



**HAL**  
open science

# Les effets indésirables au long terme des inhibiteurs de la pompe à proton chez les personnes âgées

Mirna Bekhikh

► **To cite this version:**

Mirna Bekhikh. Les effets indésirables au long terme des inhibiteurs de la pompe à proton chez les personnes âgées. Sciences pharmaceutiques. 2021. <dumas-03268355>

**HAL Id: dumas-03268355**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03268355v1>**

Submitted on 23 Jun 2021

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.



HAL Authorization



UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE

U.F.R. de Pharmacie

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Les effets indésirables au long terme des inhibiteurs de la pompe à proton chez les personnes âgées**

Soutenue publiquement le : 07 janvier 2021

Par Mirna BEKHIEKH

Née le 25 décembre 1994 à Compiègne (France)

JURY :

Président de Jury : Mme BALTORA Sylvie – Professeur des universités

Directeur de thèse : Mme SIX Isabelle – Maître de conférences

Membre : Mr BIBAUD Henry – Pharmacien d'officine

Thèse N°

## Remerciements :

Je tiens tout d'abord à remercier toutes personnes ayant participé de près ou de loin à la conception de cette thèse.

Pour commencer j'aimerais remercier tout particulièrement Mme SIX Isabelle, ma directrice de thèse qui m'a encadrée tout au long de cette thèse. Merci pour le temps que vous avez accordé à la correction ainsi qu'à la relecture mais également à tous vos précieux conseils.

Je tiens également à remercier Mme BALTORA Sylvie ainsi que Mr BIBAUD pour l'honneur qu'ils me font l'honneur d'être dans mon jury.

Un grand merci à mes deux amies Maïssa et Solène, pour vos relectures, et vos conseils qui ont grandement facilité mon travail.

Je remercie en outre la pharmacie à usage interne du centre hospitalier de Compiègne-Noyon, pour m'avoir très bien accueilli au cours de ma cinquième année universitaire, et plus particulièrement à Anne DESBUQUOIS, pharmacien hospitalier, qui a su inspirer cette thèse, et m'a permis de participer à ma première étude scientifique.

Mes derniers remerciements s'adressent tout particulièrement à ...

Mes parents, mes frères et ma sœur pour tout ce qu'ils m'ont apportés et m'apportent encore au quotidien ! Je ne vous remercierais jamais assez pour vos encouragements et votre présence.

Abdelhamid pour ton soutien lors de la rédaction de cette thèse, mais également pour ta présence au quotidien.

# Table des matières :

Introduction :	7
<b><u>PARTIE I : Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)</u></b>	<b>9</b>
I. De la mise sur le marché à aujourd'hui	9
II. Pharmacologie et mécanisme d'action	11
A) <i>Physiologie de la sécrétion d'acide</i>	11
1) Régulation de la sécrétion d'acide gastrique :	12
2) Activation des cellules pariétales	13
B) <i>Les inhibiteurs de la pompe à proton</i>	14
1) Absorption et distribution	15
2) Métabolisme	16
3) Elimination	17
III. Indications et recommandations actuelles :	18
A) <i>Reflux gastro-œsophagien (RGO) et œsophagite par RGO :</i>	18
1) Physiopathologie	18
2) Traitement :	20
B) <i>Lésions gastroduodénales imputables aux AINS :</i>	21
1) Physiopathologie	21
2) Traitement :	23
C) <i>Ulcère gastrique et duodéal :</i>	24
1) Physiopathologie :	24
2) Traitements :	27
D) <i>Autres :</i>	29
1) Dyspepsie fonctionnelle associée à un RGO :	29
2) Syndrome de Zollinger – Ellison	30
IV. Précautions d'emploi, interactions médicamenteuses et effets indésirables à court terme :	31
A) <i>Précautions d'emploi :</i>	31
B) <i>Interactions médicamenteuses <sup>39</sup>:</i>	31
1) A prendre en compte :	31
2) Association déconseillée :	32
3) Contre-indication :	33
C) <i>Effets indésirables (EI) à court terme :</i>	34

<b><u>PARTIE II : Particularités des « personnes âgées »</u></b> .....	<b>35</b>
I.    Physiologie gériatrique et impact pharmacocinétique :.....	36
A) <i>Modifications physiologiques</i> :.....	36
1)    Système gastro-intestinale (GI) :.....	36
2)    Système respiratoire .....	37
3)    Système rénal : .....	38
4)    Système cardio-vasculaire (CV) :.....	40
5)    Système nerveux :.....	42
6)    Système locomoteur :.....	43
B) <i>Impact pharmacocinétiques du au vieillissement</i> :.....	44
1)    Absorption : .....	44
2)    Distribution :.....	44
3)    Métabolisation : .....	45
4)    Elimination :.....	46
II.   Le risque iatrogénique :.....	47
<b><u>PARTIE III : Les effets indésirables des IPP au long terme</u></b> :.....	<b>49</b>
I.    Complications au niveau du microbiote intestinal :.....	49
II.   Complications pulmonaires :.....	51
III.  Complications rénales : .....	53
IV.   Démences : .....	55
V.    Malabsorption et complication métabolique :.....	57
A) <i>Magnésium</i> .....	57
B) <i>Vitamine B12</i> .....	58
VI.   Risque de fracture osseuse .....	59
<b><u>PARTIE IV : Etude réalisée au Centre Hospitalier de Compiègne-Noyon (CHCN)</u></b>	<b>62</b>
I.    Objectif : .....	62
II.   Matériels et méthodes : .....	62
III.  Résultats et discussion :.....	66
IV.   Conclusion :.....	70
Conclusion :.....	71

