



**HAL**  
open science

# Les effets indésirables au long cours des inhibiteurs de la pompe à proton

Bastien Lefebvre

► **To cite this version:**

Bastien Lefebvre. Les effets indésirables au long cours des inhibiteurs de la pompe à proton. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02459880

**HAL Id: dumas-02459880**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02459880>**

Submitted on 29 Jan 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE

UFR de Pharmacie

Année universitaire 2018-2019

# THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 01 mars 2019

Par Mr LEFEBVRE Bastien

LES EFFETS INDÉSIRABLES AU LONG COURS DES  
INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

## **JURY :**

### **Président :**

Dr Isabelle SIX, Maître de conférence des universités – Praticien hospitalier.

### **Membres :**

Dr Sophie LIABEUF-ESTEBANEZ, Maître de conférence des universités –  
Praticien hospitalier.

Dr Jérôme CARPENTIER, Pharmacien d'officine.

Thèse n°

## **REMERCIEMENTS :**

Je tiens tout d'abord à remercier Madame Liabeuf, ma directrice de thèse, qui m'a beaucoup aidée tout au long de la rédaction de celle-ci, que ce soit par ses commentaires mais aussi par ses idées durant l'écriture de ce mémoire. Merci beaucoup pour tout.

A Madame Six, merci beaucoup d'accepter d'être la présidente de mon jury de thèse et de l'attention que vous portez à mon travail.

A Jérôme, merci beaucoup d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Tu m'as énormément aidé durant mes premiers stages à la pharmacie de Vermand. C'est grâce à toi que j'ai commencé à apprécier mes études, et maintenant tu me fais le plaisir d'être là pour la fin.

A mes parents, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. C'est difficile d'être complet en seulement quelques lignes mais vous avez toujours été présent et ce dans n'importe quelle situation. Je ne vous serai jamais assez reconnaissant pour tout ça.

A Maxence, rester dans mon ombre n'est pas évident mais bon tu t'en sors plutôt bien fréro ! Sans rire, reste comme tu es, je t'adore pour ça.

A toute ma famille, mes grands-parents, oncle et tante, mes cousins, merci beaucoup vous tous. J'ai encore la chance d'avoir tout le monde auprès de moi et c'est vraiment génial.

A mes amis d'enfance, Alex et Thomas, qu'est ce qu'on se sera marré ensemble ! J'ai passé de super moments avec vous les gars et j'espère vraiment que ça va continuer encore très longtemps parce qu'il y en a encore pleins d'autres qui nous attendent.

A Victoria, Victor, Sylvain et Mathieu, la dream team des fiotes, vous êtes géniaux les potos, mais je vais m'arrêter là sinon vous allez lâcher la petite larme ! Je sais qu'on restera en contact quoi qu'il arrive et ça c'est vraiment cool.

A mes amis d'Amiens, Belgique, Alix, Aymeric, Baptiste, Paul, Banban, Lulu, ... La fin de nos études nous a envoyé vers des directions différentes mais j'espère vraiment qu'on se retrouvera bientôt, tous, pour se boire un verre sur Saint-Leu comme on pouvait le faire avant (mais c'était rare, les études avant tout !).

A toute l'équipe de la pharmacie de Vermand, merci de m'avoir tant apporté pendant mes stages chez vous. C'est vous qui m'avez appris à aimer le métier de pharmacien et donné tous les conseils pour réussir par la suite. Merci beaucoup

A Madame Pégard et toute l'équipe de la pharmacie d'Ailly, vous m'avez intégré dans votre équipe en plein milieu de mon stage et c'est en grande partie grâce à vous que je

suis arrivé là où j'en suis. Si j'ai réussi à valider mon stage de 6A c'est grâce à vos conseils et tout l'aide que vous m'avez apporté. Merci pour la bonne ambiance dans la pharmacie.

A l'équipe de la pharmacie Clémenceau, les quelques mois passés avec vous ont été top. J'espère que ça ne s'arrêtera pas là et qu'on aura encore pleins d'autres bons moments à partager.

# Table des matières :

REMERCIEMENTS	2
INDEX DES FIGURES :	6
INDEX DES TABLEAUX :	8
LISTE DES ABREVIATIONS :	9
INTRODUCTION :	10
I. GENERALITES	11
1) Consommation des inhibiteurs de la pompe à proton :	11
2) Données économiques concernant les IPP	13
3) Pharmacologie des IPP	14
a) Pharmacocinétique	14
b) Pharmacodynamie	14
4) Les différentes indications des IPP	15
5) Interactions médicamenteuses des IPP	16
6) Effets indésirables et complications	17
7) D'autres antiulcéreux : les antihistaminiques de type 2 (anti-H2)	18
a) Généralités	18
b) Différences avec les IPP	19
II. LES DIFFERENTES PATHOLOGIES TRAITÉES PAR LES IPP	19
1) Le reflux gastro-œsophagien sans œsophagite	19
2) L'œsophagite par RGO et prévention des récives	20
3) Les lésions gastroduodénales dues aux AINS	21
4) Eradication d' <i>Helicobacter pylori</i>	21
5) Traitement de l'ulcère gastroduodéal	23
6) Le syndrome de Zollinger-Ellison	24
III. PRESCRIPTIONS INADAPTEES DES IPP	25
1) Une sur-prescription de ces médicaments	25
2) Les raisons de ces prescriptions inadaptées	25
a) Indications inappropriées	25
b) Poursuite du traitement	26
c) Sevrage à l'arrêt du traitement	27
IV. LES EFFETS INDESIRABLES AU LONG COURS DES IPP	27
1) Infection à <i>Clostridium difficile</i>	27
2) Risque de démence	29
3) Hypomagnésémie	33
4) Hyponatrémie	36
5) Déficit en vitamine B12	38
6) Risque de fractures osseuses	40
7) Pneumopathies	42
8) Atteintes rénales	43
9) Conclusion	46
V. LES EFFETS INDESIRABLES DES IPP EN PICARDIE ENTRE 2015 ET 2017	47
1) Introduction	47
2) Les missions de la pharmacovigilance	48
3) Les effets indésirables au CRPV d'Amiens	48
VI. CONCLUSION	53

**ANNEXES : -----55**

**BIBLIOGRAPHIE -----59**

## **Index des figures :**

Figure 1 : *Pourcentage de patient avec au moins un remboursement d'IPP par âge et par année*

Figure 2 : *Mécanisme d'action des IPP*

Figure 3 : *Mécanisme d'action des anti-H2*

Figure 4 : *Taux de C. difficile pour 100 000 patients dans la base de données sur la recherche en médecine générale au Royaume-Uni*

Figure 5 : *Tableau représentant le ratio des utilisateurs d'IPP par rapport aux non-consommateurs dans le risque de développer une démence selon l'étude de Haenisch and al.*

Figure 6 : *Tableau représentant le ratio des utilisateurs d'IPP par rapport aux non-consommateurs dans le risque de développer une démence selon l'étude de Gomm and al. réalisée un an plus tard*

Figure 7 : *Courbes des risques de développer une démence ou une maladie d'Alzheimer chez des patients prenant des doses standard d'IPP pendant plusieurs années.*

Figure 8 : *Tableau exposant les caractéristiques des différents cas d'hypomagnésémie rapportés après utilisation au long cours d'IPP*

Figure 9 : *Odds ratio et intervalle de confiance 95% des patients hospitalisés pour hyponatrémie selon les différents IPP*

Figure 10 : *Résultats de l'étude de Jameson and Al. sur le nombre de carence en vitamine B12 chez des sujets utilisateurs réguliers ou non d'IPP*

Figure 11 : *Mécanismes impliqués dans le risque osseux des IPP*

Figure 12 : *Hypothèse expliquant la possible relation entre IPP et maladie rénale*

Figure 13 : *Cas de troubles rénaux selon les diagnostics*

Figure 14 : *Pourcentage total des différents effets indésirables*

Figure 15 : *Les différentes sous catégories des EIG*

Figure 16 : *Pourcentage total d'hommes et de femmes touchés par un EI*

Figure 17 : *Graphique représentant les tranches d'âge des sujets ayant eu un effet indésirable lié aux IPP*

Figure 18 : *Graphique représentant le pourcentage d'IPP responsable d'effets indésirables*

Figure 19 : *Pourcentage total des différents effets indésirables déclarés au CRPV d'Amiens*



## **Index des tableaux :**

Tableau 1 : *Les différents IPP dispensés en pharmacie*

Tableau 2 : *Les différents IPP en accès libre*

Tableau 3 : *Coût journalier d'un traitement par IPP*

Tableau 4 : *Caractéristiques pharmacocinétiques des IPP*

Tableau 5 : *Les différents types de prescription concernant les IPP*

Tableau 6 : *Les principales interactions médicamenteuses des IPP*

Tableau 7 : *Posologie des médicaments chez l'adulte dans l'éradication d'*H. pylori**

Tableau 8 : *Synthèse des différentes études montrant une relation entre la prise d'IPP et le risque d'infection à *C. difficile**

Tableau 9 : *Synthèse des différentes études montrant une relation entre la prise d'IPP et le risque de démence*

Tableau 10 : *Synthèse des différentes études montrant une relation entre la prise d'IPP et l'hyponatrémie*

Tableau 11 : *Synthèse des différentes études menées sur la relation entre la prise d'IPP et le déficit en vitamine B12*

Tableau 12 : *Synthèse des différentes études menées sur la relation entre la prise d'IPP et le risque de pneumopathie*

Tableau 13 : *Synthèse des différentes études menées sur la relation entre la prise d'IPP et la néphrite interstitielle aiguë*

Tableau 14 : *Récapitulatif des effets indésirables associés à la prise au long cours d'IPP et recommandations*

## **Liste des abréviations :**

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament  
CHU : centre hospitalier universitaire  
CNPHGE : conseil national professionnel d'hépatogastroentérologie  
CSP : code de la santé publique  
CYP : cytochrome P450  
DFG : débit de filtration glomérulaire  
DMO : densité minérale osseuse  
EGB : échantillon généraliste des bénéficiaires  
EI : effet indésirable  
EIG : effet indésirable grave  
FDA : food drug administration  
FPP : fixation aux protéines plasmatiques  
HAS : haute autorité de santé  
IC<sub>95</sub> : intervalle de confiance 95%  
IMC : indice de masse corporelle  
IPP : inhibiteur de la pompe à proton  
JAMA : journal of the american medical association  
MRC : maladie rénale chronique  
NFS : numération formule sanguine  
NIA : néphrite interstitielle aiguë  
OMÉDIT : observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques  
OR : odds ratio  
OTC : over the counter  
RGO : reflux gastro-œsophagien  
RR : risque relatif  
SNDS : système national des données de santé  
SNFGE : société nationale française de gastroentérologie  
SZE : syndrome de Zollinger-Ellison  
TSDD : total standardized daily dose

## **INTRODUCTION :**

Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) sont des médicaments permettant de réduire la sécrétion acide de l'estomac.

Les IPP sont composés de cinq molécules : l'ésoméprazole, l'oméprazole, le pantoprazole, le lansoprazole et le rabéprazole. Ils sont commercialisés depuis 1989 et sont très largement prescrits depuis, notamment chez les personnes âgées de plus de 65 ans, avec une consommation croissante depuis plusieurs années (environ 10% par an depuis les années 2000). (1-3)

Il existe aussi des IPP en accès libre, c'est-à-dire pouvant être dispensés sans ordonnance.

En pratique, les IPP sont prescrits dans quatre indications principales :

- Le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO.
- Le traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la prévention chez les patients à risque (plus de 65 ans, traitement concomitant par des corticoïdes, antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant).
- L'éradication de la bactérie *Helicobacter pylori* et le traitement des ulcères gastroduodénaux.
- Le syndrome de Zollinger-Ellison.

Par ailleurs, une mise en place d'un traitement par IPP devrait se faire après une endoscopie digestive, ce qui est rarement le cas en pratique.

Cette classe médicamenteuse a longtemps été considérée comme ayant un bon profil de tolérance pour les patients. Pourtant des études épidémiologiques évaluant la sécurité d'emploi de ces médicaments sur une période prolongée se font de plus en plus nombreuses. Les effets indésirables associés à la prise d'IPP peuvent être potentiellement graves puisqu'on retrouve des risques de fractures ostéoporotiques, des hypomagnésémies et hyponatrémies ou encore des atteintes rénales. (2)

De plus, une durée de traitement inadaptée peut engendrer un effet rebond pour le patient à l'arrêt du médicament. (4)

Au cours de cette thèse, nous analyserons les études mentionnant les effets indésirables les plus communs associés à la prise d'IPP au long cours ainsi que les moyens existants pour les éviter. Dans cette optique, le rôle du pharmacien d'officine est très important, ces traitements sont depuis peu en vente libre et il est en première ligne pour conseiller le patient et lui expliquer les différents risques qu'un traitement par IPP peut provoquer sur du long terme.

## I. Généralités

### 1) Consommation des inhibiteurs de la pompe à proton :

Ce sont des médicaments très largement prescrits (l'oméprazole est le quatrième générique le plus vendu à l'officine) (5), surtout chez la personne âgée. Une étude de 2009 démontre que le remboursement des médicaments antiulcéreux a coûté environ 735 millions d'euros dont 678 millions uniquement pour cette classe médicamenteuse. A titre de comparaison avec les autres pays européens, la France est en deuxième position au niveau de la consommation des IPP mais est première au rang des dépenses. (6)

En France, une étude récente a analysé les consommations et leur évolution à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) (échantillon représentatif de la population couverte par la sécurité sociale française). Cette étude montre que le pourcentage de patients avec au moins un remboursement d'IPP (*Figure 1*) augmente avec l'âge des patients. En effet, le groupe de patient avec un âge supérieur à 75 ans est particulièrement touché par une augmentation de la durée et de la quantité d'IPP remboursés entre 2006 et 2016. (7)

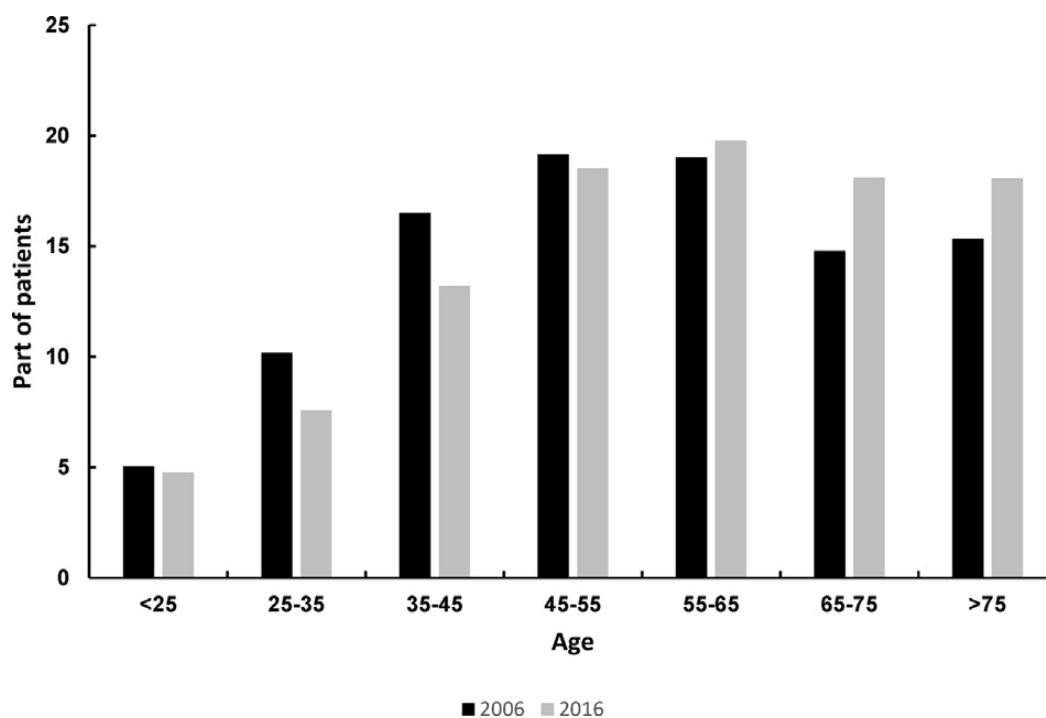


Figure 1 : Pourcentage de patient avec au moins un remboursement d'IPP par âge et par année (7)

Si ces résultats sont extrapolés, on peut estimer que 11 millions de français pourraient être traités par IPP.

Un rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) publié en 2018, ayant pour population d'étude les personnes ayant bénéficié d'un remboursement d'IPP en 2015, montre qu'il y a près d'un quart de la population française qui utilise un IPP suite à une prescription médicale (environ 15,8 millions de patients) dont la moitié (environ 7 millions)

considérée comme utilisateurs incidents, c'est-à-dire n'ayant pas eu de remboursement d'IPP avant 2015. (8)

En l'espace de cinq ans (entre 2010 et 2015), la consommation d'IPP en France a augmenté de 27% (on est passé de 67 millions de boîtes vendues à 85 millions).

Il existe cinq molécules faisant partie de la classe des IPP. Le *Tableau 1* montre les caractéristiques de ces médicaments.

**Tableau 1 : Les différents IPP dispensés en pharmacie**

DCI	Noms commerciaux	Dosages	Conditionnement
Oméprazole	Mopral®	10 et 20 mg	7, 14 ou 28 gélules
Esoméprazole	Inexium®	10, 20 et 40 mg	28 sachets pour 10 mg 14 ou 28 comprimés pour 20 et 40 mg
Pantoprazole	Eupantol®, Inipomp®	20 et 40 mg	14 ou 28 comprimés pour 20 et 40 mg (+ 7 comprimés pour 20 mg)
Lansoprazole	Lanzor®, Ogast®, OgastOro®	15 et 30 mg	15 ou 30 gélules pour 15 mg 7, 14 ou 28 gélules pour 30 mg 14 ou 28 comprimés pour forme orodispersible
Rabéprazole	Pariet®	10 et 20 mg	14 ou 28 comprimés

(Source : Vidal et Dorosz (9,10))

On constate que les dosages sont relativement proches si ce n'est équivalents dans certains cas. De plus il existe différents conditionnements adaptés au temps de traitement de l'IPP.

A noter également que les gélules et les comprimés sont gastro-résistants cela signifie qu'ils ne peuvent pas se dissoudre dans l'estomac. Dès lors, les comprimés ne doivent pas être écrasés ou croqués. Il en va de même pour les gélules mais celles-ci peuvent être ouvertes tant que les granulés à l'intérieur restent intacts. (11)

Par ailleurs, il existe également des IPP en vente libre. Ces médicaments « Over-The-Counter » (OTC) sont disponibles sans ordonnance. Les caractéristiques de ces médicaments en libre accès sont détaillées dans le *Tableau 2*.

**Tableau 2 : Les différents IPP en accès libre**

DCI	Médicaments existants	Dosages	Conditionnement
Esoméprazole	Esoméprazole générique conseil	20 mg	7 ou 14 gélules
	Nexium Control®	20 mg	7 ou 14 comprimés
Pantoprazole	Inipepsia®	20 mg	7 ou 14 comprimés
	Ipraalox®	20 mg	7 ou 14 comprimés
	Pantoprazole génériques conseil	20 mg	7 ou 14 comprimés
Oméprazole	Mopralpro®	20 mg	7 ou 14 comprimés

	Oméprazole génériques conseil	20 mg	7 ou 14 gélules
--	----------------------------------	-------	-----------------

(Source : Vidal (9))

Les gélules et comprimés sont également gastro-résistants pour ces médicaments OTC.






## 2) Données économiques concernant les IPP

Il faut également savoir qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre deux IPP permettant d'en choisir un plutôt qu'un autre en fonction de l'indication. La préférence d'un IPP par rapport à un autre doit surtout se faire d'un point de vue économique. En effet, la prescription doit observer la plus stricte économie. (12)

Dans le *Tableau 3*, les coûts journaliers d'un traitement par IPP, que ce soit par demi-dose ou par pleine dose, sont comparés en fonction des cinq molécules existantes.

**Tableau 3 : Coût journalier d'un traitement par IPP**

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

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

(Source : HAS, bon usage du médicament, les IPP chez l'adulte (13))

On constate donc un véritable écart financier entre les molécules. En effet, un traitement quotidien par ésomeprazole coûte deux fois plus cher que par lansoprazole. Pourtant, si on analyse les ventes, on remarque que l'oméprazole, l'ésomeprazole ainsi que le pantoprazole font partie des trente substances actives les plus vendues en ville. (14)

Il y aurait donc un réel intérêt financier à commencer un traitement par le lansoprazole plutôt que par l'ésomeprazole par exemple. Cependant des IPP peuvent avoir une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans certaines indications alors que d'autres non. Il faudra alors choisir préférentiellement ceux qui ont une AMM.

### 3) Pharmacologie des IPP

#### a) *Pharmacocinétique*

Les inhibiteurs de la pompe à proton sont des promédicaments c'est-à-dire que le principe actif a besoin d'être transformé en métabolite actif afin d'obtenir une action thérapeutique efficace. (15)

Les inhibiteurs de la pompe à proton sont des médicaments liposolubles et sont rapidement dégradés en milieu acide. Leur absorption intestinale est obtenue entre 3 et 6h selon les molécules. Ils possèdent une biodisponibilité moyenne variant beaucoup selon les molécules. En revanche leur fixation aux protéines plasmatiques (FPP) est très élevée puisqu'on obtient 95% en moyenne. Ils sont métabolisés par le cytochrome P450 (surtout le CYP 2C19, sauf pour le pantoprazole et l'ésoméprazole) au niveau hépatique. Cela les transforme en dérivés inactifs qui seront alors éliminés par voies urinaire et biliaire. (10,15)

Toutes les caractéristiques pharmacocinétiques des IPP sont détaillées dans le *Tableau 4* ci-dessous.

