui permettre d'être absorbée au niveau de l'iléon, un milieu acide est nécessaire afin de permettre les réactions protéolytiques et son association avec le facteur intrinsèque.

Peu de cas avérés sont retrouvés dans la littérature, cependant une étude montre que le risque de malabsorption de la vitamine B12 lié à l'association avec des IPP augmente avec l'âge, et avec la durée de traitement. (52)

Ce déficit d'absorption de la vitamine B12 pourrait potentiellement être corrigé par ingestion de boissons acides. (53)

Le peu de données actuellement disponibles en faveur d'un lien de causalité significatif entre la prise d'IPP et les carences de vitamine B12 ne justifient pas une surveillance régulière des taux sanguins de vitamine B12 lors de traitements IPP au long cours.

### 2.7.9 Cancers digestifs

#### *Hypergastrinémie*

En réponse à la hausse du pH gastrique, les cellules G de l'estomac augmentent leur sécrétion de gastrine afin de stimuler la production d'acide chlorhydrique. On retrouve ainsi chez les patients traités par IPP au long cours des taux de gastrinémie de 2 à 4 fois supérieurs à la normale (N : 25-100 pg/mL) (54).

Cette élévation de taux de gastrine est soumise à des variations inter et intra individuelles assez importantes.

Cette hypergastrinémie est associée à une hyperplasie des cellules entérochromaffine-like et à une modification de leur répartition au sein des muqueuses de l'estomac.

Des études chez le rat ont montré que l'hypergastrinémie induite par les traitements anti-acides au long cours entraîne une hyperplasie des cellules entérochromaffines-like qui peut déboucher sur la formation de cellules carcinoïdes. (55)

Il n'a cependant pas été mis en évidence de risque de lésions néoplasiques chez l'Homme suite à une hypergastrinémie induite par les IPP, à l'heure actuelle.

Il est difficile d'extrapoler les résultats obtenus chez le rat pour l'Homme, d'une part car la physiologie cellulaire est différente chez le rat et chez l'Homme (la muqueuse digestive étant composée de 65% de cellules entérochromaffines-like chez le rat contre 35% chez l'Homme) et d'autre part car les thérapies antiacides semblent entraîner une hypergastrinémie plus forte chez le rat que chez l'homme.

### *Œsophage de Barret et cancer de l'œsophage*

Environ 10 à 15% des personnes atteintes de RGO chronique développent un œsophage de Barret. Les reflux de sucs gastriques acides et de la bile entraînent une métaplasie des muqueuses de l'œsophage, qui peut évoluer en dysplasie ou en carcinome. Les patients atteints de l'œsophage de Barret ont ainsi un risque de développer un cancer de l'œsophage 30 à 125 fois plus élevé que la normale.

Les IPP, et les antiacides de manière plus générale, occupent une place de premier ordre pour le traitement du RGO. Il est naturel de se demander s'il existe un lien de causalité entre le traitement médicamenteux et l'apparition d'un œsophage de Barret, et si les IPP en limitant les effets indésirables perçus lors du RGO n'augmenteraient pas le risque de cancer de l'œsophage.

Une récente méta-analyse (56) a montré qu'un traitement par IPP diminue le risque d'évolution d'œsophage de Barret vers un adénocarcinome d'environ 70% alors que les autres traitements préventifs de chimiothérapie ne le diminuent que de 35%. Cet effet protecteur ne peut être associé qu'à des traitements sous IPP au long cours (>2ans), les traitements de courte durée n'ayant pas démontré de réel intérêt.

Cet effet protecteur serait dû à la limitation de l'exposition de l'œsophage aux sucs gastriques et biliaires acides, laissant à l'œsophage le temps de se reconstituer.

Les IPP auraient également une action anti-inflammatoire, indépendante de leur activité anti-acide.

Les rares études démontrant un lien entre la prise d'IPP et la survenue de cancers de l'œsophage ne démontrent un risque de développement d'adénocarcinomes que lorsque les IPP sont prescrits pour une pathologie œsophagienne (RGO, œsophagite, hernie hiatale...). Lorsque ces IPP sont prescrits dans d'autres indications, ils ne sont plus mis en cause dans la progression des adénocarcinomes. (57)

Ces résultats montrent plus que tout que les patients présentant une pathologie œsophagienne ont un risque accru de développer des lésions cancéreuses, peu importe le traitement utilisé pour cette pathologie.

### *Cancer gastrique*

Depuis le traité européen de Maastricht IV/Florence en 2012, les patients sous traitement IPP depuis plus d'un an sont classés comme patients à risque de cancer gastrique.

D'après les nombreuses études publiées dans la littérature, le lien de causalité entre la prise d'un traitement IPP au long cours et la survenue de cancers de l'estomac ne serait pas directement établi.

En revanche les IPP de par leur action antiacide favorisent l'implantation d'*Helicobacter pylori* dans cet organe en masquant les symptômes caractéristiques de cette infection (douleurs et brûlures d'estomac, reflux gastrique acide, nausées et vomissements). Les patients traités par IPP mais contaminés par *H.pylori* développent souvent une gastrite atrophique du corps de l'estomac (58). Le patient ne ressentant

pas les symptômes, cet état inflammatoire chronique des muqueuses de l'estomac va progresser et parfois évoluer en carcinomes. (59)

L'éradication d'*Helicobacter Pylori* est donc un point clé dans la prévention des cancers de l'estomac.

Une ancienne étude (60) mettait à l'inverse en avant l'augmentation des taux de nitrites présents dans le suc gastrique après traitement sous oméprazole durant 40 jours.

Ces nitrites peuvent être transformés en nitrosamines, qui sont reconnus pour être des agents à pouvoir cancérigène.

Il est à ce jour difficile de statuer sur la place des IPP dans l'incidence des cancers de l'estomac, tant les facteurs impliqués sont nombreux.

### *Cancer colorectal*

Diverses études menées sur l'animal et sur l'Homme montrent une corrélation entre l'hypergastrinémie, causée par un traitement IPP au long cours et un risque accru de cancer colorectal. (61)

Cependant, aucun lien direct n'a pu à ce jour être établi entre la prise d'un traitement chronique d'IPP et la survenue d'un cancer colorectal chez l'Homme.

- A ce jour les IPP ne peuvent être incriminés pour des cancers digestifs, même si les hypothèses théoriques de survenue et de développement de carcinomes suite à des hypergastrinémies ont été mises en évidence aussi bien in vitro qu'in vivo chez l'animal et chez l'Homme, aucun cas de cancer induit par un traitement IPP à long terme n'a été recensé.

#### Facteurs de risque connus des cancers digestifs

Consommation de tabac, alcool

Surconsommation de viande

Surconsommation de sel

Surpoids, obésité

Facteurs héréditaires

Maladies inflammatoires chroniques du tube digestif

### 2.7.10 L'hyperacidité rebond

L'hyperacidité rebond se définit comme une augmentation de la sécrétion d'acidité au-dessus des niveaux pré thérapeutiques après l'arrêt des traitements anti-sécrétoires. Il existe plusieurs hypothèses pour théoriser cet effet, mais peu se basent sur des études probantes :

- up-régulation des récepteurs H2, potentialisant l'effet sécrétoire de l'histamine
- l'hypergastrinémie induirait une augmentation des niveaux d'histamine par les cellules ECL, d'où une sur-stimulation de sécrétion d'acide chlorhydrique.
- La densité des cellules enterochromaffin-like et des cellules pariétales seraient augmentées suite à une prise chronique d'IPP, entraînant une surproduction d'histamine et d'acide chlorhydrique. (62)
- up régulation de l'activité de la pompe à protons : notre organisme essaierait de compenser la baisse d'acidité du tube digestif en augmentant leur production et activation.

Une étude de 2009 met clairement en avant la corrélation entre l'hypergastrinémie et les modifications portées aux cellules ECL. Elle montre également qu'un traitement, à partir de huit semaines, par ésoméprazole 40mg peut induire une hyperacidité rebond temporaire dont les symptômes peuvent apparaître dans les deux semaines suivant l'arrêt du traitement (63).

Cette étude montre également l'apparition de symptômes d'hyperacidité (dyspepsie, régurgitations acides, nausées) chez des patients non pathologiques à la base, montrant ainsi que l'hypersecretion rebond est un phénomène intrinsèque au mode d'action des IPP et anti-H2 étudiés.

Une étude systémique de 2007 montrait également une plus forte tendance à l'hyperacidité rebond chez les patients non porteurs d'*H. pylori*. L'hypothèse avancée étant que l'état inflammatoire de la paroi de l'estomac causée par *H.pylori* les protégerait de ce phénomène de rebond (64).

En raison de l'augmentation possible de la sécrétion d'histamine à la suite d'un traitement IPP, il ne paraît pas judicieux d'utiliser les anti-H2, puisqu'ils ne seraient pas assez puissants pour traiter les symptômes des patients atteints par ce phénomène. La meilleure alternative serait de proposer une diminution graduelle de l'utilisation des IPP sur plusieurs semaines jusqu'à arriver à un sevrage durant lequel il sera possible d'utiliser uniquement une « méthode barrière » grâce aux alginates, tels le Gaviscon®.

## 2.8 Interactions médicamenteuses

### 2.8.1 Effet inhibiteur sur certains cytochromes P450

Les IPP sont considérés comme des inhibiteurs faibles de certains cytochromes P450 (majoritairement le CYP 2C19 et le CYP 3A4), pouvant entraîner une hausse de concentrations d'autres médicaments métabolisés par ces cytochromes, amenant à une hausse de concentration de certaines molécules actives dans l'organisme et à une hausse du temps d'élimination de certains médicaments de l'organisme.

Cependant, tous les IPP n'interagissent pas avec la même intensité vis-à-vis de ces complexes enzymatiques (65). C'est pourquoi nous allons détailler des interactions types au cas par cas, en fonction des molécules étudiées.

- Diazepam :

Le diazepam (VALIUM®) est une molécule prescrite chez de nombreux patients pour traiter les états anxieux, les insomnies ainsi que pour les spasmes d'origine musculaire.

Dès la mise sur le marché de l'oméprazole, des études montraient que l'utilisation de ce dernier à pleine dose (20mg/j) entraînait une diminution de 26% de l'élimination du diazepam chez des sujets métaboliseurs rapides du CYP2C19 après seulement une semaine de traitement, nécessitant des adaptations posologiques pour ces patients afin de limiter les effets secondaires dus à un surdosage de diazepam telle une sédation excessive. (66)

Des études plus récentes (67) corroborent ces résultats en précisant, pour des doses journalières de 40mg d'oméprazole, que la demi-vie d'élimination du diazepam pouvait plus que doubler, passant de 37 à 85 h, augmentant sa toxicité.

L'ésooméprazole a lui aussi une forte interaction avec le diazepam via le CYP 2C19, puisqu'il inhibe de plus de 75% la métabolisation du diazepam par ce cytochrome, in vitro ; à comparer avec les 45 % d'inhibition pour l'oméprazole.

Le lansoprazole a un taux d'inhibition de cette réaction d'environ 20 %.

En revanche, le pantoprazole et le rabeprazole n'inhibent que très peu la métabolisation du diazepam (<1% d'inhibition). (65)

Cependant l'effet inhibiteur des IPP sur le diazepam peut également varier selon le patrimoine génétique ethnique : l'inhibition produite par l'oméprazole semble plus forte chez les Caucasiens que chez les Asiatiques par exemple. (68)

Les associations ésooméprazole/diazepam et oméprazole/diazepam ne sont pour le moment considérées que comme des précautions d'emploi, et les recommandations officielles sont d'ajuster la posologie en fonction des effets secondaires du diazepam et en fonction de la réponse métabolique de chaque patient.

Il semble cependant plus judicieux en présence d'un traitement par diazepam, d'utiliser des IPP ayant une incidence quasi nulle sur son métabolisme, comme le rabeprazole ou le pantoprazole.

En cas d'utilisation d'oméprazole, il serait également possible de remplacer le diazepam par du lorazepam ou de l'oxazepam, dont les métabolismes ne sont pas inhibés par les IPP.

- Clozapine

La clozapine (LEPONEX®) est un antipsychotique atypique à marge thérapeutique étroite, utilisé pour traiter la schizophrénie. Sa métabolisation se fait majoritairement par le CYP1A2. Or l'oméprazole est un inducteur du CYP1A2.

L'administration concomitante d'oméprazole et de clozapine diminue la concentration plasmatique de clozapine d'environ 40% (69).

Cette étude montre également qu'après un arrêt d'oméprazole chez les patients non-fumeurs les taux de clozapine remontent, alors que sa métabolisation reste inhibée chez les patients fumeurs, montrant la forte sensibilité de la clozapine à une inhibition du CYP1A2.

Le taux d'induction du CYP1A2 semble être lié à la dose d'oméprazole (70) et au polymorphisme génétique de chaque individu (71).

Il est recommandé pour les patients ayant un traitement par clozapine et oméprazole, d'effectuer des contrôles de taux sériques de clozapine et de rester vigilant lors de substitution ou de retrait d'IPP chez ces patients : les taux sériques de clozapine pouvant être très rapidement modifiés.

Il existe peu d'études sur les interactions entre IPP – hors oméprazole - et clozapine, cependant le pantoprazole ne semble pas avoir d'effet inhibiteur sur le CYP1A2 (72).

Il serait donc judicieux, pour les patients traités par clozapine souffrant de RGO ou autres manifestations gastro-intestinales traitées par les IPP, d'instaurer le traitement IPP par du pantoprazole.

- Carbamazépine

La carbamazépine (TEGRETOL®) est un antiépileptique utilisé pour diminuer la fréquence et l'intensité des épisodes épileptiques. Il est majoritairement métabolisé par le cytochrome CYP3A4.

Il peut donc y avoir une inhibition compétitive entre les IPP et la carbamazépine.

Ce phénomène est décrit pour l'oméprazole (73) et l'ésooméprazole (74), et peu documenté pour les autres IPP.

Il a été démontré qu'une dose journalière de 20 mg d'oméprazole modifiait considérablement les paramètres pharmacocinétiques de la carbamazépine, doublant l'aire sous la courbe et la demi-vie d'élimination, augmentant ainsi fortement les taux sanguins de carbamazépine non métabolisée.

Il est également important de noter que cette inhibition compétitive peut entraîner une baisse des concentrations et de l'efficacité de l'oméprazole.

En cas d'administration concomitante de carbamazépine et d'oméprazole ou d'ésooméprazole, il est conseillé de surveiller les concentrations sériques de carbamazépine, afin de trouver le bon ajustement posologique pour le patient.

Une autre alternative serait d'instaurer ou de modifier le traitement IPP par du pantoprazole, dont l'utilisation ne nécessite pas d'ajustement posologique pour la carbamazépine (75).

- Tacrolimus

Le tacrolimus (PROGRAF®) est un immunosuppresseur utilisé chez les patients transplantés pour prévenir le rejet de greffons hépatiques, rénaux ou cardiaques. Il est majoritairement métabolisé par le CYP3A4.

Des études ont montré que l'administration concomitante d'oméprazole et de tacrolimus chez des métaboliseurs lents du CYP2C19 augmentait de façon très significative les concentrations sanguines de tacrolimus. En effet, chez ces métaboliseurs lents, l'oméprazole est alors essentiellement métabolisé par le CYP3A4, qui entre alors en compétition avec le métabolisme du tacrolimus, inhibant sa transformation. (76)

Cette interaction a également été décrite pour l'ésoméprazole et le lansoprazole (77) (78).

Pour l'instant le rabéprazole et le pantoprazole ne semblent pas interférer significativement avec le métabolisme du tacrolimus (79) (80). Il faut cependant rester vigilant devant le peu de cas étudiés dans la littérature.

Il est recommandé pour les patients sous traitement par tacrolimus de contrôler régulièrement les taux sanguins de tacrolimus lors de la mise en route d'un traitement supplémentaire par IPP ou lors d'un changement de molécule IPP.

Il semble également plus judicieux d'utiliser du rabéprazole ou du pantoprazole pour ces patients.

## 2.8.2 Influence de la baisse du pH gastrique

Les IPP, de par leur mécanisme d'action, vont interagir avec les médicaments dont l'absorption et la biodisponibilité est dépendante du pH gastrique et intestinal. Tous les IPP seront ici concernés car l'interaction est due à la baisse de pH, qui est l'effet recherché par cette thérapeutique.

- Les antifongiques azolés oraux

D'un point de vue chimique, ces molécules sont des bases faibles, et leur ionisation ne peut se faire qu'à un pH bas. Les IPP augmentant le pH gastrique, ils ralentissent cette ionisation, et diminuent ainsi fortement l'absorption de ces médicaments.

Plusieurs études ont démontré ce mécanisme dans la littérature.

Ainsi, il a été montré *in vitro*, pour des doses de 200mg de kétoconazole, qu'à pH=1 la dissolution du médicament était de 85% en 5mn et de 100% en 30mn.

A pH=6 seuls 10% du médicament étaient dissous au bout de 60mn.

La désintégration du comprimé n'était pas affectée par le pH et son temps de désintégration était de 5 mn du pH=1 à pH=10. (81)

Ceci avait été suspecté *in vivo* 3 années plus tôt. (82)

Une autre étude, *in vivo*, met en avant une baisse de l'ordre de 65% des concentrations plasmatiques d'itraconazole (SPORANOX®) administrés sous forme de comprimés, lors d'un traitement concomitant par oméprazole à la dose journalière de 40mg durant deux semaines (83). Alors qu'une autre étude montre que les taux plasmatiques d'itraconazole délivré sous forme de solution buvable avec de l'oméprazole à dose journalière de 40mg pendant 7 jours ne sont pas significativement modifiés (84).

Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que la solution buvable augmente la bio disponibilité de l'itraconazole en rendant l'étape d'absorption de ce médicament moins pH dépendante que la forme comprimés.

Le métabolisme du voriconazole (VFEND®) est légèrement modifié lorsqu'il est administré avec de l'oméprazole, mais cela n'altère en rien l'efficacité du traitement par voriconazole. Les concentrations plasmatiques de voriconazole sont augmentées d'environ 15% en présence d'un traitement par oméprazole à dose journalière de 40mg. Il s'agit pour cet antifongique azolé surtout d'un phénomène de compétition au niveau du CYP2C19 (85).

Les recommandations officielles sont simplement de ne pas dépasser la pleine dose (20mg/j) d'oméprazole, sans nécessité d'ajustement posologique.

En ce qui concerne le posaconazole (NOXAFIL®) une étude de cas publiée montre qu'un patient sous traitement par posaconazole a vu ses taux sériques diminuer de plus de 50% suite à l'administration d'oméprazole à dose journalière de 40mg.

La concentration plasmatique de posaconazole est ensuite lentement revenue à la normale suite à l'arrêt du traitement de 3 jours par oméprazole. (86)

Les IPP interfèrent grandement avec l'absorption des antifongiques azolés oraux, c'est pourquoi il est préférable d'éviter un traitement IPP lors de la mise en place de ces traitements, ou de surveiller les concentrations plasmatiques de ces composés, afin d'obtenir la bonne posologie et le bon dosage d'antifongique permettant de garantir l'efficacité du traitement.

A noter que le miconazole (DAKTARIN®, LORAMYC®), bien qu'administré par voie orale, a une activité locale. Son métabolisme n'est donc pas modifié chez les patients sous traitement IPP.

- Les inhibiteurs de tyrosine-kinase

Les inhibiteurs de tyrosine-kinase sont des molécules qui existent sous forme ionisées et non ionisées. Une augmentation du pH gastrique peut profondément modifier l'équilibre entre ces deux formes en faveur des formes non ionisées, moins solubles. La chimiothérapie orale sera alors moins bien absorbée, ce qui aura pour effet de baisser les taux plasmatiques de médicaments et donc limiter, parfois fortement, leur efficacité.

L'administration d'oméprazole à 40 mg par jour avec de l'erlotinib (TARCEVA®) à 150mg par jour a diminué l'aire sous la courbe et la concentration maximale de l'erlotinib de respectivement 30 et 50 % chez des patients sains (87).

Cet effet a également été suspecté pour le pantoprazole (88).

Une étude menée sur 13 jours montre que l'administration d'ésoméprazole à 40 mg par jour pendant les 7 derniers jours baisse de 27 % la concentration maximale et de 34% l'aire sous la courbe du nilotinib (TASIGNA®) administré au jour 13 de l'expérience, par rapport à l'administration faite le premier jour (89).

Une étude montre que l'administration concomitante de lansoprazole à 60mg et de bosutinib (BOSULIF®) à 400mg en une seule prise entraînent une diminution de la concentration maximale de 38% et l'aire sous la courbe de 24%. Le temps pour arriver à la concentration plasmatique maximale avait également été augmenté de 20% (90).

De manière plus générale, les RCP des molécules de cette classe thérapeutique mentionnent une baisse de leur biodisponibilité avec les IPP. C'est notamment le cas du gefitinib (IRESSA®), de l'afatinib (GIOTRIF®), du crizotinib (XALKORI®), du lapatinib (TYVERB®), du dasatinib (SPRYCEL®) et du sorafenib (NEXAVAR®) pour lesquels des cas cliniques ont également été reportés dans la littérature. Le plus souvent, l'IPP mis en cause est l'oméprazole ou l'ésoméprazole.

Il faut noter que cette interaction existe également la plupart du temps avec les anti-H2, puisqu'il s'agit d'une interaction due à la hausse du pH gastrique.

Les recommandations actuelles sont d'éviter de traiter le patient par IPP ou anti-H2 le temps de la thérapie. Si l'on ne peut faire autrement, il faut décaler les prises de chimiothérapie orale 2h avant ou 10h après les prises d'IPP ou d'anti-H2. (91)

- Les inhibiteurs de protéase utilisés pour traiter le VIH-1

Ces inhibiteurs de protéase sont des molécules qui doivent être utilisées avec précaution et de manière très stricte si l'on veut obtenir leur efficacité maximale. Ces molécules sont pour la plupart sensibles aux changements de pH gastrique (92).

Une étude montre que l'utilisation de l'indinavir (CRIVIXAN®) à la dose de 800mg trois fois par jour avec de l'oméprazole à 20 ou 40 mg par jour diminue significativement l'aire sous la courbe, et donc potentiellement l'efficacité du traitement anti-VIH par rapport au groupe témoin (93). Cette modification semble être expliquée par une baisse de la solubilité et de l'absorption de l'indinavir suite à la hausse du pH gastrique.

L'utilisation de l'atazanavir (REYATAZ®) avec le lansoprazole est une contre-indication formelle. En effet, l'administration de 60mg de lansoprazole avec des doses de 400mg d'atazanavir chez des volontaires sains a montré une diminution de l'aire sous la courbe et des concentrations sériques d'atazanavir de 94% (94).

L'utilisation de l'atazanavir (REYATAZ®) avec l'oméprazole est fortement déconseillée. En effet, l'administration de 40 mg d'oméprazole par jour diminue d'environ 75% le taux d'exposition à l'atazanavir. Même lorsque l'atazanavir est administré avec la ritonavir pour son effet booster à dose respective de 300 et 100mg, l'aire sous la courbe et les concentrations sériques d'atazanavir sont diminuées de plus de 40% en présence d'oméprazole à 20mg par jour. L'augmentation de posologie à 400/100mg atténue légèrement les effets de l'oméprazole, et l'inhibition n'est plus que de l'ordre de 30%.

L'intervalle de temps entre la prise des inhibiteurs de protéase et de l'IPP n'a aucune incidence puisque cet inhibition reste la même que les doses aient été prises à 1 ou à 12 heures d'intervalle l'une de l'autre (95).

L'administration concomitante de nelfinavir (VIRACEPT®) avec de l'oméprazole ou de l'ésoméprazole est une contre-indication formelle.

Une étude a montré que l'administration concomitante de nelfinavir à 1250mg deux fois par jour avec de l'oméprazole à 40mg par jour diminuait l'aire sous la courbe et les concentrations sériques de nelfinavir de plus de 35%. Ces diminutions étaient de l'ordre de 80 à 90 % pour le métabolite actif du nelfinavir (96).