## Liste des abréviations :

- **AH2** = Antihistaminiques H2
- **AINS** = Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
- **AMM** = Autorisation de Mise sur le Marché
- **ANSM** = Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- **AVC** = Accident Vasculaire Cérébral
- **ATC** = Anatomique, thérapeutique, chimique
- **COX** = Enzyme Cyclo-Oxygénase
- **DFG** = Débit de Filtration Glomérulaire
- **DMO** = Densité Minérale Osseuse
- **DPI** = Dossier Patient Informatisé
- **ECL** = Entérochromaffine-like
- **ECG** = Electrocardiogramme
- **FDA** = Food and Drug Administration
- **GJ** = Gastrinémie à Jeun
- **HAS** = Haute Autorité de Santé
- **HP** = *Helicobacter Pylori*
- **HTA** = Hypertension Artérielle
- **INSEE** = Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
- **IP** = intervention pharmaceutique
- **IPP** = Inhibiteurs de la Pompe a Proton
- **IRA** = Insuffisance rénale aigue
- **IRC** = Insuffisance rénale chronique
- **MTX** = Methotrexate
- **NC** = Non-conformité
- **NIA** = Néphrite Interstitielle Aigue
- **OMS** = Organisation Mondiale de la Santé
- **PCA** = Pneumonie Communautaire Aigue
- **SOI** = Sphincter Œsophagien Inférieur
- **SZE** = Syndrome de Zollinger Ellison
- **RGO** = Reflux Gastro-Œsophagien
- **UGD** = Ulcère Gastro-Duodéal
- **VIH** = Virus d'Immunodéficience Humaine
- **Vd** = Volume de Distribution

## Tableaux et figures :

<i>Figure 1 – Morphologie estomac</i> <sup>4</sup> .....	11
<i>Figure 2 - Contrôle de la sécrétion d'acidité gastrique</i> <sup>4</sup> .....	12
<i>Figure 3 - Activation des cellules pariétales</i> <sup>11</sup> .....	14
<i>Figure 4 - Reflux gastro-œsophagien</i> <sup>22</sup> .....	20
<i>Figure 5 – Formation de prostaglandines</i> .....	22
<i>Figure 6 – Schéma thérapeutique du traitement contre l'Helicobacter pylori</i> .....	26
<i>Figure 7 - Classification du DFG selon HAS</i> <sup>56</sup> .....	38
<i>Figure 8 - Anatomie du rein</i> <sup>62</sup> .....	39
<i>Figure 9 - Vieillesse cardiaque</i> <sup>64</sup> .....	40
<i>Figure 10 - Interactions patient âgé et pharmacothérapie</i> <sup>82</sup> .....	48
<i>Figure 11 – Pneumonie</i> <sup>90</sup> .....	51
<i>Figure 12 - Etiologie probable de l'IRC due aux IPP</i> .....	54
<i>Figure 13 - Mécanisme hypothétique des IPP conduisant à l'augmentation des peptides AB</i> .....	56
<i>Figure 14 - Diminution de la résistance osseuse hypothétique des IPP</i> <sup>119</sup> .....	60
<i>Figure 15 - Logigramme décisionnel concernant les prescriptions d'IPP non-conforme (NC)</i> .....	65
<i>Figure 16 - répartition de la conformité des prescriptions (n=90)</i> .....	66
<i>Figure 17 - répartition des non-conformités</i> .....	66
<i>Figure 18 - Répartitions des modifications demandées et des IP effectuées</i> .....	68
<i>Figure 19 – effets indésirables des IPP au long terme</i> <sup>122</sup> <b>Erreur ! Signet non défini.</b>	

## Introduction :

Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) font aujourd'hui parti des médicaments les plus commercialisés en France. On retrouve cinq molécules, ainsi que leur générique, sur le marché pharmaceutique français (*l'ésoméprazole, l'oméprazole, le rabéprazole, le pantoprazole et le lansoprazole*). S'ils sont tous disponibles à la pharmacie sur prescription médicale, certains sont également accessibles en libre accès au comptoir (aussi dit OTC ou « *over the counter* ») après avis pharmaceutique.

Ces médicaments grands publics, quoi que possédant peu d'effets indésirables à court terme et généralement bien tolérés, ne sont pas pour autant dénués de risque. En effet depuis quelques années paraissent un grand nombre d'études dans la presse scientifique, de méta-analyses et de revues évoquant ce sujet. Parmi les effets indésirables potentiellement imputables aux IPP au long court on trouve les risques : de démence, d'insuffisance rénale, d'infections (pneumonie communautaire acquise, *clostridium difficile*), de malabsorption pouvant être à l'origine d'ostéoporose et de fractures associées.

Si ces effets concernent tous les utilisateurs chroniques d'IPP, les personnes âgées sont d'autant plus concernées. En effet il s'agit d'une part de la population déjà touchée au niveau physiologique par l'âge et chez qui on constate une dégradation de certaines fonctions dues au vieillissement (rénale, cardiovasculaire, ostéo-musculaire, gastro-intestinal...). Les IPP au long terme peuvent participer au déclin de ces patients souvent polymédicamentés.