**Tableau 4 : Caractéristiques pharmacocinétiques des IPP**

	<b>Oméprazole</b>	<b>Esoméprazole</b>	<b>Pantoprazole</b>	<b>Lansoprazole</b>	<b>Rabéprazole</b>
<b>Tmax</b>	0.5h	2.25h	1.85h	2.5h	3.5h
<b>Biodisponibilité</b>	47.5%	50%	75%	73%	52%
<b>FPP</b>	95%	97%	98%	98%	97%
<b>Demi-vie</b>	0.8h	0.85h	1.5h	1.5h	1.1h

(Source : Vidal et Pharmacomédical.org (13,16))

A la différence des autres IPP, la biodisponibilité du lansoprazole est modifiée par l'alimentation puisqu'on observe une diminution de celle-ci en cas de prise concomitante avec de la nourriture. (17) Il faudrait donc le prendre de préférence une demi-heure avant les repas. (18)

De même, la demi-vie du pantoprazole, du lansoprazole et du rabéprazole est prolongée chez le sujet âgé mais cela ne change rien au traitement et leur utilisation.

#### b) *Pharmacodynamie*

Les IPP sont des bases faibles qui sont converties en composés actifs dans l'environnement acide des canalicules sécrétoires des cellules pariétales (où le pH est proche de deux). (15) Une fois l'activation effectuée, ces composés vont venir se fixer de façon irréversible sur une des sous unités de la pompe H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase (*Figure 2*).

Leur action consiste à bloquer cette pompe, qui est l'effecteur final de la sécrétion d'acide gastrique par l'estomac. L'inhibition de la pompe étant irréversible, la durée d'action des IPP est donc prolongée ce qui autorise une prise unique quotidienne. En effet, le reprise de l'activité ATPase nécessite une nouvelle synthèse de pompes à protons mais cette synthèse est longue (la demi-vie est d'environ 18 à 24h). La prise unique permet alors d'obtenir une inhibition de la sécrétion pour une durée proche de 24h. De plus, l'effet est irréversible ce qui lui permet d'agir de façon prolongée, même après l'élimination du médicament dans le sang. (19)

Par ailleurs, les IPP ont un mécanisme d'action nécessitant une accumulation des métabolites dans les cellules pariétales mais ces molécules présentent une demi-vie relativement courte (entre 0,7 et 2h pour les différents IPP).

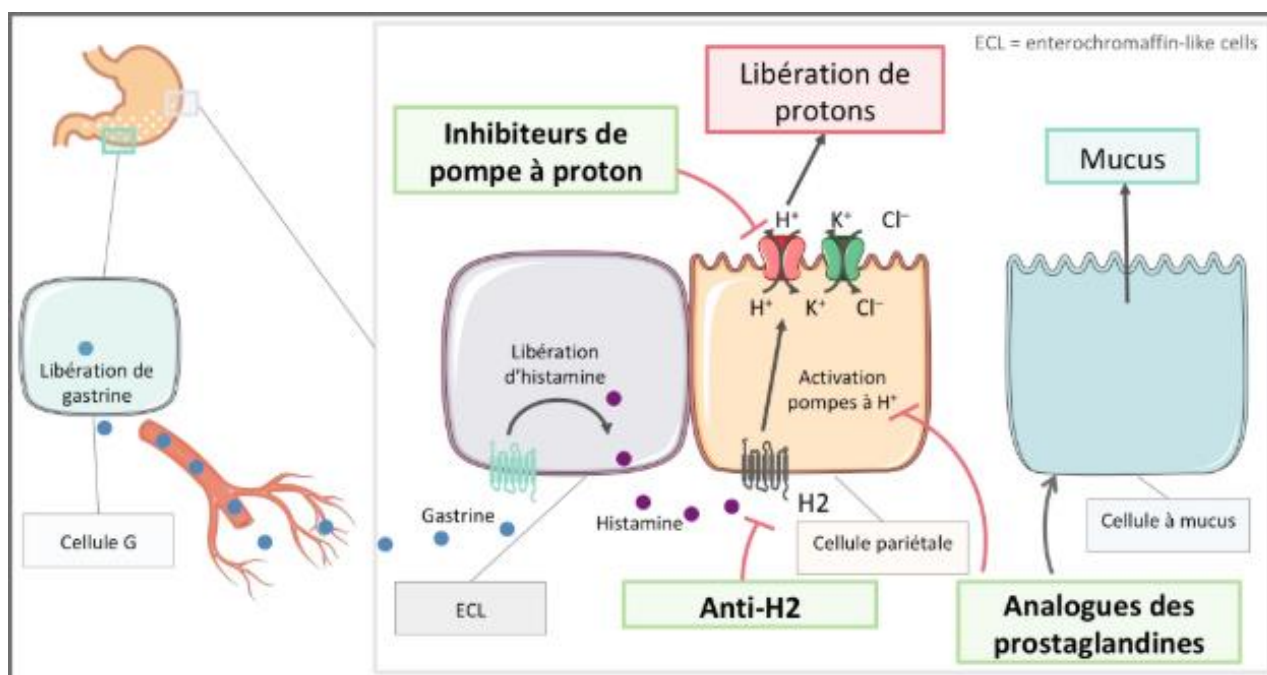


Figure 2 : Mécanisme d'action des IPP (Source : Pharmacomédicale (15))

#### 4) Les différentes indications des IPP

Les IPP sont indiqués dans la prise en charge des pathologies liées à l'hyperacidité gastrique. La Haute Autorité de Santé (HAS) revendique quatre indications principales :

- Le traitement des reflux gastro-œsophagiens (RGO) et de l'œsophagite par RGO.
- La prévention et le traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) chez les patients à risque.
- L'éradication d'*Helicobacter pylori* et le traitement des ulcères gastroduodénaux.
- Le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE).

Dans les recommandations de bonnes pratiques d'utilisation des anti-sécrétoires (IPP et anti-H2), on constate qu'il n'y a que deux indications dans lesquelles les IPP peuvent être prescrits sans endoscopie préalable : ce sont les RGO typiques et la prévention des lésions gastroduodénales chez les patients de plus de 65 ans traités par AINS. (20)

En effet les IPP ne sont pas recommandés dans les dyspepsies (absence d'autorisation de mise sur le marché).

On peut également les utiliser dans les ulcères gastroduodénaux mais dans ce cas présent une endoscopie digestive sera nécessaire. Ils sont également indiqués dans le traitement des hémorragies digestives d'origine ulcéreuse et dans les thérapies d'éradication d'*Helicobacter pylori* (tri- et quadrithérapie en association avec du sel de bismuth et des antibiotiques).

Néanmoins, de nombreuses prescriptions restent injustifiées et se font dans des situations hors AMM (13), comme par exemple lors de la prescription d'IPP dans la dyspepsie fonctionnelle



sans RGO associé (pas d'indication car pas de réelle efficacité par rapport au placebo). Selon la HAS, 60% des prescriptions d'IPP se feraient sans AMM. Malgré cela, certaines prescriptions considérées comme hors AMM restent tout de même pertinentes (*Tableau 5*).

**Tableau 5 : Les différents types de prescription concernant les IPP**

Indications AMM	Indications hors AMM « pertinentes »	Non indications
Traitement de l'ulcère gastrique et duodénal Eradication 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'antécédents d'hémorragie digestive ou de coprescription 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 gastroduodénales 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 gastroduodénales sous corticoïdes chez les sujets non à risque Prévention des lésions gastroduodénales sous AINS chez les patients non à risque Hypertension portale Test thérapeutique en cas de douleurs abdominales aiguës

(Source : *Effets secondaires des IPP au long cours, Gilles Macaigne (2)*)

Il se révèle très compliqué pour le pharmacien d'officine de savoir si telle prescription se trouve donc être pertinente et dans l'AMM du médicament, ou si on se retrouve dans une prescription hors AMM voire même sans véritable indication.

### 5) Interactions médicamenteuses des IPP

Comme dit précédemment, les IPP sont métabolisés par le cytochrome P450, ils peuvent donc interagir avec d'autres médicaments notamment en modifiant le métabolisme via le cytochrome, mais aussi en modifiant l'absorption des autres médicaments par augmentation du pH gastrique. (2)

Les interactions médicamenteuses des IPP restent peu nombreuses et sont détaillées dans le *Tableau 6* ci-dessous.

Tableau 6 : Les principales interactions médicamenteuses des IPP (21,22)

Mécanisme	DCI	Niveau interaction	Action
Absorption	Dasatinib-Erlotinib- Rilpivirine- Velpasvir	<b>Contre-indiqué</b>	Diminution importante des concentrations des IPP
	Lédipasvir- Itraconazole- Mycophénolate	<b>Déconseillé</b>	Diminution des concentrations des IPP
Métabolisme	Tacrolimus- Clopidogrel	<b>Déconseillé</b>	<i>Tacrolimus</i> : Augmentation des taux du cytotoxique <i>Clopidogrel</i> : Perte d'efficacité du clopidogrel (études controversées)
Élimination	Méthotrexate	<b>Déconseillé</b>	Augmentation de la toxicité du méthotrexate

(Source : *Effets secondaires des IPP au long cours*, Gilles Macaigne (2))

Le nombre restreint d'interactions médicamenteuses des IPP fait que ces médicaments sont généralement perçus comme sans risque, d'où leurs prescriptions parfois abusives.

#### 6) Effets indésirables et complications

A court terme, les effets indésirables les plus fréquents sont en particulier d'ordre digestif (nausées et vomissements, diarrhées, constipation, flatulences et douleurs abdominales) et neurologiques (céphalées et vertiges).

On peut également constater des réactions cutanées allergiques graves nécessitant l'arrêt du traitement et mettant en cause un phénomène d'hypersensibilité. (23)

Certains, beaucoup plus rares, sont également présents dans la monographie de certains IPP (agranulocytose, hallucinations, augmentation de la sudation, etc). (16)

Après l'utilisation au long cours, un effet rebond est fréquemment observé (réapparition du reflux). Cet effet indésirable est relativement commun et peut expliquer la prescription d'IPP pendant plusieurs mois voire années chez certains patients.

Cette liste d'effets indésirables liés aux IPP est non exhaustive mais elle nous montre les plus courants ainsi que la gravité de certains effets indésirables plus rares.

Des études récentes ont montré l'émergence de certains effets indésirables après l'utilisation d'IPP au long cours (de plusieurs mois à plusieurs années) tels que les infections à *Clostridium difficile* (24), des augmentations de fractures ostéoporotiques (25), des hypomagnésémies (26) ou bien encore des pneumonies communautaires (27). Ces complications seront traitées et détaillées dans la suite de ce mémoire.

## 7) D'autres antiulcéreux : les antihistaminiques de type 2 (anti-H2)

### a) Généralités

Ce sont les antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2. Leur mécanisme consiste à bloquer sélectivement l'action de l'histamine sur ses récepteurs H<sub>2</sub>, situés sur la cellule pariétale. (28)

Cela va donc avoir pour effet d'inhiber la stimulation dépendante de l'histamine de la pompe à proton (pompe H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase) ce qui entraîne une inhibition de la sécrétion acide puisque l'histamine est la voie d'action principale de libération de gastrine vers l'estomac (*Figure 3*).

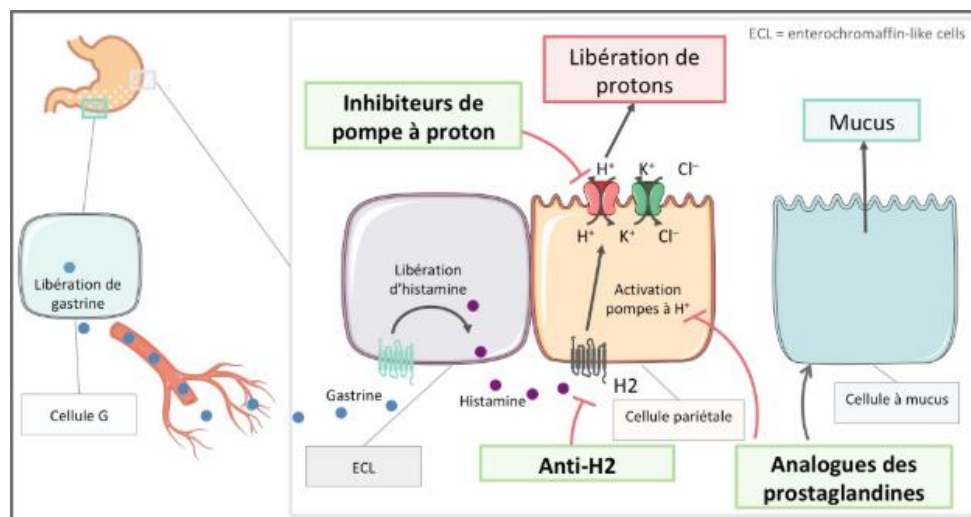


Figure 3 : Mécanisme d'action des anti-H<sub>2</sub> (Source : Pharmacomédicale (28))

Leur action anti-sécrétoire est rapide, brève et d'intensité modérée.

En France, les plus connus sont la cimétidine et la ranitidine (Azantac®), mais il existe également la nizatidine (Nizaxid®) et la famotidine. (29)

Ils ont sensiblement les mêmes indications que les IPP. On peut les prescrire dans :

- L'ulcère gastrique ou duodéal évolutif
- Le traitement d'entretien de l'ulcère gastroduodéal
- Le RGO et l'œsophagite par RGO
- Le syndrome de Zollinger-Ellison

En revanche, ils ne sont pas indiqués dans les lésions gastroduodénales induites par les AINS. (30)

Les effets indésirables sont rares et la plupart du temps bénins : céphalées, fatigue, nausées ou encore myalgies. A fortes doses, il est possible d'observer des troubles de la lactation et une gynécomastie. (30)

## *b) Différences avec les IPP*

Les études démontrant les différences d'efficacité entre les IPP et les anti-H2 sont peu nombreuses et anciennes.

En 2005, *Armstrong et al.* ont comparé ces deux classes médicamenteuses en initiation de traitement sur les brûlures d'estomac et ce sont les IPP qui se révèlent plus efficaces jusqu'à douze semaines, sans avoir d'effets sur les possibles rechutes. (31)

De même, dans les ulcères gastroduodénaux et l'éradication d'*H. pylori*, les anti-H2 se montrent moins efficaces qu'un traitement sous IPP. (32)

Les taux de guérison des patients avec un traitement sous IPP sont supérieurs à ceux sous anti-H2 dans les RGO. (33)

Ces différences d'efficacité et d'indications expliquent la limitation des prescriptions d'anti-H2 aux dépens des IPP.

## **II. Les différentes pathologies traitées par les IPP**

Dans cette partie, nous allons traiter en détails les différentes pathologies dans lesquelles un traitement par IPP doit être prescrit. Seules celles où les IPP ont une AMM seront évoquées.

### 1) Le reflux gastro-œsophagien sans œsophagite

Le RGO consiste en la remontée du contenu gastrique dans l'œsophage de façon continue ou intermittente. Plusieurs facteurs peuvent en être la cause :

- Une faiblesse du sphincter œsophagien inférieur ou un relâchement transitoire de celui-ci.
- L'âge.
- Un indice de masse corporelle (IMC) au dessus de la normale.
- La grossesse (notamment au cours du troisième trimestre) à cause d'une hyperpression intra-abdominale ou à cause des hormones (surtout la progestérone). (34)
- La dépression, l'anxiété.
- La présence prolongée d'une sonde gastrique.
- Certains aliments tels que le café, les graisses, l'alcool ou encore le tabac.
- Certains médicaments (AINS, anticholinergiques, dérivés nitrés, ...).

Les conséquences du RGO sont une œsophagite et ses complications, qui seront détaillées plus tard dans ce mémoire.

Les patients atteints de RGO présentent divers symptômes : brûlures d'estomac, dysphagie, régurgitation acide, une toux chronique ou encore de l'asthme. (35) Ces symptômes engendrent une nette diminution de la qualité de vie du fait de leur caractère gênant.

Le diagnostic peut se faire par simple évaluation des symptômes après interrogatoire du patient ou encore par endoscopie. Si cela n'est pas suffisant, il faudra avoir recours à d'autres

moyens tels que la pHmétrie (pour évaluer les variations du pH œsophagien) ou bien l'impédancemétrie (pour quantifier le volume du reflux). (34)

Le premier traitement à mettre en place en cas de RGO est les mesures hygiéno-diététiques. Le rôle du pharmacien dans ce type de situation est extrêmement important car c'est à lui de les conseiller au patient afin de réduire l'apparition des symptômes gênants. Ces mesures sont directement liées aux facteurs favorisants, on retrouve donc les règles posturales (ne pas se pencher, ne pas se coucher directement après les repas, ne pas porter de vêtements trop serrés,...), éviter les aliments responsables de remontées acides, pas de tabac ou d'alcool. Si ces mesures ne suffisent pas, un traitement médicamenteux pourra être instauré. Parmi les médicaments anti-reflux on retrouve donc les IPP mais aussi les antiacides qui vont exercer une action tampon sur les sécrétions gastriques, ou bien encore les anti-H2 qui vont, quant à eux, inhiber la sécrétion acide (action anti-sécrétoire comme les IPP).

Dans le traitement des RGO, les IPP sont utilisés à court ou moyen terme soit en général entre deux et six semaines. Leur utilisation à plus long terme se fera en cas de risque de récurrences ou de rechutes fréquentes. Ils seront alors utilisés à demi-dose, c'est-à-dire à dose standard, avec une prise préférentiellement le matin à jeun. (36,37)

A noter qu'il n'y a pas de différence notable entre l'efficacité d'un IPP par rapport à un autre.

## 2) L'œsophagite par RGO et prévention des récurrences

L'œsophagite correspond à une inflammation de certaines zones de la muqueuse œsophagienne. Un certain nombre de médicaments peut entraîner cette pathologie : doxycycline, AINS, fer, etc. (38)

Cette œsophagite, dite peptique, est très souvent le résultat d'un RGO non traité. Les symptômes de l'œsophagite sont sensiblement les mêmes que ceux du RGO, mais des symptômes indirects tels qu'une douleur thoracique ou encore un enrouement devront alerter le patient afin de réaliser des examens complémentaires pour confirmer l'œsophagite. (39)

Le diagnostic se fait par œsophagoscopie, c'est-à-dire une endoscopie par voie haute. (40) En effet, cet examen permet de constater la présence ou non de lésion au niveau de l'œsophage. A cause des douleurs thoraciques perçues par le patient, un diagnostic différentiel avec l'angor ou un infarctus du myocarde doit être évoqué.

La principale complication de l'œsophagite est la sténose de l'œsophage qui correspond à un rétrécissement de celui-ci, entraînant de nombreux problèmes tels que des difficultés pour s'alimenter avec des sensations de blocage, voire des vomissements.

Aucune étude ne montre de différence d'efficacité des IPP dans la cicatrisation d'une œsophagite après un RGO, il n'a donc pas lieu de choisir un IPP plutôt qu'un autre lors du traitement. Celui-ci se fera en pleine dose pendant quatre à huit semaines (excepté pour le pantoprazole en demi-dose en cas d'œsophagite légère).

En revanche, on constate qu'un changement de molécule chez une personne prenant des doses standards d'IPP se révèle particulièrement efficace en cas de persistance des symptômes, notamment les brûlures d'estomac. (41)

De plus, dans l'entretien et la prévention des récurrences d'œsophagite, on remarque également une absence de différence d'efficacité entre les molécules ainsi que leurs posologies. (42) L'ésoméprazole serait plus efficace que le lansoprazole selon certaines études, (43) mais d'autres ont démontré une non-infériorité d'efficacité entre ces deux inhibiteurs. (44) On recherchera la dose minimale efficace pour un traitement au long cours.

### 3) Les lésions gastroduodénales dues aux AINS

Il existe plusieurs anti-inflammatoires non stéroïdiens, sélectifs ou non d'une cyclo-oxygénase (COX). Parmi eux on retrouve : l'ibuprofène, le diclofénac, le kétoprofène, le naproxène, le célécoxib ou bien encore le piroxicam. Cette liste étant non exhaustive.

Le mécanisme physiopathologique d'apparition des lésions gastroduodénales liées aux anti-inflammatoires est complexe. Elles sont le résultat de l'inhibition de la cyclo-oxygénase, qui produit des prostaglandines vasodilatatrices, prévenant normalement l'apparition de ces lésions, en agissant notamment sur la production de mucus et sur la régulation de l'acidité. Ce mécanisme, couplé à la réduction du flux sanguin, induit des lésions ulcéreuses. (45)

Les lésions sont souvent asymptomatiques mais peuvent dans certains cas engendrer des douleurs épigastriques, une hémorragie digestive pouvant même aller jusqu'à la perforation gastrique. Ce sont surtout des lésions gastriques, celles atteignant le duodénum étant beaucoup moins fréquentes. (46)

En France, seuls deux facteurs de risque peuvent induire la coprescription d'IPP avec un AINS, selon l'AMM des inhibiteurs de la pompe à proton. Il s'agit des personnes âgées de plus de 65 ans et des antécédents d'ulcères gastriques. Néanmoins, d'autres facteurs peuvent justifier cette coprescription comme par exemple les dyspepsies, le tabac ou encore les doses élevées d'anti-inflammatoire. (47)

Les IPP sont donc utilisés dans un but prophylactique, mais peuvent également être prescrits dans le traitement de ces lésions. Les recommandations sont alors différentes car on sera en dose standard en cas de prévention, et en dose forte (c'est-à-dire pleine dose) si c'est pour traiter. Dans le cas d'une prévention, la durée de traitement sera le temps du traitement par les AINS alors que dans le cas d'un traitement curatif, cela durera entre quatre et huit semaines. (4)

Seul le rabéprazole n'a pas d'AMM dans cette indication.