Le principal mécanisme de cette interaction reste la diminution du pH gastrique, cependant le nelfinavir est métabolisé par le CYP2C19 et une inhibition compétitive avec l'oméprazole rentre également en ligne de compte, réduisant fortement les taux de métabolite actif du nelfinavir dans l'organisme.

La rilpivirine (EDURANT®) est la seule molécule qui soit formellement contre-indiquée avec tous les IPP. De fortes baisses de  $C_{max}$  et d'AUC ont été observées lors d'une administration concomitante avec l'oméprazole, et par précaution cette contre-indication a été étendue à toute la classe thérapeutique.

Il est plutôt fréquent que les patients traités par des inhibiteurs de protéases virales du VIH de type I soient également traités pour des troubles gastro-intestinaux de type gastrite ou RGO, et donc par des IPP. Il est donc très important de surveiller les taux sériques des inhibiteurs de protéases afin d'éviter un échappement thérapeutique en raison de concentrations plasmatiques trop faibles, ou pire encore de voir apparaître une mutation de résistance au traitement de la souche virale suite à l'exposition à des doses trop faibles d'inhibiteurs de protéase.

Rappelons qu'il s'agit de la seule classe thérapeutique où il existe des contre-indications formelles pour les IPP.

- Le mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil – MMF – (CELLCEPT®) est un immunosuppresseur utilisé pour la prévention des rejets aigus d'organes chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique.

Après ingestion, le MMF est rapidement transformé en son métabolite actif l'acide mycophénolique – MPA. Malheureusement, des études ont montré qu'une hausse du pH digestif ralentissait l'étape de désestérification du MMF en MPA, diminuant ainsi fortement les taux plasmatique de MPA et donc l'efficacité du traitement anti-rejet (97). Une étude de 2009 montre une baisse de 34 -37 % des taux d'exposition au MPA après ingestion de MMF, lors de traitements concomitant de pantoprazole à la dose de 40mg par jour et de MMF (98).

Des études ont été faites afin de déterminer les doses de MMF à administrer aux patients afin de contrebalancer cette baisse d'absorption de MPA (99) (100). Etrangement, il en ressort que la baisse des taux de MPA soit plus forte la première semaine de traitement concomitant avec de l'oméprazole comparé au groupe témoin (99). Cet effet semblerait pouvoir être contrebalancé par une augmentation des dosages de MMF les 5 premiers jours à 1,5g en deux prises puis à 1g deux fois par jour par la suite.

Il est important de noter que les IPP ne bouleversent la pharmacocinétique des traitements à base de mycophénolate mofétil que par leur hausse sur le pH gastrique. L'utilisation du MMF sous forme de comprimés ou de gélule gastro-résistants chez les patients sous IPP montre alors des taux d'exposition au MPA similaires aux patients n'étant pas sous traitement IPP (97). Malheureusement ces formes ne sont pas encore commercialisées.

Il est donc très important de rester vigilant pour ce type de patients. Le dosage des taux de MPA est un élément essentiel lors d'un traitement concomitant entre MMF et IPP, surtout lors de la première semaine de traitement.

### 2.8.3 Autres mécanismes

- Méthotrexate

Le méthotrexate (NOVATREX®) est un agent cytostatique du groupe des antifolates, utilisé en oncologie, en rhumatologie et en dermatologie pour traiter différentes pathologies cancéreuses et auto-immunes.

La toxicité de cette molécule est la plupart du temps due à son élimination rénale.

Un rapport de cas clinique a montré en 2000 qu'une dose journalière de 40mg d'oméprazole pouvait fortement ralentir l'élimination rénale du méthotrexate de l'organisme (101). L'hypothèse évoquée pour expliquer le fonctionnement de cette interaction était alors une interaction au niveau des pompes à protons présentes au niveau des tubules rénaux, qui une fois inhibées par l'oméprazole ne produisaient plus assez d'acide pour permettre la sécrétion active du méthotrexate et son métabolite – l'hydroxyméthotrexate.

D'autres études ont depuis été menées, et mettent également en évidence un lien significatif entre l'administration conjointe d'IPP et de méthotrexate à forte dose et l'augmentation du temps d'élimination de près de 2.65 fois, et donc de la toxicité de ce dernier. (102) (103)

Depuis, une seconde hypothèse a été émise concernant le transporteur BCRP, responsable du transport du méthotrexate au niveau des tubules rénaux proximaux. Les IPP inhibent cette liaison BCRP-méthotrexate in vitro, mais ce phénomène n'a pas encore pu être observé in vivo.

A l'heure actuelle, aucune de ces 2 hypothèses n'a pu être pleinement vérifiée ou infirmée, la seule certitude est que l'administration conjointe d'IPP et de méthotrexate entraîne une diminution de l'élimination de ce dernier et de son métabolite, augmentant leur toxicité. Il semblerait également qu'il s'agisse d'un effet de classe, bien que les études présentent dans la littérature mettent plus en avant l'oméprazole que les autres molécules.

Il n'est donc pas conseillé à un patient devant être traité par méthotrexate d'être également traité par un IPP, on lui préférera un anti-H2 qui ne présente pas cette interaction médicamenteuse. (102)

Il sera également important de contrôler les taux sériques de méthotrexate chez les patients où cette alternative n'est pas possible.

- Digoxine

La digoxine est un glucoside cardiotonique extrait d'une plante : la digitale. Cette molécule est indiquée chez l'insuffisant cardiaque et pour les troubles du rythme supraventriculaire. La marge thérapeutique de ce médicament est très étroite (habituellement les concentrations sériques souhaitées sont situées entre 0.8 à 2ng/mL), ce qui rend très sensible son intégration à un traitement déjà présent chez les patients polymédicamentés.

Un cas de surdosage en digoxine est survenu chez une femme caucasienne après introduction d'oméprazole dans son traitement. La patiente était sous dose journalière de 0.625mg de digoxine depuis 6 ans.

Après 3 mois de traitement par oméprazole à dose journalière de 20mg, son taux sérique de digoxine était passé de 1.1 à 3.9 ng/mL (104).

Le mécanisme mis en jeu semble encore flou mais l'oméprazole pourrait augmenter la perméabilité de la paroi stomacale, augmentant de fait l'absorption de la digoxine directement au niveau de l'estomac (105).

L'oméprazole inhiberait également les glycoprotéines-P, diminuant l'excrétion de la digoxine de l'organisme. Cet effet inhibiteur des glycoprotéines-P a également été démontré pour le lansoprazole et le pantoprazole (106).

L'inhibition du CYP2C19 par l'oméprazole aurait également un rôle dans l'augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine. (106)

Il est recommandé de rester extrêmement vigilant lors de l'instauration ou la modification d'un traitement IPP chez les patients traités par digoxine. Les cas rapportés d'intoxication sont rares, mais très graves.

Au vu des rapports et études présents dans la littérature actuelle, le pantoprazole semble avoir peu d'incidence sur les taux sanguins de digoxine, et serait donc à privilégier dans le cas d'une association avec la digoxine (107).

## 2.8.4 Cas particulier du clopidogrel

L'adjonction d'un IPP au clopidogrel est fréquente car elle permet de limiter les saignements gastro-intestinaux, surtout lorsque cette molécule est utilisée conjointement avec de l'aspirine.

Le clopidogrel est un cas à part dans ce chapitre sur les interactions tant l'interaction entre ce dernier et les IPP est documentée et sujette à controverse.

Le clopidogrel (PLAVIX®) est une pro-drogue dont l'un des métabolites est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, utilisée en prévention secondaire suite à un infarctus du myocarde, un accident cérébral ischémique ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, mais également pour les patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu.

Il est métabolisé par différentes iso enzymes du cytochrome P450, et notamment par le CYP2C19. C'est par cette voie que vient l'interaction entre les IPP et le clopidogrel, essentiellement pour l'oméprazole, l'ésoméprazole, le lansoprazole et le pantoprazole; le rabéprazole étant très peu métabolisé par cette voie.

L'interaction entre clopidogrel et oméprazole a été pour la première fois montrée in vitro en 2008 (108). Cette étude mesure l'efficacité du clopidogrel grâce à l'index de réactivité plaquettaire. 60.9% des patients recevant un IPP étaient considérés comme mauvais répondeurs au traitement contre 26.7% pour le groupe placebo. Plusieurs autres études ont confirmé ces résultats par la suite.

L'inhibition du métabolisme du clopidogrel par l'oméprazole in vitro est indiscutable, mais peut-on pour autant transposer ces résultats in vivo et estimer qu'il existe un risque de non efficacité du traitement chez les patients ?

Des méta-analyses permettent d'y voir un peu plus clair parmi la foultitude d'études sur le sujet.

L'une d'entre elles, datant de 2010 portant sur 25 études regroupant plus de 150000 patients mettait en avant une augmentation du risque de complications cardiovasculaire de 29% et de risque d'infarctus du myocarde de 31% chez les patients recevant les deux traitements IPP et clopidogrel. Mais paradoxalement, la mortalité n'était absolument pas influencée par le traitement (109).

Parallèlement des études montrent que le simple fait de consommer un IPP seul augmenterait le risque cardiovasculaire (110).

Une autre méta analyse de 2013, met en avant ce paradoxe, en indiquant que la majorité des patients sous traitement IPP inclus dans les études publiées sont des sujets à moyenne d'âge plus élevée, poly médicamentés, et donc à plus haut risque de morbidité cardio vasculaire (111).

Un autre problème évoqué qui empêche de conclure sur cette interaction médicamenteuse est le polymorphisme des cytochromes CYP2C19. On sait que le polymorphisme de ce CYP entraîne des variations assez importantes de métabolisation du clopidogrel (112) et il devient alors impossible de conclure quant à l'imputabilité de ce polymorphisme ou de l'association avec les IPP en elle-même.

Il est actuellement très difficile de conclure sur l'association médicamenteuse entre clopidogrel et IPP, tant les études disponibles sont contradictoires, et pour certaines biaisées par la sélection d'un échantillon dans des populations à plus haut risque de co-morbidité cardio vasculaire.

Dans la pratique, même s'il ne semble pas exister de répercussion clinique significative de l'interaction IPP-clopidogrel, les différentes agences de santé (FDA aux États-Unis EMA pour l'Europe et l'ANSM en France) recommandent aux praticiens d'éviter cette association, sauf nécessité absolue. (113)

Parmi ces patients, le choix du pantoprazole est pour le moment la meilleure possibilité, car son métabolisme se fait très peu par le CYP2C19, entraînant peu d'interaction avec le clopidogrel.

Une autre alternative est de proposer une substitution du clopidogrel par du prasugrel (EFIENT®) qui n'a montré, jusqu'à présent, aucune interaction significative avec les IPP (114).

## 2.9 Comparatif des IPP avec les anti-H2

### 2.9.1 Pharmacologie des anti-H2

Les premiers médicaments anti sécrétoires à être apparus en pharmacologie à la fin des années 1970 - début des années 1980 sont les anti-H2.

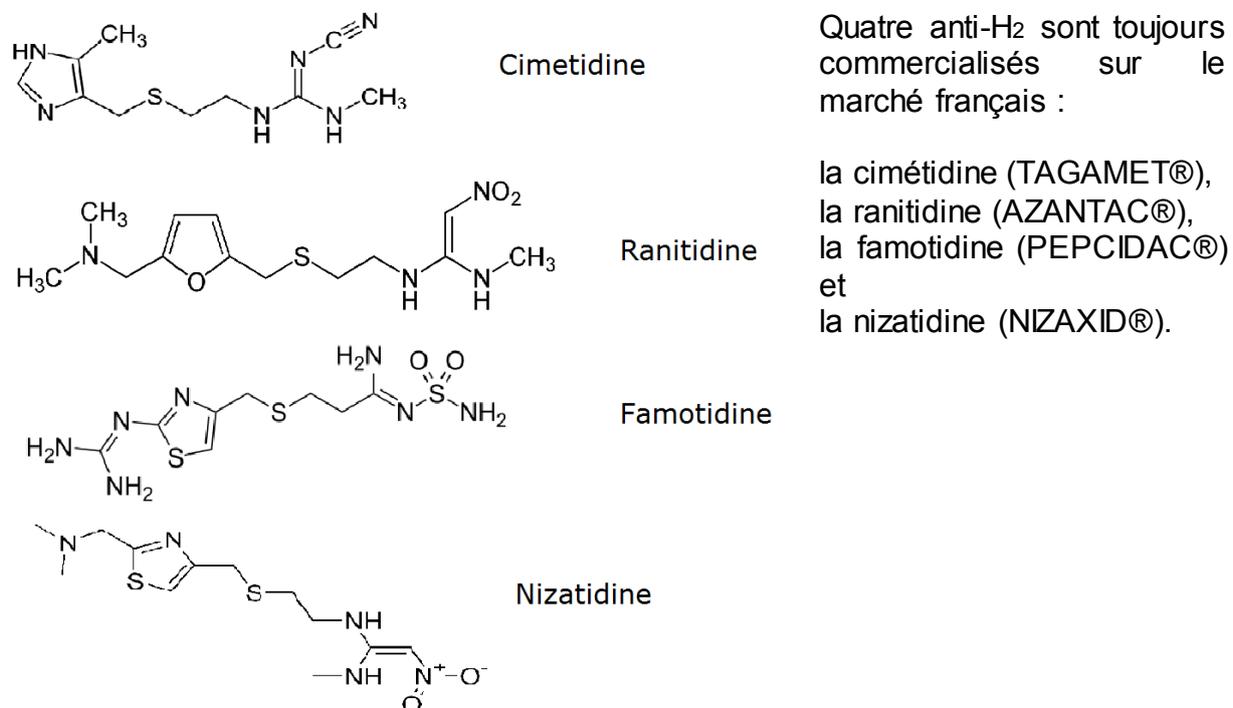


Figure 9: Structure chimique de la cimétidine, de la ranitidine, de la famotidine et de la cimétidine

Ces antagonistes compétitifs réversibles inhibent de façon sélective les récepteurs membranaires H<sub>2</sub> à l'histamine des cellules pariétales de l'estomac, limitant ainsi le rôle pro-sécrétoire de l'histamine libérée par les cellules ECL sur les cellules gastriques.

L'inhibition sécrétoire est surtout marquée pour la sécrétion acide basale nocturne (60 à 90 % d'efficacité) mais est bien moins forte pour la sécrétion stimulée via l'activation des cellules G et la production de gastrine.

L'effet anti-sécrétoire des anti-H<sub>2</sub> est rapide, bref et d'intensité modérée.

Le principal problème avec les anti-H<sub>2</sub> est l'apparition d'une tolérance pharmacologique avec baisse de l'intensité de l'effet en quelques jours.

Il est donc très difficile d'envisager des protocoles thérapeutiques pleinement efficaces sur le long terme sans passer par une escalade des doses administrées, et la potentielle majoration des risques de survenue d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses.

## Pharmacocinétique des anti-H2

L'absorption de la cimétidine, la ranitidine et de la famotidine est rapide, les concentrations maximales sont atteintes en moyenne 1 à 3 heures après l'ingestion. Du fait d'un premier passage hépatique important, la biodisponibilité de ces médicaments n'excède pas les 60%. Il existe une grande variabilité interindividuelle, pouvant baisser cette biodisponibilité à moins de 45%.

En revanche, la nizatidine est quasiment résorbée entièrement et a une biodisponibilité de plus de 90%.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible, au mieux de l'ordre de 30% pour la nizatidine.

La demi-vie plasmatique est comprise entre 1,5 et 4 heures avec des variations interindividuelles importantes.

L'élimination est essentiellement urinaire sous forme inchangée.

	Cimétidine	Ranitidine	Famotidine	Nizatidine
<b>C<sub>max</sub> (mg/L)</b>	0,5-0,6	0,3-0,6	0,7-1,4	0,3-0,9
<b>T<sub>Cmax</sub> (h)</b>	1-1,5	1-3	2-4	1-3
<b>Biodisponibilité par voie orale (%)</b>	60-80	40-65	37-45	80-100
<b>Liaison aux protéines plasmatiques (%)</b>	15-20	11-18	20	30-35
<b>½ vie élimination (h)</b>	1,7-2,1	2,1-3,1	1,5-4,5	1,1-1,6
<b>½ vie d'action (h)</b>	6	8	12	8

Tableau 8: Paramètres pharmacocinétiques des anti H2 (115)

En raison des voies de métabolisation et d'élimination de ces molécules, des ajustements posologiques sont nécessaires chez les insuffisants rénaux (clairance à la créatinine <50mL/min) et les insuffisants hépatiques, allant jusqu'à réduire respectivement les doses d'anti H2 administrés de 50% et de 30%.

Un passage placentaire est observé pour la cimétidine et la nizatidine, et la cimétidine et la ranitidine sont retrouvées dans le lait maternel. Ces molécules sont donc déconseillées en cas de grossesse et d'allaitement.

## Effets indésirables

Les effets indésirables les plus courants sont : diarrhée, asthénie, douleurs musculaires, rash cutanées.

On observe également parfois une élévation des transaminases et de la créatinémie (116). De manière exceptionnelle, des pancréatites aiguës peuvent survenir ainsi que des hépatites – plus souvent décrites avec la ranitidine.

Des cas de gynécomastie, d'hyperprolactinémie et d'impuissance ont également été rapportés pour la cimétidine.

Des épisodes de bradycardie, hypotension, arythmie cardiaque et troubles de la conduction ont été rapportés. Ces effets secondaires seraient dus à l'action directe des médicaments sur les récepteurs H<sub>2</sub> cardiaques.

Chez le sujet âgé à fonction rénale diminuée, l'administration de cimétidine peut également conduire à une confusion mentale et des hallucinations.

## Interactions médicamenteuses

La cimétidine interfère avec le métabolisme hépatique de nombreux médicaments. C'est un puissant inhibiteur du cytochrome P450, notamment des CYP 3A4, 2D6, 1A2 et 2C9 (117). Associés à la cimétidine, les substrats du cytochrome P450 sont métabolisés moins vite et leur concentration sérique augmente. Il faut donc rester vigilant devant son utilisation avec d'autres molécules à marge thérapeutique étroite (warfarine, théophylline, phénytoïne).

On préfère désormais utiliser d'autres anti-H<sub>2</sub>, tels la ranitidine – qui a 10 fois moins d'affinité pour le cytochrome P450 que la cimétidine – ou la famotidine et nizatidine qui n'interfèrent quasiment pas avec ces cytochromes.

### 2.9.2 Efficacité des anti-H<sub>2</sub> vs IPP dans leurs principales indications thérapeutiques

Si l'on regarde les AMM des différents produits sur le marché, les indications thérapeutiques des anti-H<sub>2</sub> et des IPP sont quasiment identiques, en dehors de la prévention des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, qui n'est pas une indication thérapeutique pour les anti-H<sub>2</sub>.

	Anti-H <sub>2</sub>	IPP
Ulcère gastrique ou duodéal évolutif	X	X
Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal	X	X
Œsophagite par reflux gastro-œsophagien	X	X
Eradication d' <i>H.pylori</i> (en association à une antibiothérapie)	Seule la ranitidine possède cette indication	X
Traitement de Zollinger-Elison	X	X
Traitement préventif des lésions gastroduodénales induites par les AINS		X

Tableau 9 : Principales indications des anti-H<sub>2</sub> et des IPP selon leur AMM (7)

Depuis la mise sur le marché des IPP de nombreuses études ont été menées afin de comparer leur efficacité comparée aux anti-H<sub>2</sub>.

Toutes ont abouti à un même constat : les IPP supplantent largement les anti-H<sub>2</sub> en termes d'efficacité sur l'inhibition de la production d'acide gastrique et l'élévation du pH gastrique, que cela soit chez le patient présentant une œsophagite érosive avec reflux (118), pour le soulagement des symptômes d'œsophagite non érosive avec dyspepsie (119) (120), ou les traitements d'entretien d'ulcères.

En 2007, l'AFSSAPS a publié des recommandations de bonne pratique concernant les antisécrétoires gastriques chez l'adulte (121).

On retrouve dans ce document les principales indications d'antisécrétoires en fonction des pathologies et de leurs symptômes.

La seule indication pour laquelle les anti-H<sub>2</sub> sont préconisés est le RGO sans œsophagite avec symptômes typiques et espacés (< 1 / semaine).

Le traitement médicamenteux doit alors être pris de façon ponctuelle, lors de l'apparition des symptômes en 1 à 3 prises par jour (de 200 à 600 mg/j pour la cimétidine ; 75 à 225 mg/j pour la ranitidine ; 10 à 20 mg/j pour la famotidine).

Les IPP ne sont pas recommandés car leur effet n'est pas immédiat et demande plusieurs administrations répétées.

Pour toutes les autres indications thérapeutiques listées dans le Tableau 9, les IPP doivent rester les molécules de première intention, de par leur plus forte action sur l'inhibition de la production d'acide gastrique, leur taux de guérison plus élevé et leur relative innocuité en comparaison avec les anti-H<sub>2</sub>.

## 3 La chirurgie digestive

Nous ne parlerons ici que des interventions chirurgicales pouvant intervenir dans le cadre de l'indication d'un traitement IPP selon leur AMM, et essentiellement du traitement chirurgical du Reflux Gastro Œsophagien. Nous ne traiterons pas des interventions chirurgicales d'urgence des ulcérations digestives.

### 3.1 Les interventions par laparoscopie

Il s'agit des interventions chirurgicales historiques du traitement de l'acidité gastrique et du reflux gastro œsophagien, autrefois pratiquées par laparotomie. Elles sont encore pratiquées aujourd'hui à moindre mesure après des années d'amélioration et de réévaluation des protocoles opératoires.

#### 3.1.1 La vagotomie

Le nerf vague joue un rôle durant la phase céphalique de la sécrétion gastrique. Les différentes sections, plus ou moins basses, de ce nerf permettent donc de diminuer l'acidité gastrique. (122)

La première intervention de ce type est la vagotomie tronculaire, aussi appelée opération de Weiner, et correspond à une section complète des deux troncs du nerf pneumogastrique au niveau de l'œsophage. Cette intervention entraîne une atonie de l'estomac et un spasme pylorique, c'est pourquoi elle est toujours associée à une autre intervention chirurgicale facilitant la vidange de l'estomac (pyloroplastie ou gastro-entérostomie).

La vagotomie sélective, également appelée intervention de Bruge, consiste à sectionner les nerfs plus bas que dans la vagotomie tronculaire, au niveau de l'estomac. Cela permet de conserver les influx nerveux allant jusqu'au foie, à la vésicule biliaire et au reste des organes innervés par le nerf pneumogastrique.

La vagotomie hypersélective est réalisée encore plus bas, afin de ne sectionner que les parties du nerf qui innervent la zone acido-sécrétante et le fundus de l'estomac, ce qui permet de conserver la fonction de vidange gastrique et de limiter les effets indésirables de cette intervention.

Lors de l'intervention, la complication la plus dangereuse reste la perforation de l'œsophage lors de la recherche du nerf vague, on peut aussi parfois observer des lésions à la rate pouvant entraîner une splénectomie (123).

En post opératoire, les patients ressentent le plus souvent des ballonnements, une difficulté à avaler les aliments, mais également des diarrhées souvent dues au « dumping syndrom ». Il s'agit en fait d'une vidange gastrique trop rapide, où des aliments non digérés se retrouvent dans l'intestin grêle. Cet apport hypertonique provoque une diarrhée osmotique brutale et une distension de l'intestin grêle. (124)

On peut différencier deux types de dumping selon leur délai d'apparition :

- Le dumping précoce, survenant entre 15 mn et 1h après la fin du repas et se manifestant par des nausées, vomissements, crampes abdominales, ballonnements, diarrhée brutale, transpiration, fatigue d'apparition brutale, tachycardie
- Le dumping tardif, survenant entre 1 et 3h après le repas et pouvant se manifester par une forte fatigue, des vertiges, des palpitations cardiaques, une confusion mentale et une hypoglycémie.

### 3.1.2 La fundoplicature

La fundoplicature est une intervention chirurgicale dont le but est la reconstruction du sphincter inférieur de l'œsophage, avec correction d'une éventuelle hernie hiatale. Cette intervention effectuée autrefois par laparotomie est désormais majoritairement exécutée par laparoscopie. Elle consiste à repositionner correctement l'estomac sous le diaphragme et à constituer une valve anti-reflux grâce à la partie supérieure de l'estomac appelée grande tubérosité, que l'on « encapuchonne » autour de la partie basse de l'œsophage.