En outre, il s'agit d'une partie de la population chez qui les traitements par IPP sont instaurés et rarement réévalués. On constate qu'un grand nombre de prescription ne respecte pas les indications ou les durées de traitement recommandées par la Haute Autorité de Santé (HAS)<sup>1</sup> (*Annexe 1*).

Ces antiacides possèdent trois indications principalement que sont le reflux gastro-oesophagien (RGO) et l'œsophagite par RGO ; la prévention des lésions gastro-intestinales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et le traitement de l'ulcère gastro-duodéal (UGD).

La dyspepsie fonctionnelle associée à un RGO ainsi que le syndrome de Zollinger-Ellison sont deux indications peu fréquentes mais pouvant justifier l'instauration d'un traitement par IPP.

Les durées de traitement sont généralement inférieures à trois mois. Peu d'indication nécessite une plus longue durée de traitement, excepté en traitement d'entretien dans l'ulcère duodénal, ou dans le cas de rechutes fréquentes ou précoces de RGO et d'œsophagite par RGO. Seules ces indications peuvent entraîner une mise en place de traitement par IPP au long terme, à la dose efficace la plus faible.

En 2015 l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) a mené une étude observationnelle<sup>2</sup> dont la conclusion fut que l'utilisation des IPP en France ne respecte pas toujours les recommandations.

Partant de ce constat, j'ai pu participer à une étude de cohorte en 2017 réalisée au sein du centre hospitalier de Compiègne-Noyon (CHCN), portant sur des personnes âgées de plus de 65 ans, traités par IPP et hospitalisés en long séjour. Cette dernière a permis de mettre en évidence toute la difficulté de réévaluation des traitements par IPP chez des personnes âgées.

Dans ce mémoire, après un chapitre sur les IPP nous aborderons les particularités liées au vieillissement, puis les impacts que cette classe médicamenteuse peut engendrer chez les sujets âgés, pour finir sur une présentation de l'étude menée au CHCN.

## PARTIE I : Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)

### **I. De la mise sur le marché à aujourd'hui**

La première autorisation de mise sur le marché (AMM) pour un médicament appartenant à la famille des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) a eu lieu en 1987 avec le MOPRAL® commercialisé par *AstraZeneca*. Depuis, quatre autres molécules l'ont rejoint, ainsi que leurs génériques respectifs. On trouve donc actuellement sur le marché du médicament français :

- *L'ésoméprazole* (INEXIUM®). Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.
- *Le lansoprazole* (LANZOR®, OGAST®, OGASTORO® et génériques). Demi-dose : 15 mg. Pleine dose : 30 mg.
- *L'oméprazole* (MOPRAL®, ZOLTUM®, génériques). Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.
- *Le pantoprazole* (EUPANTOL®, INIPOMP® et génériques). Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.
- *Le rabéprazole* (PARIET®). Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.

Ces cinq spécialités pharmaceutiques ont pour but de diminuer la quantité d'acide gastrique, et appartiennent donc à la grande famille des antiacides dont ils en sont les représentants majoritaires. Au sein de cette même famille, on trouve également les antiacides par voie topique ; les antihistaminiques H2 (AH2) ainsi que les prostaglandines. Ils sont identifiés par la classification ATC (anatomique, thérapeutique, chimique) suivante :

- A : Voies digestives et métabolisme
- A02 : Médicaments pour les troubles de l'acidité
- A02B : Médicaments pour l'ulcère peptique et le reflux gastro-oesophagien
- A02BC : Inhibiteurs de la pompe à protons

En 2013, la catégorie des antiacides s'est vue attribuer la quatrième position des classes médicamenteuses les plus vendues en ville, avec une croissance de 4,7%<sup>3</sup> entre 2012 et 2013 (soit  $\approx$  104 millions de boîtes vendues). Cette progression des ventes s'observe également chez les IPP seuls, avec une progression des ventes de l'ordre de 27% entre 2010 et 2015<sup>2</sup>.

Cette évolution peut s'expliquer par le statut particulier de cette classe médicamenteuse. Effectivement, ce sont des médicaments dits « à prescription médicale obligatoire » nécessitant donc la présence d'une ordonnance afin d'en faire la délivrance par le pharmacien d'officine.

Cependant, certains IPP sont également dits « à prescription médicale facultative », c'est-à-dire pouvant être délivrés directement par le pharmacien d'officine sans pour autant faire l'objet d'une prescription médicale (Ex : *Esoméprazole*, Nexium Control® ; *Pantoprazole*, Ipraalox®, Pantoloc®, Pantozol®, *Oméprazole*, Mopralpro®).

Cette particularité d'accessibilité aux médicaments, peut expliquer le fait qu'on retrouve trois IPP parmi les substances actives les plus vendues en ville en 2013, étant à la fois à prescription médicale obligatoire et facultative. (cf Annexes 2 : *Esoméprazole* [13<sup>e</sup> position], *Oméprazole* [15<sup>e</sup> position], *Pantoprazole* [30<sup>e</sup> position])<sup>3</sup>.

