

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

**Soutenue publiquement le mercredi 30 octobre 2024  
Par M. MULIER Corentin**

---

**Risques iatrogènes de la banalisation des IPP**

---

**Membres du jury :**

**Président :** GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille et Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier d'ARMENTIERES

**Assesseur(s) :** DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille et Praticien hospitalier au Groupe Hospitalier de LOOS Haubourdin

**Membre(s) extérieur(s) :** PADE Jean Noël, Docteur en Pharmacie, Co-titulaire de la Pharmacie Des Provinces de WINGLES

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 2/100

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
<b>Audrey Hennebelle</b> Assistante de direction	<b>Cyrille Porta</b> Responsable des Services	<b>Delphine Allorge</b> Doyen

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Bertrand DÉCAUDIN  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Damien CUNY  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Valentin ROUSSEL

### Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable des Services  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 3/100

#### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

#### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 4/100

M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 5/100

Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 6/100

#### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 7/100

M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 8/100

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 9/100

M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 10/100

M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

#### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	

  Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2023-2024	Version 2.2 Applicable au 02/01/2022
Document transversal		Page 11/100

Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

#### CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour



## ***UFR3S-Pharmacie***

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



# Remerciements

A M. le professeur Bernard Gressier, vous me faites l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury et d'évaluer mon travail, je vous en suis sincèrement reconnaissant.

A M. le professeur Thierry Dine, vous me faites l'honneur d'être mon maître de thèse, et je vous suis reconnaissant pour la patience dont vous avez fait preuve à mon égard.

A M. le docteur Jean-Noël Padé, vous me faites l'honneur d'avoir été un guide lors de mes différents stages passés avec vous, je vous suis reconnaissant de siéger dans ce jury.

A mes parents, qui m'ont toujours soutenu, qui sont des modèles tant au niveau personnel que professionnel et qui se sont impliqués pour mes frères et moi de tout cœur dans les différentes épreuves que nous leur faisons subir.

A mes frères pour votre présence depuis toujours.

A ma famille, plus largement.

A Julien et Adrien Delannoy qui sont des confidents et des amis précieux depuis maintenant tellement d'années.

A la bande, je pense à Adrien V., Axel, Fatima, Kévin, Ludivine, Mathilde, Ophélie et William.

Et plus récemment à Camille d'être le rayon de soleil qui éclaire ma vie.

## Table des matières

Introduction.....	16
1) Épidémiologie.....	18
2) Description des IPP.....	21
1. Physiologie de la pompe H <sup>+</sup> / K <sup>+</sup> ATPase.....	21
2. Pharmacologie – classe ATC – molécules commercialisées en France .....	26
3. Pharmacocinétique .....	31
4. Indications / Pathologies .....	33
A) Reflux gastro-œsophagien et œsophagite .....	33
Description.....	33
Étiologies .....	33
Sémiologie .....	33
Diagnostic .....	37
B) Lésions dues aux AINS.....	38
C) Ulcère Gastro Duodéal.....	39
Physiopathologie.....	39
Étiologies .....	41
Diagnostic .....	42
D) Syndrome Zollinger-Ellison.....	44
Physiopathologie.....	44
Diagnostic .....	45
5. Non-indications (mésusages) usuelles .....	46
A) Dyspepsies .....	46
B) Lésions dues au stress .....	47
C) Hypertension portale (HTP).....	47
6. Effets Indésirables – Interactions Médicamenteuses .....	48
A) Effets Indésirables.....	48
EI à court terme.....	48
EI à long terme.....	49
→ Complications infectieuses .....	49
● Infections digestives .....	49
● Infections pulmonaires .....	51
● Infections chez le cirrhotique .....	53

→ Risque de fracture .....	54
→ Malabsorption et complications métaboliques.....	56
→ Complications rénales .....	58
→ Colites microscopiques .....	59
→ Risque Oncologique.....	60
→ Démence et troubles neuropsychiatriques .....	62
→ Effet rebond.....	63
B) Interactions Médicamenteuses .....	64
Inhibiteurs de protéases.....	64
Antifongiques.....	64
Méthotrexate .....	65
Clopidogrel.....	65
3) Bon usage du médicament .....	67
4) Observations à l'officine .....	73
1. Enquête sur 100 patients .....	73
2. Observation des prescriptions d'INEXIUM 10mg suspension buvable.....	76
3. Observation des prescriptions d'IPP en suite de soin en cardiologie .....	79
5) Dé-prescription / solutions.....	81
Indication de la déprescription.....	82
Méthodes de déprescription .....	84
Exemple d'action impliquant le pharmacien aux USA .....	88
Exemple d'action concrète appliquée à la pharmacie d'officine .....	89
Conclusion .....	90
Index des Tableaux :.....	92
Index des illustrations : .....	92
Bibliographie.....	93

## **Introduction**

Le pH acide de l'estomac varie entre 1 et 6 grâce à l'acide chlorhydrique qui est produit via la sécrétion de protons H<sup>+</sup> par les cellules pariétales de sa muqueuse. Ces dites cellules se situent dans le fundus ainsi que dans le corps de l'estomac. Dans certaines circonstances il arrive qu'un dérèglement entraîne une sur-agression acide contre les parois de l'estomac donnant lieu à des pathologies ulcéreuses.

L'arrivée des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) a révolutionné la prise en charge de ces pathologies liées à une hyperacidité gastrique. Ils ont supplanté leurs prédécesseurs que sont les antihistaminiques H<sub>2</sub> de par leur meilleure efficacité et la meilleure tolérance par les patients de leurs effets indésirables.

Leurs trois indications principales sont le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite, la prévention et le traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque, l'éradication d'*Helicobacter pylori* (HP) et le traitement des ulcères gastroduodénaux.

La principale contre-indication à l'utilisation des IPP est le mésusage. En effet aujourd'hui, de nombreuses prescriptions ne respectent pas ces trois indications et visent la dyspepsie fonctionnelle sans RGO, la prévention des lésions gastroduodénales dues à des traitements potentiellement gastro-toxiques ou aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque.

De fait, en France entre 2010 et 2015 les ventes d'IPP ont augmenté de 27% ce qui fait qu'en 2015 15,8 millions de patients ont utilisé un IPP sur prescription médicale. Et cette tendance ne fait que se poursuivre.

## 1) Épidémiologie

Dans un contexte où la consommation d'IPP dans la population générale s'accroît au fil des années, il est important de tenir compte de la balance bénéfico-risque mais surtout des indications de ces médicaments.

En effet selon la Haute Autorité de Santé HAS, les IPP seraient prescrits de manière inutile dans une vaste majorité des cas. On sait que la tendance à la prise d'IPP augmente, si bien qu'en 2019 plus de 16 millions de français ont été traités par un IPP, soit un quart de la population.[1]

Les indications prévues par l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sont au nombre de **quatre** :

- le **Reflux Gastro-Œsophagien (RGO) pathologique** comprenant le RGO symptomatique sans œsophagite, l'œsophagite par RGO et l'entretien et la prévention des récurrences d'œsophagite par RGO
- la **prévention ou le traitement des lésions gastro-duodénales dues aux Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)** associés à un des facteurs de risque suivants : âge de plus de 65 ans, antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal, association à un anti-agrégant plaquettaire (notamment aspirine à faible dose et/ou clopidogrel), à un anticoagulant ou à un corticoïde
- l'**Ulçère Gastro-Duodénal (UGD)** causé par *Helicobacter pylori* ou non
- le **syndrome de Zollinger-Ellison**

Une autre indication concerne l'usage pédiatrique pour le traitement du RGO pathologique et de l'œsophagite érosive par reflux chez l'enfant de plus d'un an.

Il y a cependant un mésusage lors de la prescription notamment pour la prévention des lésions dues aux médicaments potentiellement gastro-toxiques. En effet, selon l'HAS 80% des prescriptions pour cette indication ne respectent pas le cadre de l'AMM. Les principales thérapies incriminées sont :

- les anti-agrégants plaquettaires (dont l'utilisation d'aspirine à faible dose et la double anti-agrégation par aspirine/clopidogrel) et les anticoagulants
- les corticoïdes à usage systémique
- les thérapies ciblées contre le cancer

	<b>Tous (n=7 399 303)</b>	<b>18 à 65 ans (n=5 792 716)</b>	<b>&gt; 65 ans (n=1 606 587)</b>
	<b>%</b>	<b>%</b>	<b>%</b>
Éradication d' <i>H. pylori</i>	0,5	0,5	0,5
Prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS	53,5	56,2	43,5
Prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux antiagrégants plaquettaires ou aux anticoagulants	5,2	2,4	15,3
Prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux corticoïdes à usage systémique	5,3	5,2	5,8
Prévention ou traitement des complications gastroduodénales liées aux traitements spécifiques des cancers	0,5	0,3	1,1
Traitement d'une atteinte gastro-intestinale identifiée	2,5	2,4	3,1
Indication indéterminée	32,4	32,9	30,7

Tableau 1 : Indication du traitement par IPP chez les utilisateurs incidents d'âge adulte ( $\geq 18$  ans) [2]

On remarque en pratique que l'indication majeure est la prévention ou le traitement des lésions gastro-duodénales dues aux AINS, comptabilisant près de 54% des patients traités en 2015, soit approximativement 4 millions d'usagers. Il

s'agit principalement d'une initiation concomitante d'un IPP associé à un AINS qui ne devrait être justifiée que lorsque l'on retrouve l'un des facteurs de risque cité précédemment ; or ce n'est le cas que dans moins de 10% des situations observées. Également, près d'un tiers des utilisations sont indéterminées. Elles concerneraient donc les non-indications les plus courantes telles que la dyspepsie fonctionnelle, le traitement symptomatique du RGO ou le traitement de manifestations atypiques de RGO (symptômes ORL, toux chronique, brûlures épigastriques). [2,3]

## 2) Description des IPP

### 1. Physiologie de la pompe H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPase

La digestion des aliments est un processus essentiel pour fournir à notre corps les nutriments dont il a besoin pour fonctionner correctement, et chaque étape de ce processus est soigneusement orchestrée par notre système digestif. Lorsque nous mangeons, les dents déchiquettent et broient les aliments en morceaux plus petits, tandis que les protéases salivaires commencent à les décomposer. Ensuite lors de la déglutition les aliments traversent l'œsophage, tube musculaire qui propulse les aliments par des mouvements de contraction, appelés péristaltisme, jusqu'à l'estomac où les aliments sont mélangés à des sucs gastriques contenant de l'acide chlorhydrique et des enzymes digestives. Le processus de digestion est permis grâce à ces substances chimiques ainsi que les contractions de l'estomac.

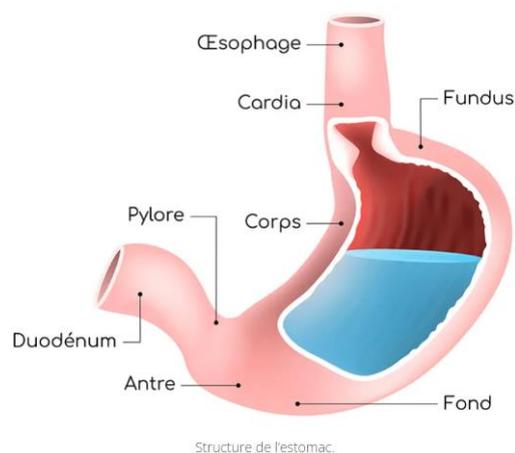


Figure 1 – Schéma anatomique de l'estomac [4]

L'acidité gastrique accomplit trois fonctions physiologiques principales :

- protection contre les infections en stérilisant le bol alimentaire
- hydrolyse des protéines contenues dans le bol alimentaire par activation de la pepsine

- absorption de nutriments et vitamines (vitamine B12, fer non-héminique, calcium ...)

La pompe **H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPase** ou pompe à proton est un transporteur actif situé à l'intérieur des cellules pariétales. Ces cellules se situent au niveau du fundus et du corps de l'estomac et servent, en plus de leur rôle d'acidification gastrique, à sécréter le facteur intrinsèque nécessaire à l'absorption de la vitamine B12 ainsi que le pepsinogène qui s'active en pepsine en milieu acide.

La pompe génère un gradient en proton H<sup>+</sup> entre le plasma et la lumière gastrique : il échange un H<sup>+</sup> intracellulaire contre un ion potassium K<sup>+</sup> extracellulaire. L'ion chlorure Cl<sup>-</sup> quant à lui suit passivement le H<sup>+</sup> formant l'acide chlorhydrique HCl gastrique.

La stimulation de la sécrétion gastrique suit 3 phases : la phase céphalique due au réflexe vagal (X) qui déclenche la sécrétion de pepsine, la phase gastrique suivant la distension du fundus et de l'antrum qui active les cellules pariétales et gastriques, enfin la phase intestinale qui inhibe la sécrétion d'acide gastrique. [5]

Cette pompe possède donc une régulation neuroendocrine. Certaines hormones vont l'activer, on parle alors de régulation positive, tandis que d'autres vont l'inhiber résultant en une régulation négative.

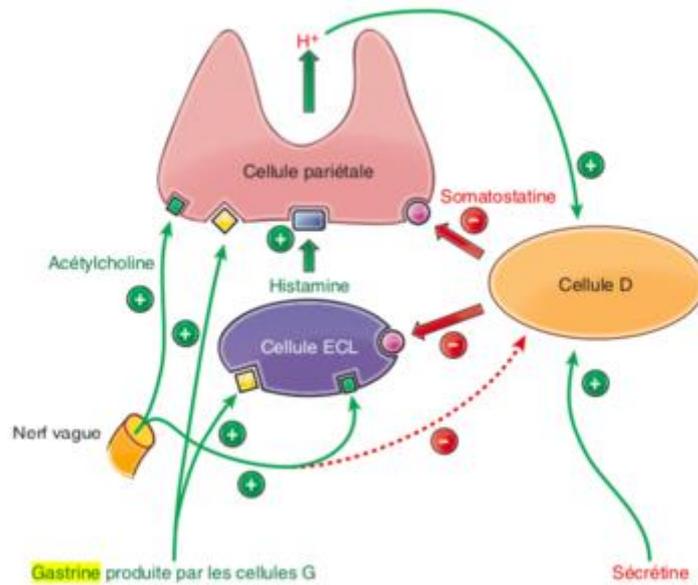


Figure 2 - Contrôle de la sécrétion acide gastrique au niveau des cellules pariétales illustration de Carole Fumat [6]

Nous avons trois molécules pour la régulation positive :

– **l’histamine**

Cette hormone produite par les cellules entérochromaffine-like (ECL) se fixe sur les récepteurs H2 présents au niveau des cellules pariétales de la muqueuse gastrique entraînant l’activation de la pompe à protons.

On trouve aussi des récepteurs H3 dont l’activation entraîne une diminution de la production d’acide.[7]

La libération d’histamine est également stimulée par l’acétylcholine et par la gastrine.

## – la **gastrine**

Elle est l'hormone de la digestion produite par les cellules G dans l'antrum gastrique ainsi que par les cellules du pancréas et du duodénum. Par sa fixation aux récepteurs CCK2, un récepteur couplé aux protéines G situé sur la membrane basale des cellules pariétales, elle active directement la pompe à protons.

Elle possède également une action indirecte en stimulant la libération d'histamine en se fixant sur les récepteurs CCK2 situés sur les cellules entérochromaffine-like (ECL).

Plusieurs stimuli sont responsables de sa sécrétion : la distension de l'antrum de l'estomac, le contact avec les protéides du bol alimentaire et l'activation du nerf vague. [8]

Il s'agit de l'hormone qui est sécrétée en excès dans le syndrome de Zollinger-Ellison.

## – l'**acétylcholine**

Elle se fixe directement sur les récepteurs M3 de la pompe. Ce neuromédiateur est sécrété par les fibres post-ganglionnaires du système nerveux autonome parasympathique lors de la digestion et lors du repos. La production de ce médiateur chimique au niveau gastrique est réalisée par certains mastocytes et il sera capté par les cellules ECL. [9,10]

Nous avons également trois molécules pour la régulation négatives :

– la **somatostatine**

Elle entraîne l'inhibition de la sécrétion de différentes hormones comme la gastrine ou la sécrétine en se fixant à ses récepteurs sur la cellule pariétale. Cette hormone est sécrétée au niveau de l'hypothalamus mais aussi par les cellules D pancréatiques, intestinales et stomacales.

Elle joue également un rôle d'inhibition sur la mobilité intestinale, sur la vidange gastrique et sur le largage des hormones pancréatiques que sont l'insuline et le glucagon. [11,12]

– les **prostaglandines**

Nous avons la PGE2 (Prostaglandine rénale E2) et la PGI2 (Prostacycline) qui, par fixation à leurs récepteurs EP3 (Récepteur aux Prostaglandine E) et IP (Récepteur de la PGI2), activent la sécrétion de mucus et de bicarbonates afin de protéger la muqueuse gastrique, freinent la sécrétion de protons H<sup>+</sup> et participent à la vasodilatation de la muqueuse pour exercer leur rôle cytoprotecteur. [12]

– la **sécrétine**

Elle inhibe la vidange gastrique et stimule la sécrétion de bicarbonates, ce qui permet une neutralisation de l'acidité du bol alimentaire. Cette hormone est produite par les cellules S de la muqueuse duodénale en réponse à l'augmentation de l'acidité au niveau gastroduodéal. C'est une hormone antagoniste de la gastrine. [12]

## 2. Pharmacologie – classe ATC – molécules commercialisées en France

Les IPP sont des antiulcéreux majeurs, ils bloquent de façon irréversible l'action de la pompe H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPase active ou stimulée, empêchant ainsi le relargage de H<sup>+</sup> dans la lumière gastrique et donc la production d'acide gastrique. Ils n'ont pas une action locale lors de leur arrivée dans la cavité gastrique mais agissent après leur résorption intestinale et leur distribution dans l'organisme ; ce sont des prodrogues.

Dans le système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC), les IPP sont classés en A02.