En France, deux types de fundoplicatures sont réalisées :

- La fundoplicature totale circulaire, dite opération de Nissen, où l'estomac enveloppe l'œsophage sur 360°.
- La fundoplicature partielle postérieure, dite opération de Toupet, où l'estomac enveloppe l'œsophage du côté postérieur de 180 à 270°.

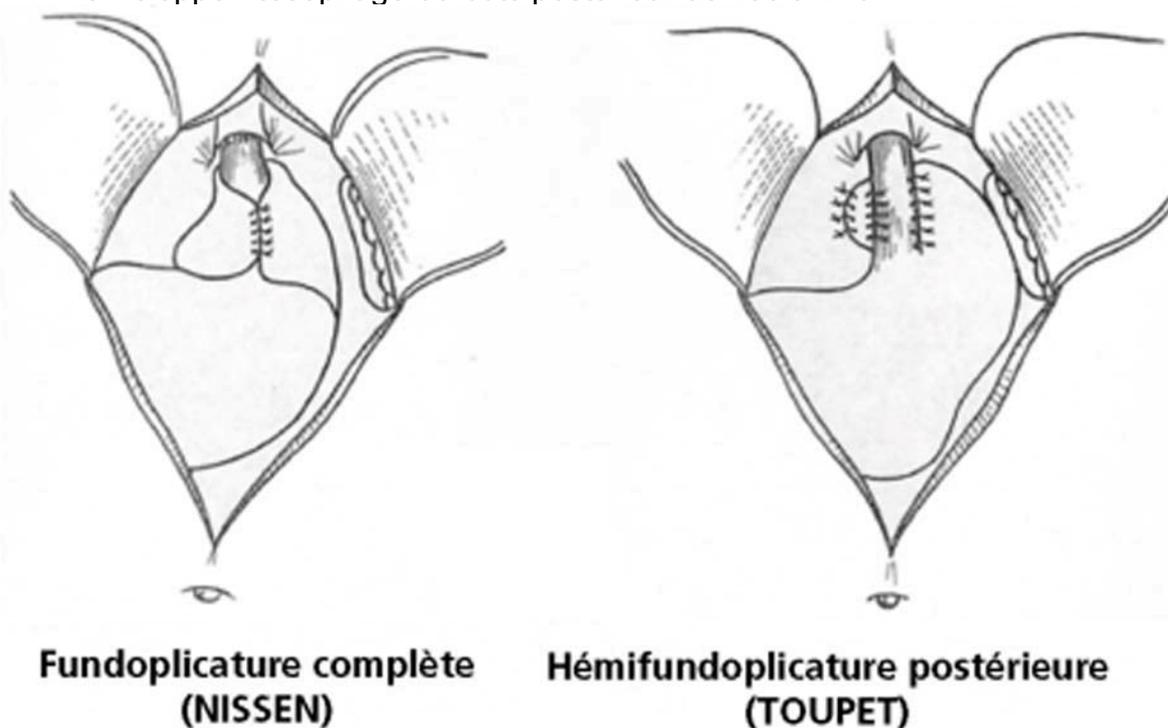


Figure 10: Illustration des techniques de fundoplicature de Nissen et de Toupet (125)

L'efficacité de cette intervention réside dans le degré de « serrage » des ligatures afin de laisser cette valve, créée à partir de l'estomac, fixée sur les piliers du diaphragme afin de résorber totalement la hernie hiatale et laisser le sphincter inférieur de l'œsophage en position intra-abdominale. C'est malheureusement ce qui en fait une intervention subjective, puisque ce degré de « serrage » est laissé à la seule appréciation du chirurgien, il n'existe pas encore de protocole établi permettant de définir un standard de reproductibilité.

Les risques spécifiques encourus durant l'intervention peuvent être les plaies digestives, l'hémorragie par plaie du foie ou de la rate, le pneumothorax par ouverture de la plèvre gauche ou la conversion de l'intervention en laparotomie.

A la suite de l'intervention, les troubles de la vidange gastrique et la dysphagie sont observables pour un patient sur deux, régressant habituellement sous 6 à 10 semaines (126). Ces symptômes peuvent être diminués par un fractionnement des repas et une alimentation mixée. On observe parfois une dysphagie majeure, qui peut nécessiter une réintervention immédiate pour corriger la malformation au plus vite.

Des études ont notamment démontré une efficacité équivalente entre fundoplicature de Nissen et de Toupet, mais ont montré que cette dernière méthode présentait bien moins d'effets secondaires handicapants pour les patients (127) (128) (129) (130) (131).

### 3.2 Les interventions par endoscopie

Ces techniques d'intervention pourraient bien constituer une petite révolution dans le milieu chirurgical. Le RGO est souvent dû à une faiblesse de la barrière anti-reflux anatomique qu'est le sphincter inférieur de l'œsophage. En agissant directement par endoscopie sur ce sphincter on diminue les risques inhérents à la laparoscopie et on limite les remontées acides dans l'œsophage. (132)

Ces méthodes ne font pas encore partie des recommandations officielles des mesures de prise en charge chirurgicale du RGO, et certaines ont été abandonnées entre temps.

#### 3.2.1 Les sutures endoscopiques

Il s'agit des techniques par endoscopie les plus abouties et les plus documentées. La première intervention de ce type a eu lieu sur l'animal en 1986, cette méthode a été validée par la FDA en l'an 2000.

L'opération consiste à former des invaginations à partir de la paroi du cardia, juste en dessous de la ligne Z (limite entre l'épithélium malpighien de l'œsophage et l'épithélium glandulaire du cardia), en les suturant directement dans la lumière du tube digestif. Il est ainsi possible d'effectuer plusieurs sutures justes sous le sphincter, et d'adapter leur nombre nécessaire selon sa faiblesse. Ces sutures sont de plus réversibles par section ultérieure des différentes invaginations, et ne sont pas une contre-indication à une éventuelle chirurgie secondaire en cas d'échec thérapeutique.

Dispositif EndoCinch® des laboratoires Bard :

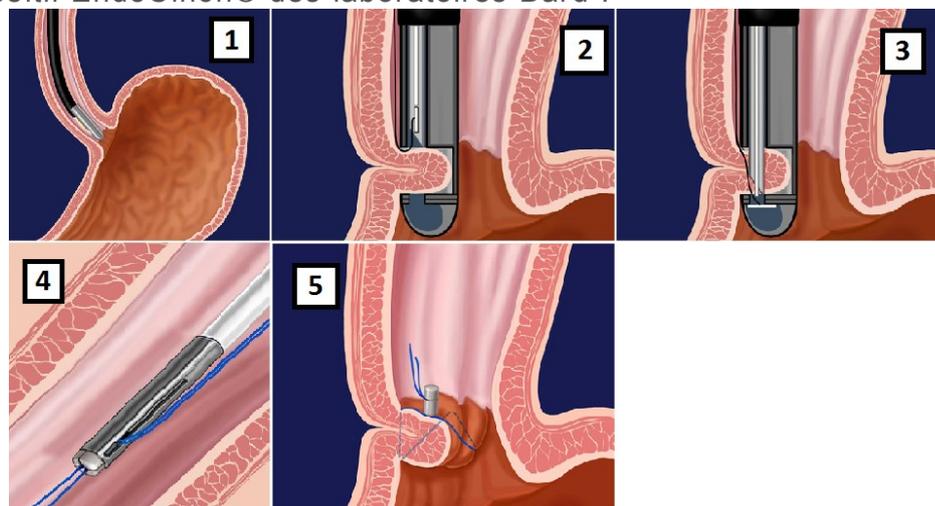


Figure 11: Utilisation du système EndoCinch (133)

- 1) Introduction de l'endoscope jusqu'au niveau de la ligne Z
- 2) Succion et formation du pli de la paroi du cardia à suturer via le dispositif
- 3) Passage du fil de suture
- 4) Retrait de l'aiguille et changement d'interface de l'endoscope afin de resserrer les sutures
- 5) Finalisation de la suture

Des études (134) (135) ont montré l'efficacité de ce type d'intervention sur le court terme (< 3mois), en revanche les résultats sur le long terme (>6 mois) sont plus que décevants. Dans près de 50% des cas, des sutures auront sauté et la paroi stomacale sera retournée à sa morphologie normale, rendant l'intervention inutile. 80% des patients continuent ou reprennent un traitement par IPP après un an, et 25% d'entre eux devront renouveler l'intervention au bout de 6 mois.

### 3.2.2 La plicature endoscopique

Cette intervention vise à réaliser une plicature de l'estomac autour de la partie basse de l'œsophage dans le même esprit que les fundoplicatures, mais en utilisant un dispositif ne demandant aucune incision sur le corps du patient, mais via introduction du dispositif Esophyx® directement dans l'estomac du patient par les voies digestives hautes.

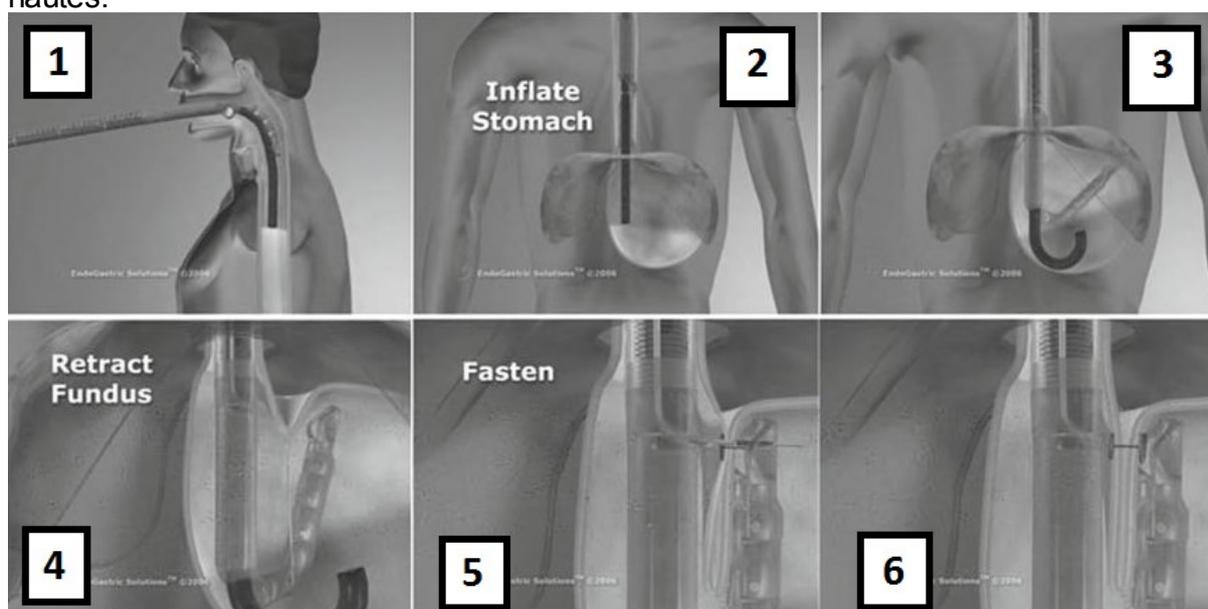


Figure 12: Plicature endoscopique avec le système Esophyx (136)

- 1) Introduction par la bouche et descente jusqu'à l'estomac
- 2) L'estomac est gonflé grâce à un apport d'air sous pression
- 3) et 4) La paroi de l'estomac est pliée puis rétractée au niveau de l'angle de His grâce à une aiguille hélicoïdale présente dans le dispositif. Ceci permet également de corriger les hernies hiatales légères (< 2cm)
- 5) Le bras articulé permet de maintenir en place la plicature de la paroi stomacale le temps de placer les agrafes en polypropylène

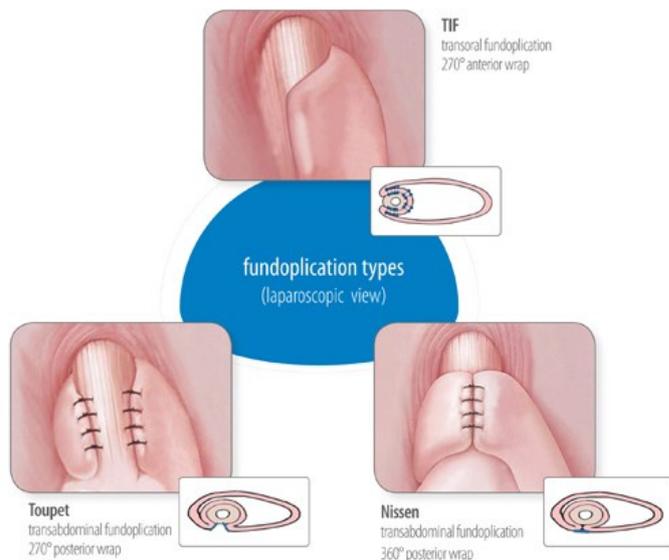


Figure 13: Schéma récapitulatif des différents types de plicature (136)

En pivotant le dispositif autour de l'axe de l'œsophage et en répétant les étapes 4) à 6), il est possible de former une plicature de 270° sur 2 à 3 cm.

Cette intervention se fait sous anesthésie générale. Les principales complications rencontrées sont les ulcérations œsophagiennes et les hémorragies intraluminales par perforation œsophagienne.

Les résultats des quelques études (137) (138) (139) sur le sujet sont plutôt encourageants : après 3 ans plus de 70% des patients ont stoppé ou diminué leur traitement IPP. Les symptômes du RGO se sont sensiblement améliorés (nombre de reflux acides diminués, score de DeMeester augmenté pour 61 à 89% des patients). On notera aussi une amélioration des hernies hiatales chez certains patients.

Cependant, d'autres études montrent que cette technique serait moins efficace que la fundoplicature de Nissen (140).

### 3.2.3 Les techniques d'injection et d'implantation

Toutes ces techniques servent à amener un obstacle physique biocompatible au reflux, et induisent une fibrose autour des points d'injection / implantation.

#### *Injection de polymères*

Il s'agit du dispositif Enteryx®, composé de poudre de tantallium radio-opaque et d'alcool d'éthynil-vinyl, dissouts dans du diméthyl-sulfoxyde (DMSO).

Le DMSO diffuse rapidement dans les tissus et le sang après injection (A), formant une masse élastique souple par précipitation (B). L'injection se fait à hauteur de la ligne Z de façon à atteindre la couche musculaire. Le produit est de couleur noire, ce qui facilite la visualisation de soucis lors de l'injection. En effet, on ne doit pas observer de diffusion sous muqueuse lors de l'intervention.

L'idéal est d'essayer d'obtenir un anneau circulaire à hauteur du cardia, via 3 à 4 injections.

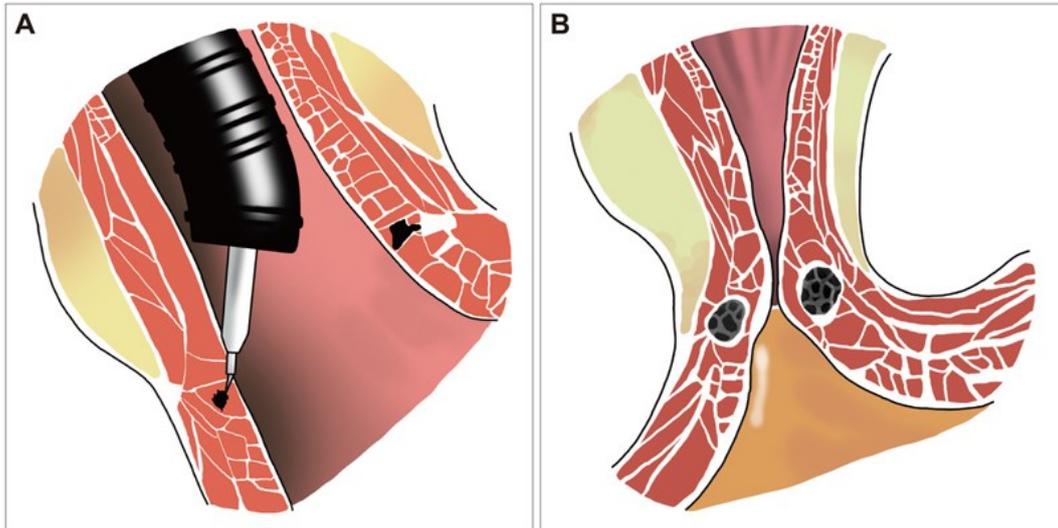


Figure 14: Injection d'Enteryx (132)

Ce dispositif a été volontairement retiré du marché en 2005 (141) en raison d'effets secondaires graves suite à des injections transmursales non découvertes durant les interventions qui ont entraîné des perforations et ulcérations œsophagiennes (142) ainsi que des pneumomédiastins. (143) (144)

#### *Implantation de prothèses*

Le dispositif GateKeeper® a été approuvé pour un usage clinique au sein de l'Union Européenne en 2003. Il se présente sous forme de cylindre de polymères d'hydrogel de polyacrylonitrile, substance qui se répand par hydratation en 24 heures.

Ces cylindres sont introduits dans la couche sous muqueuse de façon longitudinale à hauteur de la ligne Z. Il faut en placer entre 3 et 4 de façon parallèle afin de créer un obstacle mécanique au reflux.

Ce dispositif a été retiré du marché en 2006 suite à sa faible efficacité : les cylindres se détachaient parfois et terminaient dans le tractus digestif, étant expulsés avec le bol alimentaire ; et son faible rapport bénéfice/risque.

En effet, ce dispositif n'augmentait la pression du SIO que chez 40% des patients et certains patients présentaient de fortes douleurs au niveau de la poitrine après leur implantation. (145)

#### *Injection de microsphères de plexiglass*

Ces microbilles en solution gélatineuse sont injectées dans la couche sous muqueuse en six points différents, à hauteur de la ligne Z. Après l'injection ces particules sont phagocytées par les macrophages durant 3 mois et les microbilles sont encapsulées dans les tissus environnants. L'état inflammatoire créé permettrait une augmentation du taux de fibroblastes et de fibres de collagène autour du SIO, réduisant significativement les symptômes du RGO.

Nous avons très peu de recul sur l'utilisation de cette technique chez l'homme actuellement.

### 3.2.4 L'hyperthermie par radiofréquence

On utilise ici le dispositif Stretta® qui est en fait une sonde munie d'un ballon et de quatre aiguilles réparties radialement, qui viendront se planter dans les fibres musculaires du sphincter et le cardia. L'énergie et la chaleur fournie par les radios fréquences est transmise via ces aiguilles. (146)



Figure 15: Utilisation du système Stretta (146)

- 1) On introduit la sonde jusqu'à la ligne Z, et on gonfle le ballonnet, permettant aux aiguilles de se fixer dans les fibres musculaires lisses du SIO et du cardia
- 2) L'énergie est envoyée par radio fréquence via l'intermédiaire des aiguilles aux fibres musculaires lisses du SIO et du cardia. On répète la manœuvre plusieurs fois afin d'avoir une répartition uniforme du traitement. Lors de l'envoi des radiofréquences, la température dans la musculature est d'environ 85°C alors que la mise en place d'un système de refroidissement par eau maintient une température de 15°C pour la muqueuse.
- 3) On observe la formation d'une nécrose et d'une sclérose extensive rapide et transitoire, ainsi qu'une modification de la structure des fibres musculaires et nerveuses du SIO à plus long terme.

La première réaction de l'organisme face à cette intervention est une nécrose coagulatrice suivie d'une formation exagérée de collagène, entraînant la sclérose des fibres musculaires lisses, les rendant plus épaisses et formant un obstacle mécanique au RGO.

La seconde réaction serait neurologique : les radios fréquences joueraient un rôle dans l'inhibition du signal nerveux responsable du relâchement du SIO. (147) (148)

Cette technique a été approuvée par la FDA en 2000.

Elle peut être menée sous anesthésie locale et la durée d'intervention varie entre 40 et 45 minutes.

Quelques études (149) (150) ont montré que cette méthode était efficace pour diminuer la sensation de brûlure que ressentent les patients souffrant de RGO, elle augmente également leur qualité de vie et fait considérablement décroître la consommation en IPP (de 100% à 13.75% des patients 2 ans après l'intervention). Elle permet également d'augmenter la pression du SIO de presque 25% (de 16.54 à 20.24 mm Hg). Les complications les plus fréquemment rapportées sont des ulcérations de l'œsophage, douleurs épigastrique, douleurs de la poitrine, légère fièvre, dysphagie et ralentissement de la vidange gastrique.

### 3.3 Discussion sur les actes chirurgicaux

Les différents traitements chirurgicaux du RGO par endoscopie à l'étude aujourd'hui sont prometteurs (151), mais il n'y a que très peu de recul depuis leur utilisation et il faudra encore beaucoup de temps et le retour de réelles études en double aveugle afin de valider ces techniques en chirurgie ambulatoire.

Les premières études et retours fiables des différents laboratoires innovant dans ce domaine montrent clairement un échec des solutions d'implants biocompatibles (Enteryx®, GateKeeper®). Entre faible efficacité, complications graves et inconfort ressenti par les patients ; ce type d'approche est à écarter pour le moment.

Les premières techniques de suture, et notamment celle du dispositif EndoCinch, semblent pour l'instant limitées. On observe bien une amélioration de la qualité de vie sur le court terme, mais la fragilité des sutures annule totalement ces effets bénéfiques sur le moyen et le long terme.

En revanche les dispositifs Stretta® ou Esophyx® semblent assez fiables et améliorent significativement les symptômes ressentis par les patients sur le long terme, ils permettent même dans la grosse majorité des cas de stopper les traitements du reflux acide (IPP et anti-H2), augmentent significativement la qualité de vie des patients et leur ressenti vis-à-vis des remontées acides et s'accompagne même parfois d'une normalisation du pH intragastrique.

Pour les fundoplicatures, qui restent les interventions de référence dans la chirurgie du RGO, les résultats sur le long terme sont plutôt satisfaisants.

L'appréciation des résultats se fait surtout de façon clinique, selon le ressenti du patient. Peu d'études sont basées sur une surveillance par endoscopie et pH-métrie ou pH impédancemétrie. Le principal paramètre pris en compte est donc la Qualité de Vie du patient, qui reste un paramètre subjectif.

Une étude française portant sur 1340 patients traités par fundoplicatures totale circulaire et partielle postérieure montre que les résultats sont jugés comme satisfaisants chez 93% des patients opérés quelle que soit la méthode utilisée (152).

Cependant les effets secondaires de type dysphagie ou « gas bloat syndrome » sont relevés chez près de 20% des patients. Ces deux effets secondaires sont significativement plus présents lors d'une fundoplicature totale circulaire.

5% des patients ont dû subir une réintervention suite à des récurrences de symptômes du reflux ou à des complications dues à l'intervention chirurgicale (dysphagie ou hernie paraoesophagienne). On estime que ces réinterventions sont satisfaisantes pour 75% des réopérés. Leur qualité de vie semble cependant moins bonne qu'en cas de première intervention.

10% des opérés ont repris un traitement médicamenteux antiacide moins de 5 ans après leur intervention.

D'autres études corroborent ces résultats, et mettent également en évidence le fait que malgré l'intervention chirurgicale, la qualité de vie reste inférieure à des personnes en bonne santé. Cela s'expliquerait notamment par les effets secondaires plutôt gênants et mal tolérés des fundoplicatures (flatulences, dysphagie...) (153).

### 3.4 Discussion médicaments vs chirurgie digestive

Quels choix s'offrent à un praticien gastro-entérologue lorsqu'un de ses patients souffre d'une pathologie digestive pouvant être traitée soit par des médicaments (dans notre cas les IPP) soit par chirurgie (principalement les fundoplicatures laparoscopiques) ?

Nous allons tout d'abord analyser les résultats de l'étude LOTUS, qui est une étude internationale ayant eu lieu entre 2001 et 2009 recensant 554 patients présentant un RGO répondant positivement aux traitements antiacides (154).

Après 5 ans, le taux de satisfaction pour les patients suivis étaient respectivement de 85% et 94% pour ceux ayant subi une fundoplicature totale circulaire par laparoscopie et ceux traités par ésoméprazole à 20mg / j.