Partant de ce constat, on peut mettre en lumière la place non négligeable que possèdent les IPP sur le marché pharmaceutique actuel français. Et pour cause, la France se classe parmi les plus gros consommateurs d'IPP au niveau européen. Les derniers chiffres connus (2007) font état de 23,5 comprimés d'IPP par personne et par an en France<sup>4</sup>, ce qui est bien au-dessus de nos voisins européens (Allemagne : 12cp/pers/an, Italie : 18,9 cp/pers/an, Royaume-Uni : 20,5 cp/pers/an).

## II. Pharmacologie et mécanisme d'action

### A) Physiologie de la sécrétion d'acide

La digestion est un processus commun à un grand nombre de vertébrés. Les aliments préalablement mâchés par les dents et dégradés par les protéases salivaires, vont rejoindre l'estomac par le biais de l'œsophage. Une fois dans cet organe creux ils vont subir à la fois un broyage mécanique, par contraction des parois, mais également une digestion chimique par sécrétion d'acide gastrique, avant de pouvoir rejoindre le duodénum intestinal.

L'estomac dessine schématiquement la lettre « J », avec à la verticale le fundus ( $\frac{2}{3}$  de l'estomac) et à l'horizontale l'antra ( $\frac{1}{3}$  restant). Il contient un suc gastrique étant à la fois incolore, visqueux et à pH acide. La sécrétion de ce liquide fluctue en fonction des repas et peut atteindre un volume sécrétoire compris entre 2 et 2,5L par jour<sup>5</sup>.

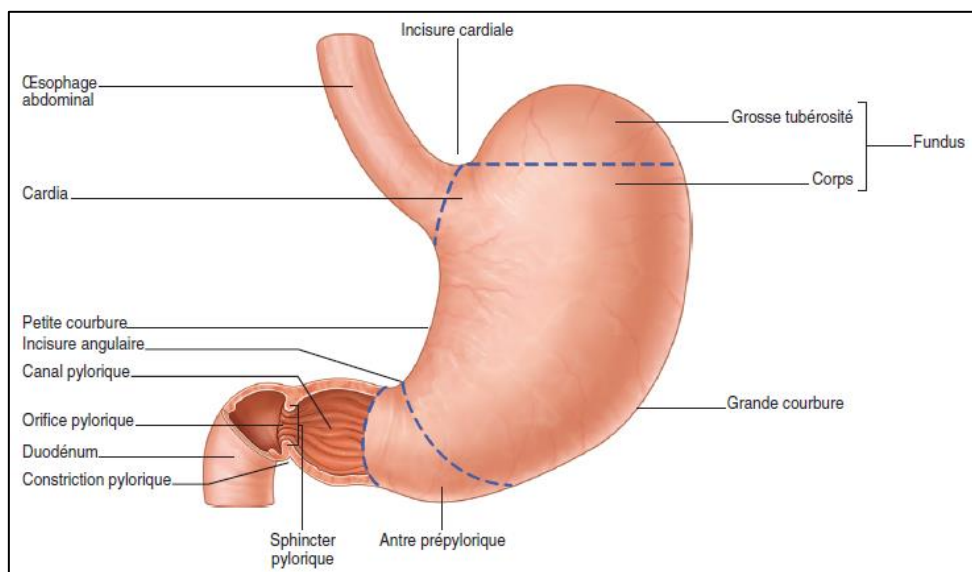


Figure 1 – Morphologie de l'estomac <sup>4</sup>

L'acidité gastrique a plusieurs fonctions physiologiques. Elle va permettre <sup>6</sup>:

- de stériliser le bol alimentaire et donc de protéger de l'infection par divers micro-organismes,
- la digestion des protéines alimentaires,
- l'absorption de nutriments tels que le fer, le calcium et la vitamine B12.

Elle est régulée de manière paracrine, neuroendocrine et hormonale.

Les cellules responsables de la sécrétion d'acide au sein de l'estomac sont les **cellules pariétales**, aussi dites « cellules bordantes » ou « oxyntiques », découvertes par Golgi en 1895<sup>7</sup>. On les retrouve principalement au sein de la muqueuse fundique. Outre leur fonction d'acidification gastrique, elles ont également un rôle de sécrétion d'un certain nombre de substances telles que :

- *le facteur intrinsèque* qui est une glycoprotéine responsable de l'absorption de la vitamine B12
- *le pepsinogène* qui est une protéine qui par l'acidité de la lumière gastrique va s'activer en **pepsine**, endoprotéase responsable de l'hydrolyse des protéines alimentaires

Ces cellules sont stimulées en fonction de la quantité de nourriture ingérée, à la fois par des fibres parasympathiques et par la libération d'**histamine H2**. Une fois activées, elles vont excréter des protons H<sup>+</sup> au sein de la lumière gastrique, en échange d'ions potassium K<sup>+</sup>, par le biais d'une pompe H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> - ATPase <sup>8,9</sup>.