A Système digestif et métabolisme		1192
A01	Préparations stomatologiques	43
A02	Médicaments pour les troubles de l'acidité	226
A03	Médicaments pour les troubles fonctionnels gastrointestinaux	93
A04	Antiemétiques et anti-nauséeux	68
A05	Thérapeutique hépatique et biliaire	26
A06	Laxatifs	101
A07	Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux	90
A08	Préparations contre l'obésité, à l'exclusion des produits diététiques produits diététiques	2
A09	Médicaments de la digestion, enzymes incluses	8
A10	Médicaments du diabète	316
A11	Vitamines	69
A12	Suppléments minéraux	63
A13	Toniques	9
A14	Anabolisants à usage systémique	0
A15	Stimulants de l'appétit	0
A16	Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme	71

Tableau 2 : Classification ATC [13]

## Structure chimique des IPP

Les IPP sont des benzimidazoles substitués dont le pharmacophore est le pyridinyl-2-méthylènesulfinyl benzimidazole et leur structure propre dépend du substitut sur la pyridine et le benzimidazole.[14]

Nous avons aujourd'hui 5 molécules utilisées cliniquement sur le marché, l'oméprazole, l'ésoméprazole, le lansoprazole, le rabéprazole et le pantoprazole. Il en existe une 6ème, le timoprazole qui, bien que non-utilisée en thérapeutique, a permis de débiter les études sur les IPP.[15]

Les IPP sont classés dans la classification ATC :

- > A02 = dans la classification ATC soit « les médicaments pour les troubles de l'acidité »
  - > A02B = Médicaments pour ulcère peptique et le reflux gastro-œsophagien
    - > A02BC = Inhibiteur de la pompe à proton
    - > A02BD = Association pour l'éradication du *Helicobacter pylori*

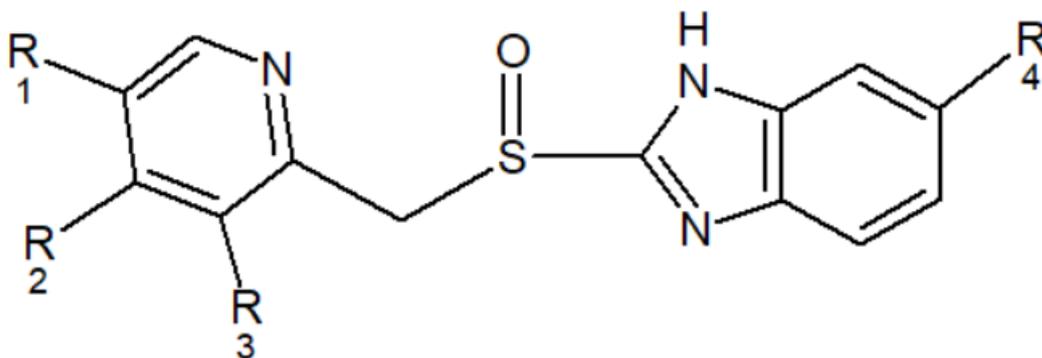


Figure 3 : Pharmacophore [16]

	R1	R2	R3	R4
Oméprazole	-CH3	O-CH3	-CH3	O-CH3
Esoméprazole	Enantiomère S de l'oméprazole			
Lansoprazole	-H	-O-CH2-CF3	-CH3	-H
Rabéprazole	-H	-O-CH2-CH2- CH2-O-CH3	-CH3	-H
Pantoprazole	-H	-O-CH3	-O-CH3	-O-CHF2
Timoprazole	-H	-H	-H	-H

Tableau 3 : liste des groupements de chaque molécule d'IPP

Liste des IPP disponibles en France :

DCI	Spécialités	Date de l'AMM Initiale	Laboratoire
Lansoprazole	OGAST 15mg gélule gastrorésistante OGAST 30mg gélule gastrorésistante OGASTORO 15mg comprimé orodispersible OGASTORO 30mg comprimé orodispersible LANZOR 15mg gélule gastrorésistante LANZOR 30mg gélule gastrorésistante Et génériques de lansoprazole	22/04/1996 11/12/1990 25/07/2005 25/07/2005 22/04/1996 11/12/1990 Depuis 2007	Takeda    Sanofi Aventis
Oméprazole	MOPRAL 10 mg gélule gastrorésistante MOPRAL 20 mg gélule gastrorésistante MOPRAL 40mg lyophilisat parentérale IV ZOLTUM 10 mg gélule ZOLTUM 20 mg gélule Et génériques d'oméprazole	13/03/1996 15/04/1987 31/07/1996 13/03/1996 06/05/1991 Depuis 2003	AstraZeneca   AstraZeneca
Pantoprazole	INIPOMP 20mg comprimé gastrorésistant INIPOMP 40 mg comprimé gastrorésistant INIPOMP 40mg poudre pour solution injectable IV	25/01/1999 08/02/1995 24/02/1998	Sanofi-aventis

	EUPANTOL 20mg comprimé gastrorésistant EUPANTOL 40mg comprimé gastrorésistant EUPANTOL 40mg poudre pour solution injectable IV Et génériques du pantoprazole	25/01/1999 08/02/1995 24/02/1998 Depuis 2011	Nycomed
Rabéprazole	PARIET 10mg comprimé gastrorésistant PARIET 20mg comprimé gastrorésistant Et génériques du Rabéprazole	25/11/1998 25/11/1998 Depuis 2012	Janssen-Cilag
Esoméprazole	INEXIUM 20 mg comprimé gastrorésistant INEXIUM 40 mg comprimé gastrorésistant INEXIUM 40mg poudre pour solution injectable Et génériques de l'ésoméprazole	12/09/2000 12/09/2000 17/05/2004 Depuis 2010	AstraZeneca

*Tableau 4 : listing des différents IPP sur le marché français [17-19]*

Les pompes à protons ne sont pas spécifiques de l'estomac ; en effet on en retrouve dans les phagolysosomes, le complexe de Golgi, les mitochondries ou les ostéoclastes. Cependant un point les différencie de celles présentes au pôle apical des cellules pariétales, il s'agit du pH dans lequel évoluent ces multiples pompes. Pour s'activer rapidement, les IPP ont besoin d'un pH extrêmement acide. En effet les IPP sont des bases faibles et à un pH de 0,8 à 1,2 leur  $t_{1/2}$  d'activation chimique est de 1min30 à 4min40 alors que pour des pH allant de 3,5 à 7,4 (pH où l'on retrouve les autres ATPases) ils restent stables et sont dénués d'activité inhibitrice. Ils ont donc le maximum d'activité au niveau de leur cible, à savoir les canalicules sécrétoires des cellules pariétales gastriques.

Ils y sont convertis en leur métabolite actif, un sulfénamide tétracyclique cationique qui se lie par covalence via des ponts disulfures à des cystines cibles situées à la surface des pompes à protons.[14]

# Oméprazole: mode d'action...

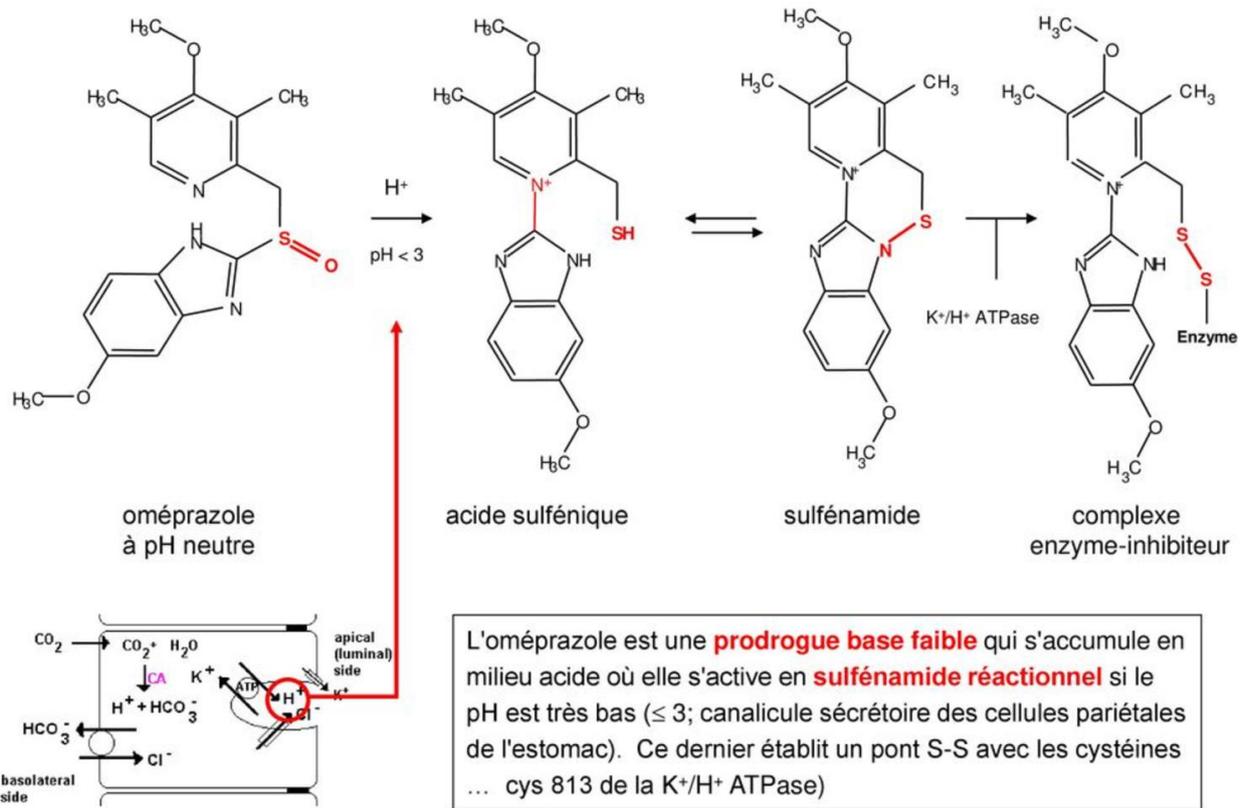


Figure 4 : Mode d'action de l'oméprazole [20]

### 3. Pharmacocinétique

	Oméprazole	Esoméprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabéprazole
Biodisponibilité	35% (J1) à 65% (prises répétées)	50% (J1) à 68% (J5)	70 à 80%	77%	52%
Effet de la nourriture		Diminution	Diminution		
Pic plasmatique	1 à 4h	1 à 3,5h	1,5 à 2,2h	1 à 4h	3,5h
Demi-vie	0,5 à 1h	0,73 à 0,93 (J1) 1,09 à 1,44 (J5)	1,3 à 1,7h	0,9 à 1,9h	0,7 à 1,5h
Liaison aux protéines plasmatiques	95%	97%	97%	98%	97%

Tableau 5 : Pharmacocinétique des IPP [18]

En plus de leur **sensibilité à l'acidité**, ils sont **liposolubles**. Ils sont donc habituellement administrés par voie orale sous forme de micro-granules encapsulées dans des gélules ou des comprimés gastro-résistants. Ces formulations per os permettent ainsi aux IPP de traverser l'estomac sans être dégradés et d'être absorbés dans l'intestin. Il existe néanmoins des versions injectables pour certaines indications lorsque l'administration orale n'est pas possible.

L'**absorption** rapide donne un pic plasmatique entre 30 min et 4 h après la prise avec cependant une biodisponibilité variable en fonction des molécules. Pour l'oméprazole elle passe de 35% à 65% suite à des prises répétées ; pour l'ésoméprazole elle s'accroît également au fur et à mesure de prises journalières : on remarque une biodisponibilité de 50% lors du premier jour, qui augmente à 68% après 5 jours d'affilée.

Il est à noter également que la prise concomitante de nourriture diminue la biodisponibilité de l'ésoméprazole ainsi que celle du lansoprazole.

Le **métabolisme** des IPP a lieu presque exclusivement dans le foie ; les enzymes impliquées sont le cytochrome P450 (CYP450) dont en premier, l'isoenzyme CYP2C19 et secondairement le CYP3A4.

L'**élimination** est principalement urinaire. Cependant, même en cas d'insuffisance rénale sévère, il n'y a pas d'impact sur l'élimination des IPP.

Concernant la dose optimale journalière, des études ont montré que dans l'œsophagite par RGO, la dose quotidienne de 40 mg d'IPP (correspondant à 20 mg d'oméprazole ou 30 mg de lansoprazole) en traitement d'attaque est plus efficace que 20 mg.

Quant à la durée d'action, même si la  $t_{1/2}$  plasmatique est d'une heure, il y a accumulation concentrée au niveau du canalicule sécrétoire des cellules pariétales stimulées et liaison covalente de leur métabolite sur la pompe d'où leur action inhibitrice de la sécrétion acide beaucoup plus prolongée. Excepté pour le pantoprazole dont l'effet antiacide ne sera restauré qu'après nouvelle synthèse de nouvelles pompes à protons, la liaison covalente de cet IPP étant irréversible, la sécrétion après arrêt des autres IPP peut être réactivée par des agents réducteurs de ponts disulfures. Ainsi le  $t_{1/2}$  de restauration acide est de 27h pour l'oméprazole ou 13h pour le lansoprazole quand il est de 46h pour le pantoprazole.[21]

## **4. Indications / Pathologies**

### **A) Reflux gastro-œsophagien et œsophagite**

#### **Description**

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est une affection extrêmement commune puisqu'elle touche 15 à 20 % de la population mondiale. Il correspond au retour d'une partie du bol alimentaire au travers du cardia, jonction entre l'estomac et l'œsophage.

Il est physiologique qu'apparaisse de manière épisodique un RGO postprandial, cependant il peut devenir pathologique lorsqu'il est responsable de symptômes répétés et prolongés. Dans ce cas il peut affecter la qualité de vie. [22,23]

#### **Étiologies**

Les principales étiologies du RGO pathologiques sont :

- un dysfonctionnement du sphincter inférieur de l'œsophage
- la présence d'une hernie hiatale
- un retard de vidange gastrique
- un trouble du péristaltisme œsophagien[24]

#### **Sémiologie**

Le principal symptôme du RGO est le pyrosis. Il s'agit d'une sensation de brûlure rétro-sternale ainsi que des régurgitations acides sans effet de vomissement. Il est surtout postural, il apparaît lorsque le sujet est en décubitus ou penché en avant.

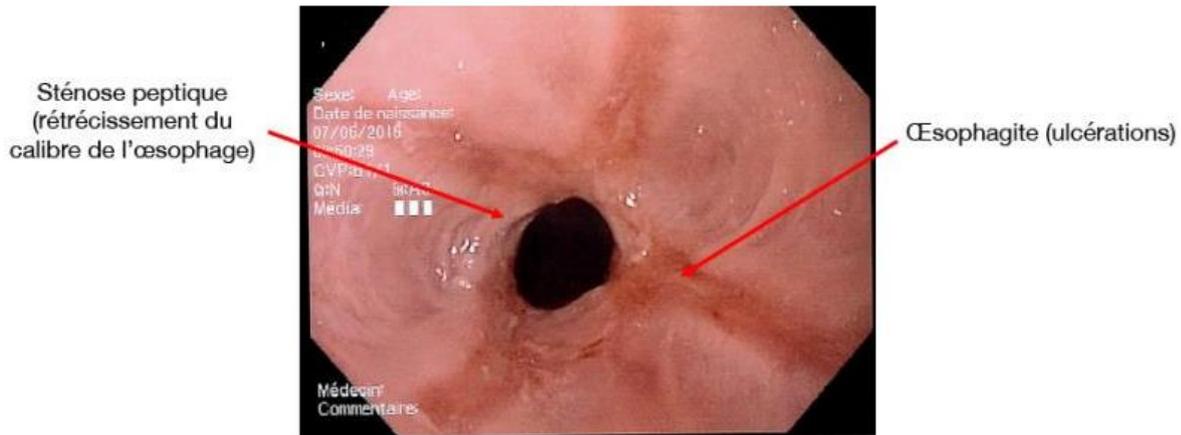
De plus lorsque le patient est en décubitus, des signes atypiques de type respiratoire et ORL peuvent apparaître : toux nocturne, dyspnée asthmatiforme, maux de gorges ou encore symptômes apparentés à des affections plus importantes notamment une insuffisance coronaire avec des douleurs thoraciques pseudo-angineuses. [25]

S'il est une complication du RGO, il s'agit de l'**œsophagite peptique** qui survient lorsque l'agression acide du reflux surpasse les défenses de la muqueuse œsophagienne. Il s'agit là des cas les plus graves et qui nécessitent une prise en charge par un gastro-entérologue. Les symptômes de RGO sont 5 à 10 fois plus fréquents que l'œsophagite. [26]

La classification de Savary et Miller permet de trier les types d'œsophagites :

stade 1	érosions superficielles, isolées, non confluentes
stade 2	érosions confluentes, non circonférentielles
stade 3	érosions ou ulcérations confluentes, occupant la circonférence, mais sans sténose
stade 4	lésions chroniques, par exemple ulcère profond, sténose

*Tableau 6 : classification de Savary et Miller [27]*



### Œsophagite peptique

Image : © Pr Frank Zerbib (CHU de Bordeaux)

Figure 5 : Œsophagite peptique en endoscopie [24]

L'œsophagite peptique se manifeste tout d'abord par les symptômes classiques de RGO, mais ils peuvent s'aggraver vers une dysphagie, des hémorragies digestives macroscopiques provoquant méléna ou hématurie ; on peut également retrouver de fait une anémie ferriprive.[28]

Cette œsophagite est de bon pronostic car son taux de guérison est de 90% pour les stades 1 et 2 qui représentent 88% des cas. Cependant il existe des complications, dont notamment la **sténose peptique**.

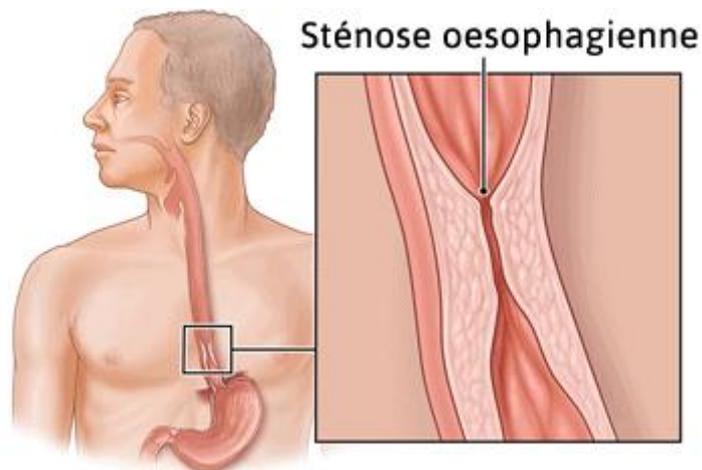


Figure 6 : Schéma de la sténose œsophagienne [29]

La sténose œsophagienne est un rétrécissement de la lumière de l'œsophage entraînant quasi systématiquement une dysphagie, mais on observe également un pyrosis, des régurgitations et un amaigrissement. La sténose peptique survient dans 2% des cas d'œsophagites peptiques.