Cependant 23 % des patients traités sous ésoméprazole ont nécessité une hausse de leur dose à 40mg / j, afin de contrôler les symptômes de leur RGO.

On remarque également qu'après 5 ans le groupe ésoméprazole présente bien plus souvent des symptômes de type pyrosis (16% vs 8%) et régurgitations acides (13% vs 2%) par rapport au groupe des patients opérés.

En revanche les ballonnements (40 % vs 28%) et dysphagies (11% vs 5%) étaient plus fréquents pour le groupe opéré que le groupe sous ésoméprazole.

Après examens endoscopiques, des suspicions de métaplasies au niveau de l'œsophage ont été rapportées pour 11,1% des patients opérés et 10,5% pour les patients sous ésoméprazole, ce qui n'est pas une différence significative.

Le pH intra stomacal a également été mesuré : avant le traitement et l'opération, les deux groupes montraient un temps d'exposition à pH>4 d'environ 12 % sur 24 heures. Après 5 ans de traitement par ésoméprazole, le pourcentage médian d'exposition à pH>4 était de 62 %, alors qu'il était resté à 11% dans le groupe des opérés.

L'indice de qualité de vie rapporté est sensiblement le même quel que soit le groupe étudié, et reste proche de celui d'une personne en bonne santé.

Cette étude montre avant tout que les traitements mis en place pour traiter le RGO, qu'ils soient chirurgicaux ou médicamenteux sont très efficaces, avec des taux de rémission à 5 ans de 94 % et 85 % respectivement pour le traitement par ésoméprazole et par fundoplicature totale circulaire par laparoscopie.

Les effets indésirables graves étaient significativement identiques que l'on soit dans le groupe opéré ou le groupe ésoméprazole, avec cependant une hausse des risques d'accident cardio-vasculaires pour le groupe ésoméprazole.

Les effets secondaires majoritaires dus à l'ésoméprazole – pyrosis et régurgitations acides – ont semblé mieux tolérés que ceux dus à l'intervention chirurgicale, la raison principale étant que les patients pouvaient ajuster leur dose d'ésoméprazole initialement prévue de 20mg/j jusqu'à 40mg/j, les aidant à mieux supporter ces effets. A contrario, les effets secondaires de la chirurgie peuvent contrebalancer ses avantages, notamment à cause de la non-réversibilité de l'opération et des effets indésirables mis en cause – dyspepsie, ballonnements/flatulences – plutôt handicapants dans la vie quotidienne.

L'Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie a publié un document datant de 2013 (155), reprenant les principales indications de la chirurgie du RGO, selon les recommandations de l'argumentaire sur les anti-sécrétoires gastriques chez l'adulte émis par l'AFSSAPS en 2007 (121).

Ce document nous rappelle que le traitement de première intention du RGO est un traitement médicamenteux par IPP, et qu'il n'existe aucune indication de chirurgie du RGO chez un patient n'ayant pas préalablement suivi un traitement IPP. Il faut garder à l'esprit que la chirurgie est certes un moyen thérapeutique efficace pour traiter le RGO, mais reste un acte invasif à l'origine de complications pré et post opératoires parfois mortelles et d'effets indésirables gênants, difficiles à traiter et persistant sur le long terme.

Les interventions chirurgicales pour le RGO sont conseillées pour :

- les patients soulagés de leurs symptômes par IPP, mais où une gêne persiste à cause de régurgitations avec un syndrome postural, afin d'éviter notamment les phénomènes de fausse route nocturne.
- les patients soulagés par les IPP, mais à très forte dose, ou les patients jeunes désirant cesser la prise d'IPP par crainte des effets secondaires avec un traitement à long terme
- les patients restant symptomatiques malgré un traitement médical optimisé, au cas par cas, suivant un arbre décisionnel ci-après.

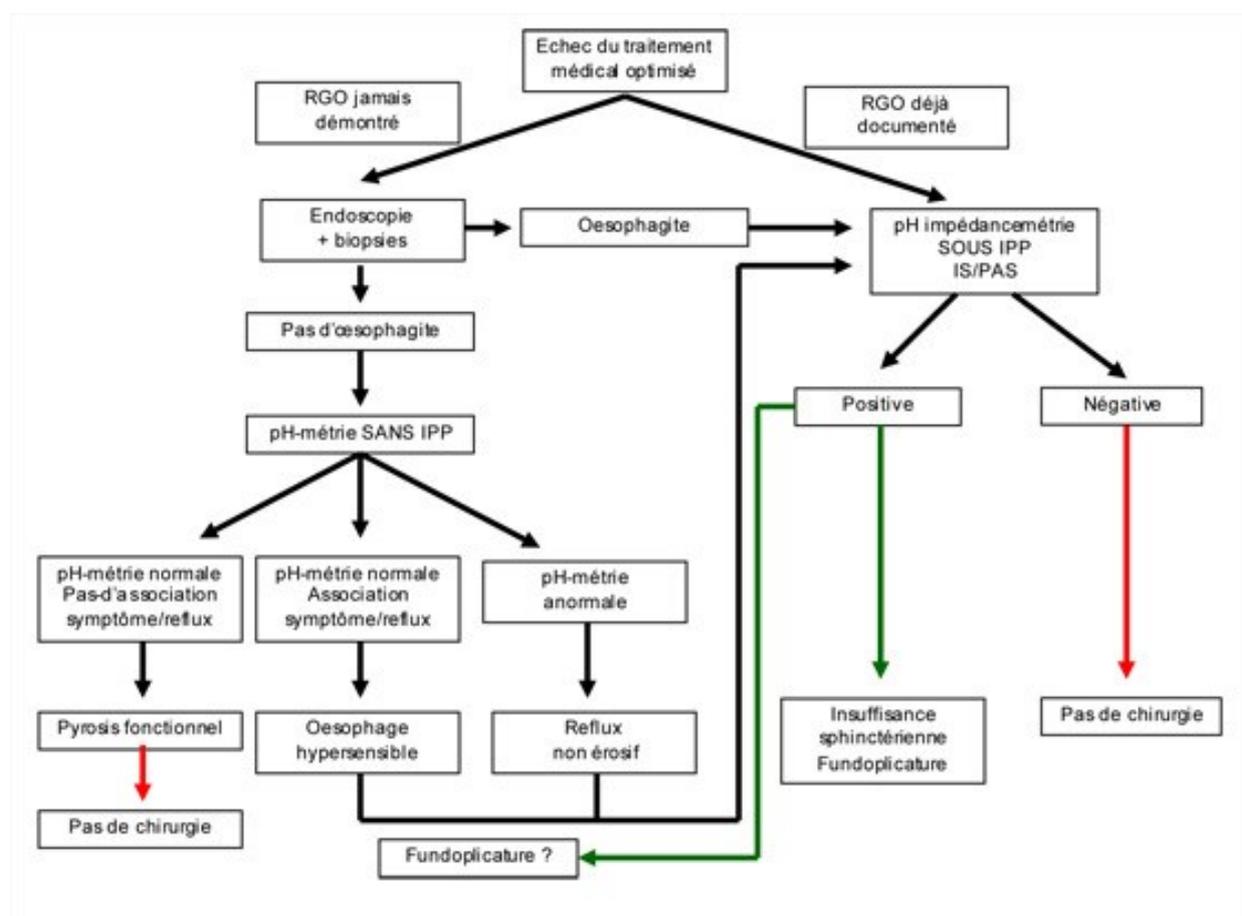


Figure 16: Arbre décisionnel chez les patients symptomatiques sous IPP (156)

## 4 Progression de parts de marché et prescriptions

### 4.1 Préambule

Le traitement des pathologies gastro-œsophagiennes acides a été très largement modifié ces trente dernières années suite aux nombreuses avancées médicales dans le domaine pharmacologique.

Jusqu'à la fin des années 1970, la prise en charge des ulcères et du RGO avait pour objectif de neutraliser l'acidité gastrique et comprenait le plus souvent un régime diététique à base de lait prohibant la consommation d'aliments acides en association avec des médicaments antiacides topiques.

Si les ulcères persistaient, un acte chirurgical était alors conseillé (vagotomie ou gastrectomie).

Suivant les indications, les antiacides posaient un problème d'efficacité puisqu'ils ne font que neutraliser l'acidité gastrique sans diminuer les sécrétions acides, et également un problème d'observance, puisqu'il s'agissait d'un traitement à long terme avec son lot d'effets secondaires.

Cependant, les antiacides restent encore aujourd'hui prescrits et conseillés pour les RGO sans œsophagite avec des signes typiques et espacés (<1/semaine) ou en relais suite à l'arrêt progressif d'un traitement IPP pour une œsophagite avec reflux cicatrisée.

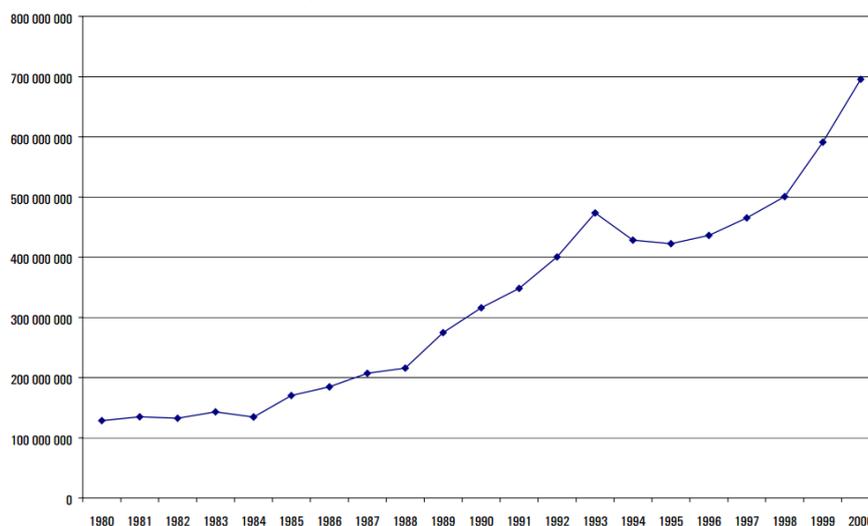
En 1977, la mise sur le marché des anti-H<sub>2</sub> a révolutionné la prise en charge des pathologies ulcéreuses. Ainsi les taux de cicatrisation d'ulcères duodénaux à 4 semaines avec un traitement anti-H<sub>2</sub> passait à 60-90% alors que sans ce nouveau traitement ce taux était de l'ordre de 20-50%.

L'arrivée des IPP en 1989 va totalement bouleverser le marché des antiulcéreux, de par leur plus grande durée d'action que les anti-H<sub>2</sub> ainsi que leur effet inhibiteur bien plus puissant sur la sécrétion acide gastrique.

## 4.2 Etat du marché des antiulcéreux

Les données statistiques et graphiques qui viennent étayer l'analyse du marché sont extraites d'une étude menée par la DREES sur la consommation des antiacides et anti ulcéreux en France de 1980 à 2000, commandée par le ministère de l'emploi et de la solidarité en 2002 (157) ; des différents chiffres fournis par l'Assurance Maladie française (158), et par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (159).

Entre 1980 et 2000, le marché des antiulcéreux et des antiacides a connu une très forte croissance, passant de 128 millions d'euros en 1980 à 696 millions d'euros en 2000. Cette évolution suit logiquement les commercialisations des nouvelles spécialités : l'AZANTAC en 1985, et le MOPRAL en 1989.

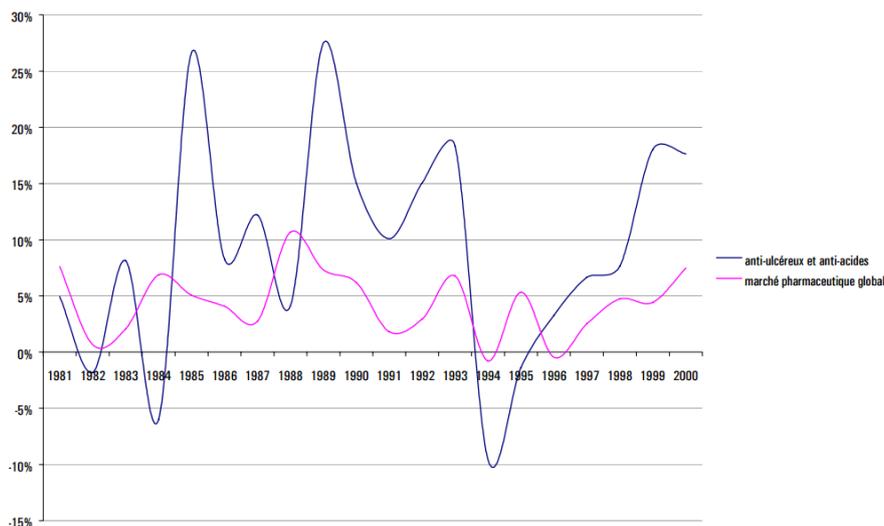


Source : Base pharmacie de la DP - IMS ; traitement DREES.

Figure 17 : Chiffre d'affaire HT des antiulcéreux et antiacides entre 1980 et 2000 (en €) (157)

En 2000 les ventes d'antiulcéreux et d'antiacides représentaient 5,3% du chiffre d'affaire des médicaments remboursables, alors qu'ils ne représentaient que 2,3% du marché en 1980. Cette augmentation de parts de marché s'est nettement accélérée à la fin des années 1990.

Durant cette période étudiée de 20 ans, les taux de croissance de ces substances, en fonction du chiffre d'affaire, sont beaucoup plus forts que ceux du marché global du médicament.



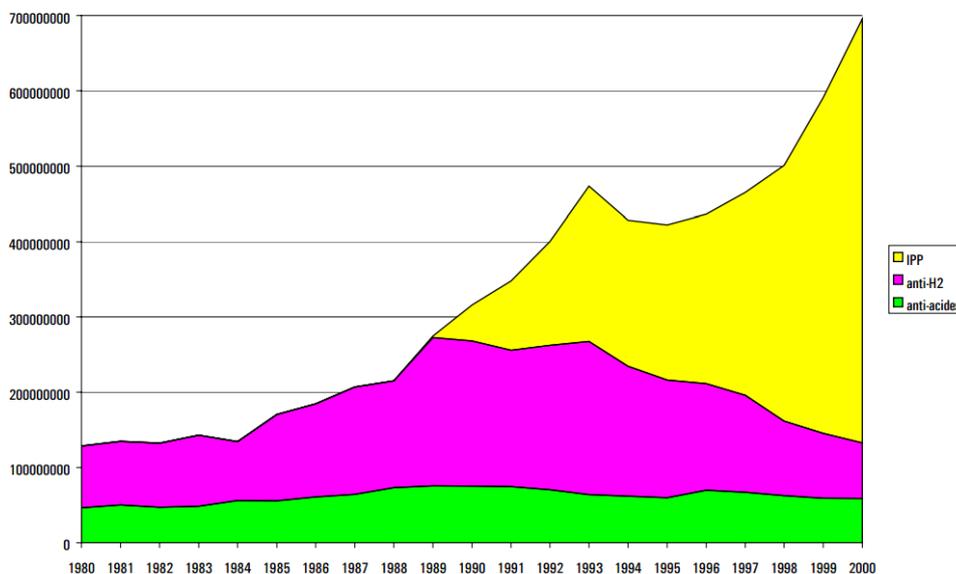
Source : Base pharmacie de la DP - IMS ; traitement Drees.

Figure 18 : Taux de croissance des antiulcéreux et antiacides de 1980 à 2000 (157)

En 2013, les médicaments utilisés pour les troubles de l'acidité représentaient 3,3% de part de marché pour les médicaments les plus vendus en pharmacie de ville en termes de quantité alors qu'ils ne représentent plus que 2,3 % du marché en termes de chiffre d'affaire (soit 465 millions d'euros).

Pour comparaison, en 2003, ces parts étaient respectivement de 3,9 % et 6%. (Cf Annexe 1 et 2)

Le graphique suivant met en avant la répartition des délivrances entre les IPP, les anti-H2 et les antiacides.



Source : Base pharmacie de la DP – IMS ; traitement Drees.

Figure 19 : Chiffre d'affaire des anti-H2, IPP et antiacides de 1980 à 2000 (157)

Le chiffre d'affaire des antiacides reste très stable de 1980 à 2000.

Le chiffre d'affaire des anti-H2 reste stable jusqu'en 1985, où la mise sur le marché de la ranitidine va booster les chiffres, puis ce sera le déclin progressif après l'arrivée sur le marché de l'oméprazole.

Le taux de part de marché des IPP n'a fait que se développer à partir de leur commercialisation, écrasant complètement les autres molécules utilisées pour les mêmes indications.

De 2008 à 2013, le nombre de boîtes d'IPP vendues a augmenté de près de 28% – passant de 40,1 à 51,4 millions d'unités – alors que le coût pour les organismes de santé a lui baissé de 42,5 %. (Cf. Annexes 3 à 6)

	Âge moyen (en année)	Nombre de produits	Part du produit phare
1980	22,1	33	64% (tagamet®)
1981	21,7	35	63% (tagamet®)
1982	21,3	36	64% (tagamet®)
1983	21,7	37	66% (tagamet®)
1984	21,5	39	58% (tagamet®)
1985	20,2	36	40% (tagamet®)
1986	20,4	37	30% (tagamet®)
1987	20,2	36	29% (tagamet®)
1988	18,1	42	25% (azantac®)
1989	17,9	43	30% (azantac®)
1990	18,5	42	24% (azantac®)
1991	17,1	43	24% (mopral®)
1992	18,5	39	22% (mopral®)
1993	17,1	32	25% (mopral®)
1994	17	32	27% (mopral®)
1995	14	31	29% (mopral®)
1996	14,6	36	29% (mopral®)
1997	15,2	36	30% (mopral®)
1998	15,4	37	38% (mopral®)
1999	15,9	39	44% (mopral®)
2000		39	45% (mopral®)

Source : DP, GERS, IMS ; traitement Drees.

Tableau 10 : Indicateurs de la structure du marché des antisécresseurs de 1980 à 2000 (157)

Ce renversement de suprématie dans les années 1990 est vérifiable en examinant ce que l'on appelle le « produit phare », qui correspond au produit le plus prescrit pour la classe pharmaceutique et celles ayant les mêmes indications thérapeutiques.

On remarque bien les baisses de part de marché du TAGAMET® au cours du temps, au profit dans un premier temps de l'AZANTAC® formulé à 300mg, puis du MOPRAL®, qui devient très vite le nouveau produit majoritairement prescrit en France pour ces classes thérapeutiques.

Les annexes 3 à 7 permettent de voir la répartition des différents IPP par rapport aux prescriptions totales. On remarque que le marché, auparavant dominé par l'oméprazole (32% des IPP prescrits en 2008), évolue et c'est désormais l'ésooméprazole qui est la molécule la plus prescrite (33% des IPP prescrits en 2013 vs 28% pour l'oméprazole) depuis 2011.

On remarque également que ces molécules sont très bien génériquées, avec des taux de substitution allant de 65% pour le lansoprazole à 94% pour l'oméprazole en 2013 (Cf. Annexe 8).

On observe donc une forte diminution des coûts ces dix dernières années, qui s'explique en grande partie par la mise sur le marché des génériques des nouveaux IPP – le pantoprazole en 2009 suivi par l'ésooméprazole en 2011 puis par le rabéprazole en 2012 – et de l'application du dispositif « Tiers payant contre génériques » au sein des pharmacies officinales depuis 2012 (ce dernier effet est particulièrement visible sur la forte diminution de 25 % du chiffre d'affaire des médicaments de l'acidité entre 2012 et 2013 alors que leur taux de croissance en quantité reste de +4,7% durant cette période).

Le nombre de boîtes vendues d'IPP reste croissance constante depuis les années 2000, de près de 5% par an.

### 4.3 Les prescriptions d'IPP

La commission des comptes de la sécurité sociale a publié en 2009 un rapport concernant les prescriptions d'IPP entre l'année 2008 et 2009, à partir des données issues de l'Etude Permanente de la Prescription Médicale (EPPM).

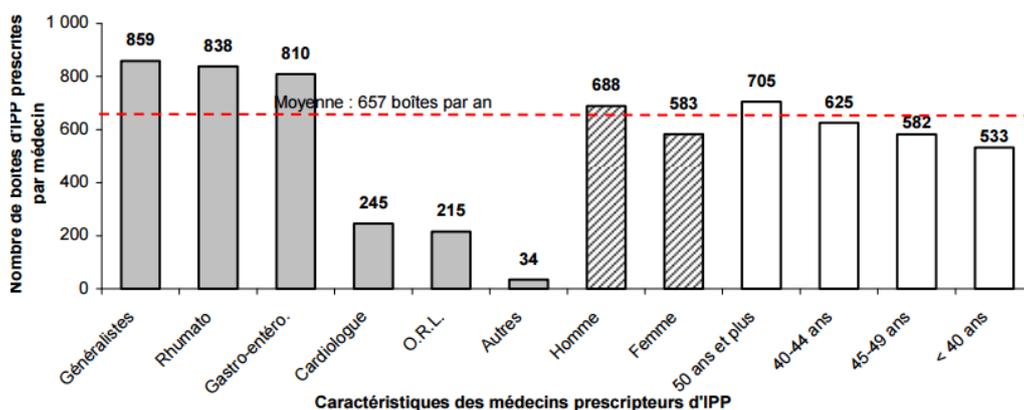
Ce document met en avant que plus de 90% des prescriptions d'IPP émanent des médecins généralistes.

Parmi ces prescriptions, plus de 85% des boîtes d'IPP sont prescrites à des patients âgés de 40 ans et plus.

En moyenne, chaque médecin libéral représenté dans l'échantillon a prescrit 657 boîtes d'IPP entre juin 2008 et mai 2009. Ce nombre semble en augmentation, puisqu'il n'était que de 610 et 620 boîtes respectivement deux ans et un an avant cette étude.

Les plus gros prescripteurs sont les généralistes (en première ligne pour le suivi et le diagnostic des patients), puis les rhumatologues (pour l'association avec les AINS utilisés en rhumatologie) et enfin les gastro-entérologues.

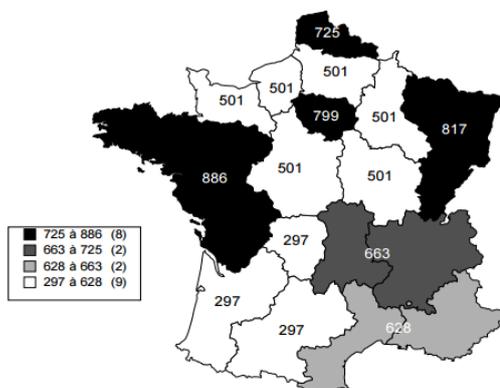
Il semblerait également que les généralistes les plus prescripteurs soient les hommes âgés de plus de 50 ans.



Source : DSS/6B sur données IMS-Health, GERS et SNIR.

Figure 20 : Nombre de boîtes d'IPP prescrites par médecin entre juin 2008 et mai 2009 selon différentes caractéristiques des prescripteurs

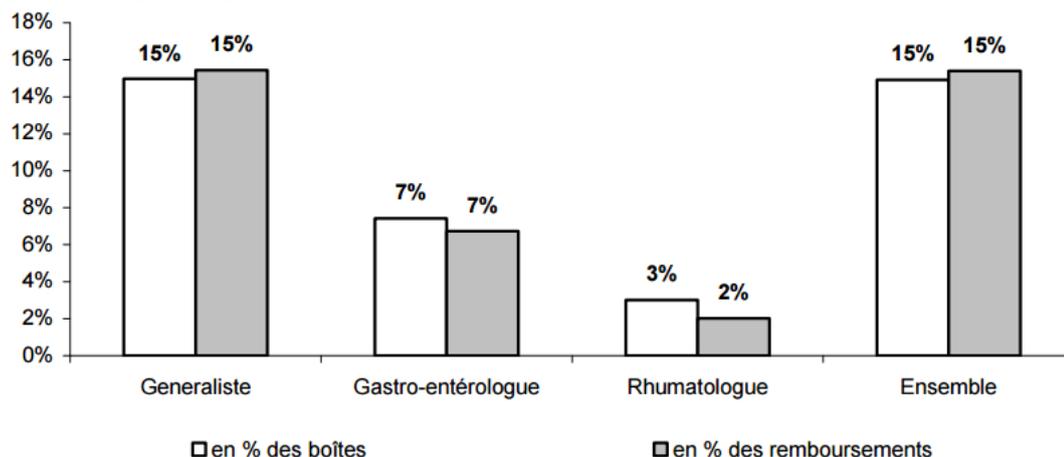
Il semble également y avoir une forte disparité de prescription en fonction des régions étudiées : les médecins d'Île-de-France, d'Alsace-Lorraine, du nord et de l'ouest de la France prescrivent en moyenne plus de 725 boîtes d'IPP par an ; alors que les praticiens du sud-ouest en prescrivent moins de 300 par an. (Cf Annexe 1)



Source : DSS/6B sur données IMS-Health, GERS et SNIR 2007.