### 4) Eradication d'*Helicobacter pylori*

*Helicobacter pylori* est une bactérie colonisant exclusivement la muqueuse gastrique. (48) Sa présence va causer des gastrites chroniques chez les personnes atteintes, ce qui peut engendrer des complications de type ulcère peptique, dyspepsie voire même des ulcères gastroduodénaux pouvant aller jusqu'à des cancers gastriques en l'absence de traitement. (49)

L'étude de *Granstrom et al.* montre que l'infection par cette bactérie se fait dès l'enfance, et plus particulièrement aux alentours de cinq ans. (50) En revanche, la différence de sexe n'est pas un facteur de risque, puisque de nombreuses études ne démontrent pas de différence

significative entre les hommes et les femmes. (51) Les facteurs de risque sont principalement socio-économiques comme un faible niveau d'éducation ou un revenu en dessous de la normale. (51,52)

Des facteurs hygiéno-diététiques tels que le tabac ou l'alcool peuvent augmenter le risque d'infection par *H. pylori*, même si certaines études ne montrent pas de risque significatif. (52,53)

La transmission se fait surtout de façon directe, entre humain, mais la transmission indirecte via l'environnement reste possible. (54)

Le traitement de l'infection par *H. pylori* se fait au cas par cas. En 2017, la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE), avec l'aide de la HAS et du Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie (CNPHEG), a publié une étude de sensibilité du patient aux antibiotiques [Annexe I].(55) Dans cette étude, la SNFGE a mis en place un algorithme de traitement en cas d'infection par *H. pylori* permettant d'instaurer un traitement en fonction des tests préalablement effectués (gastrosopies, biopsies et examens bactériologiques). Si la bactérie est sensible à la clarithromycine, une trithérapie avec cet antibiotique, associé à un IPP et à de l'amoxicilline, sera instaurée. Dans le cas d'une résistance à la clarithromycine, la lévofloxacine sera préférée. Dans ce cas, une trithérapie (IPP + amoxicilline) ou une quadrithérapie (IPP + tétracycline + métronidazole + sels de bismuth) sera mise en place pendant dix jours suivie d'un test respiratoire permettant de vérifier l'efficacité du traitement (bactérie éradiquée ou non).

Si les examens ne sont pas effectués, un traitement probabiliste sera mis en place. Il s'agira alors d'une quadrithérapie. Deux choix sont possibles :

- Quadrithérapie « concomitante » pendant 14 jours : Association antibiotiques (amoxicilline + métronidazole + clarithromycine) et IPP
- Quadrithérapie « bismuthée » pendant 10 jours : Association antibiotiques (tétracycline + métronidazole) et IPP + sels de bismuth

En cas d'échec d'une des deux méthodes, après vérification par le test respiratoire à l'urée, l'autre méthode sera utilisée si le médecin décide de mettre en place un nouveau traitement probabiliste.

Le *Tableau 7* indique les posologies des médicaments à prendre pour éradiquer cette bactérie. En fonction du traitement mis en place (guidé ou probabiliste) et de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques, les molécules changeront mais les posologies doivent être celles indiquées ci-dessous.

**Tableau 7 : Posologie des médicaments chez l'adulte dans l'éradication d'*H. pylori***

Médicaments	Posologie
Amoxicilline	1g matin et soir
Clarithromycine	500mg matin et soir
Lévofloxacine	500mg en une prise
Métronidazole	500mg matin et soir
Pylera®	3 gélules 4x/j après repas
IPP	Une dose matin et soir (standard pour ésomeprazole, pleine pour les autres)

(Source : Traitement de l'infection par *H. pylori* chez l'adulte, HAS (55))

En France, une spécialité, *Pylera*®, a l'AMM chez les patients infectés par *H. pylori* ayant un ulcère gastrique ou duodéal actif en association avec un IPP, malgré un mésusage récurrent de ce médicament par l'absence d'analyse antérieure. (55,56)

*Pylera*® est composé de :

- 140 mg de sels de bismuth
- 125 mg de métronidazole
- 125 mg de tétracycline

La posologie sera alors de trois gélules à prendre quatre fois par jour, après les repas et au coucher, pendant dix jours. La prise de l'IPP se fera le matin et le soir, également pendant dix jours. (57)

Une méta-analyse regroupant plusieurs études suggère qu'une prise biquotidienne d'IPP est plus efficace qu'une prise journalière unique. Par ailleurs, des études, et notamment celle de *McNicholl and Al.* affirment que l'ésoméprazole et le rabéprazole sont à utiliser préférentiellement par rapport aux autres IPP. (58–60)

Une fois le traitement terminé, probabiliste ou guidé, un test sera réalisé afin d'observer la présence ou non de la bactérie dans l'organisme. Il s'agit d'un test respiratoire à l'urée, connu sous le nom d'*Helikit*® en France. Ce test sera effectué un mois après la dernière prise d'antibiotique, dans un laboratoire d'analyse médicale, à jeun, et consiste à absorber une solution d'acide citrique et une solution d'urée. En cas de négativité du test, la bactérie est considérée comme éradiquée. En revanche, si le test est positif, un nouveau traitement sera alors initié et le recours à un spécialiste est vivement recommandé.

## 5) Traitement de l'ulcère gastroduodéal

L'ulcère gastrique et l'ulcère duodéal se différencient en fonction de leur localisation. L'ulcère gastrique se situera dans l'estomac alors que l'ulcère duodéal dans le duodénum, c'est-à-dire dans la première partie de l'intestin grêle.

L'ulcère se caractérise par des plaies causées par l'érosion qui sont douloureuses après contact direct avec l'acidité de l'estomac. Ces plaies sont liées à une perte de substance où l'on retrouve un fond recouvert d'une fausse membrane jaunâtre. (61)

La grande majorité des ulcères est associée à la présence de la bactérie vue précédemment, *Helicobacter pylori*, mais d'autres causes peuvent expliquer leur présence comme le stress ou bien encore l'hyperacidité gastrique. Des facteurs de risque sont susceptibles de favoriser le développement d'ulcère. Parmi eux on retrouve le tabac, l'alcool, le café, le stress ou encore la consommation de certains médicaments (aspirine, anti-inflammatoire, corticostéroïdes).

Les symptômes associés à l'ulcère sont des dyspepsies, des éructations fréquentes, des ballonnements et des douleurs gastriques accrues par les repas.

Les complications sont relativement rares mais sensiblement identiques à celles des reflux gastro-œsophagien, comme par exemple un risque hémorragique au niveau gastrique ou bien encore une perforation de l'estomac.



Le traitement consistera alors à réduire la quantité d'acide au niveau gastrique. Pour cela les IPP sont majoritairement utilisés. Aucune étude ne montre une différence d'efficacité significative d'un IPP par rapport à un autre. On les utilisera alors en pleine dose pendant une durée de traitement pouvant aller de deux semaines, pour l'ulcère duodéal, jusqu'à huit semaines pour l'ulcère gastrique. Seul l'ésoméprazole n'a pas cette indication et donc ne peut être prescrit. En revanche, dans le traitement d'entretien de l'ulcère duodéal chez les patients non infectés par *H. pylori*, seul l'oméprazole a une AMM et sera utilisé à dose minimale efficace. (4,13)

## 6) Le syndrome de Zollinger-Ellison

Le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) est caractérisé par une maladie peptidique sévère, c'est-à-dire un ulcère associé à une maladie œsophagienne, due à une hypergastrinémie secondaire à un gastrinome entraînant une hypersécrétion gastrique acide. (62)

Cette pathologie est généralement diagnostiquée chez un adulte d'une cinquantaine d'années chez lequel on retrouve des douleurs abdominales typiquement épigastriques et des diarrhées. Viennent parfois s'ajouter des brûlures d'estomac, une perte de poids, des vomissements. (63) L'hypersécrétion acide est causée par la présence d'une tumeur neuroendocrine sécrétant de la gastrine, notamment dans le duodénum.

Le diagnostic se fait en fonction du tableau clinique du patient. On observe régulièrement une gastrinémie à jeun augmentée ainsi qu'un pH inférieur à deux. L'imagerie servira à localiser la position du gastrinome. (62)

Un diagnostic différentiel peut être effectué afin d'éliminer toute pathologie dont les symptômes peuvent être identiques telle que l'infection à *H. pylori*, l'ulcère peptique ou bien encore les RGO.

Le traitement par IPP est un traitement de choix du fait de leur longue durée d'action. Tous les IPP peuvent être prescrits dans le SZE à dose pleine une à plusieurs fois par jour. On peut également associer de la chirurgie voire de la chimiothérapie en fonction de la localisation de la tumeur, mais aussi des inhibiteurs de tyrosine kinase et de facteurs de croissance. (4,13,64,65)

Au vu des différentes pathologies traitées par les IPP, force est de constater que la grande majorité des durées de traitement ne devrait pas dépasser huit semaines grand maximum. Or, il n'est pas rare d'observer des patients prenant ces médicaments pendant des mois voire des années dans certains cas. En effet, longtemps les IPP ont été considérés comme des médicaments efficaces et sans risque pour le patient, expliquant les renouvellements constants de ceux-ci à la demande ou non du patient. Certaines études publiées mettent en avant ce problème en abordant la prévalence élevée des prescriptions inappropriées d'IPP, ce qui peut engendrer par la suite des effets indésirables potentiellement graves.

### **III. Prescriptions inadaptées des IPP**

#### **1) Une sur-prescription de ces médicaments**

Comme dit précédemment, les IPP sont une classe médicamenteuse largement prescrite en France. En revanche, la littérature montre qu'une grande partie des prescriptions d'IPP ne sont pas conformes aux recommandations. Les chiffres sont assez variables selon les études (entre 25 et 70% des prescriptions). (66)

Très récemment a été publiée une étude d'utilisation des IPP à l'échelle nationale sur l'année 2015, à l'aide des données du Système National des Données de Santé (SNDS), couvrant la totalité de la population française.

A cette époque, c'est plus de quinze millions de patients qui ont été recensés suite au remboursement d'un IPP (l'utilisation des IPP en accès libre n'est donc pas prise en compte). Cette étude, ayant comparé les durées de traitement, publie également des chiffres sur les prescriptions au long cours. (67)

L'étude révèle que plus de la moitié des prescriptions d'IPP (52% des cas) est associée à un traitement sous AINS, qu'un tiers des patients sous IPP n'a pas de traitements concomitants ou de diagnostic pouvant justifier leur prescription, et que 4% des consommateurs utilisent des IPP sur du long terme (plus de six mois de traitement).

Un rapport de 2015 de l'ANSM vient confirmer cette étude en expliquant que dans 40% des cas, la prescription d'IPP est faite inutilement. (68) Ce rapport rappelle également que la grande majorité des prescriptions est associée à un traitement par AINS, sans pour autant avoir de facteurs de risque clairement identifiés.

A titre d'information, la France n'est pas le seul pays touché par cette augmentation des prescriptions d'IPP. Par exemple, aux Etats-Unis, une revue publiée en 2012 démontre que plus de 50% des prescriptions d'IPP ne sont pas non plus justifiées. (69)

#### **2) Les raisons de ces prescriptions inadaptées**

Il y a trois raisons essentielles à la sur-prescription d'IPP :

- Une indication inappropriée à l'instauration du traitement.
- Une poursuite de ce traitement sans justification.
- Un possible problème de sevrage lors de l'arrêt de l'IPP.

##### *a) Indications inappropriées*

Les prescriptions d'IPP doivent suivre les recommandations de la HAS. En cas de symptômes de reflux, il faut tout d'abord privilégier les mesures hygiéno-diététiques, quitte même à utiliser un médicament anti-reflux avant d'instaurer un IPP. (70)

La dose initiale doit être la dose minimale efficace. Une diminution de dose peut être envisagée afin de contrôler l'apparition de nouveaux symptômes. (13)

En 2016, une équipe du centre de pharmacovigilance du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse a évalué la conformité des prescriptions d'IPP au sein de l'hôpital en incluant trois critères : l'indication, la posologie et la durée du traitement, en se basant sur les recommandations de l'ANSM. Cette évaluation permet de constater que la majorité des non-conformités des prescriptions est imputée à l'indication. (71)

Une étude de 2016 en service de gériatrie confirme qu'une part importante des patients sous IPP les utilise sans indication réelle. (72)

Une étude comparative rétrospective concernant les facteurs de non-conformité des prescriptions d'IPP chez des patients âgés vient confirmer une connaissance insuffisante des recommandations, mais aussi des effets indésirables émergents tels que l'hyponatrémie, le risque de fracture et ou encore l'effet rebond, des IPP, de la part des professionnels de santé. (73)

La durée de traitement étant relativement courte, le problème d'un renouvellement de traitement sans justification se pose aussi. En effet, la durée d'un traitement par IPP ne devrait pas dépasser huit semaines dans la majorité des indications. Un patient prenant donc un IPP pendant un laps de temps plus important doit donc être à surveiller. Seuls le syndrome de Zollinger-Ellison, la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS et le traitement d'entretien des ulcères gastroduodénaux sont susceptibles d'avoir une durée de traitement supérieure à huit semaines.

#### *b) Poursuite du traitement*

Les IPP pris au long cours peuvent engendrer des effets indésirables graves qui incitent à ne pas banaliser leur prescription initiale mais aussi leur renouvellement. Hélas, de nombreux patients continuent d'utiliser les IPP au-delà de la durée recommandée puisque ces médicaments leur apportent un certain confort en soulageant leurs symptômes.

De plus, il existe des ambiguïtés concernant les renouvellements de prescription d'IPP pouvant également expliquer ces poursuites de traitement. Par exemple, la durée de traitement pour un ulcère gastrique varie de quatre à huit semaines, voire plus s'il existe des facteurs susceptibles de retarder la cicatrisation. (74)

Dans ses fiches de bonnes pratiques et bon usage, l'Observatoire des Médicaments Dispositifs médicaux Innovations Thérapeutiques (OMÉDIT) a publié en juin 2018 un algorithme de déprescription des IPP [Annexe 2]. (75)

La déprescription sera alors recommandée en fonction de l'indication. Elle peut inclure l'arrêt du traitement, le passage à un traitement moins énergique ou à une dose plus faible :

- L'arrêt se fera progressivement ou soudainement
- Le passage à un traitement moins énergique consiste en l'arrêt de l'IPP suivi d'une prescription d'anti-H2
- La réduction de dosage consiste à passer d'une dose pleine à une demi-dose. (76)

En l'absence de toute recommandation officielle et en cas d'identification d'une prescription inappropriée d'IPP, il faut envisager un arrêt du médicament le plus rapidement possible. En effet, une indication inappropriée et une durée de traitement trop longue contribuent à la polymédication des patients, ce qui s'accompagne de risque de non-observance, de cascades

médicamenteuses, d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables évitables pouvant entraîner une hospitalisation.

### *c) Sevrage à l'arrêt du traitement*

Les symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement par IPP se caractérisent par un effet rebond c'est-à-dire une hyperacidité gastrique.

Il consiste en une augmentation de la sécrétion acide à l'arrêt du traitement des IPP, notamment chez les patients en prenant au dessus des doses thérapeutiques ou pendant une durée trop importante. Ce rebond acide contribue à la dépendance au traitement IPP par de nombreux patients puisque les symptômes de sevrage entraînent des difficultés pour interrompre le traitement, malgré une indication injustifiée.

En réalité, le rebond acide intervient particulièrement chez les patients prenant quotidiennement un IPP pendant quatre semaines ou plus. Il intervient alors deux semaines après l'arrêt total et peut durer plusieurs semaines en fonction du temps d'exposition au médicament. (77)

Les études faites à ce sujet sont rares mais elles se rejoignent pour dire que cette hyperacidité est présente à chaque fois dans la moitié des cas, que la prévalence est plus forte que celle des patients sous placebo, mais aussi que cet effet est transitoire et s'estompera quelques semaines après l'arrêt du traitement. (78,79)

Néanmoins, cet effet rebond est facilement prévisible puisqu'un sevrage individuel progressif peut suffire pour éviter ce symptôme. A ce sevrage peut être ajouté des antiacides pour contrer les éventuelles douleurs et soulager le patient. (80)

## **IV. Les effets indésirables au long cours des IPP**

Dans ce chapitre, les effets indésirables transitoires généralement réversibles tels que les nausées, vomissements, diarrhées, céphalées ou autres ne seront pas traités. En effet, seuls les effets indésirables émergeant suite à la prise au long cours de cette classe médicamenteuse seront abordés.

### **1) Infection à Clostridium difficile**

Le Clostridium difficile est une bactérie Gram + anaérobie responsable d'atteintes coliques parfois graves. Cette bactérie fait partie de la flore bactérienne intestinale c'est-à-dire qu'on la retrouve au niveau du microbiote intestinal.

Dans certains cas, cette bactérie peut devenir pathogène et sera alors responsable notamment de diarrhées nosocomiales abondantes. Cette pathogénicité est liée à une perturbation de la flore digestive. Les antibiotiques au long cours sont généralement responsables de cet effet

pathogène car leur utilisation répétée va permettre à la bactérie de coloniser le tube digestif. (81)

Mais les antibiotiques ne sont pas les seuls médicaments susceptibles d'engendrer ce type d'infection puisque l'utilisation au long cours d'IPP peut être sujette à ce type de pathologie. En effet, en 2012, une méta-analyse regroupant au total vingt trois études, et comprenant pas moins de 300 000 patients, a démontré une augmentation de 65% de l'incidence de l'infection par *C. difficile* associée à des diarrhées parmi les utilisateurs réguliers d'IPP. (82) Cette méta-analyse vient confirmer l'étude publiée par *Dial and Al.* en 2005 qui avait identifié 1233 cas d'infection par *C. difficile*, sur une base de données de plus de trois millions de patients, et dont 283 avaient été exposés dans les 90 jours avant l'infection à un traitement par IPP. (83) Dans cette même étude, il est noté que le risque relatif (RR) d'infection à *C. difficile* associé à un traitement par IPP est de 2.9 (intervalle de confiance 95% (IC<sub>95</sub>) : 2.4-3.4). Ce risque est plus élevé chez les utilisateurs d'IPP que chez les utilisateurs d'anti-H2.

La *Figure 4* provient d'une étude menée sur 100 000 patients issus d'une base de données anglaise suivis par des médecins généralistes. L'augmentation du nombre de prescriptions d'IPP au fil des années est corrélée à l'augmentation du nombre de cas d'infections à *C. difficile*.

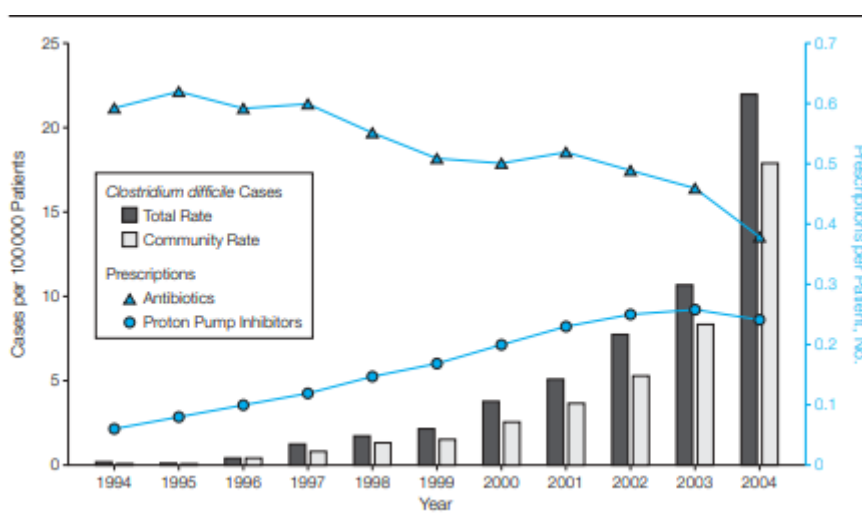


Figure 4 : Taux de *C. difficile* pour 100 000 patients dans la base de données sur la recherche en médecine générale au Royaume-Uni (83)

Dans le cas de l'émergence de ce type d'infection liée à la consommation d'IPP, le mécanisme est sensiblement similaire.

Comme expliqué précédemment, le but des IPP est de diminuer l'acidité gastrique, or cette acidité joue un rôle important de barrière naturelle du tube digestif haut. Un pH relativement faible pendant une durée pourtant courte (15 minutes) sera alors bactéricide pour la plupart des bactéries. (2) Les IPP vont alors altérer la flore microbienne intestinale ce qui peut engendrer une colonisation des bactéries à haut pouvoir pathogène. De ce fait, les IPP peuvent également augmenter le risque d'infection à d'autres bactéries sensibles à l'activité gastrique parmi lesquelles on retrouve les salmonelles ou encore les campylobacters. (84)

De nombreuses études corroborent cette augmentation du risque d'infection même si dans la littérature on retrouve quelques fois des études qui prouvent le contraire. Mais ces études, notamment celle effectuée par la société canadienne de recherche intestinale en 2016, ont été

réalisées sur un nombre plus restreint de groupe témoins et de patients. La société en conclut qu'il y a tout de même une altération du microbiote lors d'utilisation prolongée d'IPP malgré un risque d'effet indésirable digestif négligeable entre les patients traités par IPP et ceux qui ne le sont pas. (85) (Tableau 8)

**Tableau 8 : Synthèse des différentes études montrant une relation entre la prise d'IPP et le risque d'infection à C. difficile**

Référence	Lieu	Durée	Type d'étude	Population	Etude	Résultats	Limite
Imhann et al. 2012 (82)	Pays-Bas	5 ans	Etude rétrospective de cohorte	Tout âge (50 ans en moyenne)	1815 patients consommateurs ou non d'IPP	Les IPP entraînent un changement du microbiote intestinal ce qui favorise le risque d'infection	Etude d'association, pas de causalité démontrée
Dial et al. 2005 (83)	Royaume-Uni (RU)	10 ans	Etude rétrospective de cohorte	Tous les cas de C. difficile depuis au moins deux ans (18 ans et plus)	1672 cas de C. difficile issus de la base de données de la recherche en médecine générale au RU	RR = 2.9 (IC <sub>95</sub> : 2.4 – 3.4) donc risque significatif	Choix des témoins pas forcément représentatif de la population source
Clooney et al. 2016 (86)	Canada	1 an	Etude cas témoin rétrospective	Patients de plus de 50 ans consommant des IPP depuis cinq ans ou plus	61 patients (32 consommateurs d'IPP et 29 témoins)	L'utilisation à long terme d'IPP entraîne une modification du microbiote mais pas d'augmentation d'infection à C. difficile	Faible taux de participants

## 2) Risque de démence

La démence est un terme général désignant un déclin des aptitudes mentales pouvant avoir une répercussion directe sur la vie quotidienne. Il ne s'agit donc pas d'une maladie bien précise mais plutôt d'un regroupement de pathologies présentant divers symptômes. Ces symptômes peuvent être une perte de mémoire, une difficulté de communication, une difficulté à se concentrer, un problème de raisonnement et/ou de jugement, ...