Cette sténose œsophagienne peut également s'associer à d'autres complications telles que l'ulcère de l'œsophage ou l'endobrachyœsophage.

**L'ulcère de l'œsophage** est souvent latent et on ne le diagnostique que lors de l'exploration approfondie d'une sténose.

On le qualifiera différemment selon la muqueuse affectée : on retrouve alors l'ulcère de Barrett, celui de Savary ou celui de Wolf lorsqu'il se développe respectivement sur un endobrachyœsophage, sur la muqueuse malpighienne de l'œsophage ou sur la zone de jonction entre les muqueuses gastrique et œsophagienne.

**L'endobrachyœsophage** (EBO) représente 35% des complications de la sténose peptique et dans 80% des cas il est accompagné d'une hernie hiatale. Il se développe lors d'un défaut de cicatrisation de la muqueuse malpighienne après sa

détérioration par l'agression acide du reflux qui conduit à une métaplasie, remplacement de la muqueuse normale par de la muqueuse glandulaire cylindrique.

L'EBO peut évoluer en adénocarcinome par transformation maligne et certaines prédispositions augmentent ce risque comme le sexe masculin, une EBO mesurant au moins 8cm, de l'alcool-tabagisme, un IMC supérieur à 30 et des antécédents de sténose ou d'ulcère de Barrett.[28]

## Diagnostic

Dans 90% des cas le diagnostic est clinique, sur la base des symptômes décrits précédemment. Cependant l'imputabilité des symptômes atypiques extra-digestifs au RGO reste discutée et bien souvent surestimée, surtout en l'absence de symptômes typiques. C'est pourquoi ces symptômes peuvent justifier des examens complémentaires :

- l'endoscopie digestive haute par fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD), qui **doit** être réalisée pour la prescription d'IPP selon les recommandations de l'AFSSAPS en 2008, sauf dans le cas du RGO avec symptômes typiques hebdomadaires chez les patients de moins de 60 ans sans signes alarmistes. Elle permet de différencier l'aspect macroscopique des lésions et statuer sur l'avancée et le type de pathologie entre ulcère, EBO ou œsophagite [2]
- la pH-métrie œsophagienne
- la pH-impédancemétrie œsophagienne[30]

L'endoscopie permet également de réaliser des biopsies qui serviront à poser un diagnostic de certitude de l'EBO et de vérifier la présence ou non de dysplasie.

## **B) Lésions dues aux AINS**

Les effets indésirables des AINS comportent des atteintes cardiovasculaires, rénales mais également gastro-intestinales. On distingue 2 types d'effets gastro-intestinaux : mineurs et majeurs.

Les **effets mineurs** les plus communs correspondent à des dyspepsies, nausées et pyrosis. Ces effets se limitent au tractus gastro-intestinal supérieur et, bien qu'ayant des conséquences pour l'intégrité physique faible, ont un impact clinique ressenti par le patient et facilement diagnosticable.

Les **effets majeurs** atteignant le tractus inférieur passent bien souvent inaperçus car peu détectables par les patients. Ils peuvent cependant être délétères, en fonction de l'étendue des lésions.[31]

La prévention des lésions induites par l'aspirine à faible dose (<300 mg/jour) ne fait pas partie des indications des IPP et donc n'est pas recommandée systématiquement, elle l'est en cas d'antécédents d'ulcère ou d'hémorragie lors de l'utilisation antérieure de ces traitements.[18]

## C) Ulcère Gastro Duodéal

L'Ulcère Gastro-Duodéal (UGD) ou ulcère peptique désigne tout un ensemble d'affections ulcéreuses attaquant la partie supérieure du tube digestif : l'estomac (ulcère gastrique) et la partie initiale du duodénum (ulcère duodéal). On pourra également ajouter le syndrome de Zollinger-Ellison qui provoque des ulcères secondaires à une tumeur pancréatique ou duodénale sécrétant de la gastrine, le gastrinome.[32]

### Physiopathologie

L'origine de ce type d'ulcère provient d'un déséquilibre entre l'acidité et la production de mucus protecteur, qui engendre une sur-agression contre la paroi gastrique.

L'agression provient de l'acide chlorhydrique produit par la pompe  $H^+ /K^+$  ATPase et des différents éléments qui la régulent.

Face à cette agression, l'estomac et le duodénum se doivent de défendre leurs muqueuses via la rétro-régulation de la pompe  $H^+ /K^+$  ATPase.

L'épithélium de l'estomac sert de barrière physiologique s'opposant à tout transfert de la lumière vers les tissus gastriques, empêchant notamment le transfert de protons.

Il repose sur le chorion vasculaire de la lamina propria et est composé de trois couches : l'épithélium cryptique superficiel qui sert de barrière physique, la zone du collet des glandes qui permet le renouvellement continu de ses cellules et enfin enfouies dans des invaginations qui forment des cryptes, les glandes cardiales, fundiques et pyloriques.

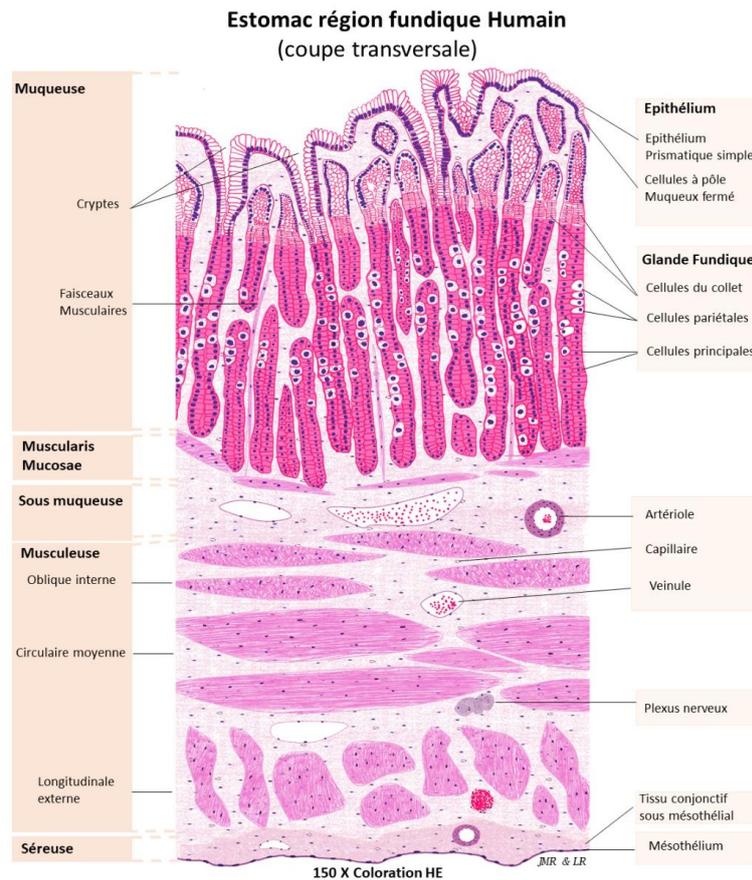


Figure 7 : Coupe transversale de la paroi de l'estomac au microscope[33]

Toutefois l'intégrité de la barrière peut être atteinte par contact avec l'alcool, les sels biliaires, les acides organiques faibles et les salicylés engendrant une rétrodiffusion des protons de la lumière vers l'espace tissulaire. Ceci conduit à des lésions cellulaires, une inflammation avec relargage d'histamine par les mastocytes qui comme nous l'avons vu précédemment augmente la sécrétion acide et donc l'agression contre la paroi, entraînant une atteinte des petits vaisseaux sanguins avec risque hémorragique de la muqueuse, érosion jusqu'à l'ulcération. [5,34]

Le **mucus gastrique**, sécrété par les cellules de surface gastriques de la muqueuse épithéliale et des glandes gastriques, tapisse les parois de l'estomac afin de le protéger des attaques chimiques ou mécaniques. [12,34]

Sous l'épithélium, le **flux sanguin** permet d'équilibrer le pH du tissu. Sa diminution entraîne donc une perméabilité et une rétrodiffusion des protons de la lumière gastrique constituant un risque accru de lésions de la muqueuse gastrique. [5,34]

## Étiologies

### – *Helicobacter Pylori*

Présente chez 15 à 30 % de la population française et de 70 à 90 % des personnes souffrant d'UGD, *Helicobacter Pylori* est une bactérie qui se développe exclusivement dans l'estomac humain. Sa contamination est orale-orale et oro-fécale. Elle a lieu majoritairement lors de l'enfance et provoque systématiquement une gastrite aiguë le plus souvent asymptomatique, mais elle peut également développer une infection chronique. Celle-ci conduit à une fragilisation des muqueuses qui donne des ulcères ou qui rend les muqueuses sensibles aux facteurs gastro-toxiques que sont l'hyperacidité, les AINS, le tabac, l'alcool ... [35-37]

### – Tabagisme

Le tabac augmente le nombre de pompes H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPase présentes sur le long terme. On observe un retard de cicatrisation des muqueuses et il semblerait que l'on retrouve plus de récurrences des UGD chez les sujets tabagiques.[38]

## – Facteurs génétiques

Selon une étude épidémiologique de l'UGD au Burundi en 1989, son risque est plus important dans la population masculine et présente une prédominance chez les personnes de groupe sanguin O. En effet dans la population générale, 59% des patients souffrant d'UGD portent ce groupe sanguin.

De plus 20 à 50 % des patients souffrant d'UGD ont des antécédents familiaux d'ulcères.[39]

## **Diagnostic**

Le diagnostic d'un ulcère gastro-duodéal peut être envisagé en présence de crampes sus-ombilicales, généralement soulagées par la prise d'aliments. Ces douleurs surviennent quelques dizaines de minutes après les repas. Bien que cette présentation soit évocatrice, elle n'est pas la plus fréquente. L'ulcère peut aussi provoquer un inconfort après les repas et, chez les personnes âgées, des vomissements.

Parfois, l'ulcère ne se révèle pas de lui-même mais par une complication dont il est à l'origine, par exemple l'hémorragie se traduisant par la présence de sang digéré dans les selles, de sang rouge dans les vomissements ou par une anémie accompagnée de pâleur et de fatigue. La perforation, quant à elle, se caractérise par une douleur soudaine et intense.

Dès qu'un ulcère est suspecté, une endoscopie digestive haute est nécessaire pour confirmer le diagnostic, permettant d'observer l'ulcère, de localiser ses complications éventuelles, et de prélever des échantillons de muqueuse pour

rechercher la présence d'*Helicobacter pylori* ou des lésions pré-cancéreuses. En cas d'ulcère hémorragique, l'endoscopie peut permettre de stopper le saignement.

Toutefois, si l'ulcère est perforé, l'endoscopie est contre-indiquée et une intervention chirurgicale est nécessaire.[40]

Concernant la recherche d'*Helicobacter Pylori*, la HAS décrit la recherche de la bactérie en se basant sur une sérologie suivie d'une gastroscopie avec biopsie lorsque la sérologie est positive.

Toutefois, si le patient présente des symptômes orientant vers une pathologie digestive haute, s'il a des facteurs de risque de cancer gastrique, s'il souffre d'un lymphome gastrique du MALT ou avant une chirurgie bariatrique, on réalisera d'emblée une gastroscopie avec biopsie, ce qui permet non seulement la recherche d'une infection à *Helicobacter Pylori* mais surtout de détecter des lésions précancéreuses ainsi que de tester la sensibilité de la bactérie à une batterie d'antibiotiques.[36]

Des tests non-invasifs existent également, on retrouve tout d'abord le **test respiratoire à l'urée** utilisant l'urée marquée. En effet *Helicobacter Pylori* métabolise l'urée en libérant du CO<sub>2</sub> au bout de 20 à 30 minutes. En utilisant du <sup>13</sup>C ou au <sup>14</sup>C pour marquer l'urée le CO<sub>2</sub> émis de cette manière peut être mesuré ce qui rend le test à la fois très sensible et spécifique de l'infection à *Helicobacter Pylori*.

Ce test est préconisé pour vérifier l'éradication du germe à la suite d'un traitement antibiotique, en retardant l'analyse de 4 semaines après le traitement antibiotique et au moins 1 semaine après l'IPP car on peut être confronté à des faux négatifs si le test a lieu trop tôt à la suite desdits traitements.

Un autre test de la même catégorie consiste au **dosage antigénique d'*Helicobacter Pylori* dans les selles** ayant une sensibilité et une spécificité comparable.[41]

## **D) Syndrome Zollinger-Ellison**

### **Physiopathologie**

Le syndrome Zollinger-Ellison est généralement diagnostiqué chez les patients âgés de plus de 50 ans. Les symptômes les plus courants sont induits par l'hypersécrétion d'acide gastrique incluant donc une douleur abdominale, notamment dans la région épigastrique. Dû à l'hyperacidité on retrouve un UGD chez 75% des patients. On retrouvera des diarrhées comme symptôme initial chez 25 à 40% des patients.

Parfois, un ulcère multiple, provoquant hémorragie, perforation ou pénétration gastro-intestinale, peut être le premier signe de la maladie.

Ce syndrome est causé par un gastrinome, une tumeur neuroendocrinienne qui sécrète de la gastrine, généralement localisée dans le duodénum ou dans le pancréas mais elle peut également se générer dans les ganglions lymphatiques abdominaux, ou, plus rarement, dans d'autres organes comme le cœur, les ovaires ou le foie. [42]

## Diagnostic

Le diagnostic du syndrome de Zollinger-Ellison doit être de mise dès lors que se présente un UGD accompagné de diarrhée ou d'antécédents personnels ou familiaux d'endocrinopathies.

En premier lieu on évaluera la concentration de gastrine sérique (CGS) à jeun. En effet sa valeur est augmentée chez plus de 98% des patients atteints de ce syndrome. Ce test est donc très sensible mais pas forcément suffisamment spécifique à lui seul, l'hypergastrinémie peut survenir dans toute affection d'hypochlorhydrie (gastrite, infection à *Helicobacter Pylori*, utilisation d'IPP), en cas d'insuffisance rénale ou encore hyperplasie des cellules G de l'antrum gastrique.

Afin de confirmer la présence du syndrome Zollinger-Ellison, il faut prouver la corrélation entre l'augmentation de la CGS et l'acidité gastrique. La CGS doit être plus de 10 fois supérieure à la normale ( $>1000$  pg/mL) et le pH gastrique inférieur à 2.

Malheureusement ce critère n'est vrai que dans 60% des cas, donc en dehors de ces cas on effectue un test de stimulation à la sécrétine IV qui, chez les patients atteints de ce syndrome, résultera en une augmentation d'au moins 120 pg/mL avec une spécificité de 100%; en effet dans un UGD classique ou en cas d'hyperplasie des cellules G on observera plutôt une diminution de la CGS.[43]

## 5. Non-indications (mésusages) usuelles

Les IPP sont souvent prescrits hors AMM dans différentes pathologies :

### A) Dyspepsies

Il s'agit d'un trouble digestif caractérisé par une douleur et un inconfort chronique de l'abdomen supérieur qui se manifeste de plusieurs façons :

- un « syndrome de détresse postprandiale », sensation de plénitude de l'estomac
- une satiété précoce avec incapacité à finir un repas de taille normale
- des brûlures épigastriques

A ceci se rajoutent fréquemment des ballonnements épigastriques, des nausées après les repas, voire parfois des vomissements, des éructations post-prandiales ou un hoquet, des douleurs de la région épigastrique ou des brûlures de l'estomac intermittentes et modérées qui ne remontent pas derrière le sternum. Elles surviennent le plus souvent pendant les repas ou parfois en dehors. Dans ce dernier cas, elles sont soulagées par la prise d'aliments.

La dyspepsie peut être causée par le RGO ou l'UGD et disparaît à la suite du traitement de la pathologie sous-jacente. Cependant dans 2/3 des cas elle n'a pas de cause et est dite fonctionnelle ou non-ulcéreuse. Dans ce cas, elle ne met pas en jeu le pronostic vital du patient mais a un retentissement sur son bien-être.

Dans 1/3 des cas les patients montrent une pH-métrie anormale donc l'usage d'IPP n'est pas indiqué.[44]

## **B) Lésions dues au stress**

L'utilisation des IPP dans la prophylaxie des ulcères de stress est fréquemment observée. Or il n'existe pas de médicaments possédant l'AMM « traitement préventif des lésions gastro-duodénales dans les situations de stress ». Il s'agit de lésions aiguës de stress liées aux soins intensifs, dont les causes principales sont l'altération du flux splanchnique et la diminution des défenses locales et non pas d'un stress psychologique. Les deux facteurs de risques principaux sont l'insuffisance respiratoire nécessitant une intubation de plus de 48h et la présence de troubles de l'hémostase. Et même sans prophylaxie médicamenteuse, les ulcères de stress ne saignent que très rarement et il n'a pas été prouvé que l'utilisation d'IPP puisse réduire l'incidence de ces lésions dont l'amélioration est surtout due à la prise en charge globale de ces patients.[45]

## **C) Hypertension portale (HTP)**

L'HTP correspond à une élévation de la pression sanguine dans le système veineux portal. Chez l'homme, elle se caractérise par une pression dans la veine porte dépassant 15 mmHg ou par un gradient de pression entre le système portal et la veine cave supérieur à 5 mmHg.