Figure 21 : Nombre de boîtes prescrites par médecin selon les régions, entre juin 2008 et mai 2009

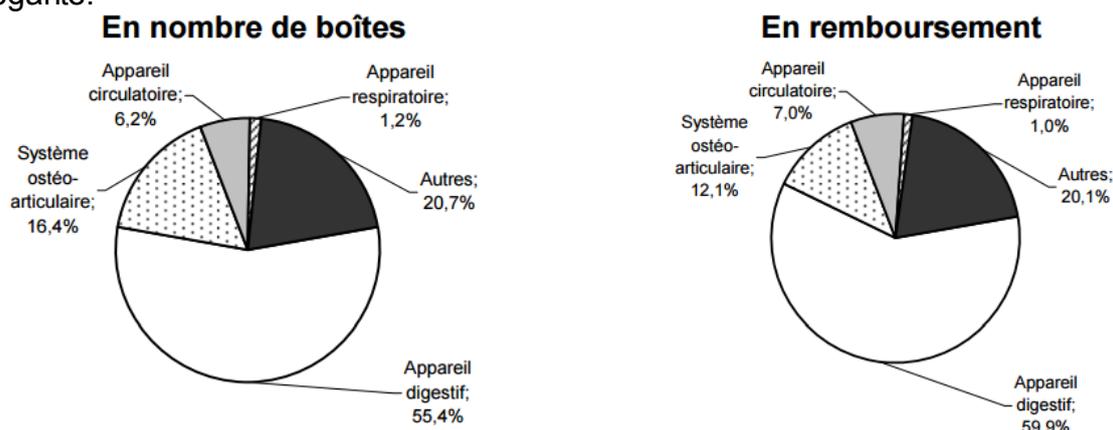
D'après cette étude, 15% des IPP seraient prescrits hors AMM, principalement par les généralistes. A titre d'exemple, des prescriptions pour des dyspepsies ou des gastroentérites ont été décrites.



Source : DSS/6B sur données IMS-Health et GERS.

Figure 22 : Proportions des prescriptions hors AMM par spécialité de médecins

55% des boîtes d'IPP sont utilisées pour traiter les maladies de l'appareil digestif, 16% sont utilisés en complément de traitements de maladies ostéo-articulaires 6% sont utilisés en cardiologie, en association avec de l'aspirine à dose anti-agrégante.



Source : DSS/6B sur données IMS-Health et GERS.

Figure 23 : Répartition du nombre de boîtes et des remboursements d'IPP par catégorie de diagnostic entre juin 2008 et mai 2009

Cette étude met en avant le rôle déterminant des médecins généralistes dans la gestion des coûts de santé publique, en ce qui concerne les IPP.

Une autre étude publiée en 2008 (160), met en avant les différences de prescriptions entre les molécules IPP à disposition en médecine générale pour les patients atteints de RGO – avec ou sans œsophagite érosive.

Il y apparaît que l'oméprazole reste la molécule la plus prescrite ou renouvelée, cela à demi-dose ou à dose pleine. Cette étude met aussi en évidence une hausse des prescriptions à dose pleine pour tous les IPP – et particulièrement l'oméprazole.

Molécules	IPP demi-dose			IPP pleine dose		
	Renouvellement (%)	Durée d'ordonnance (jours)	Remboursement à 100 % (%)	Renouvellement (%)	Durée d'ordonnance (jours)	Remboursement à 100 % (%)
Oméprazole princeps	81,5	50,7	21,9	78,6	55,9	31,3
Oméprazole DCI	29,2	41,8	15,5	57,2	44,1	20,0
Lanzoprazole	65,3	44,3	8,1	65,5	47,2	12,2
Pantoprazole	58,6	41	7,8	59,7	39,5	11,2
Rabéprazole	62,8	45,9	7,8	65,6	45,3	12,3
Ésoméprazole	59,7	44,9	11	63,3	45,4	17,6

Tableau 11 : IPP prescrits par les médecins généralistes chez les patients souffrant de RGO en 2005 (160)

Une thèse de médecine présentée par la doctoresse Karine Beaubeau-Gauthier en 2006 essaye d'expliquer les différentes sources de variabilité de prescriptions pour les IPP par les médecins généralistes (161). Cette thèse fait partie d'une étude menée par la Société Française de Médecine Générale sur les pratiques de prescriptions.

Ce travail, bien que représentatif d'un faible nombre de médecins met en avant plusieurs facteurs déterminants favorisant pour la prescription d'un IPP :

- La persistance dans le temps du diagnostic
- La co-prescription avec un AINS
- Les patients en ALD et en invalidité
- Les médecins ayant de 15 à 25 années de pratique
- Les médecins lisant les revues médicales
- Les médecins recevant des visites médicales de façon quotidienne
- Les médecins exerçant en groupe

Un point important est que les résultats montrent que les médecins adaptent leur comportement de prescription aux caractéristiques diagnostiques de leur patient sans que leur pratique ne se différencie globalement de celle de leur confrère.

Les diagnostics de la sphère digestive favorisent la prescription des IPP et d'autres protecteurs gastriques.

La prescription d'un AINS entraîne plus de chances de prescrire un protecteur gastrique et dans ce cas, les IPP seront 3 fois plus choisis que les autres.

Ces résultats montrent clairement que le diagnostic et son degré de certitude sont des déterminants forts de prescription : les situations cliniques nouvelles et de plus grande incertitude sur les symptômes entraîne plus de prescriptions de protecteurs gastriques que les situations cliniques persistantes et de diagnostic confirmé.

Il faut noter que dans ces cas-là, si prescription d'anti sécréteur il y a, les IPP seront préférés.

Il semble donc bel et bien exister des variations quant aux prescriptions des IPP par les médecins généralistes. Il ne faut cependant pas oublier que les symptômes présentés par les patients lors des consultations ne peuvent pas toujours entraîner un diagnostic certain. La plupart du temps, les consultations chez les spécialistes peuvent attendre des mois, selon les secteurs géographiques. Certains médecins préfèrent donc appliquer le principe de précaution devant des symptômes décrits typiques d'un RGO ou de toute autre pathologie liée à l'acidité gastrique, en attendant d'avoir confirmation de ce diagnostic par divers examens pratiqués par leurs confrères spécialistes.

Bien que cela ait un coup certain pour les dépenses de santé au niveau national, il ne semble pas judicieux de leur donner tort, dans l'intérêt du patient et devant le principe de précaution.

Lors de la réévaluation des IPP par l'HAS en 2009, l'accent a été mis sur le fait qu'il n'existait que très peu de différence d'efficacité clinique et de tolérance entre les IPP. L'HAS incite ainsi les praticiens à prescrire l'IPP le moins cher, en connaissance des coûts de traitement journalier des IPP (Cf. Annexe 9 pour les coûts journaliers des IPP par spécialité en 2010).

L'HAS a également rappelé que les prescriptions hors AMM restaient nombreuses et injustifiées, et que les IPP n'étaient pas indiqués dans :

- La dyspepsie fonctionnelle, en l'absence d'un RGO
- La prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisées dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque (moins de 65 ans, sans antécédents ulcéreux et n'étant traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïde)

## 5 L'avenir de la classe thérapeutique

Nous l'avons vu, les IPP sont une avancée thérapeutique inégalée dans la prise en charge de maladies digestives liées à l'acidité gastrique – œsophagite avec RGO, cicatrisation d'ulcères gastriques ou duodénaux, éradication d'*H.pylori*, soulagement des patients souffrant d'un syndrome de Zollinger-Ellison – avec des taux de rémission et de soulagement des patients variant de 80 à 90%.

Cependant, il reste encore 10 à 20% de la population traitée pour laquelle un échappement thérapeutique existe.

Les IPP sont bien les médicaments inhibant le dernier effecteur de la production d'acidité gastrique – en l'état actuel des connaissances de la physiologie digestive – cependant leur mécanisme d'action et leur pharmacocinétique limite leurs effets.

Les IPP sont partiellement inactivés par l'acidité gastrique, imposant une formulation galénique gastro-protectrice, ralentissant leur temps d'absorption.

Leur  $t_{1/2}$  ne dépasse pas les 90 minutes, ce qui limite leur diffusion et leur liaison avec les nouvelles pompes à protons sécrétées au cours de la journée.

Leur statut de base faible leur confère une forte affinité pour les canalicules sécrétoires des cellules pariétales gastriques mais il leur faut 2 réactions de captation de protons avant de pouvoir se fixer de façon covalente sur la pompe à proton.

Les IPP sont métabolisés par le CYP2C19, pour lequel il existe un grand polymorphisme, influant nettement sur les concentrations plasmatiques en IPP, même si les retentissements cliniques semblent limités.

Ces paramètres expliquent :

- La latence de l'effet symptomatique suite à la prise du médicament
- L'inhibition sécrétoire incomplète, notamment pour le reliquat de sécrétion acide basale nocturne
- Le délai de trois à sept jours en prise continue avant d'atteindre un plateau d'inhibition sécrétoire maximal
- Les variations individuelles de l'activité anti sécrétoire suite au traitement

Il existe donc plusieurs pistes afin d'améliorer encore l'action des IPP sur les pompes à protons :

- Faciliter et/ou accélérer son absorption digestive
- Allonger le  $t_{1/2}$  de la molécule
- Améliorer le pKa des molécules pour accélérer la double protonation

Ces changements sont envisageables par des modifications de galéniques ou encore des changements drastiques au niveau des propriétés et structures chimiques des molécules étudiées.

## 5.1 IR-oméprazole

L'Immediate Release oméprazole est commercialisé sur le continent Nord-Américain sous le nom commercial de ZEGERID, délivrable sur ordonnance médicale et comme produit OTC.

Ce médicament est une association d'oméprazole dosé à 20 ou 40 mg avec du bicarbonate de sodium dosé à 1100mg, présents dans une gélule à avaler avec de l'eau.

L'ajout du bicarbonate de sodium permet de protéger l'oméprazole de l'acidité gastrique lors de la dissolution de la gélule dans l'estomac, en augmentant de façon temporaire le pH intra gastrique.

Cet oméprazole n'est donc pas présent sous forme de microgranules mais sous forme de poudre pure, non enrobée, qui va pouvoir être absorbée plus rapidement par l'organisme.

Reprenons les chiffres d'une étude publiée en 2005 :

D'un point de vue pharmacocinétique, le  $t_{max}$  est obtenu en moins de 30 minutes, contre près de 2 heures pour les formes enrobées classiques d'oméprazole.

La  $C_{max}$  est doublée par rapport à l'oméprazole enrobé.

L'AUC reste cependant inchangée pour les deux formulations.

Le pH intra gastrique mesuré 30 mn après ingestion montre une hausse de 78% par rapport à la normale pour l'IR-oméprazole alors qu'aucun changement de pH n'est à noter pour l'oméprazole enrobé. Au bout de 4 à 6 heures, le pH était réhaussé de 52% pour l'IR alors qu'il ne l'était que de 27% pour la forme enrobée.

Le temps passé à  $pH > 4$  a également été mesuré après 7 jours de traitements pour des doses de 20 et 40 mg d'oméprazole IR. Ces taux étaient respectivement de 51 et 77%, qui sont des taux comparables à l'oméprazole enrobé.

L'administration concomitante avec un bol alimentaire baissait la biodisponibilité de 40 à 50% pour les deux formulations. (162) (163)

Ces paramètres montrent une activité rapide et durable de l'IR-oméprazole, même s'il faut garder une réserve sur la mesure du pH dans les 30 minutes suivant l'ingestion de l'IR oméprazole. Il est plus que probable que le bicarbonate de sodium présent dans la formulation joue un rôle majeur dans cette augmentation rapide de pH.

L'intérêt de cette association est double : le bicarbonate de sodium protège d'une part l'oméprazole d'une dégradation via une forte élévation du pH gastrique, et d'autre part cette hausse rapide du pH gastrique va stimuler la sécrétion de gastrine, qui va alors elle-même aller activer les pompes à protons. Hors en augmentant le nombre de pompes à protons actives au moment de la présence dans l'organisme d'un IPP, on augmente potentiellement son effet inhibiteur, et donc son efficacité.

## 5.2 Dexlansoprazole MR

Cette formulation est commercialisée au Canada sous le nom de DEXILANT® à la dose de 30 ou 60 mg.

Cette formulation permet une double libération de dexlansoprazole – qui est l'énantiomère-R du lansoprazole. Cette innovation est basée sur un mélange de granulés avec des profils de dissolution pH-dépendants différents. Un type de granulés est étudié pour relarguer 25% du médicament lorsque le médicament atteint le duodénum proximal (pH = 5,5) alors que l'autre type de granulés va permettre de relarguer les 75% restants au niveau de la partie distale du duodénum (pH = 6,8).

Ainsi, l'administration de dexlansoprazole MR donne lieu à 2 pics plasmatiques : le premier survenant 1-2 h après ingestion et le second 4-5 h après ingestion (164).

Ce nouveau profil pharmacocinétique permet une meilleure efficacité du composé, en permettant d'inhiber, lors du deuxième pic plasmatique, les pompes à protons nouvellement activées entre temps.

Une étude très récente (164) montre que l'AUC du dexlansoprazole MR à 30 mg/j est augmentée de 60% et le  $C_{max}$  diminué de 10% par rapport au lansoprazole classique à 30 mg/j, reflétant un profil pharmacocinétique totalement différent.

Les mesures du temps passé à pH>4 montrent une augmentation de l'ordre de plus de 10% pour le dexlansoprazole MR – à 60 ; 90 ; 120 mg/j – par rapport au lansoprazole 30mg, avec des valeurs respectives de 70% pour tous les dosages de dexlansoprazole et de 60% pour le lansoprazole 30mg.

Le dexlansoprazole MR – à partir d'une dose de 30mg/j – permet un meilleur contrôle de la sécrétion acide que le lansoprazole 30mg.

La biodisponibilité du dexlansoprazole MR est augmentée lors de la prise concomitante du médicament avec un repas riche, augmentant la  $C_{max}$  de 12-31% et l'AUC de 9-21%. Aucune différence significative d'un point de vue clinique n'a cependant été référencée, que cela concerne l'efficacité du traitement ou la survenue d'effets secondaires (165).

Ce résultat contraste avec la biodisponibilité de la forme enrobée classique du lansoprazole, qui peut être réduite de 50% en cas de prise aux repas.

Le dexlansoprazole MR peut être pris indifféremment des repas, ce qui pourrait améliorer l'observance du traitement par les patients.

Peu d'études sont parues sur l'efficacité du dexlansoprazole MR, mais un grand nombre d'entre elles montre une efficacité supérieure de 10% sur les œsophagites érosives par rapport au lansoprazole (166), une efficacité équivalente avec l'ésoméprazole pour la même indication (167), ainsi qu'une efficacité supérieure à l'ésoméprazole pour les RGO sans œsophagite (167).

### 5.3 Rabéprazole ER

Chaque capsule de rabéprazole Extended Release est dosée à 50mg et contient un comprimé gastro résistant de 10mg de rabéprazole qui sera absorbé au niveau du duodénum proximal et quatre autres comprimés non enrobés de 10 mg de rabéprazole qui seront absorbés indépendamment du pH au niveau du duodénum distal et du colon (7 à 10 h après l'ingestion). Le but de la formulation étant d'augmenter, par diffusions successives, la demi-vie plasmatique du médicament et d'augmenter sa durée d'action.

La mesure du taux de temps passé à pH>4 sur 24h après 5 jours de traitement est de 79% pour cette nouvelle formulation, contre 66% pour l'ésoméprazole à 40mg/j et 63% pour la formulation classique du rabéprazole à 20mg/j.

Cette augmentation est surtout visible lors de l'acidité nocturne, où le rabéprazole ER 50 mg présente un taux pour le pH>4 de 63%, contre 33% pour l'ésoméprazole 40mg et 34% pour la formulation classique du rabéprazole (168).

Il existe très peu d'études comparatives, mais l'une d'entre elle (169) estime que l'efficacité du rabéprazole ER à 50 mg/j est comparable à l'ésoméprazole 40 mg/j pour la cicatrisation des RGO avec œsophagites érosive légers à modérés, alors qu'il semble y avoir une augmentation de taux de cicatrisation avec le rabéprazole ER 50 mg/j pour les patients atteints d'œsophagites érosives plus sévères par rapport à l'ésoméprazole 40 mg/j, après 4 et 8 semaines de traitement.

Les effets indésirables rapportés n'étaient pas plus nombreux sous rabéprazole ER à 50 mg/j que sous ésoméprazole 40 mg/j.

### 5.4 Ténatoprazole

Il s'agit d'un composé à part dans la famille des IPP à l'étude, puisque le noyau benzimidazolé est remplacé par un noyau imidazopyridine qui va permettre d'augmenter sa demi-vie plasmatique d'un facteur 5 à 7 par rapport aux autres IPP de « première génération » – soit un  $t_{1/2}$  variant de 5 à 9 h (170).

Une étude de 2005 a d'abord comparé le taux de temps passé à pH gastrique>4 pour des patients en bonne santé (171). Après 7 jours de traitement au ténatoprazole 40 mg/j vs ésoméprazole 40 mg/j, on observe respectivement des taux de 60-85% vs 50-75%, ce qui est une différence significative en faveur du ténatoprazole. De plus, les auteurs de cet article ont également montré que l'effet du ténatoprazole persistait jusque 5 jours après l'arrêt du traitement, grâce à sa plus longue durée de vie.

D'autres chercheurs se sont penchés sur l'influence des repas et des moments de prise du ténatoprazole sur l'efficacité et le maintien du pH gastrique > 4 (172). Il apparaît que les  $C_{max}$  et AUC étaient plus élevées de 30 % lors d'une prise le matin, par rapport à une prise avant le coucher, mais que la prise le soir contrôlait un peu mieux le pH gastrique nocturne. Il a également été mis en avant des différences non significatives de  $T_{max}$  et  $C_{max}$  lors de l'administration avec un repas riche.

Cependant, ces différences ne sont pas significatives d'un point de vue de l'efficacité clinique, et aucune préférence n'est indiquée quant au moment de prise du ténatoprazole. Cela reste un avantage pour l'observance des patients.

Le ténatoprazole était étudié en mélange racémique dans les études citées précédemment, mais tout comme pour l'ésoméprazole ou le lansoprazole, ses énantiomères ont été étudiés, et il en ressort que son énantiomère-S est le plus actif (173).

## 5.5 Ilaprazole

L'ilaprazole est un composé benzimidazolé.

Différentes études montrent que son activité anti sécrétoire, sa demi-vie et son innocuité à dose 10mg/j sont supérieurs à l'oméprazole 20 mg/j dans le traitement du RGO avec notamment un meilleur contrôle de l'acidité gastrique nocturne (174). L'ilaprazole 40mg/j semble également plus efficace que l'ésoméprazole 40 mg/j pour cette même indication après 5 jours de traitement, essentiellement sur l'acidité gastrique nocturne (175).

Son efficacité sur l'ulcère duodénal à 10 mg/j est présentée comme supérieure en comparaison avec l'oméprazole à 20 mg/j.

De plus son métabolisme n'est pas affecté par les polymorphismes du CYP2C19 (176).

C'est une molécule très récente encore à l'étude, qui paraît prometteuse compte tenu de son très faible taux de survenue d'effets indésirables décrits dans la littérature en comparaison avec d'autres IPP.

## 5.6 Autres associations d'IPP

D'autres molécules sont à l'étude, et sont plutôt à classer dans la catégorie des associations médicamenteuses entre un IPP et une autre molécule, qui viendra potentialiser l'effet du premier.

La molécule PPI-VB101 (Vecam) est une association d'oméprazole avec de l'acide succinique. Ce dernier est connu pour avoir une activité semblable à la gastrine, et donc augmente le nombre de pompe à protons activées, pouvant potentiellement augmenter l'activité de l'oméprazole associé (177).

Une étude chez 36 sujets sains recevant des doses de Vecam de 20 ou 40 mg/j au coucher ont montré un meilleur taux de contrôle d'acidité gastrique avec un pH>4 plus fort que pour les patients traités par oméprazole 20 mg/j en prise avant le petit déjeuner (65% pour le Vecam aux deux dosages vs 53% pour l'oméprazole 20mg) (178).

L'OX17 est un comprimé à prendre par voie orale contenant une association d'oméprazole et de famotidine, à doses non encore définies. Cette association a montré une augmentation de 60% du temps passé à pH gastrique > 4 comparé à l'oméprazole seul

NMI-826 était un dérivé de rabéprazole enrichi en oxyde nitrique, qui semblait plus efficace que les IPP seuls pour la guérison des ulcères gastriques, mais qui semble avoir été abandonné (179).

Ces molécules n'ont pour l'instant pas vocation à remplacer les IPP, mais plutôt à présenter une alternative thérapeutique pour les patients résistants aux traitements classiques par IPP en monothérapie.

## 5.7 Discussion

La classe pharmaceutique des IPP ne semble en être qu'à ses débuts.

Des progrès substantiels ont été faits pour augmenter leur efficacité et leur tolérance en influant sur leur profil pharmacocinétique depuis la mise sur le marché de l'oméprazole, que cela soit en modifiant leur temps d'absorption par l'organisme, leur libération au sein du tube digestif, en repensant leur structure chimique ou en les associant à d'autres molécules potentialisant leurs effets.

Il ne reste plus qu'à démontrer que l'amélioration de ces propriétés pharmacocinétiques a un réel impact sur les signes cliniques présentés par les patients selon les différentes pathologies concernées par les prescriptions IPP à court et à long terme.

Les résultats nous parvenant outre-Atlantique concernant le dexlansoprazole-MR et l'IR-oméprazole mettant en avant une légère supériorité d'efficacité par rapport à l'ésoméprazole semblent encourageants pour l'évolution de l'utilisation des IPP chez les patients non-répondeurs aux protocoles actuels.

Notons également qu'en parallèle des IPP, une autre approche existe pour inhiber les pompes à protons : les inhibiteurs acides compétitifs du potassium (P-CAB).

Ils inhibent les pompes à protons en se fixant sur le canal potassique, empêchant ainsi l'excrétion des ions  $H^+$  vers la lumière de l'estomac.

Ces composés toujours en cours de développement semblent assez prometteurs, car allient une forte sélectivité d'action à une inhibition puissante et très rapide.

Les études chez l'animal et chez l'Homme, pour des sujets sains, ont montré une efficacité un peu plus élevée que les IPP, notamment pour le contrôle de l'acidité nocturne (180).

Ces résultats restent cependant sujets à réserve, car ces nouveaux traitements semblent posséder de nombreux effets indésirables et de graves intoxications hépatiques ont été rapportées.

## 6 Le rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine est souvent en première ligne face aux patients souffrant de maux d'estomac ou de problèmes digestifs non compliqués. Il est donc important de pouvoir l'orienter et savoir lui apporter des conseils éclairés dans la prise en charge de ses symptômes.

Suite à l'arrivée sur le marché OTC des IPP, plusieurs classes thérapeutiques sont présentes sur le marché conseil du traitement du RGO :

- les antiacides (sels d'aluminium, de magnésium ou de calcium),
- les alginates (acide alginique ou alginate de sodium utilisé en association aux antiacides)
- les anti-H<sub>2</sub> (famotidine, cimétidine)
- les IPP (oméprazole, pantoprazole, ésoméprazole)

Pour choisir la bonne thérapeutique, il est impératif de bien conduire l'interrogatoire du patient, afin surtout de pouvoir identifier les patients à risque qui nécessiteront une consultation médicale.