D'un point de vue physiologique, la démence est le résultat d'un endommagement des cellules du cerveau. Cela entraîne une difficulté pour celles-ci à communiquer entre elles, ce qui a pour finalité d'engendrer les différents symptômes cités plus haut.

Cette dégénérescence du cerveau touche particulièrement les personnes âgées. En effet, avant l'âge de 60 ans le risque d'être atteint de démence est minime alors qu'il s'élève à 16% pour les personnes âgées de 85 à 89 ans et de 33% pour les plus de 90 ans. (87)

La forme la plus connue de démence est la maladie d'Alzheimer. Dans ce cas particulier, mais également dans de nombreuses formes de démence, il existe deux causes engendrant cette pathologie :

- Les plaques séniles constituées de l'accumulation de peptides amyloïdes (A $\beta$ )
- Les dégénérescences neurofibrillaires caractérisées par l'enchevêtrement de protéines Tau anormalement hyperphosphorylées.

Certaines études ont montré un lien entre la prise d'IPP et le risque de démence notamment par le biais d'une probable augmentation des taux de bêta-amyloïdes dans le cerveau. Chez la souris, cela serait dû à un blocage des pompes à protons par les IPP traversant la barrière hémato-méningée, ces pompes ayant pour fonction de détruire les plaques de protéines A $\beta$ . (88)

Une étude a été réalisée en 2015 sur des patients de 75 ans et plus en Allemagne afin de démontrer le risque de démence associé à la prise d'IPP. Cette étude menée sur plus de 3300 patients âgés de plus de 75 ans a permis de constater que les patients sous IPP avaient un risque significatif accru de démence avec un ratio de 1,38 (avec un intervalle de confiance de 95% compris entre 1,04 et 1,83) par rapport aux non-utilisateurs (*Figure 5*). (89)

**Table 2** Risk of incident any dementia and Alzheimer's disease by PPI use

Variable	Any dementia		Alzheimer's disease	
	Hazard ratio (95 % CI)	p value	Hazard ratio (95 % CI)	p value
PPI use <sup>a,b</sup>	1.38 (1.04–1.83)	0.02	1.44 (1.01–2.06)	0.04
Age <sup>c</sup>	1.12 (1.10–1.15)	<0.001	1.15 (1.11–1.19)	<0.001
Sex <sup>d</sup>	1.00 (0.81–1.24)	1.00	0.77 (0.57–1.03)	0.08
Education				
Low	Reference		Reference	
Middle	0.80 (0.64–1.00)	0.05	0.72 (0.53–0.97)	0.03
High	0.78 (0.55–1.10)	0.15	0.81 (0.52–1.28)	0.37
ApoE4	1.87 (1.52–2.31)	<0.001	2.25 (1.73–2.93)	<0.001
Depression <sup>e</sup>	2.28 (1.80–2.88)	<0.001	2.05 (1.50–2.81)	<0.001
Diabetes	1.30 (1.05–1.62)	0.02	1.21 (0.91–1.60)	0.20
Stroke	1.92 (1.38–2.67)	<0.001	0.99 (0.56–1.75)	0.98
Ischemic heart disease	1.10 (0.90–1.35)	0.35	1.06 (0.81–1.38)	0.66
Polypharmacy <sup>f</sup>	1.14 (0.92–1.42)	0.22	1.08 (0.82–1.42)	0.59
PPI use <sup>a,g</sup>	1.44 (1.10–1.90)	0.008	1.45 (1.03–2.05)	0.03

<sup>a</sup> Use of PPI before the diagnosis of dementia

<sup>b</sup> Calculation with potential confounding factors

Figure 5 : Tableau représentant le ratio des utilisateurs d'IPP par rapport aux non-consommateurs dans le risque de développer une démence selon l'étude de *Haenisch and al.*

Cette étude a été confirmée quelques temps plus tard par une étude prospective de cohorte allemande montrant également que les patients, sans diagnostic initial de démence, sont plus à risque de développer ce problème lorsqu'ils prennent des IPP. (90)

Le risque ratio reste sensiblement identique : 1,44 (IC<sub>95</sub> : 1,36 – 1,52), en revanche cette étude a été menée sur un plus grand nombre de sujet (*Figure 6*).

Table 2. Data on Risk of Incident Dementia by PPI Use

Risk Factor	Risk of Incident Dementia					
	Both Sexes		Male Sex		Female Sex	
	HR (95% CI)	P Value	HR (95% CI)	P Value	HR (95% CI)	P Value
PPI use calculated <sup>a</sup>						
With potential confounding factors	1.44 (1.36-1.52)	<.001	1.52 (1.33-1.74)	<.001	1.42 (1.33-1.51)	<.001
Without potential confounding factors	1.66 (1.57-1.76)	<.001	1.78 (1.56-2.03)	<.001	1.61 (1.52-1.71)	<.001
Age <sup>b</sup>	1.083 (1.081-1.085)	<.001	1.089 (1.084-1.093)	<.001	1.081 (1.079-1.084)	<.001
Sex <sup>c</sup>	1.15 (1.11-1.18)	<.001				
Depression	1.28 (1.24-1.32)	<.001	1.54 (1.41-1.68)	<.001	1.24 (1.20-1.29)	<.001
Diabetes	1.05 (1.02-1.08)	<.001	1.08 (1.02-1.14)	.01	1.04 (1.01-1.07)	.01
Stroke	1.37 (1.29-1.46)	<.001	1.63 (1.45-1.82)	<.001	1.29 (1.19-1.39)	<.001
Ischemic heart disease	0.93 (0.91-0.95)	<.001	0.91 (0.86-0.96)	<.001	0.94 (0.91-0.96)	<.001
Polypharmacy <sup>d</sup>	1.16 (1.13-1.19)	<.001	1.16 (1.10-1.22)	<.001	1.16 (1.13-1.19)	<.001

Abbreviations: HR, hazard ratio; PPI, proton pump inhibitor.

<sup>c</sup> Male sex as reference.

<sup>a</sup> Use of PPI before the diagnosis of dementia.

<sup>d</sup> Defined as the administration of 5 or more drugs.

<sup>b</sup> At the beginning of the study in 2004.

Figure 6 : Tableau représentant le ratio des utilisateurs d'IPP par rapport aux non-consommateurs dans le risque de développer une démence selon l'étude de *Gomm and al.* réalisée un an plus tard

Le caractère rétrospectif de ces études invite tout de même à la prudence puisque de nombreux biais sont présents notamment en ce qui concerne la présence de facteurs confondants.

En effet, bon nombre de travaux réalisés plus récemment ne démontrent peu, voire pas, de lien entre la consommation d'IPP et le risque associé de démence. (91–94) C'est le cas d'une étude américaine réalisée sur une dizaine d'années qui n'a pas permis de vérifier cette hypothèse. Le résultat de cette étude portant sur des sujets de cinquante ans et plus, consommant ou non des IPP, démontre qu'il n'y a pas de lien entre une éventuelle démence et la prise quotidienne d'IPP malgré le manque d'observance des patients et l'absence de certaines données (posologie, dosage,...). (95) L'étude explique que les patients utilisateurs habituels d'IPP ayant un état cognitif normal sont moins à risque de déclin cognitif, le RR étant de 0.78 (IC<sub>95</sub> = 0,66-0,93).

Plus récemment encore, au Danemark, une étude prospective, qui s'est terminée en 2018, ne montre aucune différence significative dans les scores cognitifs des patients consommateurs d'IPP par rapport aux non utilisateurs. (91) Dans cette étude, les consommateurs d'IPP présentaient même un déclin cognitif légèrement moins marqué que les non utilisateurs.

L'étude de *Gray et al.* va encore plus loin en comparant les risques de démence chez les utilisateurs habituels d'IPP par rapport aux non consommateurs, mais aussi en comparant le risque de maladie d'Alzheimer (*Figure 7*)



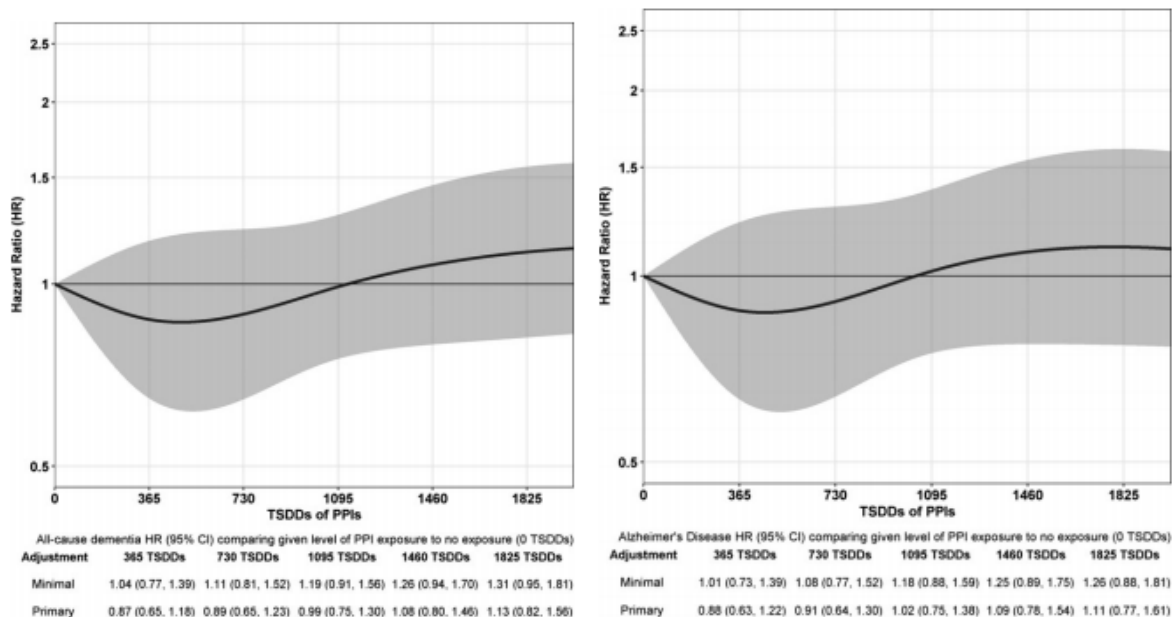


Figure 7 : Courbes des risques de développer une démence ou une maladie d'Alzheimer chez des patients prenant des doses standard d'IPP pendant plusieurs années. (92)

En analysant ces deux courbes, on constate que peu importe la dose d'IPP (TSDD = Total Standardized Daily Dose, soit la dose standardisée totale quotidienne), l'intervalle de confiance du risque relatif se situe toujours dans des valeurs comprenant 1. Le risque n'est donc pas significatif, ce qui ne démontre pas d'association entre la prise d'IPP et le risque de démence, mais également de maladie d'Alzheimer.

D'autres études viennent confirmer cette absence de relation. (Tableau 9)

**Tableau 9 : Synthèse des différentes études montrant une relation entre la prise d'IPP et le risque de démence**

Référence	Lieu	Durée	Type d'étude	Population	Etude	Résultats	Limite
Haenisch et al. (2015) (89)	Allemagne	1 an et demi	Etude de cohorte rétrospective	Patients de 75 ans et plus	3 327 patients issus de 6 sites d'études allemands et sans antécédents de démence	RR = 1.38 (IC <sub>95</sub> : 1.04 – 1.83) pour tout type de démence RR = 1.44 (IC <sub>95</sub> : 1.01 – 2.06) pour Alzheimer	Présence de cofacteurs associés pouvant expliquer la survenue de démence
Gomm et al. (2016) (90)	Allemagne	7 ans	Etude de cohorte rétrospective	Patients de 75 ans et plus	73 679 patients sans diagnostic initial de démence issus de données de la principale assurance maladie allemande	RR = 1.44 (IC <sub>95</sub> : 1.36 – 1.52) en prenant en compte les facteurs confondants	Etude d'association, pas de causalité démontrée
National Alzheimer's Coordinating Center (2017) (95)	USA	10 ans	Etude observationnelle longitudinale	Données provenant de patients âgés de 50 ans et plus	10 486 participants dont 8.4% prenaient régulièrement	RR = 0,78 (IC <sub>95</sub> : 0.66 – 0.93)	Les informations concernant les dosages, les plans de prise

					des IPP		et l'observance des traitements par IPP n'étaient pas disponibles.
Wod et al. (2018) (91)	Danemark	Plus de 10 ans	Etude prospective	Patients de 46 à 67 ans voire plus	Association de deux études avec des patients d'âges différents	RR = 0,94 (IC <sub>95</sub> : -1,63 – 3,50)	Beaucoup plus de non consommateurs d'IPP que d'utilisateurs réguliers ce qui pourrait biaiser les résultats
Gray et al. (2018) (92)	USA	Environ 7 ans	Etude prospective de cohorte	Individus de 65 ans et plus	3484 patients n'ayant aucun signe de démence avant leur entrée dans l'étude dont 23.7% qui auront développé une démence à la fin	Pas de relation avec la consommation d'IPP	Impossibilité de déterminer s'il existe une relation dose-réponse car analyse des doses cumulées
Imfeld et al. (2018) (93)	Royaume-Uni	17 ans	Etude de cas-contrôle rétrospective	Patients de plus de 65 ans	41 029 patients qui ont été diagnostiqués atteint de démence durant cette période	Odds-ratio : 0,88 (IC <sub>95</sub> : 0,80 – 0,97)	
Park et al. (2018) (94)	Corée du Sud	11 ans	Analyse de séquence symétrique de prescription	Tout type de patient	Comparaison entre patients consommateurs d'IPP et ceux prenant des anti-H2	Pas plus de démence pour les consommateurs d'IPP que les autres	Possible risque mais probablement surestimé (contradiction de propos)

### 3) Hypomagnésémie

L'hypomagnésémie correspond à une diminution du taux de magnésium dans l'organisme (seuil plasmatique < 0.7 mmol/L, la normale est comprise entre 0.7 et 0.9 mmol/L), celui-ci étant le second cation intracellulaire après le potassium.

Il représente un cofacteur important dans de nombreuses réactions enzymatiques et sa régulation se fait principalement grâce à son absorption digestive via deux systèmes de transports, actif et passif, mais aussi par son excrétion rénale. (26)

La physiopathologie de cet événement n'est qu'imparfaitement connu mais serait causée par une diminution de l'absorption intestinale, concernant principalement le transport actif. (2) Cette diminution de l'absorption digestive est directement liée à l'action des IPP via la baisse du pH engendrée par leur mécanisme d'action. (96)

Les manifestations cliniques associées à une hypomagnésémie sont variées et peu spécifiques ce qui rend le diagnostic difficile. Elles apparaissent habituellement quand le taux plasmatique de magnésium est < 0.5 mmol/L. On retrouve une faiblesse musculaire, une anorexie, des vomissements, des convulsions, une léthargie, des hallucinations, soient des symptômes

plus ou moins bénins pouvant aller jusqu'à des tableaux cliniques plus sévères comme des troubles du rythme cardiaque associés ou non à une hyperkaliémie. (97)

C'est en 2011 que l'agence américaine des denrées alimentaires et des médicaments (FDA pour Food and Drug Administration) annonce la relation entre la prise au long cours des IPP et une hypomagnésémie. A la suite de cette annonce, plusieurs dizaines de cas d'hypomagnésémie liées à la prise d'IPP ont été déclarés. Cet effet indésirable touche autant les hommes que les femmes de tout âge, la prise d'IPP peut varier de plusieurs mois à plusieurs années.

La constante dans ces cas déclarés reste la prise au long cours de dose pleine pour des indications soient inexistantes, soient pour lesquelles il n'y a pas lieu de les utiliser pendant autant de temps.

Les études qui relient la prise d'IPP à l'hypomagnésémie proviennent essentiellement de cas cliniques dans lesquels l'IPP a été incriminé. La *Figure 8* recense une partie de ces cas ainsi que leurs caractéristiques. Parmi ces caractéristiques, la durée de traitement, en année, dévoile une prise au long cours des IPP parfois injustifiée (dyspepsie, RGO avec prise de l'IPP sur plusieurs années) à des dosages excédant les recommandations.

Il s'agirait surtout de prise d'IPP pour le confort du patient.

Age (années)	Sexe	IPP/ Dose (mg)	Durée IPP (années)	Plasmatic (mmol/l)			Indication IPP	Diurétique	Symptôme(s)
				Mg <sup>2+</sup>	Ca <sub>cor</sub>	K <sup>+</sup>			
51	F	O/40*	> 1	0,40	1,77	–	Barret	–	Tétanie
80	M	O/20	Plusieurs	0,25	1,55	–	Pas indiquée	–	Tétanie
51	F	P/160 E/240	2 2 mois	– Sévère	– –	– –	Zollinger-Ellison	– –	Pas indiqué
78	F	O/40	7	<0,1	1,5	2,7	Hernie hiatale	Oui	Vomissement, diarrhée
81	M	O/40	–	0,19	1,4	2,9	Pas indiquée	Non	Nausée, diarrhée, paresthésie, crampe
67	M	O/20	9	0,12	1,47	3,6	RGO	Non	Crise d'épilepsie
63	F	O/40	5	0,20	1,7	2,8	RGO	Oui	Crise d'épilepsie
62	F	O/20*	10	0,32	1,45	–	Hernie hiatale	–	Vomissement, dysphagie, tétraparésie aiguë
58	M	O/40*	8	0,16	1,65	2,7	Dyspepsie	Non	Crampe, épilepsie
82	M	E/40	9	0,15	1,6	3,3	Œsophagite	Oui	Vertige
76	F	E/40	4	0,11	1,66	3,1	Ulcère peptique	Non	Pas indiqué
61	F	O/40	9	0,08	1,84	3,1	Dyspepsie	Oui	Vomissement
76	F	E/40	1	0,18	1,26	3,2	RGO	Non	Léthargie, crampe
63	M	E/20	11	0,03	1,95	2,8	Ulcère peptique	Non	Chute, syncope
73	F	P/40	1	0,34	2,86	2,8	Stéroïdes oraux	Non	Pas indiqué (hyperparathyroïdie primaire)
62	F	O/40*	13	<0,08	1,77	2,7	Barret	–	Diarrhée
81	M	E/20	3	0,13	1,1	3,0	Pas indiquée	Non	Pas indiqué
65	M	L/30	–	0,42	–	2,7	Barret	Non	Confusion, ataxie, chute
57	F	O/40	10	0,15	1,78	2,7	RGO	Oui	Vomissement, vertige, paresthésie, syncope
72	F	O/20	12	0,46	1,88	3,4	Ulcère peptique	Oui	Pas indiqué
75	F	O/40	2	0,21	1,95	2,7	Prise d'AINS	Oui	Œdème pulmonaire et glottique
73	F	O/20*	10	0,29	1,83	2,9	RGO	Oui	Douleurs rétro-sternales, crampe
72	F	E/40	9	<0,21	1,85	2,7	RGO	Oui	Vomissement, diarrhée ( <i>Campylobacter</i> )
53	F	O/20	5	0,30	2,02	3,1	RGO	Non	Exacerbation BPCO
76	F	O/20	10	0,30	1,66	4,2	RGO	Non	Exacerbation BPCO, paresthésie
69	F	O/20	2	0,30	1,66	3,4	RGO	Oui	Léthargie, déséquilibre, crampe
76	F	O/20	10	<0,21	1,43	3,5	Prise d'AINS	Oui	Nausée, anorexie, diarrhée, vertige et chute
59	M	O/20	9	<0,21	1,92	3,2	RGO	Oui	Nausée, vomissement, diarrhée, fatigue, paresthésie

AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens; BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive; E: ésomeprazole; F: féminin; L: lanzoprazole; M: masculin; O: oméprazole; P: pantoprazole; RGO: reflux gastro-œsophagien.  
\*Hypomagnésémie récidivante avec différents IPP. (Adapté de réf.13).

Figure 8 : Tableau exposant les caractéristiques des différents cas d'hypomagnésémie rapportés après utilisation au long cours d'IPP  
(Source : Hypomagnésémies et inhibiteurs de la pompe à proton (26))

L'oméprazole et l'ésomeprazole semblent être les IPP les plus en cause dans les cas d'hypomagnésémie, alors que les trois autres IPP sont moins déclarés comme associé à une hypomagnésémie, cette différence entre IPP nécessite tout de même une confirmation.

Une autre solution consisterait à effectuer un dosage du magnésium chez les patients pour qui un traitement par IPP doit être instauré, notamment en cas de prise concomitante de médicaments diurétiques (risque d'aggravation de l'hypomagnésémie par augmentation de l'excrétion rénale) ou sous digoxine (aggravation des troubles du rythme). Une supplémentation en magnésium sous avis médical pourrait également être une solution chez les patients à risque

Sur le plan métabolique, la consommation au long cours d'IPP peut aboutir à d'autres carences comme par exemple une carence en vitamine B12 ou en fer, dans une moindre mesure, mais surtout un risque élevé d'hyponatrémie.

#### 4) Hyponatrémie

L'hyponatrémie se définit par une concentration en sodium, dans le plasma sanguin, inférieure à 135 mmol/L (la natrémie normale est comprise entre 135 et 145 mmol/L). C'est le reflet inverse de l'état d'hydratation intracellulaire.

Une hyponatrémie engendre donc une hyperhydratation cellulaire.

Le diagnostic d'une hyponatrémie se fait par l'intermédiaire d'un ionogramme sanguin.

Les signes cliniques d'une hyponatrémie sont peu spécifiques : nausées, vomissements, asthénie, céphalées.

Ce désordre électrolytique est souvent lié à une incapacité des reins à diluer les urines c'est-à-dire éliminer l'excès d'eau qui sera responsable de l'hyperhydratation et donc de l'hyponatrémie. D'autres mécanismes peuvent aussi être responsables de ce phénomène comme un apport trop excessif en eau ou encore une perte de sodium (généralement retrouvé chez les patients prenant des diurétiques). (98)

Longtemps considéré comme un effet indésirable rare des IPP, des études publiées ces dernières années révèlent le caractère fréquent du risque d'hyponatrémie chez les sujets prenant des IPP au long cours.