Elle est souvent secondaire à une cirrhose et elle peut se traduire par la formation de varices, notamment au niveau de l'œsophage, ainsi que par une gastropathie appelée "gastropathie d'hypertension portale" entraînant un risque d'hémorragie par rupture des varices.[46]

L'utilisation d'IPP est courante lorsque ce genre de varices œsophagiennes tend à apparaître ; cependant une étude a prouvé que l'utilisation d'IPP n'était pas

associée à une baisse d'incidence de saignement chez les patients souffrant d'hypertension portale due à une cirrhose. En effet sur 105 patients comportant 82 cas de varices œsophagiennes, 72 cas de gastropathie d'HTP et 15 cas de varices gastriques, 48 étaient traités par IPP (45,5%) ; or des saignements liés à l'HTP sous traitement par IPP sont survenus chez 18,7 % (n = 9) contre 14 % (n = 8) du groupe sans IPP (odds ratio : 0,83, intervalle de confiance à 95 % : 0,5-1,3, P = 0,51). De fait l'utilisation d'IPP n'a pas d'influence sur les saignements lors d'HTP.[47]

## **6. Effets Indésirables – Interactions Médicamenteuses**

### **A) Effets Indésirables**

#### **EI à court terme**

Tout d'abord il est important de noter que le traitement est quasiment tout le temps bien supporté par les patients et n'est pratiquement jamais arrêté prématurément du fait des EI. Lors d'une étude sur 4749 patients traités par lansoprazole, seulement 1,2 % ont stoppé leur traitement.[48]

Les EI les plus fréquents signalés ne sont pour la plupart pas graves et disparaissent à l'arrêt du traitement, d'autant plus qu'ils sont présents à moins de 5 % chez les patients. Il s'agit de :

- diarrhée
- vomissement
- douleurs abdominales
- douleurs thoraciques
- céphalées
- réaction allergique[49]

## **EI à long terme**

Il y a cependant un large éventail d'EI sur le long terme :

### **→ Complications infectieuses**

#### **● Infections digestives**

La colonisation bactérienne du tractus digestif haut est physiologiquement modulée par l'acidité du suc gastrique qui empêche le développement des agents pathogènes ingérés ; de ce fait l'utilisation au long court des IPP serait associée à des infections dues à la diminution de l'acidité gastrique mais aussi à la perturbation du microbiote.

Le microbiote naturel produit un certain nombre de substances jouant un rôle protecteur face aux pathogènes :

- les acides gras à chaîne courte dont l'acétate, le propionate et le butyrate, en milieu acide, sont présents sous forme non-ionisée, forme qui peut traverser la membrane bactérienne et altérer la croissance des pathogènes en modifiant le pH intracellulaire.

Ainsi, par exemple, l'acétate altère le fonctionnement métabolique d'*E. Coli* car, en empêchant la biosynthèse de la méthionine, il entraîne une accumulation d'homocystéine toxique.

- les acides biliaires produits par le foie, une fois dans le microbiome intestinal, sont dé-conjugués et convertis en acides biliaires secondaires, notamment l'acide désoxycholique, qui est bactéricide pour de nombreuses bactéries pathogènes.

- les bactériocines, courts peptides toxiques, sont produits par le microbiote et ont un rôle dans la résistance à la colonisation.

De plus la présence d'un microbiote naturel suffisant régule la colonisation bactérienne pathogène par compétition nutritionnelle.

Chez les patients traités par IPP, on retrouve une hausse de bactéries orales dans le microbiome fécal notamment de bactéries potentiellement pathogènes telles que *Clostridioides Difficile*, *Salmonella enterica*, *Listeria monocytogenes*, *Echerichia Coli entérohémorragique*, *Shigella Flexneri*, *Campylobacter jejuni*, etc.

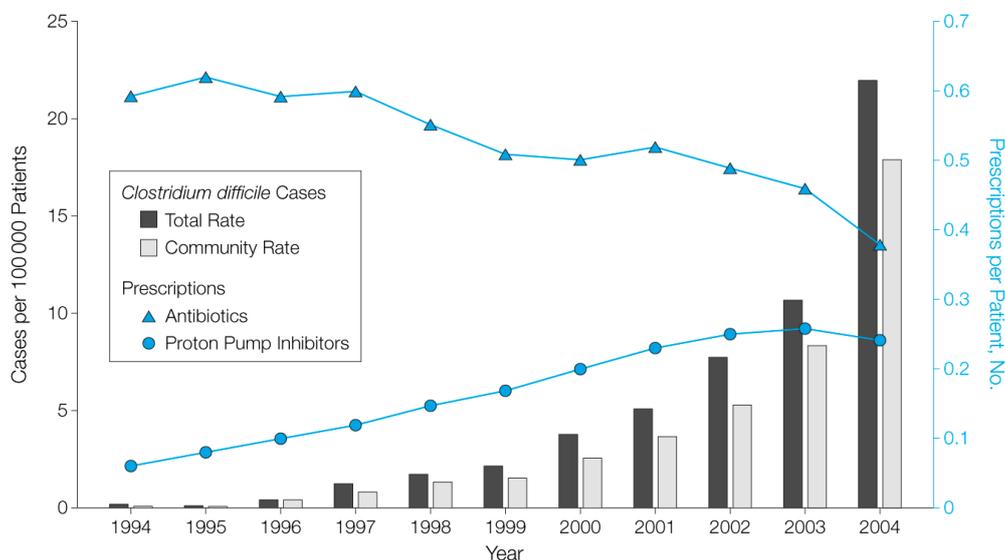


Figure 8 : nombre de cas de *Clostridioides Difficile* pour 100 000 habitants [50]

Ainsi dans les recherches de Sandra Dial, MD, MSc J. A. C. Delaney, MSc Alan N. Barkun, MD, MSc Samy Suissa, PhD réalisées de 1994 à 2004, il a été observé une augmentation du nombre d'infections à *Clostridioides Difficile* passant de moins de 1 pour 100 000 à 22 pour 100 000 habitants à travers les United Kingdom General Practice Research Database et cette augmentation est corrélée à l'augmentation de l'utilisation des antiacides, notamment des IPP.

D'ailleurs on constate une diminution de différentes familles du microbiote telles que la famille des *Ruminococcoceae* et le genre *Bifidobacterium*, et une augmentation de la classe des *Gammaproteobacteria*, des familles *Enterobacteriaceae*, *Enterococcoceae*, *Lactobacillaceae* et des genres *Enterococcus* et *Veillonella*. Ces modifications sont directement associées à une augmentation de la sensibilité à l'infection par *Clostridioides Difficile*.

De plus, dans l'estomac, *Clostridioides Difficile* existe sous forme dormante (spore) et sous forme végétative (vivante pathogène). La forme végétative est détruite lorsqu'elle est soumise à une acidité de pH inférieur à 2 et la forme dormante, qui elle y résiste, est détruite par les espèces réactives de l'oxygène produites par les nitrites à pH acide. Sous IPP, le pH gastrique s'élevant à 5, ces mécanismes de défenses sont inhibés et *Clostridioides Difficile* peut se développer. Cette bactérie anaérobie peut provoquer une infection avec symptômes gastro-intestinaux allant d'une simple diarrhée voire passant inaperçue à une colite pseudomembraneuse potentiellement mortelle. [48,50,51]

### ● Infections pulmonaires

L'hypochlorhydrie digestive induite par les IPP facilite le développement bactérien au niveau de l'estomac et ces agents pathogènes, par micro-aspiration au niveau des voies aériennes, peuvent provoquer des infections pulmonaires de type pneumonie communautaire.

La pneumonie communautaire est une infection pulmonaire d'origine bactérienne, virale ou de tout autre pathogène. Elle concerne l'ensemble de la population ayant un système immunitaire normal et compétent et consiste en une infection du parenchyme pulmonaire (alvéoles, vaisseaux sanguins et tissus de soutien).[52]

Ces pneumopathies, lorsqu'elles apparaissent au cours d'un traitement par IPP, se retrouvent plus fréquemment à l'instauration de la prise d'IPP et lorsque les doses sont plus élevées.

Par ailleurs, les IPP peuvent diminuer la réponse immunitaire par inhibition des neutrophiles, et donc les bactéries peuvent se développer davantage dans les poumons.

<b>Variable</b>	<b>Cases (n = 7642)</b>	<b>Controls (n = 34 176)</b>
Age, mean ± SD, y	55.5 ± 31.2	56.5 ± 29.5
<40	2123 (27.8)	9016 (26.4)
40-60	990 (13.0)	4448 (13.0)
≥60	4529 (59.2)	20 712 (60.6)
Men	4035 (52.8)	18 293 (53.5)
Infiltrate	3942 (51.5)	NA
Current drug use		
PPIs	817 (10.7)	1584 (4.6)
H <sub>2</sub> RAs	161 (2.1)	512 (1.5)
Bronchodilators	1125 (14.7)	1026 (3.0)
Inhaled corticosteroids	857 (11.2)	910 (2.6)
Systemic corticosteroids	814 (10.6)	921 (2.7)
NSAIDs	855 (11.2)	2717 (7.9)
Anticholinergic agents	387 (5.0)	282 (0.8)
Immunomodulating drugs	20 (0.2)	36 (0.1)
Antipsychotic agents	485 (6.3)	833 (2.4)
Antibiotics	3726 (48.7)	4021 (11.7)
Disulfiram	20 (0.2)	26 (0.0)

Tableau 7 : caractéristiques des cas de pneumonie communautaire et des sujets témoins [53]

Dans une étude cas-témoins menée sur la population danoise portant sur 7642 cas, 5709 de ces patients ont passé une radiographie dans les deux premiers jours après leur admission, et 3942 (51,6 % de tous les cas) ont montré des signes

d'infiltration. Parmi eux, 776 cas (10,0 %) ont reçu un diagnostic de pneumonie à pneumocoque, tandis que 692 (9,0 %) sont décédés dans les 30 jours suivant la date de référence. Comme attendu, les patients présentaient généralement plus de maladies chroniques que les témoins.

Parmi les 7642 cas et les 34 176 témoins, 817 (10,7 %) et 1584 (4,6 %) respectivement étaient des utilisateurs actuels d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). L'odds ratio ajusté (OR) liant l'utilisation actuelle des IPP à la pneumonie acquise en communauté (PAC) était de 1,5 (intervalle de confiance à 95 %, 1,3-1,7). Bien que cette corrélation ne soit pas prouvée, une tendance à une surreprésentation de la pneumonie chez les patients sous IPP est observée.

Parmi les autres atteintes pulmonaires liées à la prise d'IPP, il pourrait y avoir un développement plus important de la pathologie du COVID-19 ; en effet la baisse d'acidité de l'estomac inhibe le développement de tout pathogène notamment du SARS-COV-2. Les IPP limitent l'acidité stomacale ce qui entraîne un développement plus important du SARS-COV-2 au niveau digestif, et comme la paroi intestinale présente de nombreux récepteurs ACE2 (récepteurs utilisés par le SARS-COV-2 pour envahir l'organisme) le virus peut se développer davantage. [53–55]

### ● Infections chez le cirrhotique

Chez les patients cirrhotiques, l'hypertension portale est à l'origine de varices œsophagiennes ou stomacales ce qui donne un risque d'hémorragie. De ce fait il est régulièrement prescrit chez ces patients des IPP pour cette non-indication, alors que les IPP ne réduisent pas ce risque.[47]

L'encéphalopathie hépatique est une pathologie neuropsychiatrique qui touche les patients cirrhotiques. Dans 30 à 45 % des cas elle est symptomatique avec des

signes cliniques allant de la confusion et pouvant aller jusqu'au coma. Sa cause principale est une accumulation d'ammoniac dans le sang. Les IPP modifieraient le microbiote intestinal pouvant favoriser la production d'ammoniac, la translocation bactérienne ou des infections intestinales. De plus ils sont des agonistes des pompes à efflux comme la glycoprotéine-P (P-gp, ABCB1) 2 exprimée sur la barrière hémato-encéphalique (BHE), pompe servant à l'élimination des métabolites toxiques du cerveau. Ainsi la consommation d'IPP associerait une dysbiose intestinale et une accumulation de médicaments ou de métabolites toxiques dans le cerveau.[56] Dans les résultats d'une méta-analyse il existe une association significative entre l'utilisation des IPP et le risque d'encéphalopathie hépatique (OR = 1,50 ; IC 95 % : 1,25-1,75), encéphalopathie due à une accumulation de substances toxiques dans le sang atteignant le cerveau car non éliminées par le foie.

### → Risque de fracture

Ici encore les études ne sont pas franches quant à une hausse du risque de fracture osseuse chez les patients traités au long court par des traitements antiacides ; cependant il y aurait bien un surrisque qui augmenterait avec la durée du traitement. Ainsi on observe dans l'étude Proton Pump Inhibitors, Histamine H2 Receptor Antagonists and Other Antiacid Medications and the Risk of Fracture publiée en août 2006 que le surrisque de fracture sous traitement antiacide a un OR de 1,45 avec un IC à 95%. La constatation de ce surrisque est donc connue de longue date.[57]

**Table 3.** Any fracture

Variable	Adjusted OR <sup>a</sup>	
	Last use ≤1 year ago	Last use > 1 year ago
PPIs	1.18 (1.12–1.43)*	1.01 (0.96–1.06)
H <sub>2</sub> receptor blockers	0.88 (0.82–0.95)*	1.02 (0.97–1.07)
Other antacids	1.33 (1.24–1.43)*	1.02 (0.96–1.08)
Antihistamines	1.04 (0.99–1.09)	1.04 (1.00–1.07)*
NSAIDs	1.70 (1.67–1.74)*	1.12 (1.09–1.14)*
Ulcers	1.16 (1.07–1.26)*	1.09 (1.03–1.16)*
Gastric resection	1.96 (1.09–3.54)*	1.27 (1.01–1.59)*

<sup>a</sup> Adjusted for alcoholism, working or not, Charlson index (an index of 19 comorbid conditions, see text), ever use of antiepileptic drugs, ever use of anxiolytics or sedatives, ever use of antidepressants, ever use of neuroleptics, ever use of corticosteroids, number of bed days in 1999, number of contacts to general practitioner or specialist in 1999, living with someone or living alone, prior fracture, education level, and income in 1999

\*  $P < 0.05$

*Tableau 8 : risque relatif de tout type de fracture en association à différents traitements [57]*

Ce tableau présente le risque relatif de fracture lié à l'utilisation de divers médicaments pour traiter les ulcères gastriques et duodénaux. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et d'autres antiacides sont associés à une légère augmentation du risque global de fracture, tandis qu'une réduction du risque a été notée avec les antagonistes H<sub>2</sub>. Les antagonistes H<sub>1</sub> de l'histamine n'ont montré qu'une faible association avec le risque de fracture. Les ulcères duodénaux et gastriques sont liés à une augmentation modérée du risque de fracture, surtout lorsqu'ils se sont manifestés au cours de l'année précédente. Une tendance similaire, mais plus marquée, a été observée chez les utilisateurs d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les patients ayant subi une résection gastrique chirurgicale.

Les preuves du mécanisme d'action ne sont pas encore suffisantes, cependant il existe trois théories :

- une malabsorption du calcium due à l'augmentation du pH gastrique qui le rendrait moins soluble
- une hyperparathyroïdie et une hypergastrinémie, ainsi que des effets sur la synthèse des prostaglandines, ce qui modifierait le métabolisme osseux
- une inhibition des ostéoclastes qui modifie le remodelage osseux[58]

### → Malabsorption et complications métaboliques

La vitamine B12 (B12, cobalamine (Cbl) doit se dissocier des protéines alimentaires via l'acidité gastrique puis elle est associée à trois protéines, le facteur intrinsèque (FI), l'haptocorrine (HC) et la transcobalamine (TC) afin d'être absorbée. Cependant certaines bactéries catabolisent cette vitamine et la consommation d'IPP peut favoriser la pullulation de ces bactéries.

Concernant l'absorption du fer, elle peut être modifiée. Cependant pour une personne sans carence, son absorption n'intervient que très peu car le métabolisme du fer est en circuit fermé par recyclage, donc par jour nous n'absorbons que 1 à 3 mg de fer pour compenser les pertes (des cellules desquamées). Néanmoins l'absorption de fer peut entrer en jeu en cas d'hémorragie ou de carence. Le fer est absorbé sous 2 formes : hémérique et non hémérique avec un ratio allant jusqu'à 70/30. L'absorption du fer hémérique n'est que très peu influencée par les modifications apportées par les IPP alors que le fer non hémérique doit être dissocié des aliments ingérés puis être réduit du fer ferrique au fer ferreux grâce à l'acidité gastrique. Toutefois le fer non hémérique ne représente pas la majeure partie du fer biodisponible.

Parmi les malabsorptions, on retrouve également les hypomagnésémies induites par les IPP qui ont commencé à être élucidées entre 2006 et 2008 : des études prouvent qu'elles sont plus importantes chez les patients traités également par diurétiques, et plutôt chez les patients traités à long terme. Cependant il est important de noter que dans la majorité des cas les patients n'ont pas d'hypomagnésémie clinique.

Le mécanisme n'est pas encore connu, cependant il existe quelques pistes. Tout d'abord l'excrétion rénale semble normale, le problème proviendrait donc de l'absorption :

- l'absorption par le transport passif à travers les jonctions serrées est atteinte
- l'absorption par le transport actif est atteinte : ce transport est assuré par les transporteurs TRMP6 et TRMP7 dont l'affinité avec le  $Mg^{2+}$  est diminuée par une altération du pH de la lumière intestinale. Cela ne se produit que chez les patients présentant une mutation avec une perte d'activité du transporteur TRMP6.

Il pourrait y avoir une hypothèse concernant l'excrétion fécale puisque l'on sait que l'un des effets secondaires des IPP comprend les diarrhées. Les biopsies coliques chez les patients souffrant d'hypomagnésémie sont normales ce qui réfute cette hypothèse. [59]

Les symptômes de l'hypomagnésémie comprennent la faiblesse, l'ataxie, les crampes, la tétanie, les convulsions et des arythmies / changements électrocardiographiques ainsi que certains symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhées) qui peuvent encore exacerber l'hypomagnésémie.

Ces symptômes sont traités par complémentation en magnésium mais nécessitent également l'arrêt de l'IPP.[60]

### → **Complications rénales**

Même si cela fait partie des rares effets indésirables des IPP, depuis 1992, il y a de plus en plus de preuves sur la corrélation entre la prise d'IPP et la Néphrite Aiguë Interstitielle NIA. Il s'agit d'une inflammation de l'interstitium rénal d'origine médicamenteuse qui dans 40 à 60 % des cas provient d'un mécanisme immuno-allergique qui détruit les cellules épithéliales des tubules rénaux ; s'en suit une infiltration de lymphocytes T qui provoque des lésions des tubules et donc une diminution la fonction rénale pouvant conduire à une fibrose interstitielle. Cette NIA est l'une des formes d'Insuffisance Rénale Aiguë IRA et ces IRA sont à 70-90 % induites par les médicaments parmi lesquels on retrouve notamment l'oméprazole, mais également d'autres IPP et d'autres antiacides de la famille des anti-H2 : la Cimétidine, la Famotidine et la Ranitidine. [61]

Elle peut se développer dans les heures voire dans les mois suivant la prise de l'IPP sans corrélation avec la dose administrée et la durée d'administration. Elle provoque souvent une éosinophilie et on retrouve ces éosinophiles au niveau urinaire avec présence d'une leucocyturie et d'une hématurie.