Les différents critères à évaluer sont les suivants :

- L'âge : le risque de développer un cancer de l'œsophage augmente avec l'âge. Par précaution, dès l'âge de 50-60 ans, une fibroscopie œsophagienne permet d'éliminer l'hypothèse de lésions néoplasiques
- La présence de symptômes typiques : pyrosis, régurgitations acides
- La présence de symptômes typiques : moins d'une fois par semaine ou plus d'une fois par semaine
- La présence de symptômes atypiques : manifestations extra digestives
- La présence de symptômes d'alarmes : anémie, amaigrissement, dysphagie, sang dans les reflux et les vomissements
- La prise d'autres médicaments en traitement de fond

Lorsque les symptômes sont espacés – fréquence <1 fois /semaine – il est plutôt recommandé d'utiliser ponctuellement un traitement d'action rapide : un antiacide, un alginate ou un anti-H<sub>2</sub>. Dans ces cas-là, la prise d'un IPP n'est pas recommandée car l'effet n'est pas immédiat.

Si les sensations de brûlures ou les régurgitations acides se manifestent plus d'une fois par semaine, alors la prise d'un IPP est recommandée. Cette dispensation ne devrait se faire que pour un maximum de 14 jours. Si au-delà de cette période les symptômes persistent, il sera important d'orienter le patient vers une consultation médicale.

Dans tous les cas, les traitements médicamenteux ne se justifient que lorsque l'application des conseils hygiéno-diététiques seule s'est révélée insuffisante.

Il est également important de rappeler au patient que le traitement va soulager les symptômes mais ne permet pas de guérir définitivement d'un RGO.

Si l'interrogatoire révèle la présence de signes atypiques ou de signes d'alarme, il est impératif de l'amener à consulter un médecin.

On évitera de conseiller des IPP OTC aux femmes enceintes, la plupart du temps les alginates topiques suffisent. En cas d'échec du traitement, orienter vers un médecin.

## Règles hygiéno-diététiques pour limiter la survenue des symptômes de RGO

### *Règles diététiques :*

Les personnes souffrant d'embonpoint ou d'obésité doivent normaliser leur poids : l'obésité joue un rôle déterminant dans les symptômes du RGO, par hypertension abdominale. Une perte de poids est souvent assez efficace pour soulager les symptômes.

Pour les repas, il faut prendre le temps de manger en position assise. Les aliments doivent être mastiqués soigneusement.

Diminuer les quantités de liquide et d'aliments ingérés, notamment au repas du soir.

Eviter les repas riches en graisse, ralentissant la vidange gastrique.

Voici quelques exemples – non exhaustifs – d'aliments à éviter :

Chocolat, pain frais, céréales complètes, légumes secs, navets, poireaux, choux, poivrons, oignons, les fromages à moisissure ainsi que les crudités.

Du côté des boissons : le café, le thé, et l'alcool sont à proscrire en raison de leur action irritante directe sur la muqueuse de l'œsophage. Il faut également éviter les boissons gazeuses qui provoquent une tension abdominale favorisant le RGO.

Il est conseillé de boire en dehors des repas – au minimum 30 minutes avant ou après.

La consommation de tabac doit être diminuée, voire stoppée.

Limiter la consommation de gommes à mâcher, qui favorisent les sécrétions acides et les ballonnements.

### *Règles posturales :*

Tout sujet souffrant de RGO doit essayer de vivre avec un œsophage le plus vertical possible. Ainsi il sera conseillé aux patients de ne pas s'allonger immédiatement après les repas. Il est préférable d'attendre 3 heures après la fin d'un repas pour passer en décubitus dorsal. A l'inverse, une marche après les repas favorise la digestion, et aide à lutter contre le RGO.

Il est déconseillé au patient de se pencher en avant, favorisant la remontée acide.

Il est conseillé de surélever le buste lors du sommeil, surtout si les symptômes sont à prédominance nocturne. Pour ce faire, il vaut mieux mettre des cales sous le matelas au niveau de la tête de lit, plutôt que de mettre plusieurs oreillers.

Du point de vue vestimentaire, il est conseillé aux patients d'éviter les pantalons et ceintures trop serrant, ainsi que tout accessoire susceptible de comprimer l'abdomen.

Notre rôle est aussi d'améliorer l'observance des patients vis-à-vis de leurs traitements. C'est pourquoi il paraît primordial de bien leur rappeler les modalités de prise et de bon usage de ces IPP :

- Prise 30 minutes avant un repas, de préférence à jeun (permet un meilleur temps d'exposition à pH>4 pour 24 h, comparé à une prise le soir) afin de permettre d'inactiver un maximum de pompes à protons activées lors du repas.
- Si une prise biquotidienne est recommandée, il vaut mieux prendre ces médicaments 30 minutes avant le repas du matin et 30 minutes avant le repas du soir, plutôt que de prendre la prise du soir au coucher.
- Rappeler que ces médicaments doivent être pris, dans le cas d'une instauration de traitement, de manière régulière et quotidienne pendant au moins 3 à 7 jours afin de commencer à bénéficier de leur efficacité maximale.
- Comme tout médicament, il faut le décaler de minimum 2 heures par rapport aux autres médicaments topiques susceptibles de modifier son absorption (par exemple avec les alginates, souvent co-prescrits).
- Vérifier, lors de la délivrance, les contre-indications avec les antirétroviraux utilisés dans le traitement du VIH, et rester vigilant avec les interactions médicamenteuses décrites plus tôt, notamment avec les médicaments à marge thérapeutique étroite et les médicaments métabolisés par le CYP2C19.

Nous l'avons vu, le marché des IPP se développe et les prescriptions sont de plus en plus nombreuses, voire parfois banalisées.

Il s'agit de rester vigilants face à cette expansion : bien que bénéficiant d'une sécurité d'emploi et d'un ratio bénéfices/risques élevé par rapport aux autres classes présentes sur le marché pour les mêmes indications, ces molécules n'en restent pas moins des médicaments susceptibles d'avoir des interactions et des effets secondaires parfois très graves et méconnus du grand public et des professionnels de santé. D'autant plus que les IPP sont souvent prescrits chez des patients déjà poly médicamenteux, à tort ou à raison, où ce risque d'interaction est statistiquement augmenté.

Rappelons également que les IPP ne font que traiter les symptômes et ne traitent pas la cause, ce qui pour les cas d'automédication peut être un problème : les IPP masquant les symptômes ou réduisant leur intensité, lors de la consultation médicale les praticiens peuvent passer à côté de maladies sous-jacentes bien plus graves lors de leur diagnostic, comme des lésions cancéreuses ou des ulcères évolutifs.

## Conclusion

Les Inhibiteurs de Pompe à Protons ont prouvé leur efficacité sur l'inhibition de la sécrétion acide de par leur mécanisme d'action sur les pompes à protons, dernier effecteur de cette sécrétion par les cellules pariétales de l'estomac.

Ils ont réussi à s'imposer comme classe de référence depuis leur mise sur le marché à la fin des années 1980 dans le traitement des pathologies entraînées par une surexposition des muqueuses digestives à cette sécrétion acide, supplantant largement les anti acides et les anti-H<sub>2</sub> en pratique.

Bien que possédant des effets indésirables pouvant être parfois très graves, et des interactions médicamenteuses pouvant être dangereuses lors d'administration concomitante avec des médicaments dont l'absorption est pH-dépendante ou dont la métabolisation hépatique par le cytochrome p450 peut être grandement modifiée, ces médicaments présentent un très bon rapport bénéfice/risque.

C'est en partie pour cette raison que les actes de chirurgie viscérale et digestive liés à l'hyperacidité ou à des lésions ulcéreuses du tube digestif ont régressé, actes invasifs dont l'efficacité est démontrée similaire aux IPP, tout en pouvant entraîner des effets secondaires assez handicapants.

Le profil pharmacocinétique des IPP, et notamment la durabilité de la liaison IPP-pompe à protons pouvant persister pendant plus de 24 heures, permet également de faciliter leur administration aux patients, améliorant ainsi l'observance.

Les recommandations actuelles pour les IPP se basent surtout sur des protocoles de traitements de courte à moyenne durée (entre 4 à 8 semaines de traitement).

Or, on observe une banalisation des prescriptions d'IPP depuis plusieurs années, parfois hors AMM ou de manière injustifiée au long cours, pour des patients qui n'ont parfois jamais fait d'examen fibroscopique des voies digestives.

Le pharmacien se retrouve souvent en première ligne dans le traitement de symptômes pouvant faire penser à un RGO, notre rôle est alors de savoir conseiller le patient, de savoir l'orienter, et lorsque l'interrogatoire renvoie vers une délivrance d'IPP, savoir rappeler que bien qu'extrêmement efficace ce genre de médicament délivrable sans ordonnance ne peut se prendre, sans avis médical d'un spécialiste, que sur du court terme.

La classe des IPP reste relativement jeune, et l'expansion croissante de leurs prescriptions et délivrances reste un enjeu majeur en matière de dépense de santé publique. C'est pourquoi il reste important de rappeler que la première voie thérapeutique à privilégier reste un changement d'hygiène de vie, adopter les bons réflexes en matière d'alimentation et de positionnement peut parfois suffire à contrer les symptômes d'un RGO non érosif.

Tout comme il reste important pour le corps médical de se montrer vigilant face à la survenue d'effets indésirables graves ou non référencés pour des patients traités par IPP au long cours.

## Annexes

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des 20 substances actives les plus vendues en France, en pharmacie de ville et en quantité

### Les principales classes du marché pharmaceutique en 2003 et en 2013

Les vingt classes présentées dans ces tableaux correspondent au niveau 2 de la classification internationale ATC<sup>(20)</sup>, élaborée par l'OMS.

⇒ **Les 20 classes les plus vendues en ville (en quantité)**

Rang	Classe	Unités vendues en 2013 - millions de boîtes	% de croissance 2013/2012	Part de marché	
				2013	2003
1	Analgésiques	740	5,1%	21,9%	15,9%
2	Psycholeptiques	162	-1,1%	5,2%	5,1%
3	Antibactériens à usage systémique	134	-0,9%	4,3%	4,6%
4	Médicaments pour les troubles de l'acidité	104	4,7%	3,3%	3,9%
5	Médicaments ophtalmologiques	84	-1,8%	2,7%	2,7%
6	Antithrombotiques	76	2,6%	2,4%	1,6%
7	Médicaments du rhume et de la toux	75	-10,3%	2,4%	3,7%
8	Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	74	-3,2%	2,4%	2,1%
9	Médicaments pour les troubles fonctionnels gastro-intestinaux	74	-5,4%	2,4%	2,6%
10	Psychoanaleptiques	67	-3,2%	2,1%	2,3%
11	Médicaments du diabète	66	-0,9%	2,1%	1,9%
12	Anti-inflammatoires et antirhumatismaux	65	-12,0%	2,1%	2,2%
13	Tous autres médicaments	63	4,6%	2,8%	3,9%
14	Médicaments pour la constipation	63	-0,2%	2,0%	2,0%
15	Vitamines	62	21,7%	2,0%	0,8%
16	Agents modifiant les lipides	61	-11,9%	1,9%	2,1%
17	Préparations nasales	58	3,1%	1,9%	2,4%
18	Antihistaminiques à usage systémique	56	-1,0%	1,8%	1,7%
19	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	52	-9,6%	1,7%	2,9%
20	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	52	-0,8%	1,7%	1,5%

(20) Classification qui comprend une classe « Tous autres médicaments » regroupant des spécialités appartenant notamment aux médicaments homéopathiques, antidotes, chélateurs de fer, médicaments de l'alcoolisme chronique...etc

⇒ Les 20 classes les plus vendues en ville (en valeur)

Rang	Classe	Chiffre d'affaires 2013 en millions d'€	% de croissance 2013/2012	Part de marché	
				2013	2012
1	Analgésiques	1 112	-4,5%	4,9%	5,3%
2	Médicaments du diabète	1 045	4,6%	5,1%	2,6%
3	Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	1 035	-8,3%	5,0%	4,5%
4	Immunosuppresseurs	1 032	11,1%	5,0%	0,6%
5	Antiviraux à usage systémique	998	3,0%	4,8%	1,6%
6	Agents modifiants les lipides	997	-14,1%	4,8%	6,6%
7	Médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine	902	-15,1%	4,4%	6,1%
8	Médicaments ophtalmologiques	830	5,8%	4,0%	2,0%
9	Antithrombotiques	804	10,3%	3,9%	3,3%
10	Antinéoplasiques	712	16,6%	3,5%	0,4%
11	Psycholeptiques	668	0,9%	3,2%	3,2%
12	Antibactériens à usage systémique	587	-5,3%	2,8%	5,2%
13	Psychoanaleptiques	584	-12,2%	2,8%	4,4%
14	Immunostimulants	565	-5,8%	2,7%	1,6%
15	Médicaments pour les troubles de l'acidité	465	-25,1%	2,3%	6,0%
16	Thérapeutique endocrine	456	20,2%	2,2%	1,6%
17	Vaccins	446	1,4%	2,2%	1,3%
18	Médicaments urologiques	406	1,8%	2,0%	1,8%
19	Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale	403	-15,0%	2,0%	3,6%
20	Antiépileptiques	387	-2,0%	1,9%	1,2%

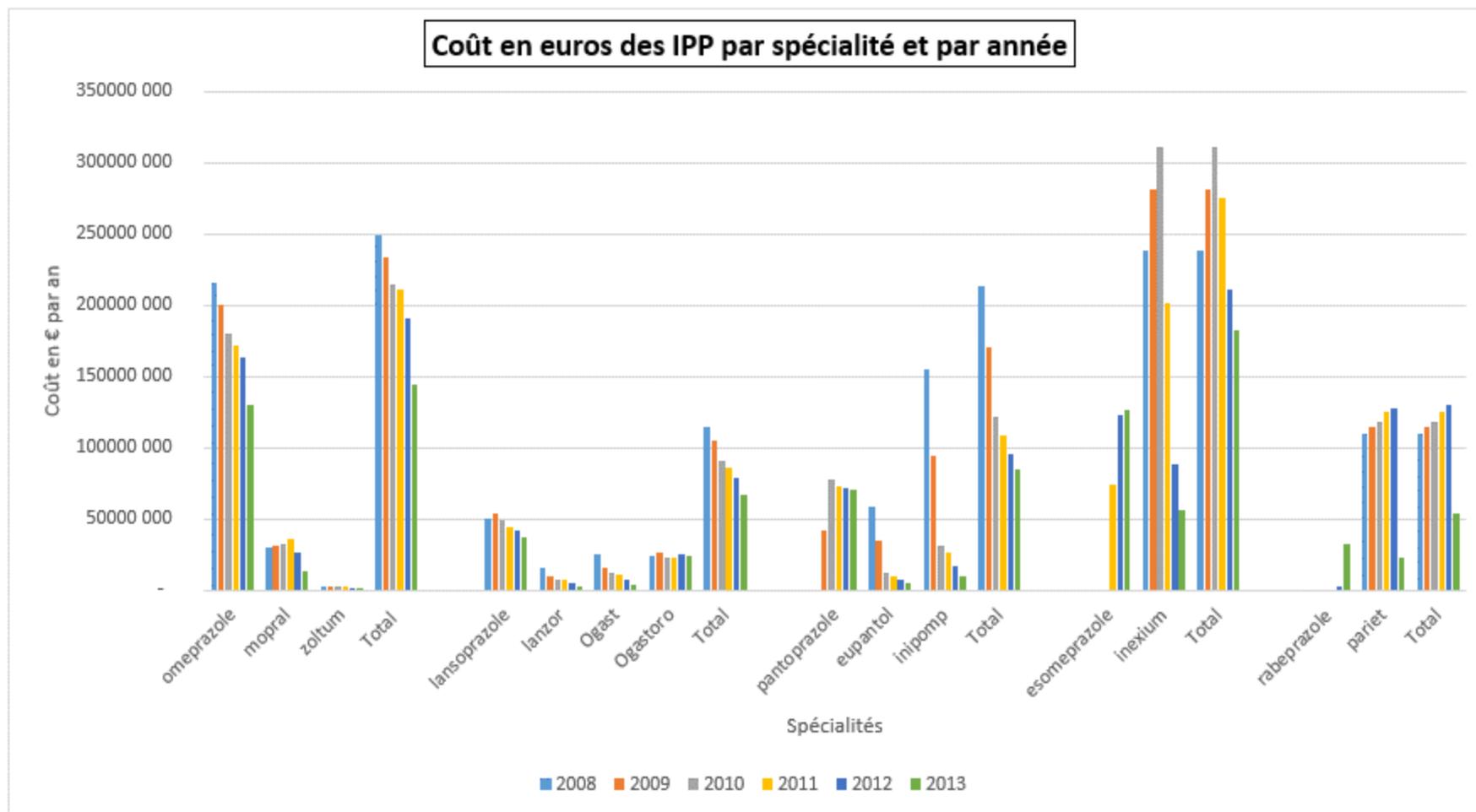
Annexe 3 : Tableau récapitulatif des ventes d'IPP en France de 2008 à 2013 (Source : chiffres annuels publiés par les Caisse d'Assurance Maladie)

Molécule	Nombre de boîtes vendues					
	2008	2009	2010	2011	2012	2013
omeprazole	11 790 728	11 779 553	12 036 521	12 181 195	12 826 543	13 631 069
mopral	868 266	923 108	970 731	1 065 876	952 454	788 037
zoltum	78 531	68 416	60 226	56 048	45 877	35 988
<b>Total</b>	<b>12 737 524</b>	<b>12 771 077</b>	<b>13 067 478</b>	<b>13 303 119</b>	<b>13 824 875</b>	<b>14 455 094</b>
lansoprazole	3 322 353	3 832 295	4 128 211	3 989 925	3 939 121	3 913 289
lanzor	634 754	376 785	311 772	301 608	246 705	184 740
Ogast	1 022 286	616 518	496 393	469 682	356 690	226 005
Ogastoro	1 048 905	1 183 731	1 441 264	1 552 248	1 727 042	1 714 017
<b>Total</b>	<b>6 028 297</b>	<b>6 009 329</b>	<b>6 377 639</b>	<b>6 313 463</b>	<b>6 269 557</b>	<b>6 038 050</b>
pantoprazole	-	2 988 901	6 162 300	6 389 863	6 944 931	7 737 193
eupantol	2 262 452	1 367 287	526 295	488 406	422 520	347 730
inipomp	6 132 192	3 816 398	1 405 572	1 249 259	954 061	670 767
<b>Total</b>	<b>8 394 644</b>	<b>8 172 586</b>	<b>8 094 166</b>	<b>8 127 528</b>	<b>8 321 512</b>	<b>8 755 690</b>
esomeprazole	-	-	-	5 480 998	10 934 926	13 684 658
inexium	9 030 227	11 131 511	12 934 955	8 622 326	4 441 235	3 450 135
<b>Total</b>	<b>9 030 227</b>	<b>11 131 511</b>	<b>12 934 955</b>	<b>14 103 323</b>	<b>15 376 161</b>	<b>17 134 793</b>
rabeprazole	-	-	-	-	218 356	3 556 375
pariet	3 968 120	4 066 651	4 262 382	4 778 421	4 975 899	1 442 307
<b>Total</b>	<b>3 968 120</b>	<b>4 066 651</b>	<b>4 262 382</b>	<b>4 778 421</b>	<b>5 194 254</b>	<b>4 998 682</b>
<b>TOTAL IPP</b>	<b>40 158 812</b>	<b>42 151 154</b>	<b>44 736 621</b>	<b>46 625 854</b>	<b>48 986 359</b>	<b>51 382 310</b>

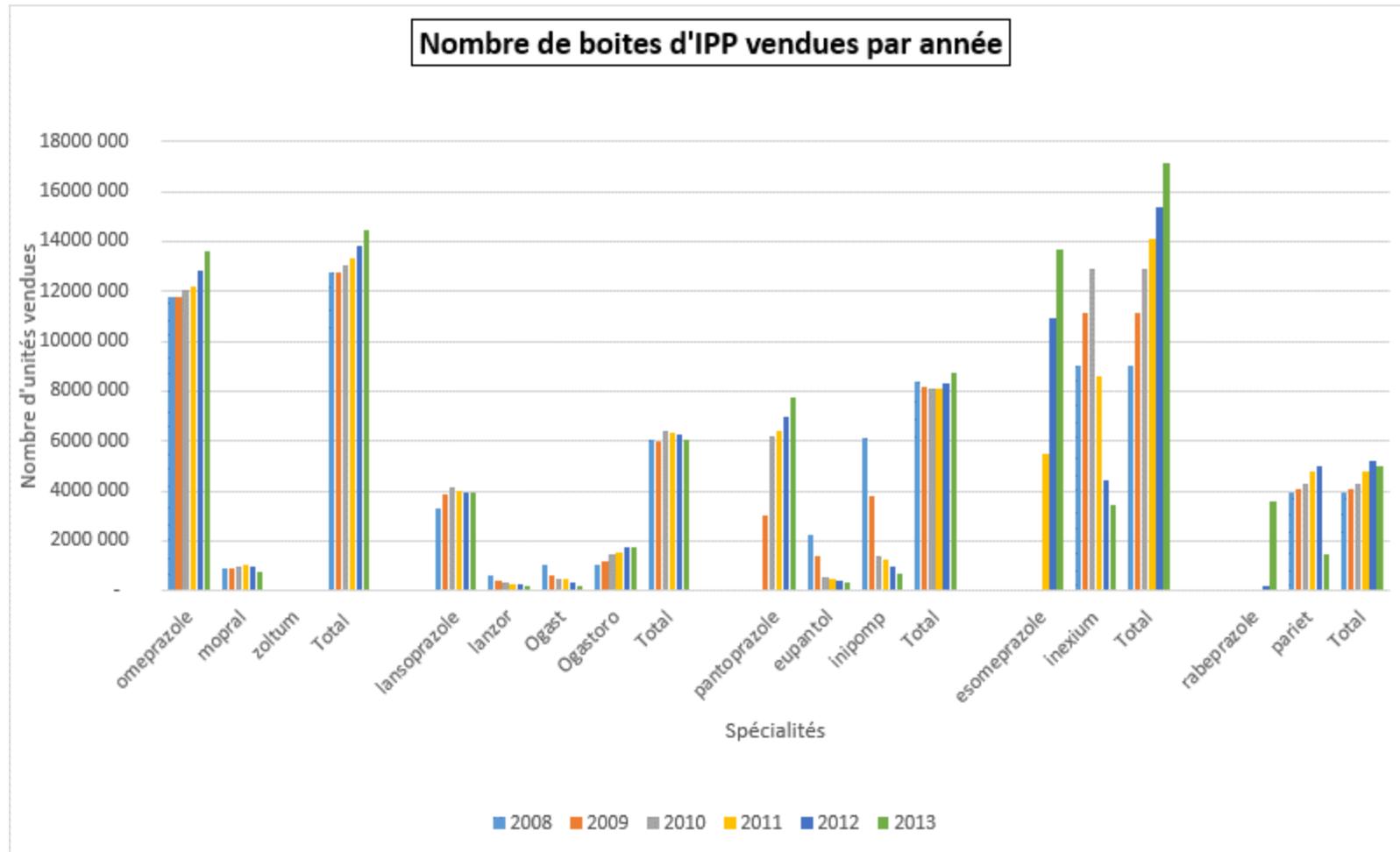
Annexe 4 : Tableau récapitulatif des coûts de la base de remboursements pour les organismes de santé, pour les IPP (Source : chiffres annuels publiés par les Caisse d'Assurance Maladie)