C'est le cas de l'étude d'une équipe du CHU de Caen qui a évalué le risque d'hyponatrémie chez des patients âgés, consommant des IPP depuis plus d'un an. L'étude démontre que les utilisateurs d'IPP sont plus à risque de développer une hyponatrémie modérée, c'est-à-dire entre 120 et 134 mmol/L, par rapport aux sujets ne prenant pas d'IPP, avec un Odds Ratio (OR) de 4.4. En revanche, ils n'ont pas trouvé de relation significative par rapport à la dose. (99)

En 2019, une étude cas-témoin, ayant pour objectif de comparer la prise d'IPP et les hospitalisations pour hyponatrémie, a été publiée. L'étude traite du risque d'hyponatrémie pour chaque IPP. (*Figure 9*) (100)

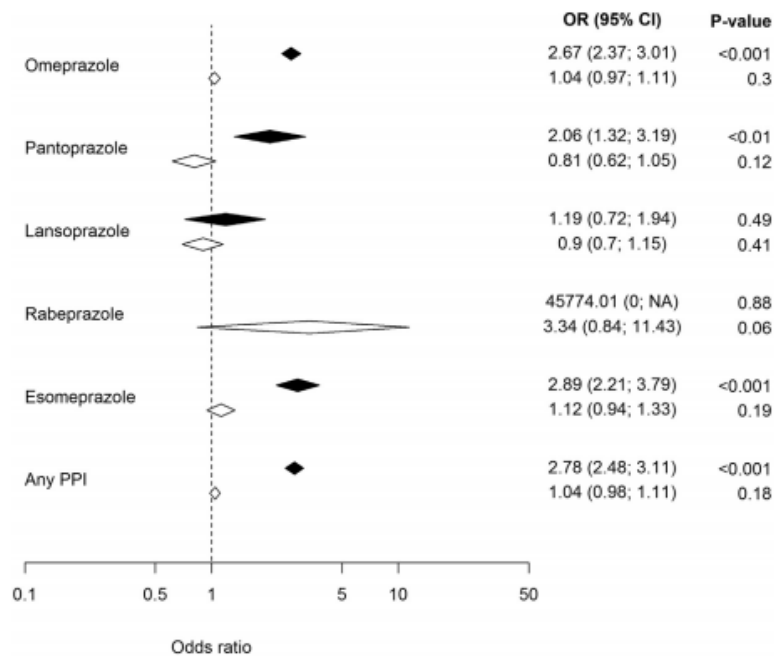


Figure 9 : Odds ratio et intervalle de confiance 95% des patients hospitalisés pour hyponatrémie selon les différents IPP. (100)

Sur la *Figure 9*, on remarque que les patients sous IPP (en noir) sont plus à risque d'avoir une hyponatrémie que les patient non utilisateurs (en blanc), excepté pour le lansoprazole (l'OR de c lui-ci étant de 1.19 avec IC<sub>95</sub> compris entre 0.72 et 1.94). A noter également l'absence de données sur le rabéprazole puisque seulement un patient prenait ce médicament. En groupant les différents IPP, l'OR global était de 2.78 (IC<sub>95</sub> : 2.48 – 3.11).

Cette étude affirme une relation entre une prise d'IPP et le risque d'hyponatrémie.

D'autres cas d'hyponatrémies ont été imputés à la prise d'IPP. (101)

Les études dévoilant le risque d'hyponatrémie sont détaillées dans le *Tableau 10*.

**Tableau 10 : Synthèse des différentes études montrant une relation entre la prise d'IPP et l'hyponatrémie**

Référence	Lieu	Durée	Type d'étude	Population	Etude	Résultats	Limite
Paul et al. (99)	France	1 an	Etude de cohorte prospective	Patients de 65 ans et plus sous IPP depuis au moins un an	145 patients dont 48 sous IPP	OR =4,4 (IC <sub>95</sub> : 1,8 – 11,1)	Faible taux de participants et seulement des patients âgés
Falhammar et al. (100)	Suède	10 ans	Etude cas-témoin rétrospective	Patients de 18 ans et plus hospitalisé avec une hyponatrémie	71 741 patients dont 14 359 hospitalisés avec pour diagnostic principal une hyponatrémie	OR = 2,78 (IC <sub>95</sub> : 2,48 – 3,11)	Absence d'information sur le rabéprazole
CRPV de Saint-Etienne (101)	France	7 ans	Etude rétrospective	Cas d'hyponatrémiés entre 2003 et 2009	54 cas ont été notifiés	7 cas d'hyponatrémie sont liés à la prise d'IPP soit 13% des cas	

### 5) Déficit en vitamine B12

La vitamine B12, ou cyanocobalamine, est une vitamine hydrosoluble.

Sa seule source provient de l'alimentation est notamment de produits d'origine animale comme le poisson (maquereau, hareng) ou la viande.

Elle joue un rôle dans l'hématopoïèse et la formation des enveloppes nerveuses.

Son absorption se fait dans la dernière partie de l'intestin grêle, l'iléon, à l'aide d'une protéine sécrétée par l'estomac appelée le facteur intrinsèque. Cette vitamine est ensuite stockée dans le foie et présente une longue demi-vie (environ un an) ce qui engendre de rares cas de carence spontanée, hormis chez les végétaliens stricts, qui auront besoin d'une supplémentation vitaminique (les besoins journaliers étant de 3µg pour un adulte). Néanmoins, un déficit de cette vitamine est relativement commun chez les personnes âgées, ce qui peut mener à des pathologies graves comme de la démence, des dommages au niveau neurologique ou encore une anémie.

L'acidité gastrique est nécessaire pour séparer la vitamine B12 des protéines alimentaires ingérées afin qu'elle puisse être absorbée. Or, cette acidité est produite par les mêmes cellules qui produisent le facteur intrinsèque. (102) De part leur action de diminuer l'acidité gastrique, les inhibiteurs de la pompe à proton pourraient donc engendrer une malabsorption de vitamine B12.

Le JAMA (Journal American Medical Association) a mené une étude pendant une dizaine d'années sur plus de 40 000 patients américains utilisant ou non des IPP au long cours et il en résulte qu'une déficience en vitamine B12 est associée à la prise pendant deux ans ou plus d'inhibiteur de pompe à proton. Le nombre de patients en carence augmente proportionnellement à la durée d'utilisation des IPP mais également par rapport au dosage de ces médicaments.

La *Figure 10* montre l'augmentation du risque de déficit en vitamine B12 avec l'augmentation de la dose d'IPP pris par le patient ainsi que la durée du traitement par inhibiteur de la pompe à proton. Ce déficit est plus courant chez les personnes prenant des IPP

depuis deux ans ou plus que chez ceux n'en consommant pas : OR = 1.65 (IC<sub>95</sub> : 1.58-1.73). Plus les consommateurs d'IPP ont une dose forte, plus le risque augmente : l'OR pour les patients prenant plus d'1.5 gélules par jour est de 1.95 (IC<sub>95</sub> : 1.77-2.15) alors qu'il est de 1.63 (IC<sub>95</sub> : 1.48-1.78) pour ceux prenant moins de 0.75 gélules par jour.

Duration of PPI Use, y	Mean Daily PPI Dosage, Pills/d				Total PPI Users, No. (%) <sup>b</sup>	
	No PPI or H <sub>2</sub> RA Use	<0.75	0.75-1.49	≥1.50	Cases (n = 24 854)	Controls (n = 178 226)
<b>2-3.9</b>						
Patients, No. <sup>c</sup>						
Cases	21 749	31	472	214	717 (2.8)	
Controls	165 092	153	2016	780	2949 (1.6)	
OR (95% CI)	1 [Reference]	1.29 (0.86-1.95)	1.65 (1.49-1.84)	1.99 (1.70-2.33)		
<b>4-5.9</b>						
Patients, No. <sup>c</sup>						
Cases	21 749	156	471	144	771 (3.0)	
Controls	165 092	522	2121	562	3205 (1.7)	
OR (95% CI)	1 [Reference]	2.03 (1.67-2.45)	1.56 (1.40-1.73)	1.80 (1.48-2.19)		
<b>6-7.9</b>						
Patients, No. <sup>c</sup>						
Cases	21 749	159	332	82	573 (2.2)	
Controls	165 092	711	1659	338	2708 (1.5)	
OR (95% CI)	1 [Reference]	1.56 (1.30-1.87)	1.37 (1.21-1.55)	1.70 (1.32-2.19)		
<b>8-9.9</b>						
Patients, No. <sup>c</sup>						
Cases	21 749	158	268	68	494 (1.9)	
Controls	165 092	649	1146	220	2015 (1.1)	
OR (95% CI)	1 [Reference]	1.62 (1.34-1.95)	1.62 (1.40-1.87)	2.06 (1.53-2.76)		
<b>≥10</b>						
Patients, No. <sup>c</sup>						
Cases	21 749	178	278	94	550 (2.1)	
Controls	165 092	795	1192	270	2257 (1.2)	
OR (95% CI)	1 [Reference]	1.45 (1.22-1.73)	1.53 (1.33-1.77)	2.42 (1.87-3.13)		
<b>All</b>						
Patients, No. <sup>c</sup>						
Cases	21 749	682	1821	602	3105 (12.0)	
Controls	165 092	2830	8134	2170	13 134 (7.1)	
OR (95% CI)	1 [Reference]	1.63 (1.48-1.78)	1.55 (1.46-1.64)	1.95 (1.77-2.15)		

Figure 10 : Résultats de l'étude de *Jameson and Al.* sur le nombre de carence en vitamine B12 chez des sujets utilisateurs réguliers ou non d'IPP. (102)

Plus récemment, une étude française a également mis en évidence un rapport entre la prise prolongée d'IPP et un risque significatif de carence en vitamine B12. (103)

D'autres études évoquent également un lien entre les IPP et un déficit en vitamine B12 (*Tableau 11*). (104–106)

Il serait donc indiqué, en pratique, de doser la vitamine B12 en cas de prise au long cours d'IPP, notamment si des troubles cognitifs sont associés au patient.



**Tableau 11 : Synthèse des différentes études menées sur la relation entre la prise d'IPP et le déficit en vitamine B12**

Référence	Lieu	Durée	Type d'étude	Population	Etude	Résultats	Limite
Jameson et al. (2013) (102)	USA	14 ans	Etude de cas-témoins rétrospective	Patients de plus de 18 ans	Comparaison de 25 956 patients ayant eu un déficit en vitamine B12 entre 1997 et 2011, et 184 199 patients sans carence	Après prise de 2 ans d'IPP et plus : - OR = 1,63 (IC <sub>95</sub> : 1,48 – 1,78) pour dosage < 0.75 gélules/j - OR = 1,55 (IC <sub>95</sub> : 1,46 – 1,64) pour dosage entre 0.75 et 1.5 gélules/j - OR = 1,95 (IC <sub>95</sub> : 1,77 – 2,15) pour dosage >1.5 gélules/j	
Urbanski et al. (2017) (103)	France	15 semaines	Etude prospective	Patients hospitalisés au CHU d'Angers en médecine interne	Présence de 84 patients sous IPP dont 19 ayant une carence en vitamine B12 sans autre étiologie	OR = 2,78 (IC <sub>95</sub> : 1,14 – 6,76)	Il s'agit surtout de personnes âgées dans cette étude (âge médian = 76.5 ans)
Jung et al. (2015) (104)	Monde	/	Méta-analyse	Recherche sur différentes bases de données (PubMed, Google Scholar, Science Direct...)	4 études de cas-témoins et une étude observationnelle	OR = 1,83 (IC <sub>95</sub> : 1,36 – 2,46)	Pas de différenciation entre les différentes classes de médicaments
Qorraj-Bytyqi et al. (2018) (106)	Kosovo	12 mois	Analyse statistique	250 sujets adultes	200 consommateurs d'IPP pour lesquels plusieurs mesures sériques ont été prises	L'utilisation d'IPP pendant 12 mois ne montre pas de déficit significatif en vitamine B12 (prévalence de 3.0% pour les consommateurs et de 2.4% pour les autres)	Absence de nombreuses données (âge des patients, dosage des IPP, prise régulière ou non...)

## 6) Risque de fractures osseuses

Les résultats de la littérature concernant ce potentiel effet indésirable ont longtemps été contradictoires. En effet, au cours de ces dix dernières années, certaines études ont montré un risque significatif de fractures lors de la prise au long cours des IPP, et d'autres ne trouvaient pas d'association, particulièrement sur les populations n'ayant pas de facteurs de risque osseux.

Récemment, en juillet 2018, une méta-analyse regroupant toutes les études faites depuis 2010 à ce sujet, a été publiée, levant ainsi le voile sur les discordances amenées par les études faites au cours de la dernière décennie.

Dans un article de 2010, *Yang et al.* proposent différents mécanismes pouvant être à l'origine du risque fracturaire lié à la prise d'IPP (*Figure 11*)

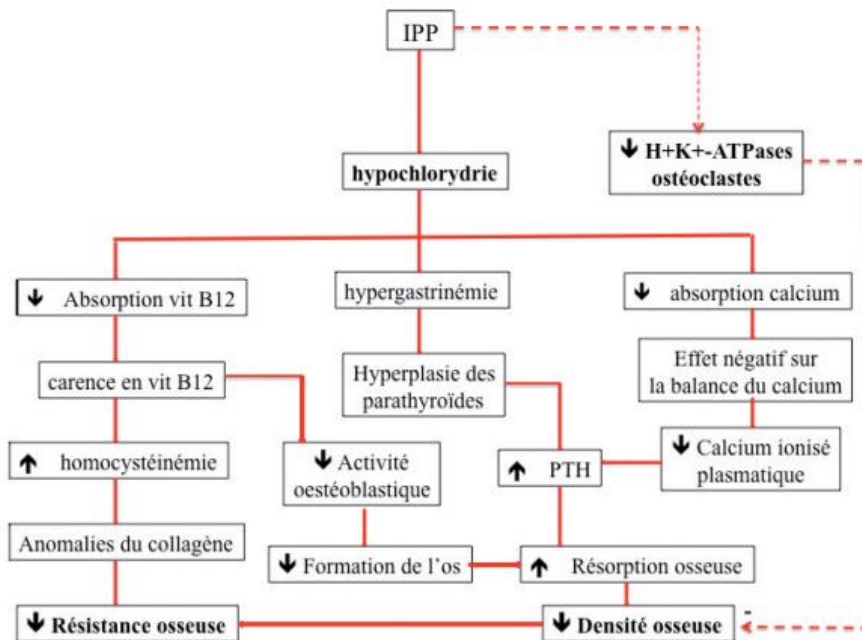


Figure 11 : Mécanismes impliqués dans le risque osseux des IPP (107)

L'action des IPP consistant à diminuer l'acidité de l'estomac pourrait entraîner une diminution de l'absorption du calcium ce qui entraînerait une augmentation de la résorption osseuse. D'autres mécanismes seraient susceptibles d'intervenir comme l'hypergastrinémie (c'est-à-dire l'augmentation anormale de gastrine) ou bien encore une diminution de l'absorption de la vitamine B12, sujet traité précédemment.

Ce risque pourrait alors être lié à la durée de traitement ainsi qu'à la dose d'IPP.

Dans la méta-analyse publiée en 2018, trente trois études ont été regroupées afin d'observer le risque de fracture lié à la prise d'IPP. (108)

Les études comprises dans cette méta-analyse se sont intéressées à différents types de fractures : hanche, vertèbres, fémur ou encore poignet. Cette méta-analyse, regroupant plus de 2.7 millions d'individus, a permis de constater qu'il y avait bien une augmentation de l'incidence de fractures chez les patients consommant des IPP, le risque relatif augmentant proportionnellement à la durée d'utilisation.

En effet, l'incidence globale du risque de fracture est de 22.04% (IC<sub>95</sub> = 16.10 – 27.97) chez les utilisateurs d'IPP et de 15.57% (IC<sub>95</sub> : 12.28 – 18.86) chez les témoins.

De même, l'étude permet d'identifier une augmentation du risque en fonction de la durée du traitement par IPP :

- Courte durée (zéro à un an) : OR = 1.29 (IC<sub>95</sub> : 1.19 – 1.40)
- Moyenne durée (un à trois ans) : OR = 1.33 (IC<sub>95</sub> : 1.12 – 1.55)
- Longue durée (plus de trois ans) : OR = 1.62 (IC<sub>95</sub> : 1.33 – 1.90)

Les IPP augmentent donc le risque de fracture osseuse, mais en revanche, ils ne jouent aucun rôle au niveau de la densité minérale osseuse (DMO) puisque le total de onze études

longitudinales donne une différence moyenne standardisée de DMO de 0.07 avec un IC<sub>95</sub> compris entre -0.06 et 0.20. (108)

## 7) Pneumopathies

Comme pour le risque de fractures, l'hypochlorhydrie expliquerait l'augmentation du risque de pneumopathie chez les patients sous IPP.

En effet, elle favorise la colonisation du tractus digestif par des agents pathogènes issus de la cavité oro-pharyngée. (2)

Le risque d'infection serait alors directement lié à un phénomène de translocation bactérienne via le liquide gastrique alors enrichi en bactérie.

En 2011, une méta-analyse regroupant pas moins de trente et une études démontre un sur risque de 27% de développer une pneumopathie communautaire, ou également nosocomiale, chez les patients sous IPP. Le risque augmente d'autant plus que la dose d'IPP est élevée. (109)

Plus récemment, d'autres études ont vu le jour et ces études donnent des résultats un peu plus discordants. Par exemple, une étude publiée en 2018 sur des patients consommant des IPP depuis un an ou plus montre également une augmentation du risque de pneumopathie (110) alors que dans la revue de *Nehra et al.*, en 2017, il est notifié qu'une méta-analyse de huit études n'a pas relevée de lien significatif entre un risque d'hospitalisation lié à une pneumopathie et la prise d'IPP suite à un traitement par AINS initié dans les six mois qui ont suivi l'hospitalisation (OR = 1.05 ; IC<sub>95</sub> : 0.89 – 1.25). (111)

Les études étant assez contradictoires à ce sujet (*Tableau 12*), même si les études les plus récentes tendent à évoquer un risque bien présent, il n'y a pas de recommandation particulière pour les patients sous IPP par rapport au risque de pneumopathie.

**Tableau 12 : Synthèse des différentes études menées sur la relation entre la prise d'IPP et le risque de pneumopathie**

Référence	Lieu	Durée	Type d'étude	Population	Etude	Résultats	Limite
Eom C-S et al. (2011) (109)	Monde	2 ans	Méta-analyse	Recherche sur 3 bases de données : PubMed, Embase et Cochrane Library	31 études dont 5 études cas-témoins, 3 études de cohortes et 23 essais contrôlés randomisés	OR = 1,27 (IC <sub>95</sub> : 1,11 – 1,46)	De nouvelles études sont apparues depuis 10 ans
Zirk-Sadowski et al. (2018) (110)	Angleterre	2 ans	Analyse longitudinale de dossiers médicaux	Patients âgés de 60 ans et plus	Les patients prennent des IPP depuis au moins un an	OR = 1,82 (IC <sub>95</sub> : 1,27 – 2,54)	Pas de données sur du traitement courte durée
Othman et al. (2016) (112)	Royaume-Uni	23 ans	Etude de cohorte rétrospective	Patients adultes avec une nouvelle prescription d'IPP	Estimation du risque de pneumopathie sous IPP grâce à trois méthodes : études de patients sous IPP avec	OR = 1,97 (IC <sub>95</sub> : 1,55 – 1,79)	L'évaluation de l'étude porte sur les prescriptions et rien ne peut prouver que le sujet a réellement pris

					témoins, correction des facteurs confondants et analyse des 12 mois passés après la 1 <sup>e</sup> prescription d'IPP		son traitement
Filion et al. (2013) (113)	Canada	13 ans	Méta-analyse de 8 études de cohortes	8 cohortes de nouveaux utilisateurs d'AINS âgés de 40 et plus et ayant un protocole commun (8 bases de données différentes)	Plus de 4 millions de patients dont 97 000 prenant des IPP	OR = 1,05 (IC <sub>95</sub> : 0,89 – 1,25)	Pas de prise en compte des IPP en OTC et approche de l'étude ressemblant à celle d'un essai contrôlé randomisé

## 8) Atteintes rénales

Parmi les atteintes rénales, on retrouve la néphrite interstitielle aiguë (NIA) qui est une atteinte inflammatoire du tissu interstitiel du rein et des tubules rénaux ce qui provoque une altération de la fonction rénale.

Elle est essentiellement d'origine médicamenteuse (il faudrait alors arrêter le médicament en cause le plus rapidement possible) même si des cas secondaires liés à des infections ou à un désordre immunitaire est possible. (114)

D'un point de vue clinique on observera une insuffisance rénale aiguë à laquelle peut être associée dans de rares cas la triade : rash cutané, éosinophilie et éosinophilurie, beaucoup plus fréquente chez les NIA induite par d'autres médicaments. Dans la plupart des cas, ce sont des signes non spécifiques qui sont retrouvés tels que de la fièvre, de la fatigue, une perte de poids, des nausées et vomissements. (115)

Le diagnostic se fait par biopsie rénale si et seulement si l'état du patient ne montre aucune amélioration malgré l'arrêt de la substance incriminée.

Les médicaments les plus en cause sont les antibiotiques, les antituberculeux, les AINS, les diurétiques et les hypouricémiants. Mais depuis quelques années, on retrouve de rares cas de NIA pouvant être causées par les IPP. Les études à ce sujet sont assez rares.