La prise en charge de cette NIA est l'arrêt du médicament incriminé, suivi d'une corticothérapie, mais malheureusement ce traitement n'est pas toujours suffisant et la moitié des patients atteints de NIA ne récupéreront jamais complètement leur fonction rénale.

D'autre part, même si les patients se rétablissent d'une IRA, dans 30% des cas il y a risque d'évolution vers l'Insuffisance Rénale Chronique IRC. En effet, comme

évoqué précédemment, l'inflammation et les lésions tubulo-interstitielles présentes dans la NIA peuvent évoluer vers une fibrose interstitielle et une néphrite interstitielle pouvant devenir chronique et conduire à une IRC.

On peut notamment citer différentes études effectuées entre 2016 et 2017 dont Xie et coll. ou Xie et al. qui ont montré que les patients sous IPP avaient 1,26 à 1,28 fois plus de risque de développer une IRC par rapport à la population générale ce qui n'est pas négligeable.

Il semble donc important de respecter le bon usage des IPP et éviter la sur-prescription, et dans tous les cas si un traitement par IPP au long court se présente, une évaluation du DFG doit être effectuée au moins une fois par an afin de prévenir ces complications. [62–66]

### → Colites microscopiques

Il s'agit d'une inflammation chronique de la muqueuse colique à l'origine de diarrhées chroniques. Cependant sa physiopathologie n'a pas encore été totalement élucidée, il s'agirait d'une réponse immunitaire à l'encontre d'un antigène intraluminal.

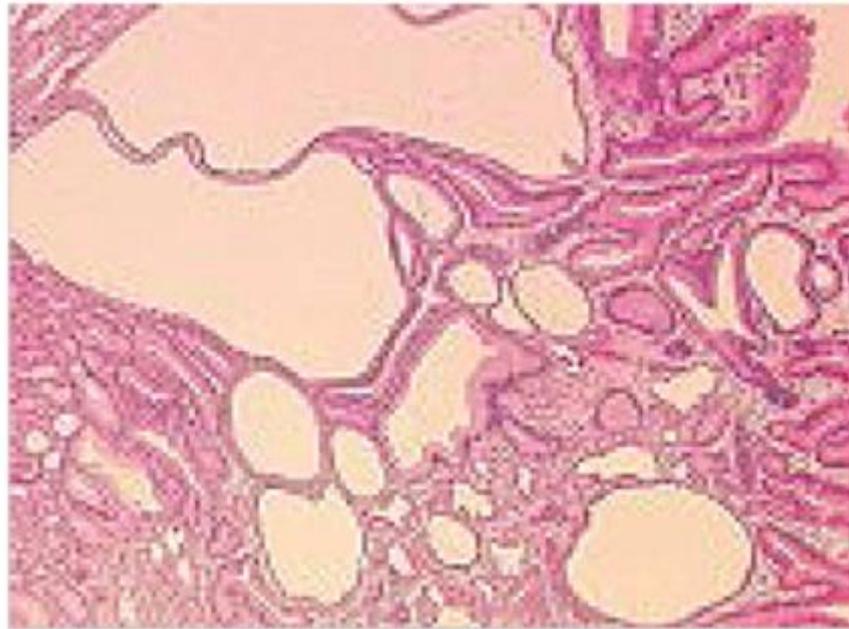
Il est établi que 3 molécules antiacides sont potentiellement responsables de ces colites microscopiques : le Lansoprazole, l'Oméprazole et la Ranitidine mais d'autres molécules sont potentiellement supposées être responsables : la Cimétidine, l'Esoméprazole, le Rabéprazole et le Pantoprazole.[67]

Responsabilité potentielle établie	Classes médicamenteuses	Responsabilité potentielle supposée
Cyclo3 Fort®, Cirkan®	Veinotoniques	Daflon® – Esberiven fort®
Lansoprazole – oméprazole Ranitidine	Anti-sécrétoires	Cimétidine Esomeprazole-rabéprazole pantoprazole
	Anti-parkinsoniens	Modopar® Stalevo®
Ticlopidine – Aspirine	Anti-aggrégant plaquettaire	
Sertraline – Etifoxine Duloxetine clozapine	Anti-dépresseurs	Paroxetine
Simvastatine Acarbose (Glucor®)	Hypolipémiant et hypoglycémiants	Statines autres que simvastatine
Ac anti-checkpoint (PD1 PDL1) Oxétorone (Nocertone®) Sartans AINS	divers	Carbamazépine Lisinopril – perindopril Piasclédine® (saponifiable soja) Vinburnine (Cervoxan®) Sels d'or – Tardyféron® Flutamide

Tableau 9 : Imputabilité des médicaments incriminés dans la survenue de colites microscopiques [67]

### → Risque Oncologique

Des études montrent des transformations de la muqueuse gastrique sous traitement IPP. On retrouve une dilatation des glandes oxyntiques qui se présentent normalement sous forme de tubes serrés avec une lumière virtuelle bordée de cellules. Cette dilatation se fait de manière inégale et crée des saillies cytoplasmiques dans la lumière. Et donc les glandes oxyntiques peuvent évoluer vers des Polypes Fundiques Glandulo-Kystiques (PGFK), décrits par le pathologiste allemand Kurt Elster dans les années 1970[68] ; ils sont parmi les polypes gastriques les plus fréquents et peuvent être induits notamment après 1 an de traitement IPP. Ils sont considérés comme des tumeurs généralement bénignes qui régressent à l'arrêt du traitement. [69]



*Figure 9 : PFGK développé chez un patient atteint de polypose adénomateuse familiale [69]*

En revanche les IPP induisent une augmentation de la sécrétion de gastrine en réaction à la baisse de la sécrétion d'acidité gastrique ce qui sollicite les cellules pariétales et ECL entraînant leur hyperplasie et leur évolution vers des Tumeurs NeuroEndocrines (TNE) après fixation de la gastrine sur leurs récepteurs CCK2. Cette hyperplasie pourrait également être provoquée par l'effet trophique de la gastrine. L'hyperplasie des ECL engendre un risque d'agrégation de ces-dites cellules et se décline en hyperplasie linéaire, micro-carcinoïde et carcinoïde en fonction de leur taille. On retrouve chez 20 - 25% des patients une légère hypergastrinémie (200 à 400 pg/mL) mais parfois cette hypergastrinémie peut être supérieure à 400 pg/mL. L'origine de cette hypergastrinémie s'explique également par le pH trop élevé qui empêche le feed-back négatif sur les cellules ECL par la somatostatine.

Quelques adénocarcinomes gastriques proviennent des cellules ECL transformées en TNE. [68,70]

Néanmoins, malgré ces constatations, il n'y a aucune étude chez l'Homme qui prouve un surrisque de cancer gastrique chez le patient sous IPP au long court.

### → **Démence et troubles neuropsychiatriques**

Parmi les facteurs de risque de la pathologie d'Alzheimer, l'accumulation de protéines amyloïdes b en « plaques séniles » est bien connue. Or le catabolisme de ces protéines est maximal en milieu acide. Et l'on a remarqué que chez la souris les IPP traversent la barrière hémato-encéphalique (BHE) et bloquent les pompes à protons des cellules microgliales cérébrales.[71]

Il existe deux études épidémiologiques réalisées par des équipes de cliniciens allemands qui révèlent que la prise prolongée d'IPP augmente le risque de développer une démence et en particulier une maladie d'Alzheimer. Une étude du dossier médical de 3000 patients âgés de plus de 75 ans, a permis de calculer que la prise d'IPP de façon chronique et sur une longue période augmente de 30 à 40 % la probabilité de développer une démence.[72] De plus, l'analyse d'une banque de données médicales portant sur plus de 73 000 patients suivis entre 2004 et 2011, confirme que ceux qui ont pris régulièrement des IPP ont développé, à âge égal, plus facilement une démence que ceux sans traitement.[73]

### → Effet rebond

Le rebond d'hypersécrétion acide suivant un traitement médicamenteux par IPP se caractérise par une sécrétion acide accrue par rapport à ce qu'elle était avant traitement. Ainsi, d'après une étude de Gillen en 1999, une augmentation de 50% de la production d'acide est mise en évidence 14 jours après l'arrêt d'un traitement par IPP pris au long court. [57] Et cette hypersécrétion d'acide entraîne une volonté de la part du patient à reprendre le traitement, d'où une dépendance.

Il existe 4 potentiels mécanismes expliquant ce rebond :

- régulation positive des récepteurs H<sub>2</sub>
- hypergastrinémie stimulant la libération d'histamine par les ECL
- augmentation du nombre de cellules pariétales cellulaires
- régulation positive de l'activité H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase

D'une manière générale, les études sont assez discordantes, et l'on remarque une contradiction entre les résultats biologiques peu significatifs et le ressenti clinique des patients qui éprouvent un réel pic de douleur gastrique, pyrosis ou dyspepsie à l'arrêt du traitement. D'ailleurs, une étude de 2009 a démontré que chez des patients sains (sans symptômes de RGO ou autre affection gastrique), la prise d'ésoméprazole pendant 8 à 12 semaines suivie d'une prise de placebo pendant 4 semaines, déclenchait des symptômes liés à l'acidité (dyspepsies, brûlures d'estomac, régurgitations acides) ce qui caractérise un syndrome de sevrage plus qu'un effet rebond.[75]

## **B) Interactions Médicamenteuses**

Il n'y a pas de contre-indication absolue autre que l'hypersensibilité à l'une des substances présentes dans la formule.

Il existe toutefois des mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

### **Inhibiteurs de protéases**

En effet, la modification du pH gastrique modifie l'absorption gastrique de certaines molécules. Notamment on retrouve une interaction commune aux différents IPP avec certains **inhibiteurs de protéases** utilisés contre le **VIH** tels que l'atazanavir ou le nelfinavir ce qui engendrerait une diminution de leur biodisponibilité.

### **Antifongiques**

Une autre interaction importante due à cette augmentation du pH gastrique concerne les azolés fongiques tels que le kétoconazole ou l'itraconazole qui ont besoin d'un pH acide pour être absorbés au niveau du tractus gastro-intestinal.

## Méthotrexate

Il existe une autre interaction avec Le Méthotrexate (MTX) qui est un traitement antinéoplasique **cytotoxique et immunosuppresseur** utilisé notamment dans la polyarthrite rhumatoïde ou dans certaines hémopathies malignes.

Une interaction commune à tous les IPP avec le MTX existe, elle est à prendre en compte jusqu'à une dose en MTX de 20mg/semaine et est déconseillée au-delà. Lors d'utilisation de fortes posologies de MTX associée à un IPP, il a été observé une augmentation de la concentration plasmatique de MTX à cause d'une élimination rénale retardée par inhibition des transporteurs rénaux parmi lesquels on retrouve la H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPase rénale, la Breast cancer resistant protein (BCRP), la multidrug resistance-associated protein (MRP) ou le human organic anion transporter (hOAT). Cette hausse de concentration a provoqué chez l'Homme des EI de type douleurs musculaires, mucite, toxicité rénale, hépatique ou hématologique ... [76,77]

## Clopidogrel

L'oméprazole interagit avec le clopidogrel qui est un **antiagrégant plaquettaire** (AP) prescrit dans la prévention des maladies thromboemboliques ou à la suite de la pose de stent afin d'empêcher la formation de caillots dans le sang ; c'est un antithrombotique.

L'effet indésirable principal des antithrombotiques découle de leur mécanisme d'action, à savoir un risque hémorragique à la suite de l'allongement du saignement.

L'effet antithrombotique consiste en l'inhibition de l'activation et de l'agrégation des plaquettes lors de l'hémostase primaire.

Le clopidogrel est une prodrogue qui nécessite une conversion enzymatique dans le foie pour devenir actif et effectuer son activité antiagrégante plaquettaire. Il est métabolisé sous sa forme active par le CYP2C19 en grande partie, mais il existe des voies secondaires via les CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2 et CYP2B6 qui sont très largement minoritaires.

L'oméprazole est lui aussi métabolisé par le CYP2C19 ce qui pourrait engendrer une compétition avec le Clopidogrel. Cependant en pratique les résultats ne sont pas unanimes. En effet, si l'interaction pharmacodynamique est avérée, les répercussions cliniques sont quant à elles controversées.[73]

### 3) **Bon usage du médicament**

La plupart des prescriptions d'IPP sont faites par les médecins généralistes, soit 90% d'entre elles, les autres prescripteurs étant les gastro-entérologues, puis les rhumatologues. D'après la commission de la Transparence de l'HAS, en France, 60% des IPP sont prescrits en dehors de leur AMM. Par ailleurs, en milieu hospitalier, le respect des indications, des modalités d'administration et la pertinence des prescriptions d'IPP est loin d'être parfait, une large utilisation des IPP ne correspondant pas aux recommandations thérapeutiques en vigueur. Ainsi, parmi les patients hospitalisés, 30 à 60% sont sous IPP alors que seules 16 à 40% des prescriptions étaient conformes aux indications de l'AMM. Il faut cependant rappeler que dans la majorité des cas des prescriptions hospitalières, ces traitements par IPP avaient été instaurés en ville et donc reconduits lors des hospitalisations, mais sans réévaluation. [79–81]

Le bon usage des IPP doit respecter les indications citées dans l'AMM ainsi que les durées de traitement :

**Le RGO** fait partie des indications des IPP, ils peuvent donc être prescrits. Mais tous les cas de RGO ne nécessitent pas de traitement par IPP. En effet, dans le traitement du RGO sans œsophagite, on commence tout d'abord un traitement symptomatique via des règles hygiéno-diététiques, puis, si elles sont insuffisantes, on passe à un traitement court-termiste basé sur les antiacides et anti-H2. Enfin si nécessaire, on pourra envisager la prescription d'IPP, mais avec la dose la plus faible possible et sur une durée de 4 semaines maximum avant de procéder à une réévaluation, notamment en poussant les examens un peu plus loin avec la FOGD, la pH-métrie ainsi que la pH-impédancemétrie œsophagienne.

ALIMENTS À ÉVITER	ALIMENTS À PRÉFÉRER
Pain frais riche en levain	Pain bien cuit
Céréales complètes (pain de son, riz complet, pâtes complètes), légumes secs (haricots secs, pois cassés, lentilles)	Céréales semi-complètes, à tester selon votre tolérance
Charcuteries	Jambon blanc
Choux, petits pois, salsifis, navets, oignons, choux-fleurs, poireaux, artichauts, choucroute	Carottes, endives, courgettes, haricots verts, aubergines, épinards, brocolis, fenouil, champignons
Viandes en sauce ou faisandées, poissons gras	Toutes les autres viandes, poissons, fruits de mer et crustacés
Fromages à moisissures ou qui fermentent : bleu, roquefort, munster, livarot...	Fromages à pâte cuite : comté, emmental...
Agrumes (orange, citron, pamplemousse) et tomates	Poires, pommes, pêches, bananes
Eau gazeuse	Eau plate
Épices stimulantes (poivre, moutarde, piment)	Basilic, coriandre, gingembre

Tableau 10 : alimentation pour soulager le RGO [82]

Il faut cependant bien noter que le « pyrosis fonctionnel » ne fait pas partie des indications, or les IPP sont régulièrement prescrits de manière non justifiée. [1,83]

Chez les nourrissons ayant des régurgitations, la prescription d'IPP doit être réservée aux enfants de plus d'un an, ayant un RGO pathologique persistant et gênant. Elle ne concerne pas le RGO physiologique. La spécialité NEXOCET® (oméprazole) est en cours de demande et elle aurait l'AMM chez l'enfant à partir de 1 mois de vie.[84]

**L'UGD** peut avoir une origine médicamenteuse, aussi les IPP peuvent être prescrits dans la prévention d'ulcère chez le patient sous traitement AINS. Mais elle ne se fait que chez les patients à risque modéré ou haut. On considère comme patient à risque modéré un patient qui présente au moins un facteur de risque parmi ceux cités ci-dessous, et à risque élevé s'il présente au moins trois facteurs :

- patient de plus de 65 ans
- utilisation de fortes doses d'AINS
- antécédents d'UGD
- association à un anti-agrégant plaquettaire, un anticoagulant ou un corticoïde

De plus la durée de la prescription d'IPP ne doit pas excéder celle de la prise de l'AINS.