1) *Régulation de la sécrétion d'acide gastrique :*

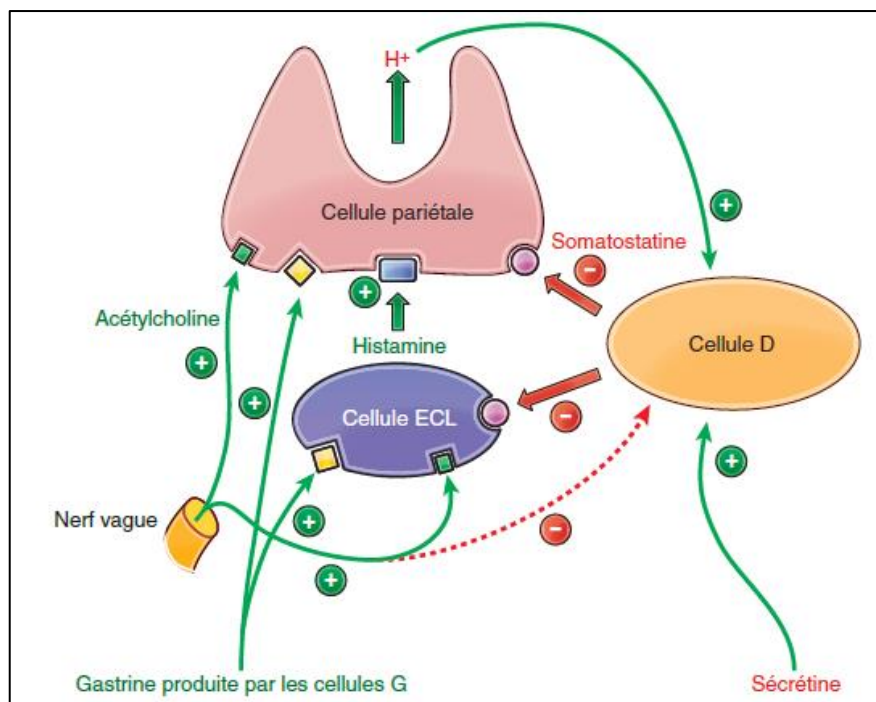


Figure 2 - Contrôle de la sécrétion d'acidité gastrique <sup>4</sup>

Le tractus gastro-intestinal possède des cellules à fonction neuro-endocrine que sont les cellules D, ECL (entérochromaffine-like) et G. Ces dernières vont agir sur la régulation des cellules pariétales en stimulant ou inhibant leur activité.

La gastrine produite par les cellules G, se trouvant dans la muqueuse pylorique, ainsi que l'acétylcholine, en provenance du nerf vague, vont stimuler la sécrétion d'histamine H<sub>2</sub> par les cellules ECL.

L'acétylcholine (par le récepteur muscarinique de type 3, M<sub>3</sub>), l'histamine (par les récepteurs histaminergiques de type 2, H<sub>2</sub>) ainsi que la gastrine, interagissent toutes les trois au niveau des cellules pariétales et conduisent à la sécrétion d'acide au sein de la lumière gastrique<sup>5</sup>.

Il existe un rétrocontrôle négatif des ions H<sup>+</sup> sur les sécrétions hormonales par production de somatostatine via les cellules D. Ces dernières peuvent également être activées par une hormone intestinale qu'est la sécrétine. La somatostatine inhibe à la fois les cellules pariétales, les cellules ECL mais également la production de gastrine.

## 2) *Activation des cellules pariétales*

Les cellules pariétales nécessitent une grande quantité d'énergie lors de leur activation, ce qui explique qu'elle contiennent une quantité importante de mitochondries<sup>7,10</sup>.

Une fois activées, elles vont subir une modification conformationnelle de leur cytosquelette<sup>11</sup>. Elles vont passer d'un état basal, au repos, à un état sécrétoire<sup>10</sup>. La stimulation de la cellule entraîne une dilatation des canalicules sécrétoires actifs avec une augmentation du nombre de microvillosités apicales par translocation tubulo-vésiculaire du cytosol vers la membrane apicale (cf *Annexe 3 et page suivante*).

Ce sont ces microvillosités qui contiennent un nombre important de pompe à proton<sup>7</sup>. Elles vont donc permettre l'échange ionique H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, d'autant plus que c'est au niveau apical de la membrane que se trouve la plus forte perméabilité pour les ions K<sup>+</sup><sup>11</sup>. En l'absence de ces ions au niveau apical, le cycle de la pompe à proton s'arrête<sup>7</sup>.