La physiopathologie de la NIA induite par les IPP n'est pas totalement connue mais il pourrait s'agir d'une réponse immunitaire liée à la surconsommation d'IPP pendant une trop longue durée à laquelle peut s'associer une hypomagnésémie, un autre effet indésirable probable des ces médicaments (*Figure 12*). (116)

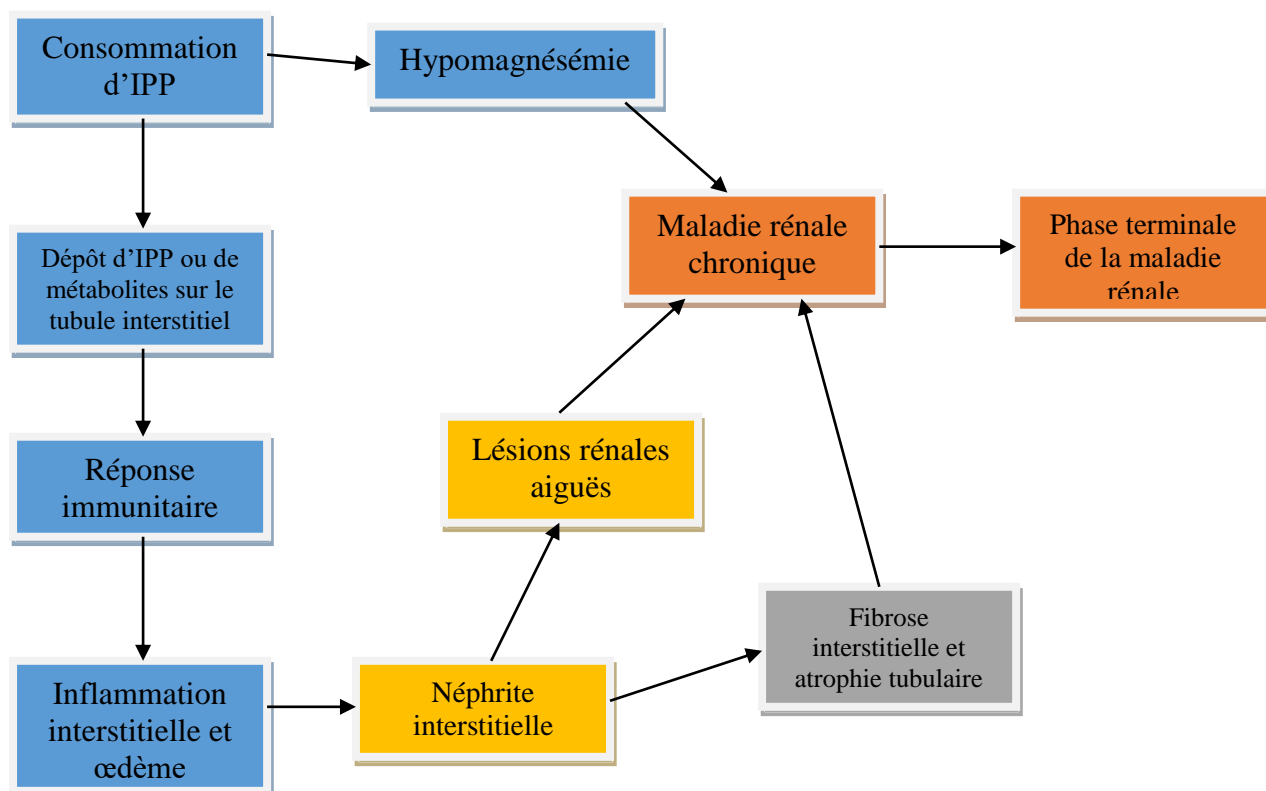


Figure 12 : Hypothèse expliquant la possible relation entre IPP et maladie rénale (116)

Néanmoins, depuis quatre ans, de nombreux articles ont été publiés dans lesquels un lien entre la prise d'IPP et des pathologies rénales a été établi. Le risque de néphrite interstitielle est sous diagnostiqué et les publications font surtout part d'autres problèmes rénaux tels que les lésions rénales aiguës pouvant notamment engendrer une maladie rénale chronique (MRC).

Une étude de 2013 montre que ce sont surtout des lésions rénales aiguës qui sont causées par les IPP, plutôt que des NIA (Figure 13). (115)

ICD-9 <sup>a</sup>	Description	Primary model (n = 854)	Secondary model (n = 195)
580.89	Acute interstitial nephritis	3 (0.35%)	0 (0.00%)
583.81	Nephritis NOS in other disease	17 (1.99%)	1 (0.50%)
583.89	Nephritis NEC <sup>b</sup>	4 (0.47%)	1 (0.50%)
583.9	Nephritis NOS <sup>c</sup>	31 (3.63%)	8 (4.00%)
584.8	Acute renal failure NEC	1 (0.12%)	0 (0.00%)
584.9	Acute renal failure NOS	147 (17.21%)	30 (15.00%)
586	Renal failure NOS	47 (5.50%)	6 (3.00%)
593.9	Acute renal insufficiency	605 (70.84%)	149 (77.00%)

Figure 13 : Cas de troubles rénaux selon les diagnostics. (115)

Une fois que les facteurs confondants sont pris en compte, le risque de trouble rénal lié à la prise d'IPP est toujours significatif (OR = 2.25, IC<sub>95</sub> : 1.09 – 4.62).

Une étude publiée en 2014 traite plus précisément du risque de NIA chez des patients hospitalisés, sans antécédents de maladie rénale. Le résultat de cette étude est qu'il y a bien un risque significatif de NIA chez des patients sous traitement quotidien par IPP (OR = 5.16, IC<sub>95</sub> : 2.21 – 12.05), mais sans preuve d'effet de dose et de durée. (117)

Une autre étude publiée en 2016 montre la relation entre la durée du traitement par IPP et le risque de trouble rénal. (118) En effet, plus la durée du traitement est longue, plus le risque de maladie rénale est significatif : l'OR est de 1.82 (IC<sub>95</sub> : 1.74 – 1.89) pour un traitement entre un et trois mois, et l'OR d'un traitement entre neuf mois et un an est de 2.16 (IC<sub>95</sub> : 2.06 – 2.26).

La littérature indique d'être vigilant chez les patients présentant déjà une maladie rénale chronique et pour lesquels une prescription d'IPP doit être envisagée. (119)

En cas de troubles rénaux déclarés après la prise d'IPP, la conduite à tenir consiste à arrêter l'IPP et à administrer des corticostéroïdes. Malgré cela, plus de la moitié des patients ne retrouveront pas une fonction rénale normale après la déclaration d'une NIA. (120)

Les autres publications mentionnant un risque de trouble rénal chez des patients sous IPP sont détaillées dans le *Tableau 13*. (121–123) On y retrouve notamment un risque de NIA, de diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG), de lésions rénales aiguës ou encore de maladie rénale chronique.

**Tableau 13 : Synthèse des différentes études menées sur la relation entre la prise d'IPP et la néphrite interstitielle aiguë**

Référence	Lieu	Durée	Type d'étude	Population	Etude	Résultats	Limite
Klepser et al. (2013) (115)	USA	3 ans	Etude cas-témoin rétrospective	Patients de 18 ans et plus	Plus de 184 000 patients inscrits dans la base de données dont 854 ayant eu un trouble rénal	OR = 1,72 (IC <sub>95</sub> : 1,27 - 2,32) Et OR = 2,25 (IC <sub>95</sub> : 1,09 – 4,62) après prise en compte des facteurs confondants	De possibles facteurs confondants encore présents malgré la prise en compte de ceux-ci
Blank et al. (2014) (117)	Nouvelle-Zélande	5 ans	Etude cas-témoin rétrospective	Patients sans antécédents de trouble rénal commençant un traitement par IPP entre 2005 et 2009	Environ 800 000 patients issus d'une base de données pharmaceutique, dont un millier avec possible diagnostic de NIA et au final 46 patients avec NIA certifiée	OR = 5,16 (IC <sub>95</sub> : 2.21 – 12.05)	Peu de cas de NIA identifiés au final
Xie et al. (2016) (118)	USA	5 ans	Etude rétrospective	Patients issus d'une base de données américaine (Department of Veterans Affairs national database)	Environ 173 00 nouveaux utilisateurs d'IPP pendant cette période et suivi de ces patients afin d'observer un problème rénal	Diminution du DFG : OR = 1,22 (IC <sub>95</sub> : 1.18 – 1.26) Apparition d'une maladie rénale chronique : OR = 1.28 (IC <sub>95</sub> : 1.23 – 1.34)	Patients souvent âgés, pas de prise en compte des prises d'IPP en OTC
Peng Y-C et al. (2015) (119)	Taiwan	5 ans	Etude cas-témoin	Patients issus des données nationales de l'assurance maladie de Taiwan	Comparaison de plus de 3800 patients atteints de problèmes rénaux avec des patients âgés de 20 ans et plus	OR = 1,92 (IC <sub>95</sub> = 1,74 – 2,13) Et OR = 1,74 (IC <sub>95</sub> : 1,52 – 2,00) selon la	Les patients étaient tous atteints de pathologie rénale au début de l'étude

					atteints de maladie rénale terminale	dose quotidienne d'IPP	
Antoniou et al. (2015) (121)	Canada	10 ans	Etude de population rétrospective	Patients de 66 ans et plus ayant commencé un traitement d'IPP pendant les dix ans de l'étude	Première analyse sur les admissions à l'hôpital pour lésions rénales et seconde analyse pour les NIA	Pour NIA, OR = 3.00 (IC <sub>95</sub> : 1.47 – 6.14) Pour lésions rénales aiguës, OR = 2.52 (IC <sub>95</sub> : 2.27 – 2.79)	Les auteurs précisent que ces conditions, potentiellement réversibles, ne sont pas facilement attribuables à un traitement médicamenteux
Lazarus et al. (2016) (122)	USA	15 ans	Etude de cohorte basée sur la population	Patients ayant un débit de filtration glomérulaire d'au moins 60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Utilisation auto-déclarée d'IPP ou prescription après consultation externe chez plus de 10 000 patients ayant une soixantaine d'années	OR = 1.35 (IC <sub>95</sub> : 1.17 – 1.55)	Présence de nombreux facteurs confondants pouvant biaiser les résultats
Klatte et al. (2017) (123)	Suède	4 ans	Analyse rétrospective	Analyse des patients ayant une nouvelle prescription d'IPP de 2007 à 2010	Environ 105 000 patients pour lesquels il y a eu une analyse de leur taux de créatinine	Diminution du DFG : OR = 1.26 (IC <sub>95</sub> : 1.05 - 1.51) Maladie rénale terminale : OR = 2.40 (IC <sub>95</sub> : 0.76 - 7.58) Lésions rénales aiguës : OR = 1.30 (IC <sub>95</sub> : 1.00 - 1.69)	Bien que cohérente, l'association entre IPP et le troubles rénaux reste modeste et ne peut exclure la présence de cofacteurs.

## 9) Conclusion

En conclusion de cette partie, on constate que de nombreux effets indésirables émergent au cours de ces dernières années. Ces effets secondaires sont potentiellement graves mais leur fréquence reste faible. Des recommandations sortent régulièrement dans la littérature et des nouveaux effets indésirables pourront probablement voir le jour dans les années à venir si les traitements par IPP restent autant prescrit pour de mauvaises raisons.

**Tableau 14 : Récapitulatif des effets indésirables associés à la prise au long cours d'IPP et recommandations**

<b>Effet indésirable</b>	<b>Recommandations</b>
Hypomagnésémie	Vérification du taux de magnésium sérique chez les patients symptomatiques
Hyponatrémie	Vérification du taux de sodium chez les patients symptomatiques
Déficit en vitamine B12	Numération formule sanguine (NFS) complète tous les deux ans et taux de vitamine B12 tous les 5 ans
Fracture osseuse	Vérification de la densité minérale osseuse
Infection à C. difficile	Aucune
Démence	Aucune
Néphrite interstitielle aiguë	Surveillance taux de créatinine 1x/an
Pneumopathie	Aucune

(Source : Proton pump inhibitors : review of emerging concerns (111))

L'émergence des études sur les effets au long cours des IPP démontre tout de même une fréquence relativement faible des effets indésirables. De plus, peu d'études françaises sont publiées.

Entre 2015 et 2017, des centaines de déclarations d'effets indésirables potentiellement liés à la prise d'IPP ont été déclarées au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens. Le regroupement de ces données permet alors de se faire une idée plus précise des effets indésirables déclarés comme associés aux IPP, et cela dans une zone géographique bien plus localisée et proche.

## **V. Les effets indésirables des IPP en Picardie entre 2015 et 2017**

### **1) Introduction**

Selon l'ANSM, un effet indésirable est une réaction nocive survenant chez un patient, un donneur vivant ou un receveur, liée ou susceptible d'être liée à un produit ou à une activité mentionnés. (124)

Un effet indésirable est considéré comme grave lorsqu'il :

- Peut entraîner la mort
- Est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital du patient
- Est susceptible de mettre en jeu la sécurité d'un ou plusieurs donneurs vivants et/ou d'un ou plusieurs receveurs.

Selon l'article R.5121-152 du Code de la Santé Publique (CSP), un effet indésirable grave est "un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale". (125)



Les IPP sont susceptibles d'engendrer un certain nombre d'effets indésirables. La pharmacovigilance a pour but d'organiser le recueil de ces effets indésirables et d'en faire l'analyse afin de mieux connaître les profils d'effets indésirables des médicaments et de favoriser le bon usage de ceux-ci.

Le circuit de prévention et de surveillance est composé d'un échelon national, l'ANSM, et d'un échelon régional, le CRPV. Chaque région possède son propre CRPV. Leur mission est de surveiller, d'évaluer et de prévenir les risques médicamenteux potentiels ou avérés et de promouvoir leur bon usage. Le CRPV assure donc le recueil et la transmission des effets indésirables à l'ANSM. (126)

Le CRPV assure également une mission d'information en renseignant les professionnels de santé, en participant à leur formation et en faisant remonter les informations portées à leur connaissance au niveau de l'ANSM (mésusage d'un médicament, usage abusif, produit défectueux...).

## 2) Les missions de la pharmacovigilance

La pharmacovigilance a pour mission de :

- Recueillir les effets indésirables par les professionnels de santé, les patients ou les associations de patients.
- Enregistrer, évaluer et exploiter ces informations.
- Mettre en place des enquêtes ou des études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et le suivi des plans de gestion des risques.
- Prendre des mesures correctives vis-à-vis d'un produit (précaution d'emploi, contre-indication,...) et les communiquer aux professionnels de santé et au public.
- Communiquer et diffuser toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament.
- Participer à la politique de santé publique de lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse.

De nombreuses déclarations d'effets indésirables sont transmises quotidiennement dans les CRPV.

A Amiens, entre 2015 et 2017, ce sont 473 déclarations d'effets indésirables liés aux IPP qui ont été traitées.

## 3) Les effets indésirables au CRPV d'Amiens

Comme énoncé précédemment, ce sont 473 cas d'effets indésirables qui ont été transmis et traités par le CRPV du CHU d'Amiens au cours de cette période.

Pour chaque effet indésirable, un numéro de matricule a été donné au patient, anonyme, et est notifié l'âge, le sexe, le traitement responsable de l'effet indésirable et le traitement concomitant, ainsi que la réaction indésirable et son niveau de gravité.

Les effets indésirables ont donc été classés en deux catégories :

- Les effets indésirables simples (EI)
- Les effets indésirables graves (EIG)

Les EIG présentent plusieurs sous catégories :

- Entraînant une hospitalisation
- Entraînant une incapacité
- Entraînant le décès
- Mettant en jeu le pronostic vital
- Entraînant une anomalie congénitale
- Autres

Les EIG sont majoritairement présents puisqu'on les retrouve dans 426 cas sur 473, les autres effets indésirables représentent 47 cas (*Figure 14*).

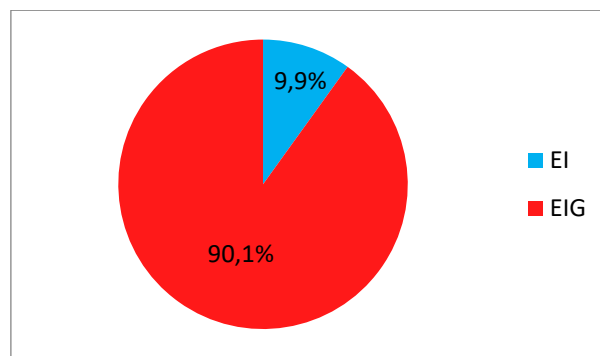


Figure 14 : Pourcentage total des différents effets indésirables

Concernant les EIG, la majorité de ces effets indésirables ont conduit à une hospitalisation du patient (*Figure 15*).

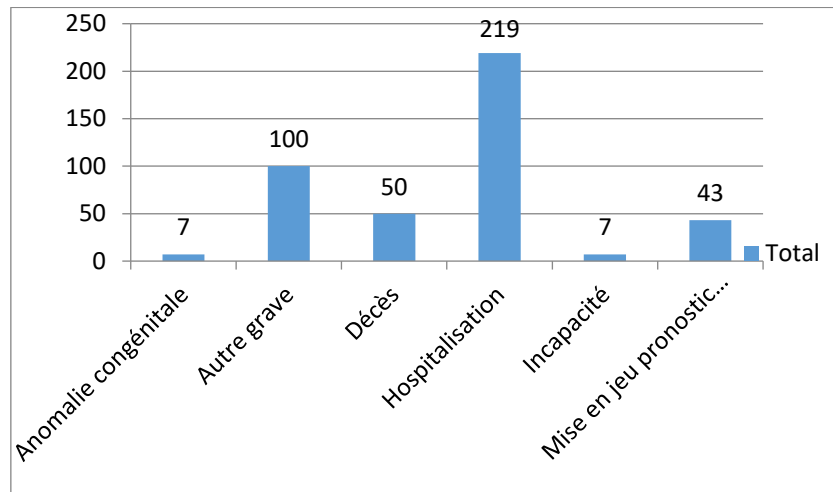
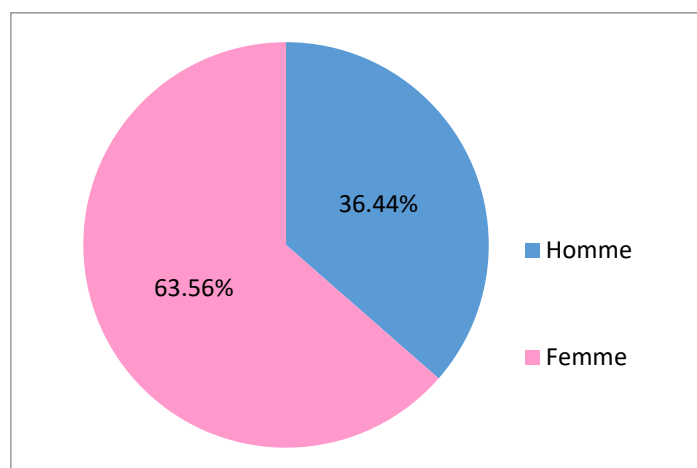


Figure 15 : Les différentes sous catégories des EIG

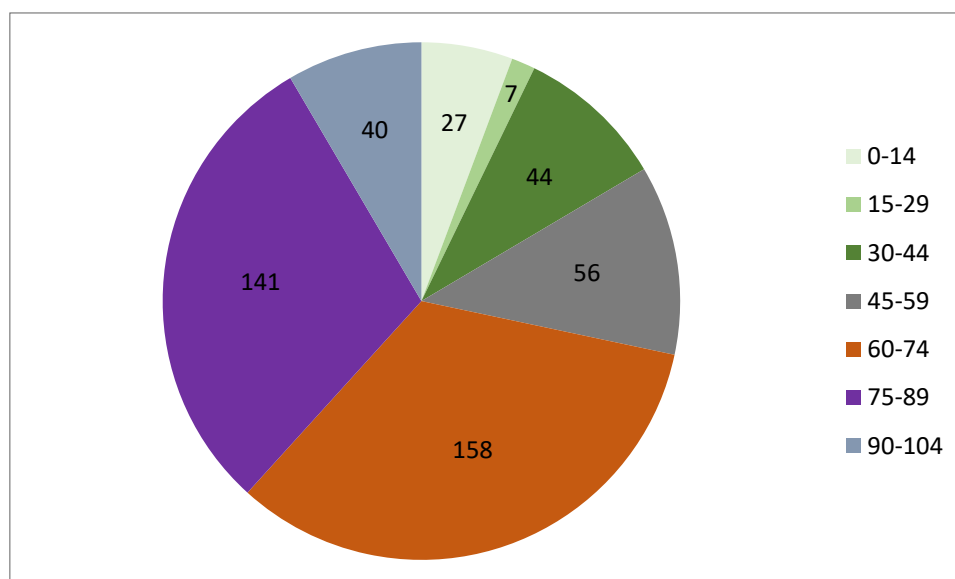
L'analyse des statistiques des trois dernières années sur les données du CRPV permet d'obtenir de nombreuses informations concernant les IPP. Commençons par le sexe des patients touchés par ces effets indésirables (*Figure 16*)



**Figure 16** : Pourcentage total d'hommes et de femmes touchés par un effet indésirable des IPP

Les effets indésirables sont rapportés plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes. Il n'est pas possible de savoir si ce chiffre représente une différence d'incidence d'effet indésirable entre homme et femme ou juste une différence d'habitude de notifications des praticiens.

La moyenne d'âge des sujets atteints d'effet indésirable est de 64.8 ans. En regroupant les différents sujets selon des tranches d'âge (*Figure 17*)



**Figure 17** : Graphique représentant les tranches d'âges des sujets ayant eu un effet indésirable lié aux IPP

On constate que la grande majorité des personnes touchées ont un âge compris entre 60 et 75 ans. Ce chiffre étant logique si on se réfère à la *Figure 1* qui montre l'âge moyen des sujets ayant un remboursement d'IPP. On constate également que plus l'âge augmente, plus le risque de subir un effet indésirable potentiellement grave augmente. Il est donc important d'évaluer le rapport bénéfice risque d'une prescription d'IPP chez un patient ainsi que de se conformer aux bonnes pratiques de prescription lorsqu'un traitement par IPP est réellement nécessaire.

En effet, selon la pathologie traitée, il est important de choisir correctement l'IPP. D'abord en fonction de l'AMM du médicament mais aussi en fonction de la pathologie en question (certains n'ayant pas d'indication contrairement aux autres).

On a vu précédemment que les IPP les plus prescrits étaient l'oméprazole, le pantoprazole et l'ésoméprazole.