De même, l'association de l'aspirine à faible dose seule (à effet antiagrégant plaquettaire) avec l'IPP n'a pas d'intérêt et est un mésusage alors qu'elle est régulièrement instaurée. Cela engendrerait même l'effet de dépendance se traduisant par un faux effet rebond à l'arrêt du traitement. L'IPP n'est indiqué dans ce cas que s'il existe des antécédents d'hémorragies digestives.[83]

Dans la prise en charge de l'UGD, il existe différents cas de figures :

Dans l'UGD à HP, il existe des protocoles destinés à éradiquer la bactérie basés soit sur un traitement probabiliste, soit sur un traitement guidé avec antibiogramme. Il s'agit de quadrithérapie ou de trithérapie allant de 10 à 14 jours avec à chaque fois une réévaluation par un test respiratoire à l'urée marquée. Après éradication d'HP, la poursuite de l'IPP n'est pas justifiée. Un contrôle doit tout de même être

effectué après au moins 4 semaines d'arrêt de l'antibiotique et 1 semaine d'arrêt de l'IPP.[1][85]

Pour les UGD hémorragiques, les IPP sont le traitement médical de la phase aiguë en cas de signes endoscopiques de gravité : saignement en jet, ou en nappe. Ils sont utilisés en bolus en IV puis en perfusion continue pendant 72H notamment en cas de haut risque de récurrences. De ce fait, en l'absence de ces signes de gravité, le traitement par IPP n'est pas recommandé.[86]

Algorithme de traitement en cas d'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte\*

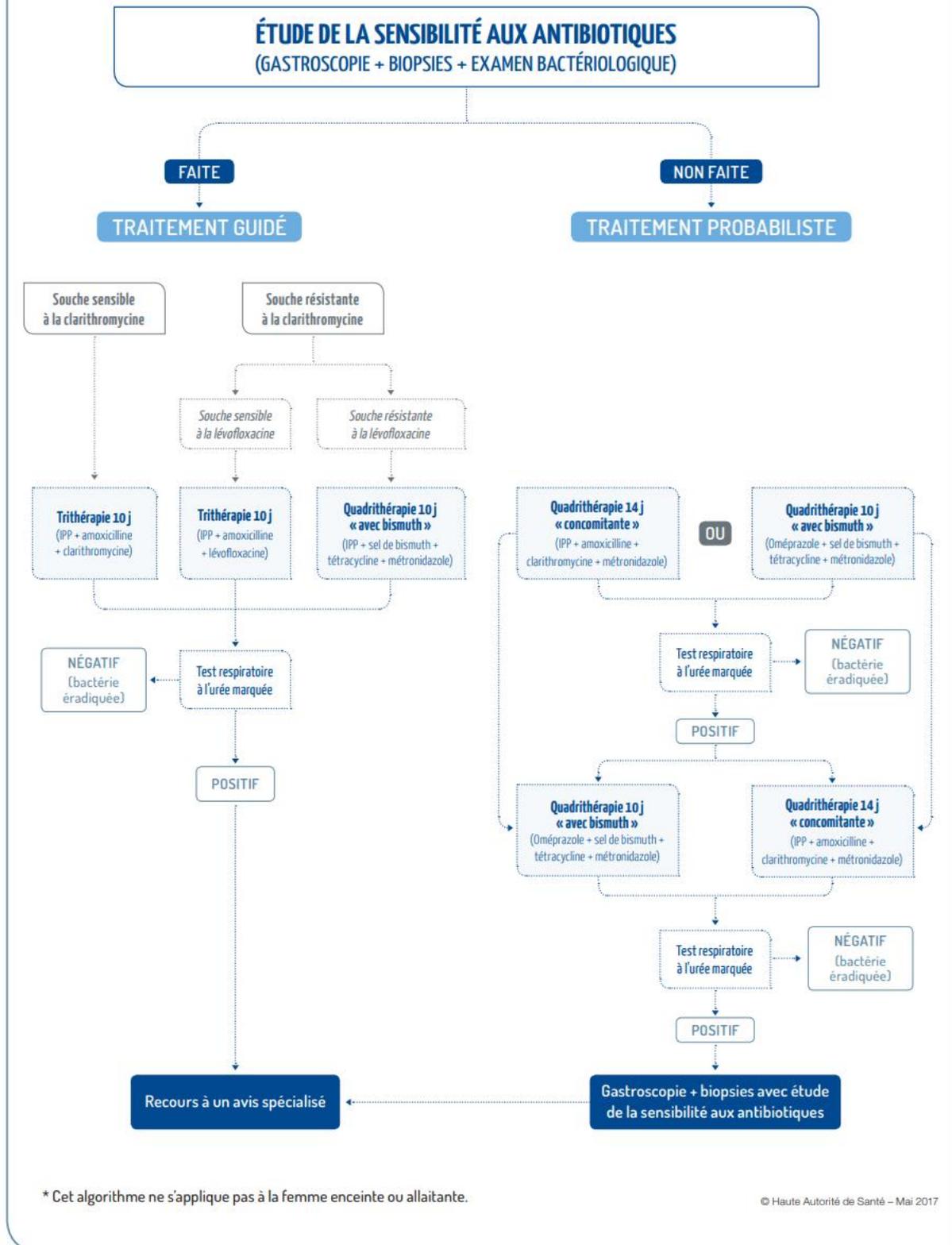


Figure 10 : Algorithme de traitement en cas d'HP selon l'HAS [85]

En situation de **réanimation**, s'il n'y a pas la présence de facteurs de risque que sont l'intubation pendant au moins 48H, la présence de troubles de la coagulation, un état de choc, une IRA ou un coma neurologique, il n'est pas justifié d'instaurer un traitement par IPP.

Il faut donc voir dans quels cas la prescription des IPP est justifiée et quels sont les cas où il ne serait pas nécessaire de mettre en place un tel traitement. Ce rapport à la commission des comptes de la sécurité sociale de 2009 illustre le bon usage et le mésusage des IPP :

Indications AMM	Indications Hors AMM « pertinentes »	Non indications
Traitement de l'ulcère gastrique et duodénal Éradication de l' <i>Helicobacter pylori</i> Traitement symptomatique du RGO sans œsophagite Traitement de l'œsophagite érosive par reflux Si prise aspirine : Prévention en cas d'antécédent d'hémorragie digestive ou de co-préscription avec AINS Si prise AINS : Prévention si > 65 ans ou si facteurs de risque* Syndrome de Zollinger-Ellison	Prévention de l'ulcère de stress chez les sujets à risque** Prévention des lésions GD sous corticoïdes chez les sujets à risque* Traitement des manifestations atypiques du RGO Effet anti-sécrétoire dans les grêles courts symptomatiques	Dyspepsie fonctionnelle Prévention de l'ulcère de stress chez les sujets non à risque Prévention des lésions GD sous corticoïdes chez les sujets non à risque Prévention des lésions GD sous AINS chez des patients non à risque Prévention des lésions GD sous AFD chez des patients non à risque Hypertension portale Test thérapeutique en cas de douleurs abdominales aiguës
<p>* les facteurs de risque (AFSSAPS 2007, HAS 2009) sont : les antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou de complications ulcéreuses ou l'association d'un AINS à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• un anti-agrégant plaquettaire (notamment aspirine à faible dose et/ou clopidogrel)</li> <li>• un anticoagulant</li> <li>• un corticoïde</li> </ul> <p>** sujets en secteur de réanimation et de soins intensifs ayant au moins l'un des facteurs de risque suivants : intubation avec ventilation mécanique dont la durée prévisible est supérieure à 48 heures ; présence de troubles de la coagulation (Plaquettes &lt; 50 000/mm<sup>3</sup>, INR &gt; 1.5, TCA &gt; 2.5N) ; état de choc (cardiogénique, septique ou hypovolémique) ; insuffisance rénale aiguë ; coma neurologique.</p> <p>AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien – GD : gastro-duodénales – AFD : aspirine à faible dose.</p>		

Tableau 11 : Bon usage et mésusage des IPP [87]

## **4) Observations à l'officine**

### **1. Enquête sur 100 patients**

Afin de mieux se rendre compte en pratique de l'utilisation des IPP dans la population générale, j'ai décidé de mener une enquête sur un échantillon de la clientèle d'une pharmacie :

## QUESTIONNAIRE SUR L'UTILISATION DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

Depuis combien de temps prenez-vous des IPP ?

- < 1 mois
- Entre 1 et 6 mois
- Entre 6 mois et 1 an
- Entre 1 et 2 ans
- Entre 2 et 5 ans
- > 5 ans

Pour quelle indication les utilisez-vous ?

- Reflux gastro-œsophagien et œsophagite par reflux
- Lésions gastroduodénales dues aux AINS
- Ulcère gastrique et duodéal
- Inconfort digestif / tolérance des autres médicaments\*
- Autre (préciser) : \_\_\_\_\_

À quelle fréquence prenez-vous votre traitement ?

- Ponctuellement
- Un jour sur deux
- Tous les jours

Avez-vous déjà essayé d'arrêter ?

- Oui
- Non

\*Pour la plupart des réponses concernant « inconfort digestif » les patients associés cet inconfort à la prise de leurs autres médicaments.

Voici les résultats :

Depuis combien de temps prenez vous des IPP ?

< 1 mois	16
De 1 à 6 mois	7
De 6 mois à 1 an	2
De 1 à 2 ans	12
De 2 à 5 ans	13
> 5 ans	50

Pour quelle indication les utilisez-vous ?

RGO	45
Prévention des lésions dues aux AINS	14
UGD	12
Inconfort digestif / tolérance des autres médicaments	27
Autre	2

A quelle fréquence ?

Ponctuellement	25
1 jour sur 2	11
Tous les jours	64
	100

Avez-vous déjà essayé d'arrêter ?

Oui	39
Non	61

Les résultats « autre » sont :

- « Problème cardiologique »
- « Parce que le médecin me l'a prescrit »

Cet échantillon n'est pas représentatif de la population générale mais permet quand même de se rendre compte à l'échelle d'un village d'une certaine divergence entre la théorie et la pratique :

On remarque que parmi notre échantillon la majorité des patients (50/100) utilisent leur IPP depuis au moins 5 ans, et que seulement 39 ont essayé de l'arrêter.

De plus, concernant leur utilisation, on remarque que les 2 premières utilisations des IPP sont les RGO (45/100) et l'inconfort digestif (27/100), ce dernier ne faisant pas partie des indications prévues dans l'AMM.

Dans ce cas de figure on remarque donc qu'une éducation thérapeutique des patients semble nécessaire.

## **2. Observation des prescriptions d'INEXIUM 10mg suspension buvable**

Physiologiquement, chez le nourrisson en bonne santé et sans symptomatologie, il existe un RGO avec régurgitations voire vomissements après les biberons qui est de 20% chez le bébé âgé d'un mois et il peut passer à 41% entre 3 et 4 mois avant de s'atténuer. On parle de RGO pathologique lorsqu'il y a des symptômes impactant la vie du nourrisson, mais ces symptômes ne sont pas forcément spécifiques (pleurs, agitation ...) et pas forcément corrélés avec l'acidité de l'estomac. La Société Canadienne de Pédiatrie a conclu que le traitement du RGO pathologique en général n'améliorait pas la symptomatologie chez les nourrissons. Aussi elle préconise de ne réserver les traitements médicamenteux qu'aux bébés ayant des symptômes graves c'est à dire respecter les indications prévues dans

l'AMM et de ne pas surprescrire.

Les IPP peuvent être utilisés en pédiatrie, il existe notamment l'INEXIUM 10mg suspension buvable qui possède l'indication dans le traitement du RGO chez l'enfant de 1 à 11 ans :

- traitement de l'œsophagite érosive par reflux confirmée par endoscopie
- traitement symptomatique du RGO

La posologie est définie selon le poids de l'enfant, consistant en un sachet de 10 mg pour les enfants de 10 à 20 kg et un ou deux sachets soit 10 ou 20 mg en une seule prise pour les enfant d'au moins 20 kg par jour pendant 8 semaines.

Chaque sachet doit être dilué dans un volume de 15 mL d'eau.

J'ai relevé les prescriptions d'INEXIUM 10mg en suspension buvable sur 2 années. Sur 94 ordonnances, 13 concernaient des enfants de moins de 1 an, soit hors AMM. Ces prescriptions hors AMM proviennent toutes de pédiatres et les posologies se traduisent toute de la même manière :

« Versez l'intégralité d'un sachet dans 10mL d'eau et prélevé x mL avec une seringue une fois par jour »

x variant en fonction du poids de l'enfant de manière à obtenir une posologie de 1mg/kilo.

Parfois la posologie est arbitraire.

Cette pratique se répand de plus en plus en première intention lorsque le nourrisson présente des régurgitations quelles qu'elles soient. Pourtant, il serait intéressant d'évaluer au cas par cas chaque nourrisson. En premier lieu il serait judicieux de respecter un certain nombre de règles hygiéno-diététiques avant de passer aux traitements médicamenteux, à savoir :

- surélever la tête du nourrisson, voire le mettre en position latérale gauche juste après son repas ou le maintenir en position verticale pendant 30 min après le biberon, puis le mettre en décubitus dorsal lorsqu'il dort
- fractionner le repas pour diminuer le volume alimentaire ingéré
- épaissir l'alimentation du nourrisson avec des laits enrichis en amidon de maïs ou en gomme de caroube, ce qui limite les régurgitations post-prandiales
- même si l'enfant n'est pas allergique aux protéines du lait de vache, le fait de les éliminer de l'alimentation pendant 2 à 4 semaines peut diminuer les symptômes

Si ces mesures ne sont pas suffisantes, il existe des médicaments ayant pour AMM le RGO pathologique chez l'enfant de moins de 1 an, à savoir les médicaments antiacides d'action locale type l'alginate (GAVISCON®) qui forme un gel dans l'estomac protégeant la muqueuse œsophagienne de l'acidité gastrique, ou la diméticone (POLYSILANE®) qui forme un pansement adhérent à la muqueuse ce qui a un effet protecteur face à l'acidité de l'estomac.

Ainsi l'usage des IPP ne devrait se faire qu'en dernier recours après échec de ces mesures.

### **3. Observation des prescriptions d'IPP en suite de soin en cardiologie**

La banalisation des IPP dans le milieu médical a conduit à une surprescription notable, en particulier dans les suites d'hospitalisation en cardiologie. Ces médicaments sont aujourd'hui quasi systématiquement prescrits de manière prophylactique pour prévenir les complications gastro-intestinales induites par les traitements antiplaquettaires et anticoagulants couramment utilisés en cardiologie.

Cependant, cette pratique généralisée n'est pas sans conséquence, et appelle à une réévaluation rigoureuse des méthodes de prescription des IPP qui serait essentielle pour minimiser les risques associés à leur utilisation excessive et inappropriée, et pour garantir une prise en charge optimale des patients cardiaques en post-hospitalisation.

Voici un exemple d'ordonnance typique de sortie d'hospitalisation des suites d'une hospitalisation pour Embolie pulmonaire chez une personne n'ayant aucune raison médicale de prendre un IPP :



CENTRE HOSPITALIER DE VALENCIENNES  
Avenue Désandrouin – CS 50479 – 59322 VALENCIENNES CEDEX - FRANCE  
N° Identification : [REDACTED]

CARDIOLOGIE 2 A HC

Secrétariat médical : [REDACTED]

RPPS :



Numéro de FINESS :



DR [REDACTED]

Praticien Hospitalier  
CARDIOLOGIE ET MALADIES  
VASCULAIRES

Patient: [REDACTED]

Poids: [REDACTED]

Taille: [REDACTED]

Age: [REDACTED] - né(e) le [REDACTED]

Sexe: [REDACTED]

Traitement médicamenteux :

- ELIQUIS 5 mg 1 CP matin et soir (Embolie pulmonaire)
- AMIODARONE 200 mg 1 CP matin et soir jusqu'au [REDACTED] puis un comprimé par jour avec surveillance de la tsh et bilan hépatique
- BISOPROLOL 2,5 mg 1 CP matin et soir ;
- FORXIGA 10 mg 1 CP le matin ;
- RAMIPRIL 1,25 mg 1 CP matin et soir ;
- INSPRA 25 mg toutes les 48 heures avec surveillance de la kaliémie
- PANTOPRAZOLE 20 mg 1 CP le soir
- SELEXID 200 mg 2 CP matin et soir jusqu'au [REDACTED] inclus.

*Et pas d'anticoagulant*

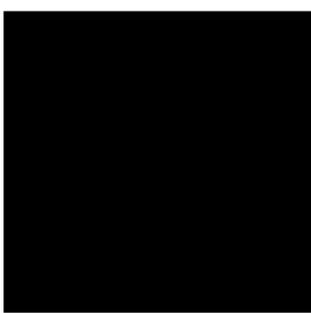
QSP 15 jours

Cette prescription a été réalisée pour une durée limitée. Veuillez consulter votre Médecin traitant pour la suite de la prise en charge.

DR [REDACTED]

Fait à Valenciennes, le [REDACTED]

Signature



## 5) Dé-prescription / solutions

Comme on a pu l'observer, les IPP ont des EI rares qui surviennent au long court pour la plupart mais leur potentielle gravité reste une source d'inquiétude. Or ils font partie des médicaments les plus couramment prescrits en ville comme le montrent les chiffres de l'Institut National des Données de Santé (INDS) en 2018 : parmi les 30 médicaments les plus prescrits après 60 ans, on retrouve l'ésoméprazole, le pantoprazole et l'oméprazole ; de ce fait une immense partie de la population se retrouve exposée et le nombre de cas victimes d'EI augmente, devenant un problème de santé publique.

La déprescription consiste en une démarche organisée et surveillée visant à diminuer progressivement les doses ou à arrêter la prise de médicaments susceptible de nuire ou de ne plus être bénéfique. Son but est de réduire les inconvénients et les risques liés à la prise de médicaments tout en préservant ou en améliorant la qualité de vie du patient.

Cependant, cette démarche peut se révéler complexe, particulièrement lorsque les médicaments ne semblent pas produire d'effets indésirables, ce qui est le cas pour les IPP.

La déprescription se doit donc d'être faite de manière délicate et en accord avec le patient. En effet, ici l'interruption d'un IPP est souvent mal perçue, voire inconcevable par les patients pour qui les EI sont imperceptibles alors qu'ils sont d'une efficacité remarquable. La plupart du temps l'IPP est ancré dans leur traitement habituel depuis de nombreuses années, pour des personnes polymédiquées. Il est associé à une amélioration de la tolérance digestive des autres traitements.

## Indication de la déprescription

Il faut tout d'abord cerner pour quelle raison le patient prend son IPP et donc quelle devrait être la durée de traitement nécessaire car même si l'indication fait partie de l'AMM, certaines fois le traitement est poursuivi plus longtemps que de raison.

En effet comme nous l'avons vu précédemment, le traitement de l'œsophagite et du RGO est censé durer jusqu'à un maximum de 8 semaines. Passé ce délai la déprescription doit être envisagée.

De même que pour les UGD, lorsqu'il s'agit d'un UGD à HP, l'éradication d'HP permet de réduire suffisamment le risque de récurrence d'UGD pour interrompre le traitement par IPP.[83] Si l'UGD n'est pas lié à une infection à HP, il est le plus souvent lié à la prise d'AINS, dans ce cas la prise ne doit pas excéder la durée du traitement par AINS.

Il faut donc justifier l'indication pour laquelle la prescription du traitement IPP au long court est envisageable. Les patients seront plus réceptifs s'ils comprennent les raisons pour lesquelles la déprescription leur est proposée. Il est important de leur expliquer le rapport bénéfice-risque des IPP en insistant sur les effets secondaires potentiellement graves.