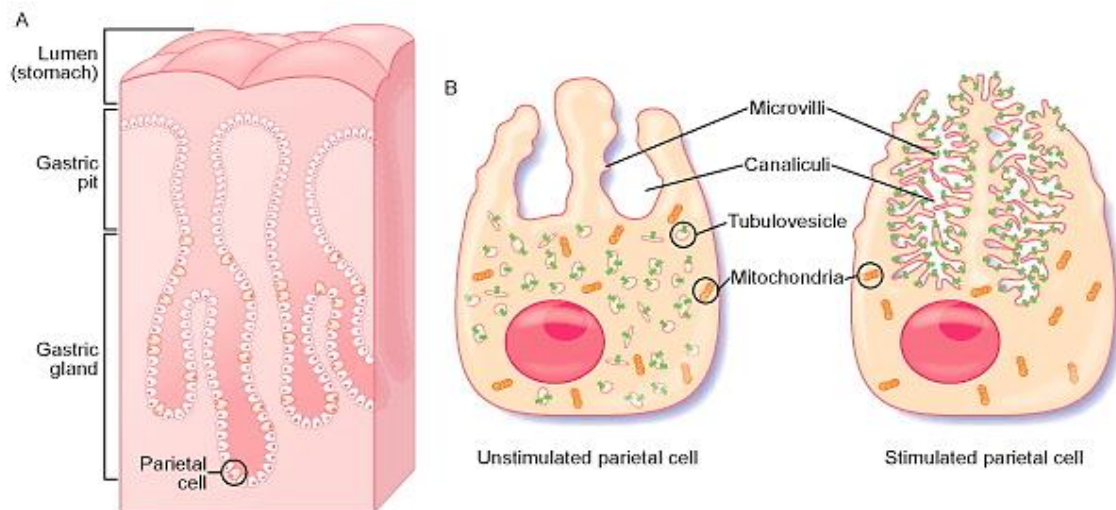


Figure 3 - Activation des cellules pariétales <sup>11</sup>

## B) Les inhibiteurs de la pompe à proton

Dans les années 1970 afin de pallier les troubles liés à l'acidité gastrique, la classe des antihistaminiques H<sub>2</sub> (AH<sub>2</sub>) a été développée. Il s'agit de médicaments bloquant les récepteurs membranaires H<sub>2</sub>, de telle sorte que l'histamine ne puisse plus s'y fixer et entraîner la sécrétion d'acide. Néanmoins, cette dernière peut toujours avoir lieu par stimulation à l'acétylcholine ou directement par la gastrine, ce qui a pour conséquence d'entraîner une réponse variable des AH<sub>2</sub>. Afin de permettre une inhibition plus fiable et forte, les inhibiteurs de la pompe à proton ont vu le jour dans les années 80.

L'action pharmacologique des IPP est liée à la structure de la pompe à proton. Il s'agit d'une enzyme hétérodimérique transmembranaire avec une sous-unité  $\alpha$  catalytique et  $\beta$  glycosylée. La fixation des IPP s'effectue par formation de ponts disulfures au niveau des résidus cystéine de la sous-unité  $\alpha$  <sup>8 12 13</sup>. Cette liaison est rendue possible après activation des IPP. En effet il s'agit de prodrogues subissant un réarrangement structural en sulfénamide après activation par double protonation sur leur groupe sulfinyle.