Molécule	Base de remboursement totale					
	2008	2009	2010	2011	2012	2013
omeprazole	216 372 221	200 203 374	180 129 699	172 299 327	163 555 300	129 756 329
mopral	29 905 185	30 906 213	32 740 958	36 379 853	25 936 069	13 443 941
zoltum	2 668 400	2 257 631	2 019 488	1 907 809	1 282 293	639 766
<b>Total</b>	<b>248 945 806</b>	<b>233 367 219</b>	<b>214 890 145</b>	<b>210 586 989</b>	<b>190 773 662</b>	<b>143 840 037</b>
lansoprazole	50 001 032	54 269 324	48 618 905	44 710 465	41 375 171	36 666 607
lanzor	15 530 220	9 266 951	7 194 108	7 087 582	4 758 655	2 948 021
Ogast	25 235 889	15 177 756	11 438 023	11 024 884	6 971 172	3 612 701
Ogastoro	24 107 572	26 801 276	22 976 136	22 639 728	25 263 300	23 853 444
<b>Total</b>	<b>114 874 713</b>	<b>105 515 307</b>	<b>90 227 172</b>	<b>85 462 658</b>	<b>78 368 298</b>	<b>67 080 772</b>
pantoprazole	-	41 903 312	77 665 266	72 346 772	71 758 727	69 949 663
eupantol	58 254 606	34 416 099	12 082 367	9 996 364	6 936 805	4 577 316
inipomp	155 027 148	93 680 843	31 626 002	25 839 828	16 451 263	9 634 363
<b>Total</b>	<b>213 281 754</b>	<b>170 000 253</b>	<b>121 373 634</b>	<b>108 182 964</b>	<b>95 146 795</b>	<b>84 161 342</b>
esomeprazole	-	-	-	73 436 682	123 429 222	126 651 690
inexium	238 902 217	281 170 420	311 434 907	201 896 599	87 925 515	56 108 749
<b>Total</b>	<b>238 902 217</b>	<b>281 170 420</b>	<b>311 434 907</b>	<b>275 333 282</b>	<b>211 354 737</b>	<b>182 760 438</b>
rabeprazole	-	-	-	-	1 987 112	32 168 045
pariet	109 541 517	114 079 419	118 156 340	124 992 042	127 748 780	22 158 208
<b>Total</b>	<b>109 541 517</b>	<b>114 079 419</b>	<b>118 156 340</b>	<b>124 992 042</b>	<b>129 735 892</b>	<b>54 326 253</b>
<b>TOTAL IPP</b>	<b>925 546 008</b>	<b>904 132 618</b>	<b>856 082 198</b>	<b>804 557 935</b>	<b>705 379 384</b>	<b>532 168 843</b>

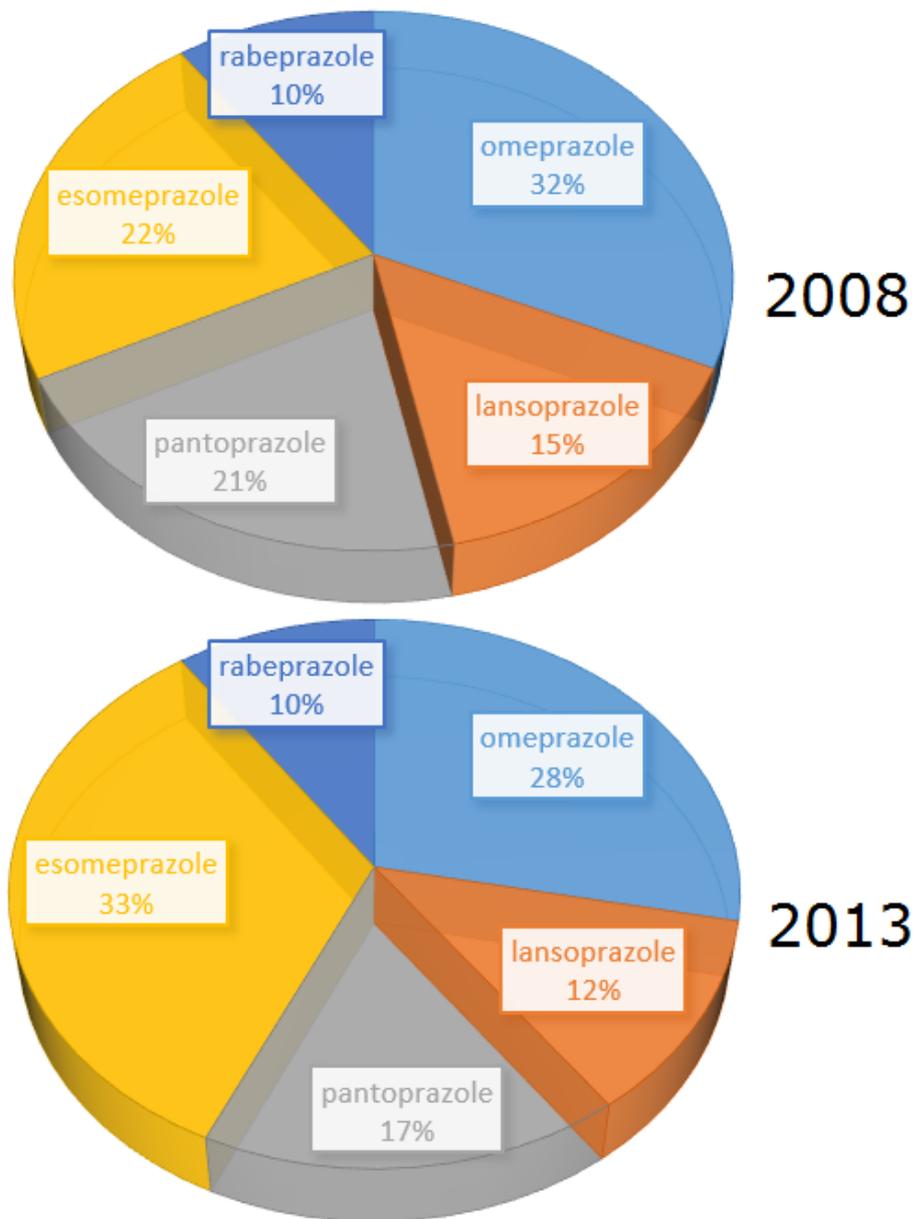
Annexe 5 : Coût pour les organismes de santé en euros des IPP, par spécialité et par année de 2008 à 2013 (Source : chiffres annuels publiés par les Caisse Primaires d'Assurance Maladie)



Annexe 6 : Nombre de boîtes d'IPP vendues par spécialité et par année, de 2008 à 2013 (Source : chiffres annuels publiés par les Caisses Primaires d'Assurance Maladie)



### RÉPARTITION DU NOMBRE D'UNITÉS D'IPP VENDUES EN 2008 ET 2013, PAR MOLÉCULE



Annexe 8 : Tableau récapitulatif des taux de substitution des IPP en France, par molécule et par année. (Source: Chiffres annuels publiés par les Caisses Primaires d'Assurance Maladie)

	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<b>Oméprazole</b>	93%	92%	92%	92%	93%	94%
<b>Lansoprazole</b>	55%	64%	65%	63%	63%	65%
<b>Pantoprazole</b>	-	37%	76%	79%	83%	88%
<b>Ésoméprazole</b>	-	-	-	39%	71%	80%
<b>Rabéprazole</b>	-	-	-	-	4%	71%

Annexe 9 : Tableau récapitulatif des coûts de traitement journaliers des IPP en 2010, par spécialité et pour leur générique (181)

IPP	Demi-dose	Coût de traitement journalier
<b>Lansoprazole</b>	15 mg	 0,36 €
<b>Pantoprazole</b>	20 mg	 0,41 €
<b>Oméprazole</b>	10 mg	 0,46 €
<b>Ésoméprazole</b>	20 mg	 0,78 €
<b>Rabéprazole</b>	10 mg	 0,73 €

IPP	Pleine dose	Coût de traitement journalier
<b>Lansoprazole</b>	30 mg	 0,49 €
<b>Pantoprazole</b>	40 mg	 0,55 €
<b>Oméprazole</b>	20 mg	 0,60 €
<b>Ésoméprazole</b>	40 mg	 1,09 €
<b>Rabéprazole</b>	20 mg	 1,35 €

- Les coûts de traitement indiqués ici correspondent aux plus faibles prix publics unitaires (et aux génériques, s'il y a lieu) au 1<sup>er</sup> janvier 2010. Le taux de remboursement est de 65 %.
- Pour chaque indication, le coût de traitement par un **générique d'IPP** est inférieur au coût du traitement par un non-générique.

## Bibliographie

1. **JC, Soulé.** Physiologie de la sécrétion acide gastrique. *Hepatoweb*. [Online] [http://hepatoweb.com/DES/exposes/DES04\\_2006\\_VALLOT/Secretion\\_acide.pdf](http://hepatoweb.com/DES/exposes/DES04_2006_VALLOT/Secretion_acide.pdf).
2. **G, Dolisi.** *BioTop*. [Online] <http://www.bio-top.net>.
3. *Physiologie de la sécrétion gastrique.* **G, Goujon.** s.l. : Hopital Bichat, service de gastro-entérologie, 2012.
4. **Wallmark.B, Sachs.G, Mardh S, Fellenius E.** Inhibition of gastric (H<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>)-ATPase by the substituted benzimidazole, picoprazole. *Biochim Biophys Acta*. Feb 9, 1983, 728, pp. 31-38.
5. **Wallmark B, Briving C, Fryklund J, Munson K, Jackson R, Mandlein J, Rabon E, Sachs G.** Inhibition of gastric H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase and acid secretion by SCH 28080, a substituted Pyridyl(1,2alpha)imidazole. *The Journal of Biological Chemistry*. Feb 1987, Vol. 262, 5, pp. 2077-2084.
6. **Zhang ML, Sugawa H, Mori T.** Inhibition of thyrocyte iodide uptake by H<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase inhibitor, timoprazole. *Endocr J*. Aug 1995, 42, pp. 489-496.
7. **ANSM.** Répertoire des spécialités pharmaceutiques. *Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*. [Online] 2014. <http://www.ansm.sante.fr>.
8. **D, Menecier.** Ulcère Gastro-duodéal. *Hepatoweb*. [Online] [http://hepatoweb.com/ulcere\\_traitements.php](http://hepatoweb.com/ulcere_traitements.php).
9. **Shin JM, Sachs G.** Restoration of acid secretion following treatment with proton pump inhibitors. *Gastroenterology*. 2002, 123, pp. 1588-1597.
10. **Moo Shin J, Sachs G.** Restoration of acid secretion following treatment with proton pump inhibitors. *GastroEnterology*. 2002, 123, pp. 1588-1597.
11. **Katashima M, Yamamoto K, Tokuma Y, Hata T, Sawada Y, Iga T.** Comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole, in humans. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 1998, Vol. 23, 1, pp. 19-26.
12. **Hatlebakk JG, Berstad A.** Pharmacokinetic optimisation in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Clinical pharmacokinetics*. Nov 1996, Vol. 31, pp. 386-406.
13. **G, Sachs.** Improving on PPI-based therapy of GORD. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2001, 13, pp. 35-41.
14. **Robinson M, Horn J.** Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs*. 2003, 63, pp. 2739-2754.
15. **Hagymasi K, Müllner K, Herszényi L, Tulassay Z.** Update on the pharmacogenomics of proton pump inhibitors. *Pharmacogenomics*. 2011, 12, pp. 873-888.
16. **HAS.** *Commission de la transparence: médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte: réévaluation*. 2009.
17. **U, Klotz.** Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2006, pp. 297-302.
18. **Roman M, Ochoa D, Sanchez-Rojas SD, Talegon M, Pietro-Perez R, et al.** Evaluation of the relationship between polymorphisms in CYP2C19 and the pharmacokinetics of omeprazole, pantoprazole and rabeprazole. *Pharmacogenomics*. 2014, 15, pp. 1893-1901.
19. **Béchade D, Algayres JP, Henrionnet A, Texier F, Bili H, Coutant G, Helie C, Daly JP.** Secondary hyponatremia caused by omeprazole treatment. *Gastroenterol Clin Biol*. 2000, 24, pp. 684-685.
20. **Fort E, Laurin C, Baroudi A, Liebaert-Bories MP, Stroock P.** Lansoprazole-induced hyponatremia. *Gastroenterol Clin Biol*. 2000, 24, p. 686.

21. **Durst RY, Pipek R, Levy Y.** Hyponatremia caused by omeprazole treatment. *American Journal of Medicine.* 1994, 97, pp. 400-401.
22. **Kaloustian E, Veysier P.** Severe hyponatremia: possible role of omeprazole. *La Presse Medicale.* 1992, 21, pp. 907-908.
23. **Peyro L, Martin J, Buon M, Gaillard C, Fedrizzi S, Mosquet B, Coquerel A.** Nouvel effet indésirable fréquent des inhibiteurs de la pompe à protons chez le sujet âgé : l'hyponatrémie modérée. *Thérapie.* 2014, 69, pp. 157-162.
24. **Epstein M, McGrath S, Law F.** Proton-Pump Inhibitors and Hypomagnesemic Hypoparathyroidism. *The New England Journal of Medicine.* 2006, 355, pp. 1834-1835.
25. **Chan Hyuk P, Eun Hye K, Yun Ho R, Ha Yan K, Sang Kil L.** The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014, 9.
26. **Regolisti G, Cabassi A, Parenti E, Maggiore U, Fiaccadori E.** Severe hypomagnesemia during long-term treatment with a proton pump inhibitor. *American Journal of Kidney Diseases.* 2010, 56, pp. 168-174.
27. **Cundy T, Dissanayake A.** Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton pump inhibitors. *Clinical Endocrinology.* 2008, 69, pp. 338-341.
28. **Davies SL, Gibbons CE, Steward MC, Ward DT.** Extracellular calcium- and magnesium-mediated regulation of passive calcium transport across Caco-2 monolayers. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2008, 1778, pp. 2318-2324.
29. **Narongrit T, Nateetip K.** Omeprazole decreases magnesium transport across Caco-2 monolayers. *World Journal of Gastroenterology.* 2011, 17, pp. 1574-1583.
30. **Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH.** Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *The American Journal of Medicine.* 1992, 4, pp. 472-473.
31. **Simpson IJ, Marshall MR, Pilmore H, Manley P, Williams L, Thein H, Voss D.** Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis: report and analysis of 15 cases. *Nephrology.* 2006, 11, pp. 381-385.
32. **Torpey N, Barker T, Ross C.** Drug-induced tubulo-interstitial nephritis secondary to proton pump inhibitors: experience from a single UK renal unit. *Nephrology, Dialysis, Transplantation.* 2004, 19, pp. 1441-1446.
33. **Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD.** Proton Pump Inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2006, 4, pp. 597-604.
34. **Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS.** Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal.* 2011, 183, pp. 310-319.
35. **Aybay C, Imir T, Okur H.** The effect of Omeprazole on human natural killer cell activity. *General pharmacology.* 1995, 26, pp. 1413-1418.
36. **Capodisaca E, De Bellis F, Pelli MA.** Effect of lansoprazole on human leukocyte function. *Immunopharmacology and immunotoxicology.* 1999, 21, pp. 357-377.
37. **Zedwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S, Parschalk B, Daxböck F, Graninger W.** Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity. *Critical care medicine.* 2002, 30, pp. 1118-1122.
38. **Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P, et al.** Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *American journal of gastroenterology.* 2007, 102, pp. 2047-2056.
39. **Hung YP, Ko WC, Chou PH, Lin HJ, Chen YH, Liu YH, Tsai HW, Lee JC, Tsai PJ.** Proton pump inhibitor exposure aggravates *Clostridium difficile*-associated colitis: evidence from a mouse model. *The journal of infectious diseases.* 2015, 184.

40. **Linksy A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA.** Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Archives of internal medicine.* 2010, 170, pp. 772-778.
41. **Nerandzic M, Pultz M, Donskey C.** Examination of potential mechanisms to explain the association between proton pump inhibitors and *Clostridium difficile* infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2009, 53, pp. 4133-4137.
42. **Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, Alasmari FA, Garbati MA, et al.** Association between proton pump inhibitor therapy and *clostridium difficile* infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012, 7.
43. **Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD.** Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis related fractures. *Canadian medical association journal.* 2008, 179, pp. 319-326.
44. **Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC.** Long term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA.* 2006, 179, pp. 2947-2953.
45. **Leontiadis GI, Moayyedi P.** Proton pump inhibitors and risk of bone fractures. *Current treatment options in gastroenterology.* 2014, 12, pp. 414-423.
46. **Serfaty-Lacrosniere C, wood RJ, Voytko D, Saltzman JR, Sepe TE, Russell RR.** Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in humans. *Journal of the American college of nutrition.* 1995, 14, pp. 364-368.
47. **O'Connel MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ.** Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *The american journal of medicine.* 2005, 118, pp. 778-781.
48. **Jo Y, Park E, Ahn SB, Jo YK, Son B, Kim SH, SookPark Y, Kim HJ.** A proton pump inhibitor's effect on bone metabolism mediated by osteoclast action in old age; a prospective randomized study. *Gut and liver.* December 5, 2014.
49. **Farina C, Gagliardi S.** Selective inhibition of osteoclast vacuolar H<sup>+</sup> ATPase. *Current pharmaceutical design.* 2002, 23, pp. 2033-2048.
50. **Miret S, Simpson RJ, McKie AT.** Physiology and molecular biology of dietary iron absorption. *Annual review of nutrition.* 2003, pp. 283-301.
51. **Sharma VR, Brannon MA, Carlross EA.** Effect of omeprazole on oral iron replacement in patients with iron deficiency anemia. *Souther medical journal.* 2004, 97, pp. 887-889.
52. **Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, Lebelt AS, Norkus EP.** Do acid-lowerin agents affect vitamin B12 status in oder adults ? *Journal of the American medical directors association.* 2007, 9, pp. 162-167.
53. **Saltzman JR, Kemp JA, Golner BB, Pedrosa MC, Dallal GE, Russel RM.** Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein bound vitamin B12 absorption. *Journal of the american college of nutrition.* 1994, 13, pp. 584-591.
54. **J.W, Feston.** Clinical significance of hypergastrinaemia: relavance to gastrin monitoring during omeprazole therapy. *Digestion.* 1992, 51, pp. 102-114.
55. **Fossmark R, Qvigstad G, Martinsen TC, Hauso O, Waldum HL.** Animal Models to study the role of long term hypergastrinemia in gastric carcinogenesis. *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* 2010, 2011.
56. **Singh S, Garg SK, Sing PP, Iyer PG, El-Serag HB.** Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2014, 63, pp. 1229-1239.
57. **Garcia Rodriguez LA, Lagergren J, Lindblad M.** Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut.* 2006, 55, pp. 1538-1544.
58. **Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, et al.** Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with

omeprazole or fundoplication. *The New England Journal of Medicine*. 1996, Vol. 334, pp. 1018-1022.

59. **Vannella L, Lahner E, Annibale B.** Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: a critical reappraisal. *World of Gastroenterology*. 2012, 18, pp. 1279-1285.

60. **Mowat C, Carswell A, Wirz A, McColl KE.** Omeprazole and dietary nitrate independently affect levels of vitamin C and nitrite in gastric juice. *Gastroenterology*. 1999, pp. 813-822.

61. **Ahn JS, Park SM, Eom CS, Kim S, Myung S.** Use of proton pump inhibitor and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Korean Journal of Family Medicine*. 2012, 33, pp. 272-279.

62. **Fossmark R, Johnsen G, Johanessen E, Waldum HL.** Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2005, 21, pp. 149-154.

63. **Bytzer P, Hilsted I, Reimer C et al.** Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. 2009, 137, pp. 80-87.

64. **Hunfeld NGM, Geus WH, Kuipers EJ.** Systematic review: Rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2007, 25, pp. 39-46.

65. **Zvyaga T, Chang SY, Chen C, Yang Z, Vuppugalla R, Hurley J, Thorndike D, Wagner A, Chimalakonda A, Rodrigues AD.** Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: focus on cytochrome P450 2C19. *Drug Metabolism and Disposition: the biological fate of chemicals*. 2012, Vol. 40, pp. 1698-1711.

66. **Andersson T, Cederberg C, Edvardsson G, Heggelund A, Lundborg P.** Effect of omeprazole treatment on diazepam plasma levels in slow versus normal rapid metabolizers of omeprazole. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1990, Vol. 47, pp. 79-85.

67. **Li W, Zeng S, Yu LS, Zhou Q.** Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Therapeutics and clinical risk management*. 2013, Vol. 9, pp. 259-271.

68. **Caraco Y, Tateishi T, Wood AJ.** Interethnic difference in omeprazole's inhibition of diazepam metabolism. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1995, 58, pp. 62-72.

69. **Mookhoek EJ, Loomen AJ.** Retrospective evaluation of the effect of omeprazole on clozapine metabolism. *Pharmacy world and science*. 2004, 26, pp. 180-182.

70. **Rost KL, Brösicke H, Heinemeyer G, Roots J.** Specific and dose-dependant enzyme induction by omeprazole in human beings. *Hepatology*. 1994, 20, pp. 1204-1212.

71. **Han XM, Ouyang DS, Chen XP, Shu Y et al.** Inducibility of CYP1A2 by omeprazole in vivo related to the genetic polymorphism of CYP1A2. *British Pharmacological Society*. 2002, 54, pp. 540-543.

72. **Hartmann M, Zech K, Bliesath H, Steinijans VW, Koch H, Wurst W, Mascher H.** Pantoprazole lacks induction of CYP1A2 activity in man. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 1999, 37, pp. 159-164.

73. **Dixit RK, Chawia AB, Kumar N, Garg SK.** Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of sustained-release carbamazepine in healthy male volunteers. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*. 2001, 23, pp. 37-39.

74. **Medhi B, Singh PK, Prakash A, Avti P.** Effect of esomeprazole on the pharmacokinetics of carbamazepine. *Indian journal of pharmacology*. 2011, 43, pp. 73-75.

75. **Huber R, Bliessath H, Hartmann M, Steinijans VW, Koch H, Mascher H, Wurst W.** Pantoprazole does not interact with the pharmacokinetics of carbamazepine. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 1998, 36, pp. 521-524.
76. **Chritians U, Schmidt G, Bader A, Lampen A, Schottmann R, Linck A, Sewing KF.** Identification of drugs inhibiting the in vitro metabolism of tacrolimus by human liver microsomes. *British Journal of clinical pharmacology*. 1996, Vol. 41, pp. 187-190.
77. **Maguire M, Franz T, Hains DS.** A clinically significant interaction between tacrolimus and multiple proton pump inhibitors in a kidney transplant recipient. *Pediatric transplantation*. 2012, Vol. 16, pp. 217-220.
78. **Hosohata K, Masuda S, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Katsura T, Uemoto S, Inui K.** Interaction between tacrolimus and lansoprazole, but not rabeprazole in living-donor liver transplant patients with defects of CYP2C19 and CYP3A5. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2008, Vol. 23, pp. 134-138.
79. **Takahashi K, Yano I, Fukuhara Y, Katsura T, Takahashi T, Ito N, Yamamoto S, Ogawa O, Inui K.** Distinct effects of omeprazole and rabeprazole on the tacrolimus blood concentration in a kidney transplant recipient. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2007, 22, pp. 441-444.
80. **Hosohata K, Masuda S, Yonezawa A, Sugimoto M, Takada Y, Kaido T, Ogura Y, Oike F, Uemoto S, Inui K.** Absence of influence of concomitant administration of rabeprazole on the pharmacokinetics of tacrolimus in adult living-donor liver transplant patients: a case-control study. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2009, 24, pp. 458-463.
81. **Carlson JA, Mann HJ, Canafax DM.** Effect of pH on disintegration and dissolution of ketoconazole tablets. *American journal of hospital pharmacy*. 1983, 40, pp. 1334-1336.
82. **Meer JWM, Van der Keuning JJ, Scheijgrond HW, Keykants J, et al.** The influence of gastric acidity on the bio-availability of ketoconazole. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 1980, 6, pp. 552-554.
83. **Jaruratanasirikul S, Sriwiryajan S.** Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of itraconazole. 1998, 54, pp. 159-161.
84. **Johnson MD, Hamilton CD, Drew RH, Sanders LL, Pennick GJ, Perfect JR.** A randomized comparative study to determine the effect of omeprazole on the peak serum concentration of itraconazole oral solution. *The journal of antimicrobial chemotherapy*. 2003, 51, pp. 453-457.
85. **Wood N, Tan K, Purkins L, Layton G, Hamlin J, Kleinermans D, Nichols D.** Effect of omeprazole on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole. *British journal of clinical pharmacology*. 2003, 56, pp. 56-61.
86. **Alfeenaar JW, Van Assen S, Van Der Werf TS, Kosterink JG, Uges DR.** Omeprazole significantly reduces posaconazole serum trough level. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009, 48, p. 839.
87. **Klelzi H, Giraudon M, Ducray PS, Abt M, Hamilton M, Lum BL.** Effect of gastric pH on erlotinib pharmacokinetics in healthy individuals: omeprazole and ranitidine. *Anti-cancer drugs*. 2015, 26, pp. 565-572.
88. **Ter Heine R, Fanggiday JC, Lankheet NA, Beijenen JH, et al.** Erlotinib and pantoprazole: a relevant interaction or not ? *British journal of clinical pharmacology*. 2010, 70, pp. 908-911.
89. **Yin OQ, Gallagher N, Fischer D, Demirhan E, Zhou W, Golor G, Schran H.** Effect of the proton pump inhibitor esomeprazole on the oral absorption and pharmacokinetics of nilotinib. *Journal of clinical pharmacology*. 2010, 50, pp. 960-967.
90. **Abbas R, Leister C, Sonnichsen D.** A clinical study to examine the potential effect of lansoprazole on the pharmacokinetics of bosutinib when administered concomitantly to healthy subjects. *Clinical drug investigation*. 2013, 33, pp. 589-595.