On exclut les personnes présentant un œsophage de Barrett, une œsophagite sévère, en cas d'antécédents personnels d'ulcères gastro-intestinaux hémorragiques ou encore les patients chez lesquels sont utilisés des AINS au long court avec risque d'hémorragie modéré à élevé.[88]

Les recommandations pour la déprescription s'appliquent dans les cas suivants :

- pour un RGO ou une œsophagite de stade 1 ou 2, on peut envisager la déprescription dès la fin des 4 premières semaines de traitement si les symptômes ont disparu, voire au bout de 8 semaines
- pour les patients traités pour HP mais sans symptômes, la déprescription peut être réalisée après l'éradication d'HP
- pour les patients présentant un UGD dû aux AINS ou à HP, la déprescription doit être réalisée après guérison
- Dans le cadre de la prophylaxie d'ulcère de stress, comme nous l'avons vu précédemment, la prescription n'est pas forcément justifiée et ne doit pas être poursuivie au long cours

Avant de commencer la déprescription, la prise du traitement doit être étudiée. En effet la plupart des patients prennent leur traitement le soir de leur initiative ou tout simplement parce que la plupart des prescriptions sont faites ainsi afin de limiter les symptômes de RGO subis en décubitus dorsal, essentiellement nocturnes. Il semble donc logique que la prise se fasse le soir afin d'endiguer le RGO alors qu'une prise le matin à jeun est recommandée puisque les IPP inactivent les pompes actives lors de la prise alimentaire ; or le jeûne avant la prise du petit-déjeuner est le plus long de la journée et c'est avec ce premier repas de la journée que la production d'acide est la plus forte.[89]

Des études vont dans ce sens ; en effet la prise de rabéprazole le matin diminuerait l'exposition acide œsophagienne chez 71,4% des patients contre 42,8% pour la prise au soir.[90] De même pour la prise d'oméprazole il a été prouvé que l'heure d'administration du traitement jouait sur le pH gastrique ainsi que sur l'abolition ou non de reflux pathologiques.[91]

## Méthodes de déprescription

Outre la possibilité d'un arrêt brutal, une méthode de déprescription est le tapering, ce qui signifie diminuer la dose. Il n'existe pas de méthodologie propre dans le cadre des IPP, cependant le but est de réduire la dose à la dose minimale efficace. Pour se faire, on réduit en premier lieu le nombre de prises journalières de deux à une si possible, puis on diminue progressivement le dosage de la molécule. On peut ensuite réduire le nombre de prises par semaine jusqu'à un arrêt total.

Cette méthode permet une meilleure observance de la part du patient qui serait intimidé par le risque d'effet rebond à l'arrêt brutal du traitement. Si le patient ne supporte pas l'arrêt total du traitement, il est aussi possible pour lui de l'utiliser uniquement à la demande.[88]

Lorsque l'on démarre la déprescription il faut effectuer un suivi du patient et s'assurer qu'il ne souffre pas de brûlures d'estomac, de pyrosis, douleurs épigastriques suite à la modification de son traitement afin de les prendre en charge. Pour se faire, tous les professionnels de santé (médecins, pharmaciens, ...) peuvent se mobiliser autour du patient pour l'accompagner. Il est bon de faire un point au bout de 4 puis 12 semaines afin d'interroger le patient sur la réapparition des symptômes que l'on a décrit pour les pathologies traitées, mais également surveiller s'il n'y a pas eu une perte de poids ou d'appétit anormale qui pourrait résulter de l'arrêt de l'IPP.

Si de tels symptômes de douleurs gastriques se représentent, il faut tout d'abord les traiter par des règles hygiéno-diététiques :

- éviter les repas 2 à 3 heures avant le coucher et relever la tête du lit
- considérer une perte de poids en cas d'IMC supérieur à 25
- repérer s'il existe un ou des déclencheurs alimentaires et les éliminer[88]

Si ces règles ne fonctionnent pas, on peut envisager l'utilisation d'autres traitements médicamenteux :

Les **antiacides**, molécules très anciennes qui ont pour AMM le « traitement symptomatique des manifestations douloureuses au cours des affections œso-duodénales » tels que la combinaison d'alginate de sodium et de bicarbonate de sodium commercialisée sous le nom de GAVISCON®, exercent leur action pharmacodynamique principalement par la formation d'une barrière protectrice au niveau de la muqueuse gastro-œsophagienne. L'alginate de sodium, lorsqu'il entre en contact avec l'acide gastrique, se transforme en un gel visqueux qui flotte à la surface du contenu gastrique, formant ainsi une barrière physique. Le bicarbonate de sodium contribue à neutraliser l'acidité.

Cette combinaison offre un soulagement symptomatique des brûlures d'estomac et des reflux acides temporaire et de courte durée. Les posologies varient, mais généralement, une dose après les repas et au coucher est recommandée pour optimiser l'efficacité de la barrière protectrice.[18]

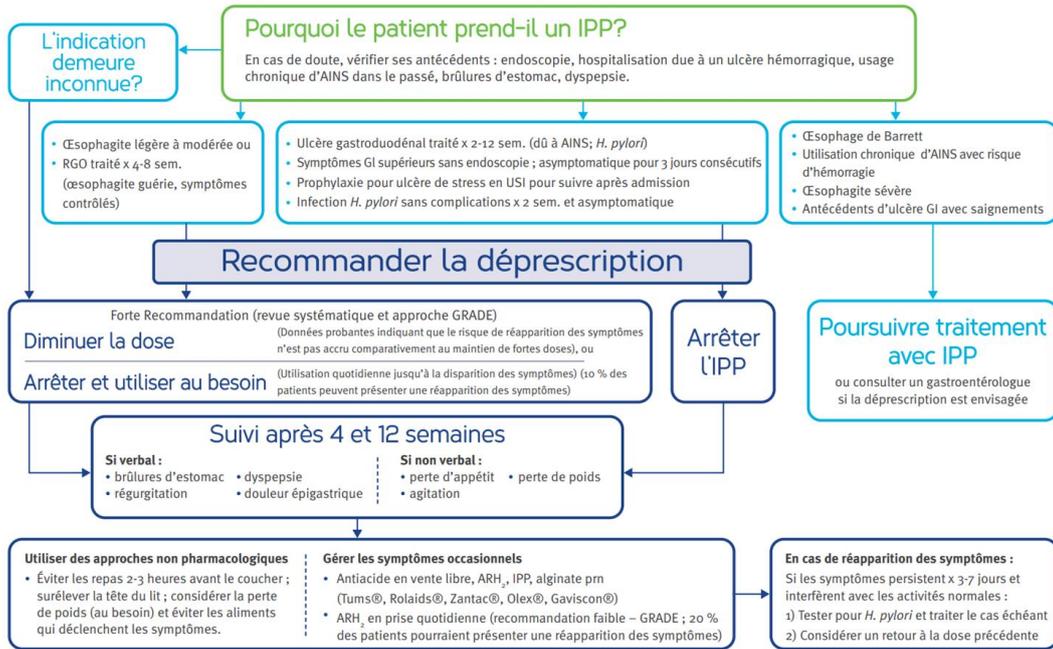
Parmi les autres antisécrétoires gastriques, on trouve les **antagonistes de récepteurs histaminiques H2**, anti-H2 qui sont d'activité rapide, brève et modérée. Ces antagonistes exercent leur action principalement dans la muqueuse

gastrique et agissent en se liant de manière compétitive aux récepteurs H2 présents sur les cellules pariétales de l'estomac. Cette liaison inhibe la fixation de l'histamine endogène, réduisant ainsi la stimulation des pompes à protons et diminuant la sécrétion acide. Ils agissent surtout sur la sécrétion acide basale, mais ont une action moins forte sur la sécrétion stimulée.

Cependant La prise d'anti-H2 pour traiter les troubles liés à la sécrétion acide gastrique présente des différences en termes d'effets secondaires et d'efficacité par rapport à la prise des IPP :

- moindre puissance d'inhibition acide : Les anti-H2 agissent en bloquant les récepteurs H2 et réduisent la sécrétion d'acide gastrique. Cependant, leur effet est moins puissant que celui des IPP, qui inhibent de manière plus robuste la pompe à protons
- durée d'action limitée : Les anti-H2 ont une durée d'action plus courte par rapport aux IPP, on parle ici d'un effet durant de 4 à 8 heures. Cela signifie qu'ils doivent être pris plus fréquemment pour maintenir un effet thérapeutique constant, ce qui peut affecter l'observance du patient
- variabilité de l'effet entre les individus : L'efficacité des anti-H2 peut varier d'un individu à l'autre en raison de différences interindividuelles dans le métabolisme et la réponse aux médicaments ainsi qu'une tolérance pharmacodynamique qui peut s'installer au fil du temps lors d'un traitement continu. Les deux représentants commercialisés en France restent la famotidine et la cimétidine, la première apparaissant la plus puissante. [26,92]

Enfin si les symptômes ne sont toujours pas traités, il faudra envisager un dépistage d'HP et le traiter si besoin, voire un retour à la dose minimale efficace de l'IPP jusqu'à disparition des symptômes et reproposer la déprescription.



© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission. Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0. Contact : [deprescribing@bruyere.org](mailto:deprescribing@bruyere.org) ou visiter le site [deprescribing.org](http://deprescribing.org) pour de plus amples renseignements. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. *Can Fam Physician* 2017;63:354-64 (ang), e253-66 (fr).



Disponibilité de l'IPP

IPP	Dose standard (guérison) (1 fois/jour)*	Faible dose (maintien) (1 fois/jour)
Oméprazole (Losec®) - Gélule	20 mg <sup>a</sup>	10 mg <sup>a</sup>
Esoméprazole (Nexium®) - Comprimé	20 <sup>a</sup> ou 40 <sup>b</sup> mg	20 mg
Lansoprazole (Prevacid®) - Gélule	30 mg <sup>a</sup>	15 mg <sup>a</sup>
Dexlansoprazole (Dexilant®) - Comprimé	30 <sup>c</sup> ou 60 <sup>d</sup> mg	30 mg
Pantoprazole (Tecta®, Pantoloc®) - Comprimé	40 mg	20 mg
Rabéprazole (Pariet®) - Comprimé	20 mg	10 mg

Légende

a Reflux gastro-œsophagien non érosif  
 b Œsophagite secondaire au reflux  
 c Reflux gastro-œsophagien symptomatique non érosif  
 d Œsophagite érosive en voie de guérison  
 + Peut être saupoudré sur les aliments

\* Dose standard d'IPP à prise BID seulement indiquée pour le traitement de l'ulcère peptique causé par *H. pylori*; la prise d'IPP devrait généralement être arrêtée lorsque la thérapie d'éradication est complétée, à moins de présence de facteurs de risque nécessitant la poursuite de la prise d'IPP (consulter les lignes directrices pour les détails).

Acronymes

RGO : reflux gastro-oesophagien  
 AHR : Antagoniste du récepteur H<sub>2</sub>  
 GRADE : Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation  
 AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

Participation des patients et soignants/aidants naturels

Les patients et/ou les soignants seront plus aptes à s'engager dans la déprescription s'ils en comprennent les raisons (risques liés à l'usage continu de l'IPP; thérapie à long terme non nécessaire) et le processus.

Effets secondaires des IPP

- Lorsque l'indication n'est pas claire, les risques d'effets secondaires peuvent surpasser les bénéfices potentiels.
- Les IPP ont été associés à un risque accru de fractures, infections à *C. difficile* et diarrhées, pneumonie d'origine communautaire, carence en vitamine B12 et hypomagnésémie.
- Les effets secondaires courants incluent : maux de tête, nausées, diarrhées, éruptions cutanées.

Réduction des doses

- Aucune donnée n'indique qu'une approche de réduction des doses est supérieure à une autre.
- La réduction des doses d'IPP (p.ex. de 2x à 1x/jour, moitié de dose, prise un jour sur deux) OU l'arrêt de l'IPP et son utilisation au besoin sont toutes des options fortement recommandées.
- Choisir ce qui convient le mieux au patient, ce qui lui paraît le plus acceptable.

Prise au besoin : définition

La prise quotidienne de l'IPP pendant une période suffisante à la disparition des symptômes liés au reflux, après quoi la prise d'IPP par l'individu est arrêtée. Si les symptômes réapparaissent, recommencer la prise quotidienne du médicament jusqu'à disparition des symptômes.

© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission. Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0. Contact : [deprescribing@bruyere.org](mailto:deprescribing@bruyere.org) ou visiter le site [deprescribing.org](http://deprescribing.org) pour de plus amples renseignements. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. *Can Fam Physician* 2017;63:354-64 (ang), e253-66 (fr).



Figure 11 : algorithme de déprescription des IPP [88]

## **Exemple d'action impliquant le pharmacien aux USA**

Une étude américaine portant sur 200 000 patients se basant sur les pharmaciens a permis une réduction de la consommation des IPP en se basant sur 5 mesures :

- renouvellement limité à 90 jours si le prescripteur ne mentionne pas une indication justifiant l'utilisation au long cours
- annulation des prescriptions non exécutées au bout de 6 mois
- facilitation des prescriptions électroniques d'anti-H2
- envoi d'informations aux patients ainsi qu'aux prescripteurs en cas de prescription non conforme aux recommandations
- mise à disposition d'une base de données aux pharmaciens afin de pouvoir suivre les prescriptions à fortes doses

Cette étude a permis une réduction de l'ensemble des renouvellements d'IPP de 7,3% (IC à 95% : -7,6% à -7,0%). De fait il a aussi été observé une diminution de 11,3% des prescriptions chez des patients pour lesquels une gastro-protection était justifiée. Cependant, aucune augmentation des hospitalisations pour saignement digestif, consultations pour pathologies gastro-intestinales hautes ou endoscopies n'ont été recensées. [93]

## **Exemple d'action concrète appliquée à la pharmacie d'officine**

Parmi les patients questionnés plus tôt, nous avons discuté avec certains afin de voir s'il était possible de leur faire arrêter leur traitement IPP. Parmi ceux-ci nous en avons choisi une qui s'était vu prescrire, suite à une embolie pulmonaire, en complément de son traitement, du pantoprazole. Elle a suivi son traitement tel qu'il lui avait été prescrit pendant 6 mois, puis lors de son renouvellement nous avons discuté avec elle au comptoir afin de savoir si elle supportait bien les médicaments et voir si elle comprenait bien le but de chacun.

Nous avons pris l'initiative de lui demander si elle n'avait pas de problème de tolérance gastrique, ce qu'elle nous a confirmé tout de suite. Nous lui avons proposé de faire un essai pour diminuer voire arrêter la prise du pantoprazole tout en en parlant à son médecin traitant en parallèle, ce qu'elle a accepté. Nous avons diminué progressivement cet IPP en commençant par retirer une prise par semaine afin d'éviter un effet rebond, puis deux prises par semaine, et ainsi de suite sur plusieurs semaines. Ainsi, petit à petit, la patiente a pu stopper complètement la prise de son IPP.

## **Conclusion**

Les IPP sont des médicaments qui sont beaucoup prescrits mais il s'avère que leur usage n'est pas toujours justifié et la durée de leur prescription est souvent trop longue par rapport à ce qui est prévu par l'AMM. La constatation de ce mésusage amène à la volonté de déprescription.

La découverte des IPP a été une grande révolution dans le traitement des RGO et des UGD ainsi que dans la prévention des UGD par les AINS. En effet, leur efficacité antiacide, grâce à leur action ciblée sur la pompe à proton des cellules pariétales de l'estomac, et leur durée d'action prolongée ont permis aux patients d'améliorer leur état de santé tout en ayant peu d'EI et le fait que ces traitements ne présentent pas de contre-indication absolue a facilité leur utilisation.

Malheureusement, leur prescription s'est généralisée à tout problème digestif ne répondant pas aux indications de l'AMM, et leurs durées de prise se sont allongées ; aujourd'hui, ils font souvent partie des traitements chroniques alors que l'AMM prévoit des indications de courte durée ou en tout cas limitée.

Avec cette utilisation prolongée, certains EI, certes rares mais potentiellement graves, ont été découverts, à savoir infection à *Clostridioides Difficile*, pneumonie, fractures osseuses, démence, maladie rénale ou prolifération bactérienne de l'intestin grêle. Bien que dans la majorité des articles recueillis, ces EI ne sont pas toujours entièrement prouvés, ils interpellent de manière de plus en plus inquiétante et sont trop souvent évoqués pour être négligés.

De plus, l'usage au long court des IPP crée une dépendance avec un effet rebond important d'hyper-sécrétion acide gastrique après un arrêt brutal que les patients redoutent.

Il semble donc judicieux de sensibiliser les patients et les prescripteurs sur les risques encourus lors d'une utilisation inappropriée ou de façon chronique, d'autant que leur prescription a été banalisée à des symptomatologies hors AMM qui peuvent et doivent être traitées différemment.

De ce fait, la déprescription doit être envisagée dans tous les cas d'usages inappropriés, mais elle ne peut être réalisée qu'avec l'adhésion des patients. Elle nécessite leur compréhension et leur accord, et ce d'autant qu'elle ne pourra être mise en œuvre que sur une période prolongée au risque d'être interrompue face aux effets rebond. Cette déprescription nécessitera de la patience et de la volonté afin d'être entreprise, poursuivie et menée à son terme.

Tous les professionnels de santé, y compris les pharmaciens, se doivent donc d'accompagner les patients afin d'y parvenir.