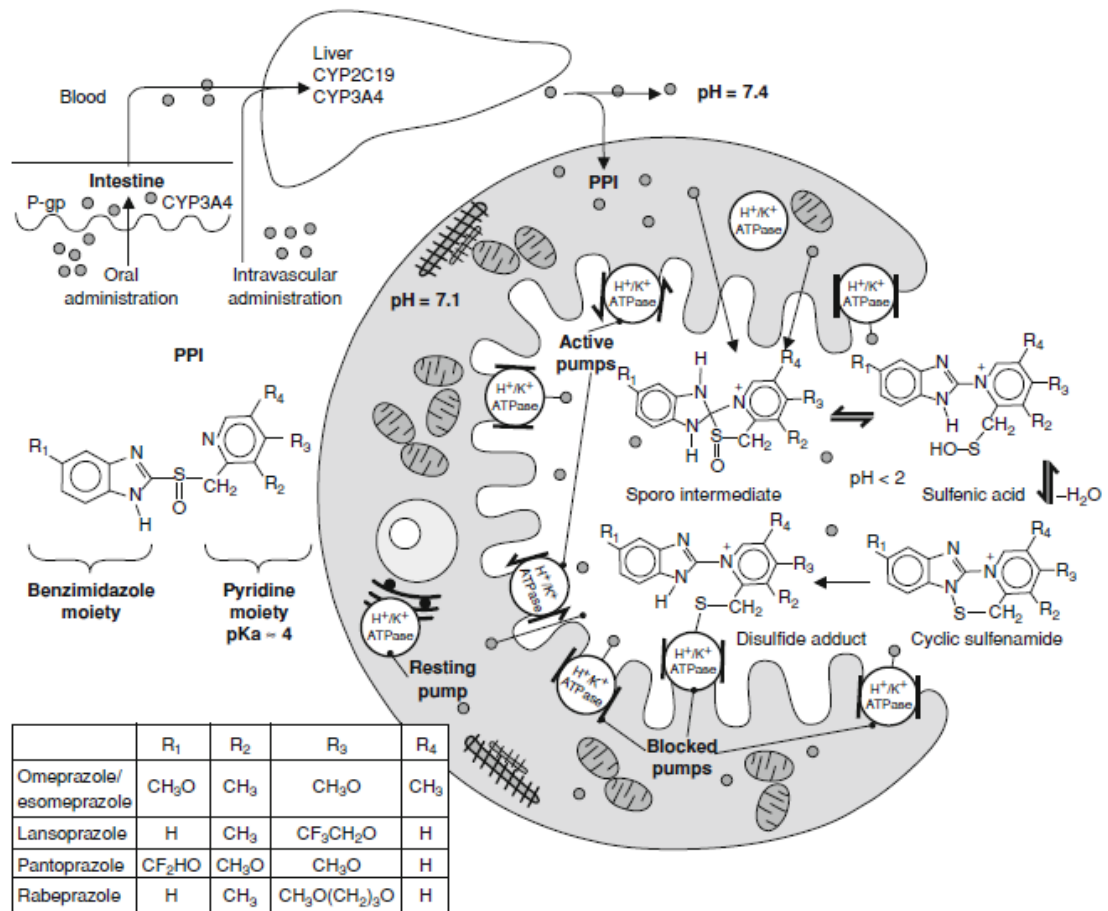


Figure 4 - Structure chimique générale et mécanisme d'action des IPP<sup>8</sup>

### 1) Absorption et distribution

L'oméprazole, l'ésooméprazole ainsi que le lansoprazole sont tous trois instables en milieu acide, de ce fait leur administration s'effectue sous forme de granulés gastro-résistants présentés en comprimés ou en gélules<sup>14-16</sup>. Leur pic plasmatique est observé au bout d'1 à 2 heures après administration tandis que le pantoprazole atteint ses concentrations maximales au bout de 2,5 heures<sup>17</sup>.

La prise d'aliments n'influe pas la biodisponibilité du pantoprazole ni de l'oméprazole, tandis qu'elle retarde et abaisse celle de l'ésooméprazole et du lansoprazole.

La liaison aux protéines plasmatiques est très élevée pour chacune des molécules, elle est généralement comprise entre 97 et 98 %

## 2) Métabolisme

Les IPP sont principalement métabolisés au niveau hépatique et notamment par l'isoenzyme CYP2C19 de la famille 2 du cytochrome P450. Le métabolisme, aussi dit « bio-transformation », correspond au passage du médicament en composés dits « métabolites » par le biais de réaction enzymatique. La majeure partie de la métabolisation correspond à une déméthylation sous forme de métabolites conjugués. Dans une moindre mesure, l'enzyme CYP3A4 sera également responsable d'oxydation sous forme de sulfone

Plusieurs facteurs peuvent influencer sur la métabolisation, à savoir :

- Les interactions médicamenteuses
- L'état physiologique et pathologique du patient (âge, pathologies associées...)
- La variabilité génétique qui permet de différencier des métaboliseurs lents ou des métaboliseurs rapides

L'enzyme CYP2C19 du CYP450 peut subir chez certaines personnes un polymorphisme génétique. Cela s'exprime d'un point de vue pharmacologique par une concentration plasmatique différente pour une même dose de médicament.

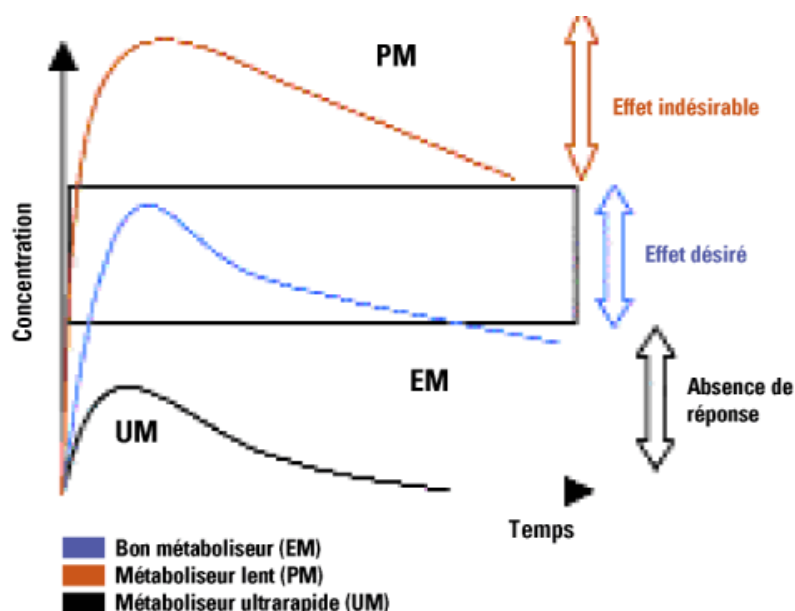


Figure 5 - relation entre phénotype, concentration plasmatique et effet clinique<sup>18</sup>

On distingue les métaboliseurs « lents » et les métaboliseurs « rapides ». Les conséquences de ces différents métabolismes sont que par exemple chez un métaboliseur rapide des résistances à certaines thérapeutiques pourront être observées tandis que la même dose de médicament administrée chez un sujet métaboliseur lent pourra entraîner des effets indésirables.

Dans la population européenne, 3 % sont des « métaboliseurs lents » du CYP2C19. La concentration plasmatique maximale est augmentée chez ces individus.

Si cette anomalie génétique impact le métabolisme d'un grand nombre de médicament (antidépresseurs, neuroleptiques, opiacés etc...), pouvant entraîner une adaptation posologique, ce n'est pas le cas pour les IPP pour qui la posologie quotidienne à administrer demeure inchangée.

### *3) Elimination*

La demi-vie d'élimination est comprise entre moins d'une heure pour l'oméprazole et jusqu'à 2 heures pour le lansoprazole en fonction des doses administrées.

L'élimination des IPP se fait principalement sous forme de métabolites (environ 80 %), une très faible quantité de molécule mère est retrouvée. La voie d'excrétion principale est rénale par les urines, dans une moindre mesure on peut retrouver des métabolites dans les fèces lors de la sécrétion biliaire.