91. **Charentes, Réseau Onco Poitou.** Réseau Onco Poitou Charentes. [Online] Avril 2015. [http://www.onco-poitou-charentes.fr/files/3c/17s/protocoles/Interactions\\_medicamenteuses.pdf](http://www.onco-poitou-charentes.fr/files/3c/17s/protocoles/Interactions_medicamenteuses.pdf).
92. **Falcon RW, Kakuda TN.** Drug interactions between HIV protease inhibitors and acid-reducing agents. *Clinical pharmacokinetics*. 47, pp. 75-89.
93. **Burger DM, Huguen PW, Kroon FP, Groeneveld P, Brinkman K, et al.** Pharmacokinetic interaction between the proton pump inhibitor omeprazole and the HIV protease inhibitor indinavir. *AIDS*. 1998, 12, pp. 2080-2082.
94. **Tomilo DL, Smith PF, Oqundele AB, Difrancesco R, Berenson CS, et al.** Inhibition of atazanavir oral absorption by lansoprazole gastric acid suppression in healthy volunteers. *Pharmacotherapy*. 2006, 26, pp. 341-346.
95. **Zhu L, Persson A, Mahnke L, Eley T, Li T, et al.** Effect of low-dose omeprazole (20mg daily) on the pharmacokinetics of multiple-dose atazanavir with ritonavir in healthy subjects. *Journal of clinical pharmacology*. 2011, 51, pp. 368-377.
96. **Fang AF, Damle BD, LaBadie RR, Crownover PH, Hewlett D Jr, et al.** Significant decrease in nelfinavir systemic exposure after omeprazole coadministration in healthy subjects. *Pharmacotherapy*. 2008, 28, pp. 42-50.
97. **Kees MG, Steinke T, Moritz S, Rupprecht K, Paulus EM, Kees F, et al.** Omeprazole impairs the absorption of mycophenolate mofetil but not of enteric-coated mycophenolate sodium in healthy volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2012, 52, pp. 1265-1272.
98. **Kofler S, Shvets N, Bigdeli AK, König MA, Kaczmarek P, Deutsch MA, et al.** Proton pump inhibitors reduce mycophenolate exposure in heart transplant recipients - a retrospective case-controlled study. *American journal of transplantation*. 2009, 9, pp. 1650-1656.
99. **David-Neto E, Takaki KM, Agena F, Romano P, Sumita NM, et al.** Diminished mycophenolic acid exposure caused by omeprazole may be clinically relevant in the first week posttransplantation. *Therapeutic drug monitoring*. 2012, 34, pp. 331-336.
100. **Doesch AO, Mueller S, Lonstandin M, Celik S, Erbel C, Kristen A, Frankenstein L, et al.** Proton pump inhibitor co-medication reduces active drugs exposure in heart transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. *Transplantation proceedings*. 2010, 42, pp. 4243-4246.
101. **Beorlegui B, Aldaz A, Ortega A, Aquerreta I, Sierrasesumega L, Giraldez J.** Potential interaction between methotrexate and omeprazole. *The Annals of pharmacotherapy*. 2000, 34, pp. 1024-1027.
102. **Ranchon F, Vantard N, Gouraud A, Schwiertz V, Franchon E, Pharm BN, Vial T, et al.** Suspicion of drug-drug interaction between high-dose methotrexate and proton pump inhibitors: a case report - should practice be changed ? *Chemotherapy*. 2011, 57, pp. 225-229.
103. **Bezabet S, Mackey AC, Kluetz P, Jappard D, Korvick J.** Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *The oncologist*. 2012, 17, pp. 550-554.
104. **Kiley CA, Cragin DJ, Roth BJ.** Omeprazole-induced digoxin toxicity. *Southern medicine journal*. 2007, 100, pp. 400-402.
105. **Gabello M, Valenzano MC, Barr M, Zurbach P, Mullin JM.** Omeprazole induces gastric permeability to digoxin. *Digestive diseases and sciences*. 2010, 55, pp. 1255-1263.
106. **Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U, Fromm MF.** Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2001, 364, pp. 551-557.
107. **Hartmann M, Huber R, Bliesath H, Steinijans VW, Koch HJ, Wurst W, Kunz K.** Lack of interaction between pantoprazole and digoxin at therapeutic doses in man. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 1995, 33, pp. 481-485.

108. **Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al.** Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008, 51, pp. 256-260.
109. **Siller-Matula JM, Jilma B, Schrör K, Christ G, Huber K.** Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2010, 8, pp. 2624-2641.
110. **Shah NH, LePendou P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, et al.** Proton Pump inhibitor usage and the risks of Myocardial infarction in the general population. *PLoS one*. 2015, 10.
111. **Chen J, Chen SY, Lian JJ, Zeng XQ, Luo TC.** Pharmacodynamic impacts of proton pump inhibitors on the efficacy of clopidogrel in vivo -- a systematic review. *Clinical cardiology*. 2013, 36, pp. 184-189.
112. **Nakkam N, Tiamkao S, Kanjanawart S, Tiamkao S, Vannaprasaht S, et al.** The impact of genetic polymorphisms of drug metabolizing enzymes on the pharmacodynamics of clopidogrel under steady state conditions. *Drug Metabolism and pharmacokinetics*. 2015, 30, pp. 295-304.
113. **Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, et al.** ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID. *Circulation*. 2010, 122, pp. 2619-2633.
114. **O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al.** Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009, 374, pp. 989-997.
115. **Mills JG, Wood JR.** The pharmacology of histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*. 1989, 11, pp. 87-95.
116. **SM, Sabesin.** Safety issues relating to long-term treatment with histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists. *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 1993, Vol. 7, pp. 35-40.
117. **Smith SR, Kendall MJ.** Ranitidine versus cimetidine. A comparison of their potential to cause clinically important drug interactions. *Clinical pharmacokinetics*. 1988, 15, pp. 44-56.
118. **S, Harasawa.** Comparison between histamine H<sub>2</sub>-blocker and proton pump inhibitor on the effects of initial treatment in reflux esophagitis. *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*. 2000, 58, pp. 1847-1852.
119. **Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, Lau J, Numans ME.** Short-term treatment with proton pump inhibitors, H<sub>2</sub>-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013, 31.
120. **Sakaguchi M, Takao M, Ohyama Y, Oka H, et al.** Comparison of PPIs and H<sub>2</sub>-receptor antagonists plus prokinetics for dysmotility-like dyspepsia. *World journal of gastroenterology*. 2012, 18, pp. 1517-1524.
121. **AFSSAPS.** *Recommandations de bonne pratique: les anti-secretoires gastriques chez l'adulte - argumentaire*. 2007.
122. **Visc, Chir.** Techniques Chirurgicales. *Chirurgie\_viscerale.org*. [Online] <http://www.chirurgie-viscerale.org/main/formationcontinue/mise-au-point/1-chirurgie-viscerale-et-digestive/o-urgences/Traitement-hemorragies-ulcereuses-duodenales/article.phtml?id=rc%2F0rg%2Fchirurgie-viscerale%2Fhtm%2FArticle%2F2008%2Fmie-20080529-173557>.
123. **N/C.** Complications of Vagotomy. *British Medical Journal*. 1973, 2, pp. 256-257.

124. **Mala T, Hewitt S, Høgestøl IK, Kjellevoid K, Kristinsson JA, Risstad H.** Dumping syndrom following gastric surgery. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2015, 135, pp. 137-141.
125. **Université, Médicale Virtuelle Francophone.** Reflux gastro-oesophagien chez le nourrisson, chez l'enfant et l'adulte. *Campus Cerimes.* [Online] <http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item280/site/html/7.html>.
126. **Makris KI, Cassera MA, Kastenmeier AS, Dust CM, Swanström LL.** Postoperative dysphagia is not predictive of long-term failure after laparoscopic fundoplication. *Surgical Endoscopy.* 2012, 26, pp. 451-457.
127. **Broeders JA, Bredenoord AJ, Hazebroek EJ, Broeders IA, Gooszen HG, Smout AJ.** Reflux and belching after 270 degree versus 360 degree laparoscopic posterior fundoplication. *Annals of Surgery.* 2012, 255, pp. 59-65.
128. **Ramos RF, Lustosa SA, Almeida CA, Silva CP, Matos D.** Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease : total or partial fundoplication ? Systematic review and meta-analysis. *Arq Gastroenterol.* 2011, 48, pp. 252-260.
129. **Varin O, Veistra B, De Sutter S, Ceelen W.** Total vs partial fundoplication in the treatment of gastroesophageal reflux disease : a meta-analysis. *Archives of Surgery.* 2009, 144, pp. 273-278.
130. **Broeders JA, Mauritz FA, Ahmed AU, Draaisma WA, Ruurda JP, Gooszen HG et al.** Systematic review and meta-analysis of laparoscopic Nissen (posterior total) versus Toupet (posterior partial) fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *British Journal of Surgery.* 2010, 97, pp. 1318-1330.
131. **Tan G, Yang Z, Wang Z.** Meta-analysis of laparoscopic total (Nissen) versus posterior (Toupet) fundoplication for gastroesophageal reflux disease based on randomized clinical trials. *ANZ Journal of Surgery.* 2011, 81, pp. 246-252.
132. **Won Hee Kim, Pil Won Park, Ki Baik Hahm, Sung Pyo Hong.** Endoscopic treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical Endoscopy.* 2013, Vol. 3, 46, pp. 230-234.
133. **Mahmood Z, Ang YS.** EndoCinch treatment for gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion.* 2007, 76, pp. 241-247.
134. **Jafri SM, Aroro G, Triadafilopoulos G.** What is left of the endoscopic antireflux devices? *Current Opinion in Gastroenterology.* 2009, 25, pp. 352-357.
135. **Boyer J, Canard Jean-Marc, Ducrotté Philippe, Escourrou J, Grimaud JC, Lepoutre E, Létard Jean-Christophe, Ponchon Thierry, Prat F, Rey JF.** Traitement endoscopique du RGO : réactualisation des résultats de l'étude multicentrique française avec la suture Endocinch Bard. *Endoscopy.* 2005, Vol. 37.
136. **EGS.** TIF Procedure. *EndoGastricSolutions.* [Online] <http://www.endogastricsolutions.com/tif-procedure/>.
137. **Trad KS, Turgeon DG, Deljkich E.** Long-term outcomes after transoral incisionless fundoplication in patients with GERD and LPR symptoms. *Surgery Endoscopy.* 2012, 26, pp. 650-660.
138. **Barnes WE, Hoddinott KM, Mundy S, Williams M.** Transoral incisionless fundoplication offers high patient satisfaction and relief of therapy-resistant typical and atypical symptoms of GERD in community practice. *Surgery Innovation.* 2011, 18, pp. 119-129.
139. **Testoni PA, Vailati C.** Transoral incisionless fundoplication with EsophyX(R) for treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestive and Liver Disease.* 2012, 44, pp. 631-635.
140. **Frazzoni M, Conigliaro R, Manta R, Melotti G.** Reflux parameters as modified by EsophyX or laparoscopic fundoplication in refractory GERD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011, 34, pp. 67-75.

141. **ANSM**. Retrait des lots de kit de procédure et boîte d'injecteurs ENTERYX / BOSTON Scientific - ANSM. *ANSM - Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé*. [Online] 10 06, 2005. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Retrait-de-lots-de-kit-de-procedure-et-boite-d-injecteur-ENTERYX-BOSTON-Scientific>.
142. **M. Tintillier, A. Chaput, L. Kirch, JP Martinet, JM Pochet, C Cuvelier**. Esophageal abscess complicating endoscopic treatment of refractory gastroesophageal reflux disease by Enteryx injection: a first case report. *American Journal of Gastroenterology*. 2004, 99, pp. 1856-1858.
143. **KW Noh, DS Loeb, A Stockland, SR Achem**. Pneumomediastinum following Enteryx injection for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2005, Vol. 100, 723-726.
144. **RF Wong, TV Davis, KA Peterson**. Complications involving the mediastinum after injection of Enteryx for GERD. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2005, 61, pp. 753-756.
145. **D Chen, C Barber, P McLoughlin, P Thavaneswaran, GG Jamieson, GJ Maddern**. Systematic review of endoscopic treatments for gastroesophageal reflux disease. *British Journal of Surgery*. 2009, 96, pp. 128-136.
146. **INC, Mederi Therapeutics**. Stretta | Gastric Reflux. *Stretta*. [Online] <http://www.stretta-therapy.com/professionals/how-stretta-works>.
147. **Triadafilopoulos, G**. Stretta: an effective, minimally invasive treatment for gastroesophageal reflux disease. *American Journal of Medicine*. 2003, 115, pp. 192S-200S.
148. **WC Tam, MN Schoeman, Q Zhanq, et al**. Delivery of radiofrequency energy to the lower oesophageal sphincter and gastric cardia inhibits transient lower oesophageal sphincter relaxations and gastro-oesophageal reflux in patients with reflux disease. *Gut*. 2003, 52, pp. 479-485.
149. **Reymunde A, Santiago N**. Long-term results of radiofrequency energy delivery for the treatment of GERD: sustained improvements in symptoms, quality of life, and drug use at 4-year follow-up. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2007, 65, pp. 361-366.
150. **Perry KA, Banerjee A, Melvin WS**. Radiofrequency energy delivery to the lower esophageal sphincter reduces esophageal acid exposure and improves GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques*. 2012, 22, pp. 283-288.
151. **Bigard, M.A**. *Le reflux gastro-oesophagien: conceptions actuelles*. s.l. : John Libbey Eurotext, 2003.
152. **Pessaux P, Arnaud JP, Delattre JF, Meyer C, Baulieux J, Mosnier H**. Laparoscopic antireflux surgery: five-year results and beyond in 1340 patients. *Archives of surgery*. 2005, 140, pp. 946-951.
153. **Slim K, Bousquet J, Kwiatkowski F, Lescure G, Pezet D, Chipponi J**. Quality of life before and after laparoscopic fundoplication. *American journal of surgery*. 2000, 180, pp. 41-45.
154. **Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Eklund S, Langstrom G, et al**. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA*. 2011, 305, pp. 1969-1977.
155. **Gastro, FMC**. Traitement du RGO: indications de la chirurgie. *Assaociation Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie*. [Online] 2013. <http://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/traitement-du-rgo-indications-de-la-chirurgie/>.
156. **Sifrim D, Zerbib F**. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2012, 61, pp. 1340-1354.

157. **Balsan D, Chamaretaud S.** *Eléments d'analyse sur le marché des anti-acides et des anti-ulcéreux.* Ministère de l'emploi et de la solidarité, Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques.
158. **CPAM.** L'assurance maladie en ligne. *ameli.fr.* [Online] <http://www.ameli.fr>.
159. **ATIH.** Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. *ATIH.* [Online]
160. **Mouly S, Charlemagne A, Le Jeune P, Fagnani F.** Etude pharmaco-économique sur la prise en charge du reflux gastro-oesophagien en France en 2005 en médecine générale. *La Presse Médicale.* 2008, Vol. 37, 10, pp. 1397-1406.
161. **Beubeau-Gauthier Karine.** *Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en médecine: "Existe-t-il une variabilité dans la prescription des inhibiteurs de la pompe à proton ?".* 2006.
162. **Howden CW.** Review article: immediate-release proton pump inhibitor therapy -- potential advantages. *Alimentary pharmacology and therapeutics.* 2005, 22, pp. 25-30.
163. **Liu Z, Zhong S, Cao X, Jiang L, Duan H,.** Pharmacokinetics of a new immediate-release compound omeprazole capsule and its comparaison with the enteric-coated formulation under fasting and fed conditions. *Drug Research.* 2013, 63, pp. 370-375.
164. **Herschcovi T, Jha LK, Fass R.** Dexlansoprazole MR: a review. *Annals of medicine.* 2011, 43, pp. 366-374.
165. **Lee RD, Vakily M, Mulford D, Wu J, Atkinson SN.** Clinical trial: the effect and timing of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR, a novel Dual Delayed Release formulation of a proton pump inhibitor -- evidence for dogin flexibility. *Alimentary pharmacology and therapeutics.* 29, pp. 824-833.
166. **Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, Pilmer BL, Lee M, Atkinson SN, Peura D,.** Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation -- results from two randomized controlled studies. *Alimentary pharmacology and therapeutics.* 2009, 29, pp. 731-741.
167. **Wu MS, Tan SC, Xiong T.** Indirect comparaison of randomised controlled trials: comparative efficacy of dexlansoprazole vs esomeprazole in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology and Therapeutics.* 2013, 38, pp. 190-201.
168. **Morelli G, Chen H, Rossiter G, Rege B, Lu Y.** An open-label, parallel, multiple-dose study comparing the pharmacokinetics and gastric acid suppression of rabeprazole extended-release with esomeprazole 40 mg and rabeprazole delayed-release 20 mg in healthy volunteers. *Alimentary pharmacology and therapeutics.* 2011, 33, pp. 845-854.
169. **Laine L, Katz PO, Johnson DA, Ibegbu I, Goldstein MJ, et al,.** Randomised clinical trial: a novel rabeprazole extended release 50 mg formulation vs esomeprazole 40mg in healing of moderate to severe erosive oesophagitis -- the results of two double-blind studies. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2011, 33, pp. 203-212.
170. **Domagala F, Ficheux H, Houin G, Barré J,.** Pharmacokinetics of tenatoprazole, a newly synthesised proton pump inhibitor, in healthy male Caucasian volunteers. *Arzneimittel-Forschung.* 2006, 56, pp. 33-39.
171. **Hunt RH, Armstrong D, James C, Chowdhury SK, Yuan Y, et al,.** Effect on intragastric pH of a PPI with a prolonged plasma half-life: comparison between tenatoprazole and esomeprazole on the duration of acid suppression in healthy male volunteers. *The American Journal of gastroenterology.* 2005, 100, pp. 1949-1956.
172. **Thomson AB, Cohen P, Ficheux H, Fiorentini P, Domagala F, et al,.** Comparison of the effects of fasting morning, fasting evening and fed bedtime administration of tenatoprazole on intragastric pH in healthy volunteers: a randomized three-way crossover study. *Alimentary pharmacology and therapeutics.* 2006, 23, pp. 1179-1187.

173. **Hunt RH, Armstrong D, Yaghoobi M, James C,**. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of S-tenatoprazole-Na 30mg, 60 mg and 90 mg vs esomeprazole 40 mg in healthy male subjects. *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2010, 31, pp. 648-657.
174. **De Bortoli N, Martinucci I, Giarrchino M, Blandizzi C, Marchi S,**. The pharmacokinetics of ilaprazole for gastro-esophageal reflux treatment. *Expert Opinion on drug metabolism and toxicology*. 2013, 9, pp. 1361-1369.
175. **Shin JS, Lee JY, Cho KH, Park HL, Kukulka M, et al,**. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of oral doses of ilaprazole 10, 20 and 40 mg and esomeprazole 40 mg in healthy subjects: a randomised, open-label crossover study. *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2014, 40, pp. 548-561.
176. **Wang L, Zhou L, Hu H, Lin S, Xia J,**. Ilaprazole for the treatment of duodenal ulcer: a randomized, double-blind and controlled phase III trial. *Current medical research and opinion*. 2012, 28, pp. 101-109.
177. **Chowers Y, Atarot T, Kostadinov A, et al,**. PPI activity is optimized by VB101, a parietal cell activator. *Gastroenterology*. 2008, 134.
178. **Chowers Y, Atarot T, Pratha VS, Fass R,**. The effect of once daily omeprazole and succinic acid (VECAM) vs one daily omeprazole on 24-h intragastric pH. *Neurogastroenterology and motility; the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2012, 24, pp. 426-431.
179. **Sorba G, Galli U, Cena C, Fruttero R, Gasco A, Morini G, et al,**. A new furoxan NO-donor rabeprazole derivative and related compounds. *Chembiochem: a European journal of chemical biology*. 2003, 4, pp. 899-903.
180. **Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, Nishimura A, Komura E, et al,**. Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects - a randomised open-label cross-over study. *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2015, 42, pp. 719-730.
181. **HAS.** Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. *HAS*. [Online] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp\\_adulte\\_juin\\_2009.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf).
182. **Shin JM, Kim N,**. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump inhibitors. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2013, 19, pp. 25-35.
183. **J, Mailler.** *Blog du docteur Mailler*. [Online] <http://docteurmaillerjoachim.over-blog.com/page/14>.



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : CATTIAUX Aymeric

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 02 12 2015 à 18 h 15 Amphithéâtre ou salle : CURIE

**Avis du conseiller (directeur) de thèse**

Nom : DIENE Prénom : Thierry

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 29/10/15  
Signature: [Signature]

**Avis du Président de Jury**

Nom : GRESSIER Prénom : Bernard

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 29/10/2015  
Signature: [Signature]  
Pr Bernard GRESSIER  
P.U. P.H.

**Décision de Monsieur le Doyen**

- Favorable
- Défavorable



Le Doyen  
[Signature]  
D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

**Nom : CATTIAUX**  
**Prénom : Aymeric**

**Titre de la thèse :**

Inhibiteurs de la pompe à protons : avancées médicales et chirurgicales

**Mots-clés :** inhibiteurs de la pompe à protons, pompe à protons, effets indésirables, interactions médicamenteuses, RGO, Ulcères, OTC, chirurgie digestive, pharmaco économie, part de marché, prescription, rôle du pharmacien, avenir thérapeutique.

---

**Résumé :**

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des médicaments utilisés pour diminuer fortement les sécrétions acides gastriques dans des pathologies digestives comme le Reflux Gastro-Œsophagien avec œsophagite, les ulcères gastriques et duodénaux, ou encore l'éradication d'*H.pylori* en association avec des antibiotiques.

Ces molécules font suite aux anti-H<sub>2</sub> et autres antiacides, et ont révolutionné le marché dans le domaine de la gastroentérologie : de par leur forte efficacité et meilleure tolérance ils ont supplanté les autres classes pharmaceutiques et limité les indications de la chirurgie médicale dans ce domaine. Cependant, leur profil ne leur permet pas d'avoir encore une efficacité maximale, et de nombreuses molécules et formulations sont encore en développement.

De plus en plus de patients sont traités par IPP : ces molécules font partie des thérapeutiques les plus délivrées chaque année – à tort ou à raison – avec un taux de croissance constant. Pour autant, les coûts de dépense publique baissent progressivement suite à la mise sur le marché de leurs différents génériques respectifs.

La mise sur le marché ces dernières années de spécialités OTC remet le pharmacien au cœur de la prise en charge de première intention du RGO. Il est donc important de savoir mener un interrogatoire, conseiller le patient, et l'orienter vers une consultation médicale lorsque cela est nécessaire.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Professeur Bernard GRESSIER, Université Lille 2

**Assesseur :** Professeur Thierry DINE, Université Lille 2

**Membre extérieur :** Docteur Renaud LOCOCHE, Pharmacien titulaire d'officine, Denain