Mais lesquels sont les plus responsables d'effets indésirables ? (Figure 18)

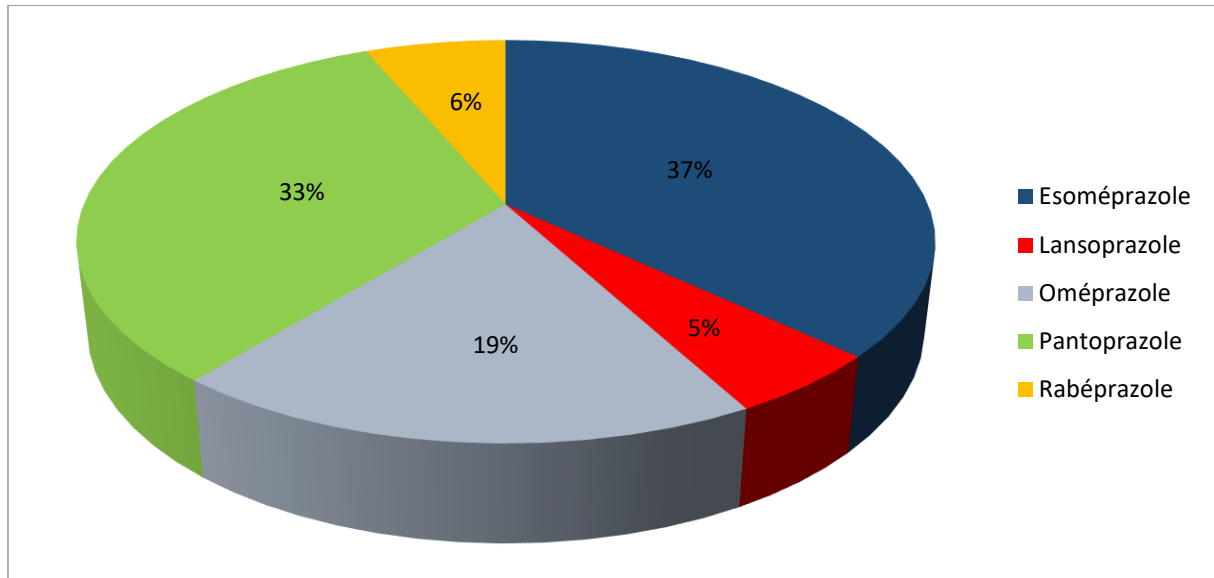


Figure 18 : Graphique représentant le pourcentage d'IPP responsable d'effets indésirables

On remarque que les deux IPP majoritairement déclarés comme responsables d'effets indésirables sont l'ésoméprazole et le pantoprazole. Ceci n'est pas illogique puisqu'ils font partie des plus prescrits. En revanche l'oméprazole, qui est également largement utilisé, présente un taux d'effets indésirables déclarés plus faible.

L'hypothèse serait que le dosage de cette molécule étant plus faible, le risque est moindre, mais cela ne pourrait être démontré qu'en réalisant des études comparatives.

Les différents niveaux de gravité de ces effets indésirables ont été classés selon les troubles cliniques qu'ils engendrent. On retrouve par exemple :

- Des troubles neurologiques : altération de la conscience, somnolence, convulsion, malaise, confusion, hallucination, dépression, ...
- Des troubles cutanés : urticaire, prurit, rash, érythème, eczéma, ...
- Des troubles cardiaques : augmentation du QT, infarctus, tachycardie, angor, cardiomyopathie, ...
- Des troubles musculaires : tétanie, contracture, rhabdomyolyse, myoclonie.
- Des troubles hépatiques : augmentation des transaminases, lésions hépatocellulaires, cholestase, ictère.
- Des troubles rénaux : insuffisance rénale aiguë, néphropathie, syndrome néphrotique.
- Des troubles mammaires : gynécomastie, douleur mammaire, galactorrhée.
- Des troubles cérébraux : hématome, lésion du système nerveux central, hémorragie.
- Des troubles artériels : artériopathie, thrombose aortique.
- Des troubles pulmonaires : œdème pulmonaire, pneumopathie.

Malgré cela, de nombreux effets indésirables répertoriés n'ont pas pu être rangés dans une catégorie bien précise. Parmi eux, on retrouve les bouffées de chaleur, la chute des ongles, l'anurie, la rétention urinaire et bien d'autres.

Ces effets indésirables déclarés n'étant observés qu'une seule fois, ils n'ont pas été classés afin de ne pas saturer l'histogramme de [l'Annexe 3].

La Figure 19 se concentre essentiellement sur les effets indésirables les plus fréquents et ceux vu précédemment :

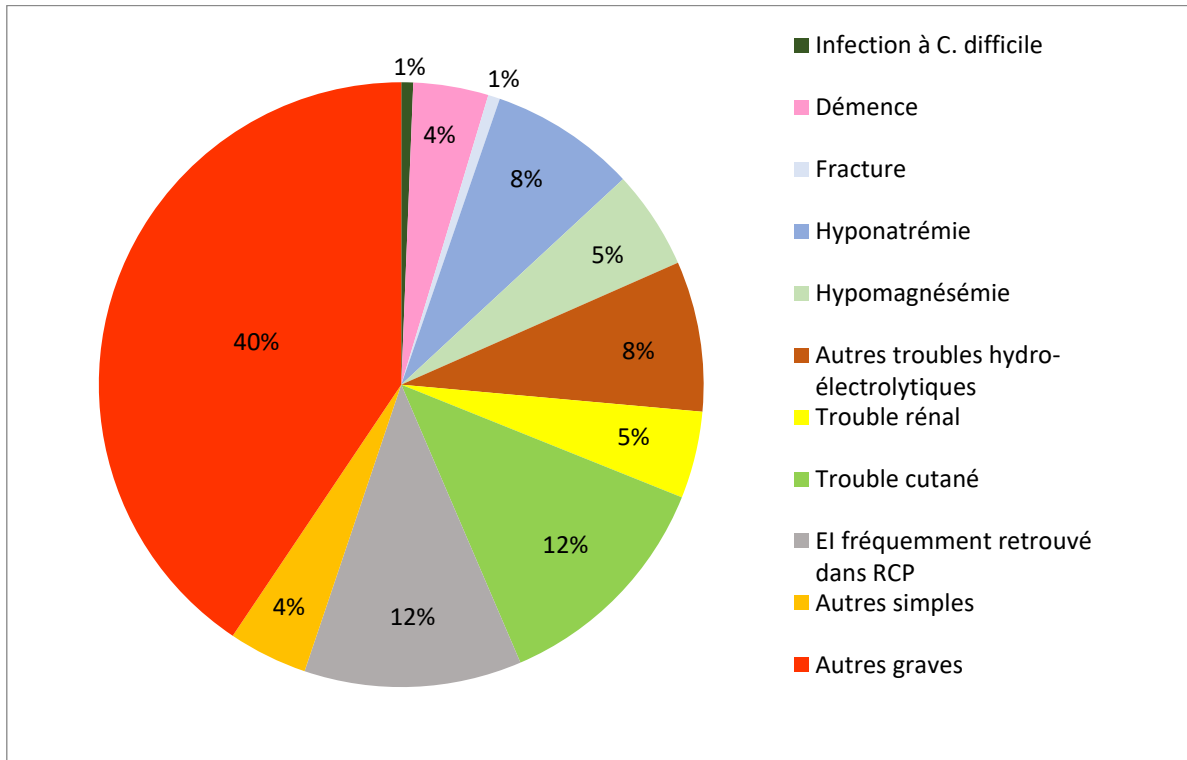


Figure 19 : Pourcentage total des différents effets indésirables déclarés au CRPV d'Amiens

Avec l'aide de ce graphique, on remarque que de nombreux effets indésirables au long cours des IPP, mentionnés tout au long de ce mémoire, sont présents.

En effet on constate la présence de nombreux cas d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie, de troubles hydroélectrolytiques tels que l'hypocalcémie, l'hypo- et l'hyperkaliémie, ou bien encore des cas de démence.

Les troubles rénaux sont également retrouvés. En revanche il s'agit surtout d'insuffisance rénale aiguë. Les autres troubles rénaux sont codés sous le terme « néphropathie », sans pour autant rentrer dans le détail. Il se pourrait qu'il y ait quelques cas de NIA mais nous n'avons pas de moyen de le certifier.

En revanche les infections à C. difficile et les fractures sont rarement déclarées et représentent un pourcentage particulièrement faible des EI déclarés.

Le graphique nous renseigne également sur le signalement de nombreux effets indésirables type troubles cutanés. Ces troubles peuvent être des rashes, un prurit, une urticaire ou encore un érythème. Ce sont des effets indésirables rares des IPP qui pourraient correspondre à des manifestations allergiques de type hypersensibilité. Si ces cas d'hypersensibilité sont avérés, le traitement par IPP doit être immédiatement arrêté, ce qui est rarement le cas.

En effet, un arrêt du traitement IPP suite à un trouble cutané n'a été fait qu'à 14 reprises sur les 59 cas (soit environ 24%).

La partie EI fréquemment retrouvé dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) correspond aux effets indésirables que l'on retrouve parfois en début de traitement : diarrhées, nausées, vomissements, constipation, chute, vertige, céphalées, ... Leur nombre est important (12% des cas soit 55 cas), mais ces effets indésirables sont relativement courant et ne sont pas spécifiques des IPP. En effet, de nombreux autres médicaments peuvent engendrer ce type de symptômes. De plus, ces symptômes n'étant pas graves, la notification actuelle de ceux-ci, au CRPV, est probablement beaucoup moins importante qu'elle ne devrait l'être puisque les patients subissant ce type de symptômes n'en font pas forcément part aux professionnels de santé et les déclarations d'effets indésirables ne sont sans doute pas faites par les professionnels de santé ou par le patient lui-même.

Les autres effets indésirables déclarés, classés dans les catégories « EI simple » et « autres graves », regroupent les autres symptômes causés par les IPP, présents en grande majorité.

Toutes ces données viennent, en partie, corroborer la littérature internationale sur l'augmentation des effets indésirables lors de la prise d'IPP au long cours.

## **VI. Conclusion**

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des médicaments couramment prescrits et dispensés par les professionnels de santé. Leur action contre l'acidité gastrique est très importante.

Néanmoins, les indications de ces médicaments sont souvent méconnues et leur prescription peut se faire pour une pathologie pour lesquels ils ne sont pas utiles car le rapport bénéfice risque n'est pas favorable, alors qu'il n'est pas rare de voir des patients consommant des IPP depuis plusieurs années.

En effet, les effets indésirables émergents des IPP montrent qu'une utilisation sur du long terme peut être dramatique pour certains patients.

Il faut donc se montrer vigilant à propos de cette classe médicamenteuse, généralement considéré comme « sans danger » pour le patient.

L'augmentation de la consommation d'IPP par les patients doit être supervisée par les professionnels de la santé afin d'éviter tout problème d'iatrogénie médicamenteuse. Les études démontrant un risque des inhibiteurs de la pompe à protons se font de plus en plus nombreuses, néanmoins ces médicaments restent largement prescrits pour des raisons parfois obscures.

Le rôle du pharmacien est alors primordial. C'est à lui de vérifier si la primo-prescription d'un IPP à un patient est conforme à l'AMM du médicament et est dans l'intérêt du patient vis-à-vis de sa pathologie. Il doit également vérifier si la continuité d'un traitement par IPP est justifiée ou s'il ne s'agit que d'un traitement dit de « confort » visant essentiellement à soulager des symptômes de rebond liés à une utilisation trop importante d'IPP. Il devra alors diriger le patient vers un sevrage, progressif ou non, du patient en l'informant des risques encourus par celui-ci.

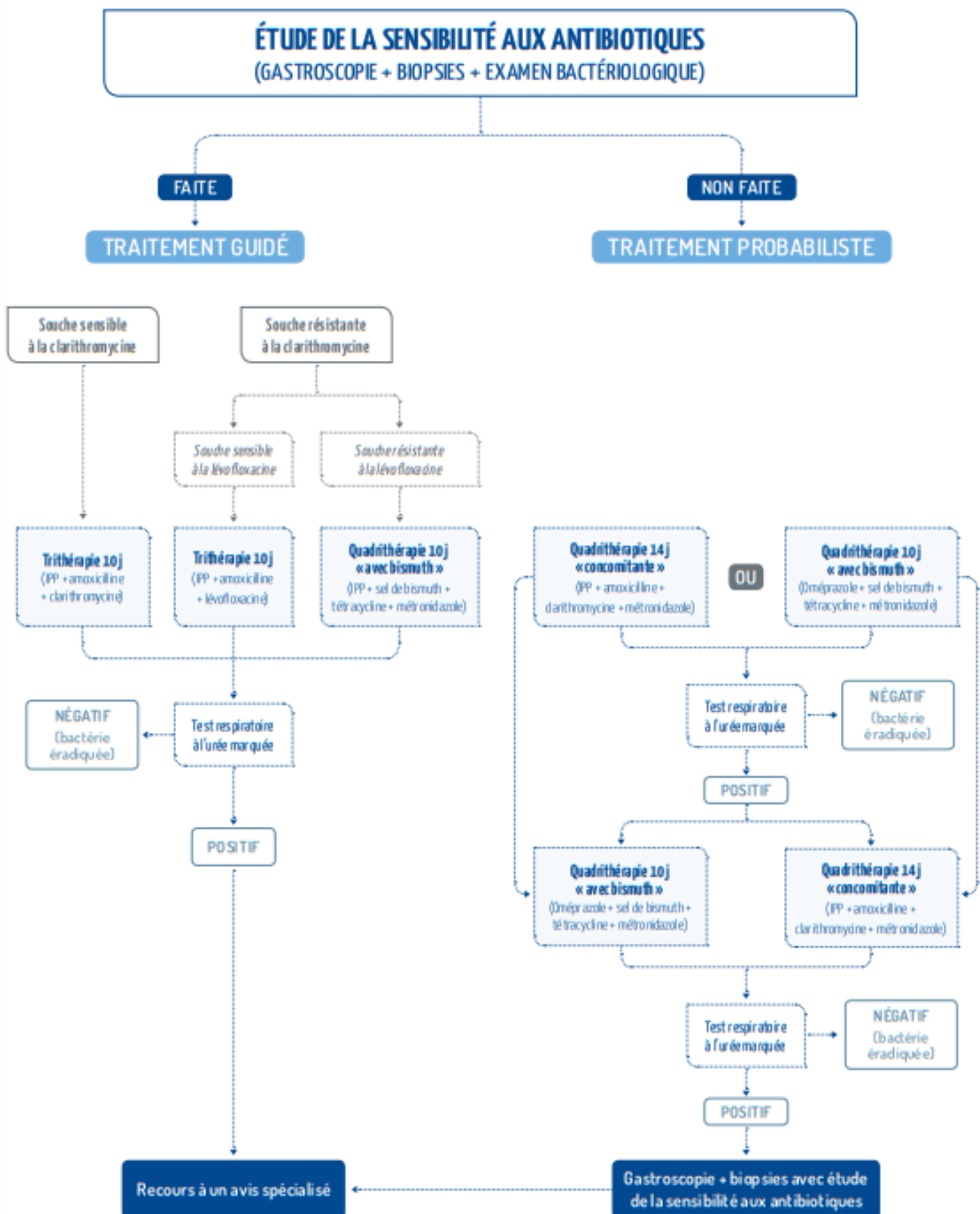
De plus, la dispensation d'IPP en accès libre devrait se faire après un questionnaire approfondi du patient par le pharmacien : Traitement habituel ? Quelle indication ? Symptômes associés ?

Tout en rappelant que le traitement doit se faire à dose minimale efficace et dans un délai le plus bref possible, si la dispensation d'un IPP en OTC est justifiée.

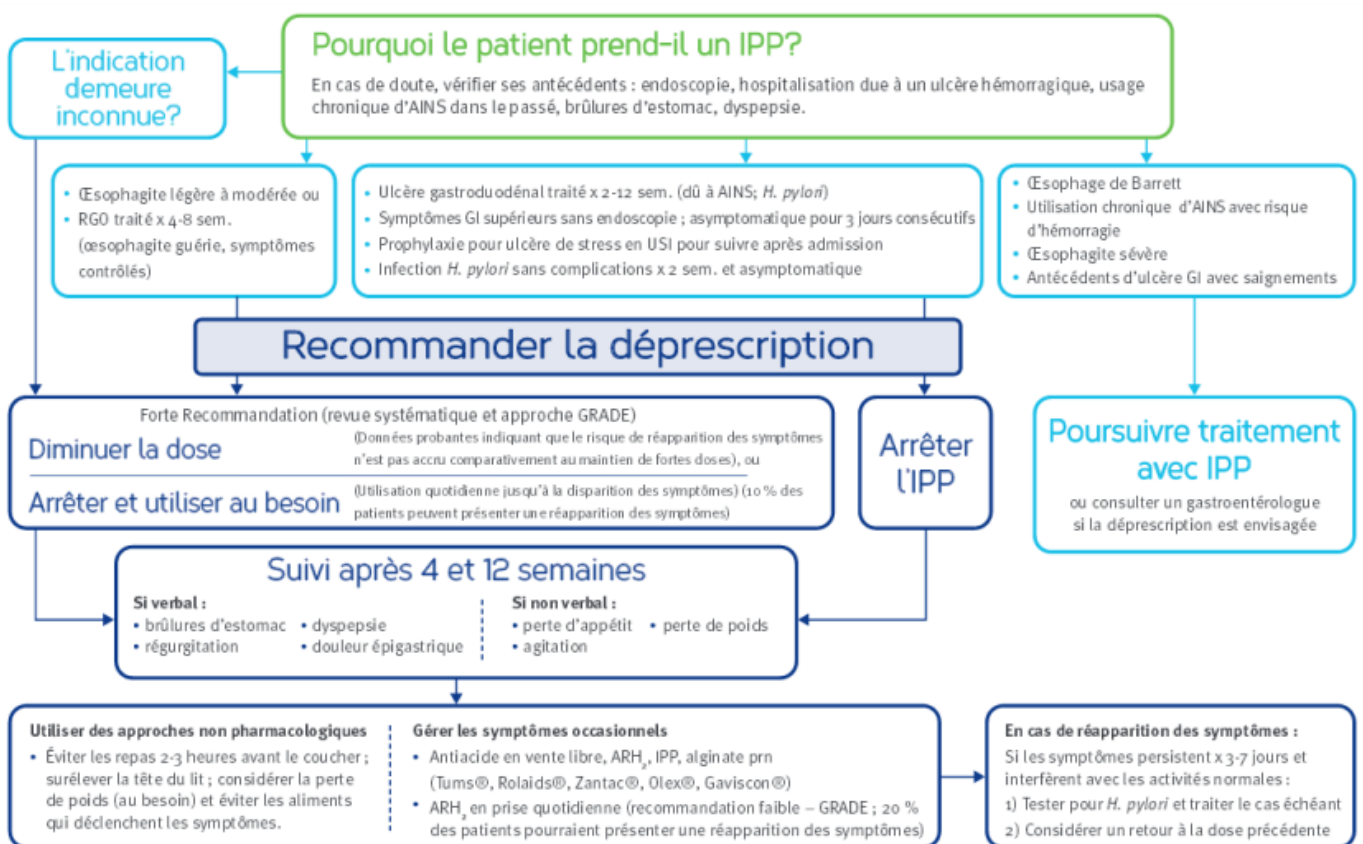
## **Annexes :**



**Annexe 1 :** Etude de sensibilité aux antibiotiques permettant de définir le traitement à suivre pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

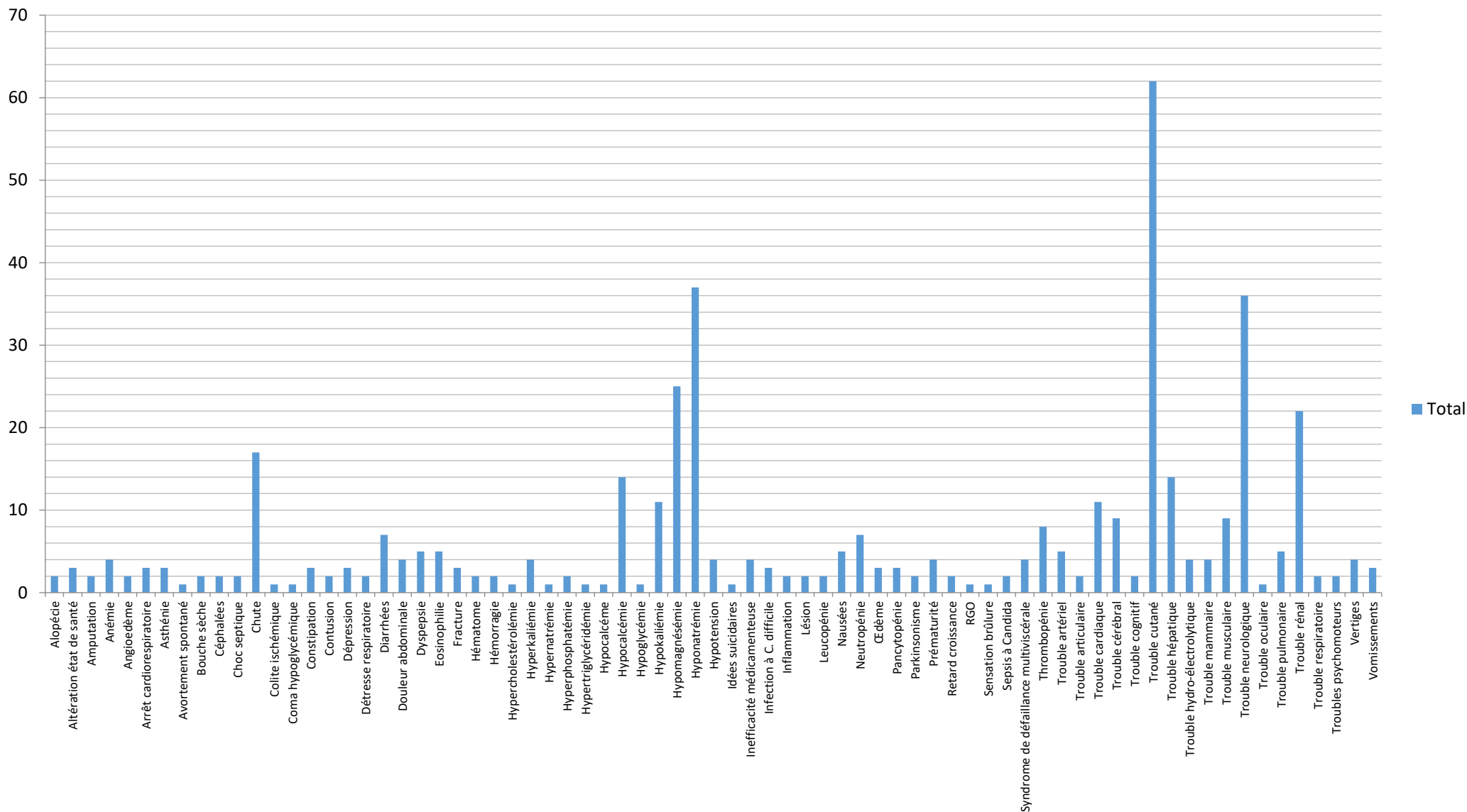


## Annexe 2 : Algorithme de déprescription des inhibiteurs de la pompe à proton



**Annexe 3** : Les différents effets indésirables retrouvés dans les données du CRPV

### Total des effets indésirables les plus fréquemment retrouvés



## **Bibliographie :**

1. Cubilie A. CARACTERISTIQUES DE LA PRESCRIPTION DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS CHEZ LES SUJETS > 65 ANS : ENQUETE A L'OFFICINE. :71.
2. Macaigne G. Effets secondaires des IPP au long cours. Post'U. 2018;12.
3. ANSM. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP. 2018 p. 78.
4. OMÉDIT. Les IPP per os chez la personne âgée. Région Centre Val de Loire; 2017.
5. Baudouin A. Inhibiteurs de pompe à proton. PowerPoint présenté à: Journée ACOPHRA; 2016 oct.
6. Schonheit C, Petitcorps HL, Pautas É. Appropriate proton pump inhibitors use in elderly outpatients according to recommendations. Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement. déc 2016;(4):383–388.
7. IPP en France : comment a évolué leur prescription entre 2006 et 2016 ? [Internet]. IPP en France : comment a évolué leur prescription entre 2006 et 2016 ? | Univadis. [cité 23 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/ipp-en-france-comment-a-evolue-leur-prescription-entre-2006-et-2016-634104>
8. cd53a115d61537a049f16954c021313c.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2019]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/cd53a115d61537a049f16954c021313c.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cd53a115d61537a049f16954c021313c.pdf)
9. VIDAL - INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS : Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/classifications/atc/c:2433/n:INHIBITEURS%2BDE%2BLA%2BPOMPE%2BA%2BPROTONS/>
10. Vital Durand T, Le Jeune C. Dorosz : Guide Patrique des Médicaments. Maloine. Vol. 37. 1934 p.
11. Notice patient - MOPRAL 20 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64103828&typedoc=N>
12. Assurance maladie. Point-clés sur les IPP. 2009.
13. ipp\_adulte\_juin\_2009.pdf [Internet]. [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: [https://webzine.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp\\_adulte\\_juin\\_2009.pdf](https://webzine.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf)
14. Analyse des ventes de medicaments en France en 2013. 2013;36.
15. Inhibiteurs de la pompe à proton. Pharmacomédicale.org. 2016.
16. Vidal, monographie du Mopral. 2018.