## Index des Tableaux :

Tableau 1 : Indication du traitement par IPP chez les utilisateurs incidents d'âge adulte ( $\geq 18$  ans) [2]

Tableau 2 : Classification ATC[13]

Tableau 3 : liste des groupements de chaque molécule d'IPP

Tableau 4 : listing des différents IPP sur le marché français[17–19]

Tableau 6 : classification de Savary et Miller[27]

Tableau 7 : caractéristiques des cas de pneumonie communautaire et des sujets témoins[52]

Tableau 8 : risque relatif de tout type de fracture en association à différents traitements[56]

Tableau 9 : Imputabilité des médicaments incriminés dans la survenue de colites microscopiques[66]

Tableau 10: alimentation pour soulager le RGO[81]

Tableau 11: Bon usage et mésusage des IPP[86]

## Index des illustrations :

Figure 1 – Schéma anatomique de l'estomac[4]

Figure 2 - Contrôle de la sécrétion acide gastrique au niveau des cellules pariétales illustration de Carole Fumat[6]

Figure 3 : Pharmacophore[16]

Figure 4 : Mode d'action de l'oméprazole[20]

Figure 5 : Œsophagite peptique en endoscopie[24]

Figure 6 : Schéma de la sténose œsophagienne [29]

Figure 7 : Coupe transversale de la paroi de l'estomac au microscope[33]

Figure 8 : nombre de cas de Clostridioides Difficile pour 100 000 habitants[49]

Figure 9 : PFGK développé chez un patient atteint de polypose adénomateuse familiale[68]

Figure 10: Algorithme de traitement en cas d'HP selon l'HAS[84]

Figure 11: algorithme de déprescription des IPP[87]

## Bibliographie :

- [1] HAS. Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) 2022.
- [2] ANSM. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) Étude observationnelle à partir des données du SNDS, France, 2015. 2018.
- [3] Macaigne G. IPP : du bon usage à la connaissance des effets secondaires n.d.
- [4] Equipe rédactionnelle de Nutrixeal Info. Estomac. Nutrixeal Info n.d. <https://nutrixeal-info.fr/index/estomac/> (accessed September 12, 2024).
- [5] Bonaz B. Physiologie de l'Appareil Digestive 2013.
- [6] Egn Njeba. Les fondamentaux de la pathologie digestive - Chapitre 2 Estomac-Duodénum. CDU-HGE/Editions Elsevier-Masson. 2014.
- [7] Coruzzi G, Morini G, Adami M, Grandi D. Role of histamine H3 receptors in the regulation of gastric functions. *J Physiol Pharmacol* 2001;52:539–53.
- [8] Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, Serrano J, Gibril F, Jensen RT. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 NIH patients and comparison with 537 cases from the literature. Evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:331–64. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31802b518c>.
- [9] Landry Y, Gies J-P. Pharmacologie ; des cibles vers l'indication thérapeutique (2e édition). Dunod; 2009.
- [10] PubChem. Acetylcholine n.d. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/187> (accessed June 27, 2024).
- [11] Low MJ. Clinical endocrinology and metabolism. The somatostatin neuroendocrine system: physiology and clinical relevance in gastrointestinal and pancreatic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:607–22. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.08.005>.
- [12] Sherwood L. Physiologie humaine. 3ème édition. De Boeck Supérieur; 2015.
- [13] Classification ATC mediately.co. Mediately n.d. <https://mediately.co/fr> (accessed September 13, 2024).
- [14] Matuchansky C. Pharmacologie clinique comparée des inhibiteurs de la pompe à protons : 40 mg/j est-elle la dose standard optimale du traitement d'attaque des maladies liées à l'acide ? *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive* 2004;11:129–35.
- [15] Sachs G, Shin JM, Besancon M, Prinz C. The continuing development of gastric acid pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7 Suppl 1:4–12, discussion 29-31. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1993.tb00582.x>.
- [16] M. Lewin. Les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique : mode d'action et intérêt thérapeutique 1995. <https://doi.org/10.4267/10608/2161>.
- [17] Ministère des solidarités et de la santé. Base de données publique des médicaments n.d. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> (accessed June 27, 2024).
- [18] VIDAL en ligne. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/> (accessed June 27, 2024).
- [19] HAS. Commission de la transparence Médicaments inhibiteurs de la pompe à proton chez l'adulte : réévaluation 2009:55.
- [20] Morel J-L. Effet de classe et médicaments n.d.
- [21] Stedman CA, Barclay ML. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:963–78. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2000.00788.x>.
- [22] HAS. Reflux gastro-oesophagien chez le nourrisson et chez l'enfant 2007.
- [23] Chapelle N, Ben Ghezala I, Barkun A, Bardou M. The pharmacotherapeutic management of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother* 2021;22:219–27.

- <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1817385>.
- [24] Joubert H, Juanati O, Zerbib F. Reflux gastro-œsophagien (RGO) | SNFGE n.d. <https://www.snfge.org/grand-public/maladies-digestives/reflux-gastro-oesophagien-rgo> (accessed June 27, 2024).
- [25] Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900–20; quiz 1943. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>.
- [26] Colin-Jones DG. The role and limitations of H2-receptor antagonists in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 1:9–14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1995.tb00778.x>.
- [27] Dictionnaire médical de l'Académie nationale de médecine 2024. <https://www.academie-medecine.fr/> (accessed June 27, 2024).
- [28] Bournet DB. Quelles sont les complications évolutives du RGO ? n.d.
- [29] Sténose de l'oesophage : définition, causes, symptômes, diagnostic, traitements. Reflux gastro-oesophagien & Reflux gastrique n.d. <https://reflux-gastro-oesophagien.com/stenose-de-loesophage-definition-causes-symptomes-diagnostic-traitements/> (accessed September 13, 2024).
- [30] Association Nationale Française, de Formation Médicale Continue, en Hépato-Gastro-Entérologie. Diagnostic actuel du RGO. FMC-HGE 2019. <https://www.fmcgastro.org/congres/video-digest-cours-intensif/diagnostic-actuel-du-rgo/> (accessed June 27, 2024).
- [31] Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci* 2013;16:821–47. <https://doi.org/10.18433/j3vw2f>.
- [32] Hennen G. Endocrinologie. De Boeck Supérieur. 2001.
- [33] Montpellier J-MR& DU de. Histologie et pathologie des organes n.d. <https://histologieiv.umontpellier.fr//index.php?module=detail&subaction=desc&vue=1&itm=16&g=0&d=1> (accessed September 15, 2024).
- [34] Tarnawski A, Szabo IL, Husain SS, Soreghan B. Regeneration of gastric mucosa during ulcer healing is triggered by growth factors and signal transduction pathways. *J Physiol Paris* 2001;95:337–44. [https://doi.org/10.1016/s0928-4257\(01\)00046-8](https://doi.org/10.1016/s0928-4257(01)00046-8).
- [35] Bigard M, Bardou M, Cohen R, De Korwin J, Dumarcet N, Fornacciarri R, Gottrand F, Kalach N, Laigle L, Mégraud F, Pellanne I, Raymond J, Schlemmer B. Prise en charge thérapeutique de l'éradication de *Helicobacter pylori* chez l'adulte et l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2005;18:424–6. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2005.09.013>.
- [36] HAS. Infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte : la HAS précise les actes de diagnostic et les modalités de traitement. Haute Autorité de Santé n.d. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2775406/fr/infection-par-helicobacter-pylori-chez-l-adulte-la-has-precise-les-actes-de-diagnostic-et-les-modalites-de-traitement](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2775406/fr/infection-par-helicobacter-pylori-chez-l-adulte-la-has-precise-les-actes-de-diagnostic-et-les-modalites-de-traitement) (accessed June 27, 2024).
- [37] Meriem H. Pharmacie clinique et thérapeutique n.d.
- [38] Hammadi M, Adi M, John R, Khoder GA, Karam SM. Dysregulation of gastric H,K-ATPase by cigarette smoke extract. *World J Gastroenterol* 2009;15:4016–22. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.4016>.
- [39] Ndabaneze E, Bazira L, Kadende P, Aubry P, Laroche R. EPIDEMIOLOGIE DE LA MALADIE ULCEREUSE GASTRO-DUODENALE AU BURUNDI. *Médecine d'Afrique Noire* 1990.
- [40] Ulcères gastro-duodénaux - CNPHGE 2020. <https://www.cnp-hge.fr/ulceres-gastro->

duodenaux/ (accessed September 14, 2024).

- [41] Infection par *Helicobacter pylori* - Troubles gastro-intestinaux. Édition professionnelle du Manuel MSD n.d. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/gastrite-et-ulcère-gastroduodéal/infection-par-helicobacter-pylori> (accessed September 15, 2024).
- [42] Orphanet: Syndrome de Zollinger-Ellison n.d. <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/913> (accessed September 15, 2024).
- [43] Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: Clinical features, diagnosis and medical treatment: Advances. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2012;26:737–53. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2012.12.003>.
- [44] Ameli. Définition, symptômes et causes de la dyspepsie n.d. <https://www.ameli.fr/artois/assure/sante/themes/dyspepsie-mauvaise-digestion/definition-causes-symptomes-dyspepsie> (accessed June 27, 2024).
- [45] Saeed M, Bass S, Chaisson NF. Which ICU patients need stress ulcer prophylaxis? *Cleve Clin J Med* 2022;89:363–7. <https://doi.org/10.3949/ccjm.89a.21085>.
- [46] CDU-HGE. Hépto-gastro-entérologie - Chirurgie digestive. Elsevier Masson. 2018.
- [47] Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Sanchez-Avila F, Chavez-Tapia N-C, Lopez-Arce G, Garcia-Osogobio S, Ruiz-Cordero R, Tellez-Avila F-I. PPIs are not associated with a lower incidence of portal-hypertension-related bleeding in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2010;16:5869–73. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i46.5869>.
- [48] Reilly JP. Safety profile of the proton-pump inhibitors. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:S11-17. [https://doi.org/10.1093/ajhp/56.suppl\\_4.S11](https://doi.org/10.1093/ajhp/56.suppl_4.S11).
- [49] Maffei M, Desmeules J, Cereda J-M, Hadengue A. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). *Rev Med Suisse* 2007;123:1934–8. <https://doi.org/10.53738>.
- [50] Dial S, Delaney J a. C, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005;294:2989–95. <https://doi.org/10.1001/jama.294.23.2989>.
- [51] Wombwell E, Chittum ME, Leeser KR. Inpatient Proton Pump Inhibitor Administration and Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infection: Evidence and Possible Mechanism. *Am J Med* 2018;131:244–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.10.034>.
- [52] Sanjay S. Présentation de la pneumonie. *Manuels MSD pour le grand public* 2022. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-aériennes/pneumonie/présentation-de-la-pneumonie> (accessed June 27, 2024).
- [53] Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007;167:950–5. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.9.950>.
- [54] Hermos JA, Young MM, Fonda JR, Gagnon DR, Fiore LD, Lawler EV. Risk of community-acquired pneumonia in veteran patients to whom proton pump inhibitors were dispensed. *Clin Infect Dis* 2012;54:33–42. <https://doi.org/10.1093/cid/cir767>.
- [55] Proton pump inhibitor on susceptibility to COVID-19 and its severity: a systematic review and meta-analysis - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33840053/> (accessed June 27, 2024).
- [56] Assaraf J, Weiss N, Thabut D. Proton Pump Inhibitor Administration Triggers Encephalopathy in Cirrhotic Patients by Modulating Blood-Brain Barrier Drug Transport. *Gastroenterology* 2017;152:2077. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.049>.
- [57] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79:76–83. <https://doi.org/10.1007/s00223-006-0021-7>.

- [58] Kwok CS, Yeong JK-Y, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone* 2011;48:768–76. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.12.015>.
- [59] Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:180–5. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32833ff5d6>.
- [60] Perazella MA. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication. *Kidney Int* 2013;83:553–6. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.462>.
- [61] Caillard S, Moulin B. Néphropathie interstitielle immuno-allergique Drug-induced acute interstitial nephritis. *Réanimation* 2003;12:306–12. [https://doi.org/10.1016/S1624-0693\(03\)00060-4](https://doi.org/10.1016/S1624-0693(03)00060-4).
- [62] Hart E, Dunn TE, Feuerstein S, Jacobs DM. Proton Pump Inhibitors and Risk of Acute and Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. *Pharmacotherapy* 2019;39:443–53. <https://doi.org/10.1002/phar.2235>.
- [63] Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med* 2016;176:238–46. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7193>.
- [64] Morschel CF, Mafra D, Eduardo JCC. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. *J Bras Nefrol* 2018;40:301–6. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0021>.
- [65] A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24646856/> (accessed June 27, 2024).
- [66] Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Med* 1992;93:472–3. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90181-a](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90181-a).
- [67] Colites microscopiques : recommandations européennes. FMC-HGE n.d. <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2021-paris/colites-microscopiques-recommandations-europeennes/> (accessed September 15, 2024).
- [68] Graham DY, Genta RM. Long-term proton pump inhibitor use and gastrointestinal cancer. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:543–7. <https://doi.org/10.1007/s11894-008-0100-1>.
- [69] Flejou J-F, Hôpital. Les différents types histologiques de polypes gastriques (en dehors des TNE) 2012.
- [70] Joo MK, Park J-J, Chun HJ. Proton pump inhibitor: The dual role in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2019;25:2058–70. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i17.2058>.
- [71] Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter L-M, Multhaup G, Lleó A, Coma M, Soler-López M, Aloy P. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One* 2013;8:e58837. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058837>.
- [72] Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, Brettschneider C, König H-H, Werle J, Weyerer S, Lupp M, Riedel-Heller SG, Fuchs A, Pentzek M, Weeg D, Bickel H, Broich K, Jessen F, Maier W, Scherer M. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265:419–28. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0554-0>.
- [73] Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, Doblhammer G, Haenisch B. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol* 2016;73:410–6. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4791>.
- [74] Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KE. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology* 1999;116:239–47. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70118-6](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70118-6).
- [75] Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-

- related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009;137:80–7, 87.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.03.058>.
- [76] Barrès N. Conserver ou non les IPP et/ou l’aspirine en cas de traitement par méthotrexate à dose élevée ? 2017.
- [77] Julien Evrard, Elodie Farnier, Corine Carcel, Florence Lachenal, Thierry Vial, Emmanuelle Pont. Inhibiteurs de pompe à proton et méthotrexate haute dose : à propos de deux cas. *Therapies* 2015;5117:485. <https://doi.org/10.2515/therapie/2015047>.
- [78] Mohammad A, Brilakis ES, Weideman RA, Little BB, Banerjee S. The clinical relevance of the clopidogrel-proton pump inhibitor interaction. *J Cardiovasc Transl Res* 2012;5:547–52. <https://doi.org/10.1007/s12265-011-9334-7>.
- [79] Macaigne G, Saint-Laurent C, Cuvelier, Harnois F, Loison B. Evaluation des pratiques professionnelles sur la pertinence des prescriptions des IPP dans un centre hospitalier général. Abstracts des congrès de l’ANGH 2013. <https://angh.net/abstracts/evaluation-des-pratiques-professionnelles-sur-la-pertinence-des-prescriptions-des-ipp-dans-un-centre-hospitalier-general/> (accessed June 27, 2024).
- [80] Villiet M, Giraudon L, Combescure C, Hansel-Esteller S. Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons : étude observationnelle des prescriptions en milieu hospitalier. *Journal de Pharmacie Clinique* 2009;28:135–40. <https://doi.org/10.1684/jpc.2009.0122>.
- [81] Dhelens C, Voureau B, Gouguet C, COUNIOUX C, MARTINEZ S, GENOT, PRACCHIA S. Évaluation du bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). *EM-Consulte* n.d. <https://www.em-consulte.com/article/944587/evaluation-du-bon-usage-des-inhibiteurs-de-la-pomp> (accessed June 27, 2024).
- [82] Soulager le reflux gastro-œsophagien. *Le Pharmacien de France - Magazine* 2018. <http://www.lepharmaciendefrance.fr/article-print/soulager-le-reflux-gastro-oesophagien> (accessed September 13, 2024).
- [83] AFFSAPS. Recommandations de bonne pratique - Les antisécétoires gastriques chez l’adulte 2007.
- [84] HAS. NEXOCET (oméprazole) - Ulcère et reflux gastro-œsophagien. Haute Autorité de Santé n.d. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3344840/fr/nexocet-omeprazole-ulcere-et-reflux-gastro-oesophagien](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3344840/fr/nexocet-omeprazole-ulcere-et-reflux-gastro-oesophagien) (accessed June 28, 2024).
- [85] HAS. Pertinence des soins - traitement de l’infection par *helicobacter* *Pyloiri* chez l’adulte 2017.
- [86] Branche J, Khaldi M. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des ulcères gastroduodénaux hémorragiques. *FMC-HGE* n.d. [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique-des-ulceres-gastroduodenaux-hemorragiques/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique-des-ulceres-gastroduodenaux-hemorragiques/) (accessed June 27, 2024).
- [87] Effets secondaires des IPP au long cours. *FMC-HGE* n.d. <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/effets-secondaires-des-ipp-au-long-cours/> (accessed September 15, 2024).
- [88] Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, Rojas-Fernandez C, Walsh K, Welch V, Moayyedi P. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017;63:354–64.
- [89] Guérin M-J. Quel est le moment optimal pour administrer les IPP? *Pharmactuel* 2003;36.
- [90] Pehlivanov ND, Olyae M, Sarosiek I, McCallum RW. Comparison of morning and evening administration of rabeprazole for gastro-oesophageal reflux and nocturnal gastric acid breakthrough in patients with reflux disease: a double-blind, cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:883–90. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01776.x>.
- [91] Hendel J, Hendel L, Aggestrup S. Morning or evening dosage of omeprazole for gastro-

oesophageal reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:693–7.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1995.tb00440.x>.

[92] Smith JL. Clinical pharmacology of famotidine. *Digestion* 1985;32 Suppl 1:15–23.

<https://doi.org/10.1159/000199257>.

[93] Peluchon R. Des pharmaciens impliqués dans la réduction des IPP au long cours 2024.

**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE - THÈSE D'EXERCICE**

Nom et Prénom de l'étudiant : MULLIER Corentin..... INE : 0906000452 P.....

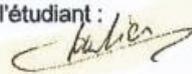
Date, heure et lieu de soutenance :

Le 30.10.2024..... à 19h30..... Amphithéâtre ou salle : amphi Pauling.....

**Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat**

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



**Avis du directeur de thèse**

Nom : DINE.....

Prénom : Thierry.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Je certifie que la thèse provisoire de M.MULLIER CORENTIN ne nécessite plus de modifications majeures avant la soutenance de thèse

Date : 2019/2024

Signature : 

**Avis du président du jury**

Nom : GRESSIER.....

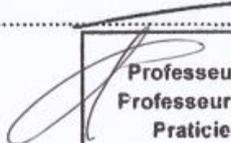
Prénom : Bernard.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 2019/2024

Signature :   
**Professeur B. GRESSIER**  
Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier

**Décision du Vice-Doyen**

Favorable

Défavorable

Le 27.10.24.....

Le Vice-Doyen

P. RAVAUX



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.

Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2023/2024

**Nom :** MULIER  
**Prénom :** Corentin

**Titre de la thèse :** Risques iatrogènes de la banalisation des IPP

**Mots-clés :** Inhibiteurs de la pompe à protons, acidité gastrique, ulcère, reflux gastro-œsophagien, traitement au long terme, banalisation, effets indésirables, mésusage

---

**Résumé :**

Depuis leur découverte, les Inhibiteurs de la Pompe à Proton ont pris une place de plus en plus importante dans la prise en charge de pathologies liées à l'acidité gastrique. Cependant l'utilisation de ces molécules a dépassée le cadre de leurs indications. L'apparente innocuité de ces traitements à court terme ne semble pas se confirmer sur une longue durée. En effet de plus en plus d'études semblent démontrer que ces traitements entraîneraient des conséquences graves sur la santé des patients. La Haute Autorité de Santé rappelle le bon usage des IPP en 2022 à la suite du constat qu'environ un quart de la population française a été traité par ces traitements sur l'année 2019, preuve d'une banalisation dans les habitudes de prescriptions des médecins. Il est donc capital d'évaluer l'impact qu'ont et qu'auront les IPP sur la santé des patients et de savoir comment mettre en place leur déprescription.

---

**Membres du jury :**

**Président :** GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

**Assesseur(s) :** DINE Thierry, Professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** PADE Jean Noël, Docteur en Pharmacie