17. Résumé des caractéristiques du produit - LANSOPRAZOLE ISOMED 30 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 oct 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64359717&typedoc=R>
18. Notice patient - LANSOPRAZOLE MYLAN 30 mg, comprimé orodispersible - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62367067&typedoc=N>
19. Cubilie A. Caractéristique de la prescription des inhibiteurs de la pompe à protons chez les sujets > 65 ans : Enquête à l'officine. [Toulouse]: Paul Sabatier; 2016.
20. Recommandations de bonne pratique les antisécétoires gastriques chez l'adulte [Internet]. [cité 23 janv 2019]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/23201873-Recommandations-de-bonne-pratique-les-antisecretoires-gastriques-chez-l-adulte.html>
21. Spaggiari S. Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). 2017.
22. Ansm. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2018.
23. Bergmann M. Hypersensibilité aux inhibiteurs de la pompe à protons - Revue Médicale Suisse. 2012.
24. Regnier-Gavier O, Cadart H, Rolland E, Bensimon D, Thiriet L. Évaluation du bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Pharm Hosp Clin. 1 déc 2014;49(4):313.
25. Netgen. Les inhibiteurs de la pompe à protons : un facteur de risque pour les fractures ostéoporotiques ? [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-254/Les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-un-facteur-de-risque-pour-les-fractures-osteoporotiques>
26. Hypomagnésémie et inhibiteurs de la pompe à protons - Revue Médicale Suisse [Internet]. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-336/Hypomagnesemie-et-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons>
27. Pneumopathies et IPP: un risque après et...avant [Internet]. JIM.fr. 00:11:03+01 [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: [http://www.jim.fr/e-docs/pneumopathies\\_et\\_ipp\\_un\\_risque\\_apres\\_etavant\\_162236/document\\_actu\\_med.phtml](http://www.jim.fr/e-docs/pneumopathies_et_ipp_un_risque_apres_etavant_162236/document_actu_med.phtml)
28. Anti-histaminiques H2 [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-histaminiques-h2>
29. VIDAL - Antihistaminiques H2 : Classification Vidal [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/classifications/vidal/c:969/n:Antihistaminiques%2BH2/>
30. DCEM3-Pharmaco\_Chap11-antihistaminiques\_H2.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: [http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco\\_Chap11-antihistaminiques\\_H2.pdf](http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap11-antihistaminiques_H2.pdf)

31. Armstrong D, Zanten SJOV van, Barkun AN, Chiba N, Thomson ABR, Smyth S, et al. Heartburn-dominant, uninvestigated dyspepsia: a comparison of 'PPI-start' and 'H2-RA-start' management strategies in primary care – the CADET-HR Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(10):1189-202.
32. Unge P. Review of Helicobacter pylori eradication regimens. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1996;215:74-81.
33. Randomized comparative study of omeprazole and famotidine in reflux esophagitis - Kawano - 2002 - *Journal of Gastroenterology and Hepatology - Wiley Online Library* [Internet]. [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1046/j.1440-1746.2002.02785.x>
34. Buscail L. Le reflux gastro-oesophagien (RGO) de l'adulte. :77.
35. Patti MG, Schlottmann F. Gastroesophageal reflux disease: from heartburn to Barrett esophagus, and beyond. *Updat Surg.* sept 2018;70(3):307-307.
36. 7118.pdf [Internet]. [cité 2 oct 2018]. Disponible sur: [http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/5062/7118.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/7118.pdf)
37. Graham DY. Optimal PPI Dosing for Improving GERD Symptoms: Is Timing Everything? *Dig Dis Sci* [Internet]. 20 sept 2018 [cité 26 sept 2018]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-018-5288-9>
38. Œsophagite érosive - Troubles digestifs [Internet]. *Manuels MSD pour le grand public.* [cité 27 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-digestifs/maladies-de-1%E2%80%99%C5%93sophage-et-de-la-d%C3%A9glutition/%C5%93sophagite-%C3%A9rosive>
39. L'œsophagite peptique : une complication fréquente du reflux gastro-œsophagien [Internet]. *Concilio.* [cité 27 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.concilio.com/gastro-enterologie-pathologies-tube-digestif-oesophage-oesophagite-peptique>
40. Lile DJ, Moore R, Abbas AE. Chapter 44 - Nonreflux Esophagitis. In: Yeo CJ, éditeur. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 2 Volume Set (Eighth Edition)* [Internet]. Philadelphia: Content Repository Only!; 2019 [cité 27 sept 2018]. p. 480-9. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323402323000443>
41. Fass R, Sontag SJ, Traxler B, Sostek M. Treatment of Patients With Persistent Heartburn Symptoms: A Double-Blind, Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* janv 2006;4(1):50-6.
42. Dupas J-L. Différences d'activité entre les inhibiteurs de la pompe à protons : quelle réalité ? 2006;13:6.
43. Lauritsen K, Devière J, Bigard M-A, Bayerdörffer E, Mózsik G, Murray F, et al. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 févr 2003;17(3):333-41.
44. Mönnikes H, Pfaffenberger B, Gatz G, Hein J, Bardhan KD. Novel Measurement of Rapid Treatment Success with ReQuest™: First and Sustained Symptom Relief as

- Outcome Parameters in Patients with Endoscopy-Negative GERD Receiving 20 mg Pantoprazole or 20 mg Esomeprazole. *Digestion*. 2005;71(3):152-8.
45. Lamarque D. Physiopathologie, risque et prévention des lésions ulcérées gastroduodénales en cas de prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Hépatogastro Oncol Dig*. 23 mars 2001;8(2):103-11.
  46. Capet C, Bentot C, Druesne L. Les effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez le sujet âgé. *Rev Gériatrie*. 2001;26(5):379.
  47. Laboratoire Takeda. Observatoire des patients traités par AINS. Quanta médical; 2005.
  48. Haute Autorité de Santé - Infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte : la HAS précise les actes de diagnostic et les modalités de traitement [Internet]. [cité 4 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/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/portail/jcms/c_2775406/fr/infection-par-helicobacter-pylori-chez-l-adulte-la-has-precise-les-actes-de-diagnostic-et-les-modalites-de-traitement)
  49. Zagari RM, Rabitti S, Eusebi LH, Bazzoli F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: A clinical practice update. *Eur J Clin Invest*. 1 janv 2018;48(1):e12857.
  50. Granström M, Tindberg Y, Blennow M. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* Infection in a Cohort of Children Monitored from 6 Months to 11 Years of Age. *J Clin Microbiol*. 1997;35(2):468-70.
  51. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 19(s1):1-5.
  52. Ethnicity is a strong predictor for *Helicobacter pylori* infection in young women in a multi-ethnic European city - Hollander - 2013 - *Journal of Gastroenterology and Hepatology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jgh.12315>
  53. Prevalence of *Helicobacter pylori* and its recurrence after successful eradication in a developing nation (Morocco) - ScienceDirect [Internet]. [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210740113000399>
  54. Boeyaert T. *Helicobacter Pylori* : Physiopathologie et stratégies thérapeutiques. Intérêt de la quadrithérapie Bismuthée. Faculté de Pharmacie de Lille; 2018.
  55. *helicobacter\_fiche\_pertinence\_traitement.pdf* [Internet]. [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter\\_fiche\\_pertinence\\_traitement.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf)
  56. Blin P, Rouyer M, Guiard E, Zerbib F, Diquet B, Mégraud F, et al. Conditions d'utilisation en vie réelle du Pylera® en France à partir des données de l'assurance maladie. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 1 juin 2017;65:S112.
  57. VIDAL - PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg gél - Synthèse [Internet]. [cité 23 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/pylera-115441.htm>

58. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 sept 2012;36(5):414-25.
59. Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, de Korwin J-D, Delchier J-C, Me F. Recommendations for treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. 2017;24:14.
60. The Effect of CYP2C19 Polymorphisms on *H. pylori* Eradication Rate in Dual and Triple First-Line PPI Therapies: A Meta-analysis | *The American Journal of Gastroenterology* [Internet]. [cité 10 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/ajg2006277>
61. Oueldelhachemi S. Ulcère gastro-duodéal : prise en charge thérapeutique et accompagnement à l'officine. [Rabat]: Mohammed V; 2012.
62. Metz DC, Cadiot G, Poitras P, Ito T, Jensen RT. Diagnosis of Zollinger–Ellison syndrome in the era of PPIs, faulty gastrin assays, sensitive imaging and limited access to acid secretory testing. *Int J Endocr Oncol.* 2017;4(4):167-85.
63. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome: Recent advances and controversies. *Curr Opin Gastroenterol.* nov 2013;29(6):650-61.
64. Ito T, Igarashi H, Uehara H, Jensen RT. Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* févr 2013;14(3):307-21.
65. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Zollinger-Ellison syndrome: Recent advances and controversies. *Curr Opin Gastroenterol.* nov 2013;29(6):650-61.
66. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ.* 3 janv 2008;336(7634):2-3.
67. Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, Biour M, Kirchgesner J, Rouby F, et al. Étude d'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons en France, en 2015. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* 1 juin 2018;66:S221.
68. L'ANSM alerte sur la surconsommation d'IPP en ville [Internet]. *Medscape.* [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: <http://francais.medscape.com/viewarticle/3604653>
69. Netgen. Surprescription des inhibiteurs de la pompe à protons [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-579/Surprescription-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons>
70. Vanmeerbeek M, Louis E. Les IPP au très long cours: le problème est-il uniquement économique? *Rev Médicale Liège* [Internet]. 2006 [cité 22 janv 2019];61(5-6). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/2485>
71. Les inhibiteurs de pompe à protons : vraie indication ou prescription banalisée ? - *ScienceDirect* [Internet]. [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595716311234>
72. Schonheit C, Le Petitcorps H, Pautas É. Appropriate proton pump inhibitors use in elderly outpatients according to recommendations. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 1 déc 2016;14(4):383-8.



73. 3cb00d9a-5a8f-46da-b9bc-3768964ce8f7.pdf [Internet]. [cité 23 janv 2019]. Disponible sur: <https://ged.univ-rennes1.fr/nuxeo/site/esupversions/3cb00d9a-5a8f-46da-b9bc-3768964ce8f7?inline>
74. argumentaire\_ipp\_2009-04-27\_14-15-18\_458.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire\\_ipp\\_2009-04-27\\_14-15-18\\_458.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf)
75. 8301.pdf [Internet]. [cité 22 janv 2019]. Disponible sur: [http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/5062/8301.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/8301.pdf)
76. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. *Can Fam Physician*. mai 2017;63(5):e253-65.
77. Rochoy M, Dubois S, Glantenet R, Gautier S, Lambert M. Le rebond d'acidité gastrique après arrêt d'un inhibiteur de la pompe à protons : revue narrative de littérature. *Thérapie*. 1 mai 2018;73(3):237-46.
78. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. juill 2010;105(7):1531-7.
79. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 23 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362552>
80. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol*. 1 mai 2013;48(5):515-22.
81. Netgen. Infections à Clostridium difficile : spécificités chez le sujet âgé [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 7 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-405/Infections-a-Clostridium-difficile-specificites-chez-le-sujet-age>
82. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. mai 2016;65(5):740-8.
83. Dial S, Delaney JA., Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. *J Am Med Assoc*. 2005;294(23):2989.
84. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2047-56.
85. Les IPP font-ils obstacle au microbiome intestinal? | Société gastro-intestinale | [www.mauxdeventre.org](http://www.mauxdeventre.org) [Internet]. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.badgut.org/centre-information/sujets-de-a-a-z/les-ipp-font-ils-obstacle-au-microbiome-intestinal/?lang=fr>

86. Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD, Vagianos K, Sargent M, Laserna-Mendieta EJ, et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 mai 2016;43(9):974-84.
87. Qu' est-ce que la démence? | Memo Info [Internet]. [cité 8 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.memo-info.ch/fr/demence/>
88. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter L-M, Multhaup G, Lleó A, et al. The Proton-Pump Inhibitor Lansoprazole Enhances Amyloid Beta Production. Ginsberg SD, éditeur. *PLoS ONE.* 8 mars 2013;8(3):e58837.
89. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1 août 2015;265(5):419-28.
90. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis | Dementia and Cognitive Impairment | JAMA Neurology | JAMA Network [Internet]. [cité 9 nov 2018]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2487379>
91. Wod M, Hallas J, Andersen K, García Rodríguez LA, Christensen K, Gaist D. Lack of Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Cognitive Decline. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* mai 2018;16(5):681-9.
92. Gray SL, Walker RL, Dublin S, Yu O, Aiello Bowles EJ, Anderson ML, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Dementia Risk: Prospective Population-Based Study. *J Am Geriatr Soc.* févr 2018;66(2):247-53.
93. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case-Control Analysis. *Drug Saf.* déc 2018;41(12):1387-96.
94. Park S-K, Baek Y-H, Pratt N, Kalisch Ellett L, Shin J-Y. The Uncertainty of the Association Between Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Dementia: Prescription Sequence Symmetry Analysis Using a Korean Healthcare Database Between 2002 and 2013. *Drug Saf.* 2018;41(6):615-24.
95. Le risque de démence ou d'Alzheimer est-il plus élevé sous IPP ? [Internet]. Le risque de démence ou d'Alzheimer est-il plus élevé sous IPP ? | Univadis. [cité 17 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/viewarticle/le-risque-de-d-mence-ou-d-alzheimer-est-il-plus-lev-sous-ipp-534235>
96. Garrigues P, Su C, Navarro M, Paillous P, Janin C, Mathieu A. Hypomagnésémie induite par les inhibiteurs de la pompe à protons : un trouble métabolique à ne pas méconnaître. *Rev Médecine Interne.* 1 juin 2017;38:A150-1.
97. Toh JWT, Ong E, Wilson R. Hypomagnesaemia associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Gastroenterol Rep.* août 2015;3(3):243-53.
98. Netgen. Approche diagnostique de l'hyponatrémie [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 24 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-269/Approche-diagnostique-de-l-hyponatremie>

99. Paul LPS, Martin J, Buon M, Gaillard C, Fedrizzi S, Mosquet B, et al. Nouvel effet indésirable fréquent des inhibiteurs de la pompe à protons chez le sujet âgé : l'hyponatrémie modérée. *Thérapie*. 1 mars 2014;69(2):157-62.
100. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Nathanson D, Mannheimer B. Associations of proton pump inhibitors and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *Eur J Intern Med*. janv 2019;59:65-9.
101. Hyponatrémies d'origine médicamenteuse. À propos d'une série de 54 cas notifiés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Saint-Étienne - EM|consulte [Internet]. [cité 24 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1067205>
102. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency | Clinical Pharmacy and Pharmacology | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cité 29 nov 2018]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1788456>
103. Urbanski G, Villoteau A, Lozac'h P, N'guyen M, Schlumberger E, Beucher AB, et al. Carence en vitamine B12, metformine et inhibiteurs de pompe à protons. *Rev Médecine Interne*. 1 déc 2017;38:A54-5.
104. Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, Eslick GD. Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J*. 1 avr 2015;45(4):409-16.
105. Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf*. juin 2013;4(3):125-33.
106. Qorraj-Bytyqi H, Hoxha R, Sadiku S, Bajraktari IH, Sopjani M, Thaçi K, et al. Proton Pump Inhibitors Intake and Iron and Vitamin B12 Status: A Prospective Comparative Study with a Follow up of 12 Months. *Open Access Maced J Med Sci*. 12 mars 2018;6(3):442-6.
107. Yang Y, Metz DC. Safety of Proton Pump Inhibitor Exposure. *Gastroenterology*. oct 2010;139(4):1115-27.
108. Nassar Y, Richter S. Proton-pump Inhibitor Use and Fracture Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Bone Metab*. août 2018;25(3):141-51.
109. Eom C-S, Jeon CY, Lim J-W, Cho E-G, Park SM, Lee K-S. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J*. 22 févr 2011;183(3):310-9.
110. Zirk-Sadowski J, Masoli JA, Delgado J, Hamilton W, Strain WD, Henley W, et al. Proton-Pump Inhibitors and Long-Term Risk of Community-Acquired Pneumonia in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. juill 2018;66(7):1332-8.
111. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clin Proc*. févr 2018;93(2):240-6.
112. Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. *The BMJ* [Internet].

15 nov 2016 [cité 3 déc 2018];355. Disponible sur:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5110150/>

113. Filion KB, Chateau D, Targownik LE, Gershon A, Durand M, Tamim H, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut*. avr 2014;63(4):552-8.
114. Netgen. Les néphrites interstitielles aiguës [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 3 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2289/20361>
115. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrol*. 16 juill 2013;14:150.
116. Morschel CF, Mafra D, Eduardo JCC. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. *Braz J Nephrol*. 10 juill 2018;40(3):301-6.
117. Blank M-L, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int*. oct 2014;86(4):837-44.
118. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol JASN*. oct 2016;27(10):3153-63.
119. Peng Y-C, Lin C-L, Yeh H-Z, Chang C-S, Wu Y-L, Kao C-H. Association Between the Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of ESRD in Renal Diseases: A Population-Based, Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 18 avr 2016 [cité 6 déc 2018];95(15). Disponible sur:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4839840/>
120. Ramachandran R, Kumar K, Nada R, Jha V, Gupta KL, Kohli HS. Drug-induced acute interstitial nephritis: A clinicopathological study and comparative trial of steroid regimens. *Indian J Nephrol*. 2015;25(5):281-6.
121. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open*. 2 avr 2015;3(2):E166-71.
122. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*. 1 févr 2016;176(2):238-46.
123. Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, de Deco P, Trevisan M, Johansson ALV, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease. *Gastroenterology*. sept 2017;153(3):702-10.
124. Glossaire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 28 janv 2019]. Disponible sur:  
[https://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/E](https://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/E)
125. Code de la santé publique - Article R5121-152. Code de la santé publique.

126. Rôle des différents acteurs - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 28 janv 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Role-des-differents-acteurs/(offset)/3)

**Les effets indésirables au long cours des inhibiteurs de la pompe à proton.**

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie  
Université Picardie Jules Verne  
Année 2019

**MOTS CLÉS** : inhibiteur de la pompe à proton – effet indésirable – oméprazole-  
ésoméprazole - pantoprazole – lansoprazole – rabéprazole - prescription – dispensation.

---

**RÉSUMÉ** : Les inhibiteurs de la pompe à proton sont des médicaments généralement prescrits pour lutter contre l'acidité gastrique de l'estomac. Cette classe médicamenteuse a longtemps été considérée comme ayant un bon profil de tolérance pour les patients. Pourtant, de nombreuses études, évaluant la sécurité d'emploi de ces médicaments, ont été publiées ces dernières années. En effet, de nombreux effets indésirables potentiellement graves, associés à la prise d'IPP ont été observés : risque de fractures, hypomagnésémie, hyponatrémie, risque de démence, ... Une durée de traitement et des prescriptions inappropriés pourraient expliquer cette émergence d'effets indésirables.

---

**JURY** :

**Président** :

Dr Isabelle SIX, Maître de conférence des universités – Praticien hospitalier.

**Membres** :

Dr Sophie LIABEUF-ESTEBANEZ, Maître de conférence des universités –  
Praticien hospitalier.

Dr Jérôme CARPENTIER, Pharmacien d'officine.