### III. Indications et recommandations actuelles :

Les IPP possèdent trois indications principales définies par la Haute Autorité de Santé (HAS)<sup>1</sup>, que sont :

- Le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO
- La prévention des lésions gastroduodénales dues à l'utilisation de traitement par anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) chez les patients à risque. Pour être concerné les sujets impliqués doivent remplir un ou plusieurs critères suivants : être âgés de plus de 65 ans, avoir eu des antécédents d'ulcère, ou être traités par antiagrégant plaquettaire, anticoagulants oraux ou corticoïde
- L'éradication d'*Helicobacter Pylori* (HP) et le traitement de l'ulcère gastro-duodénales (UGD)

#### A) Reflux gastro-œsophagien (RGO) et œsophagite par RGO :

##### 1) *Physiopathologie*

On parle de RGO quand une partie du contenu gastrique (acide chlorhydrique et aliments) se retrouve dans l'œsophage, entraînant des symptômes et complications<sup>18,19</sup>. Les manifestations sont souvent d'ordre digestive avec des douleurs ou des brûlures épigastriques pouvant remonter jusqu'au sternum (dans ce cas, on parle de **pyrosis**) ainsi que, des remontées d'acide ou alimentaires dans la bouche. Il existe cependant des symptômes touchant la sphère ORL ou pulmonaires tels que de la toux chronique, des pharyngites, des laryngites, l'enrouement de la voix, de l'asthme et, l'érosion des dents.

Le RGO peut être « physiologique », c'est-à-dire qu'il ne donne pas lieu à des complications. Il s'agit d'un trouble non récurrent, n'entraînant pas de complications et peu douloureux. On estime qu'au moins 20% des adultes ont épisodiquement ce type de RGO<sup>18</sup>.

En revanche, le RGO peut également être plus fréquent, durer dans le temps et engendrer une altération de la qualité de vie et certaines complications telles que des œsophagites ou des sténoses peptiques pouvant exposer à un risque de cancer ou moins fréquemment à une hémorragie digestive<sup>20</sup>.

La muqueuse de l'œsophage peut se retrouver irritée et donner lieu à une **œsophagite**, autrement dit une inflammation de la muqueuse œsophagienne. Une fois atteinte, cette dernière devient plus perméable aux agents toxiques (acide gastrique, bile, pepsine). Dans ce cas peut apparaître secondairement une **dysphagie**, une **anémie**, ou une **hématémèse**.

L'étiologie du RGO est **multifactorielle**<sup>18,21,22</sup>, et donc la prise en charge du patient doit être à adapter de façon individuelle.

Certains facteurs peuvent favoriser le risque de survenue du RGO chez l'adulte, ils sont notamment d'ordre *hygiéno-diététiques* (alcool, tabac, sédentarité, chocolat, repas copieux, épicés ou gras, alimentation acide) ou peuvent être liés à une mauvaise position post-prandiale (allongé, penché en avant), une pression abdominale trop importante (surpoids, obésité, port de vêtements serrés, grossesse) ou une forte toux...

Néanmoins, outre ces facteurs de risque, le RGO est un phénomène secondaire à une défaillance anatomique du système anti-reflux, situé au niveau du cardia (jonction entre l'œsophage et l'estomac). Il est notamment composé du **sphincter œsophagien inférieur** (SOI) qui est souvent responsable de la survenue de RGO, soit par relaxations transitoires, soit parce qu'il subit une pression intra-abdominale supérieure à la pression qu'il peut exercer. Le phénomène de relaxation pouvant être accentué par une vidange gastrique retardée.

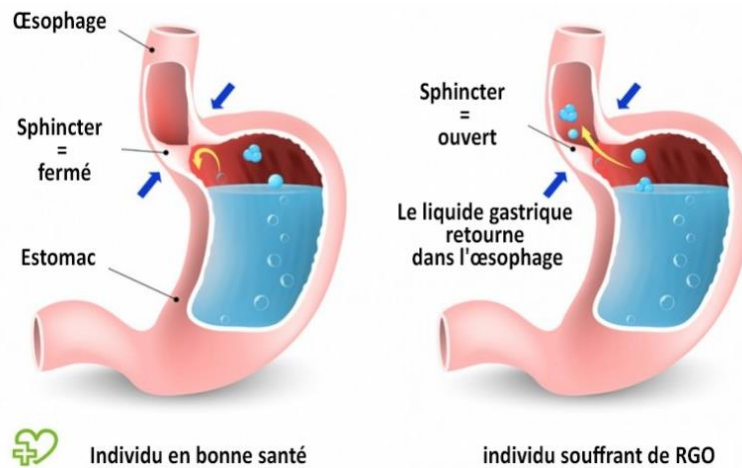


Figure 6 - Reflux gastro-œsophagien <sup>22</sup>

De plus une dysfonction du SOI est favorisée lors de la présence **d'hernie hiatale**. Cette maladie correspond au passage d'une portion de l'estomac à travers l'orifice hiatale du diaphragme. On estime que 10 à 15 % de la population atteint de RGO a une hernie hiatale<sup>23</sup>

## 2) Traitement :

Les IPP ne seront pas utilisés en première intention si les symptômes sont peu fréquents (moins d'une fois par semaine). On utilisera pour pallier à ces troubles un traitement d'action rapide à savoir des antiacides, des alginates ou des anti-H2 (cimétidine, ranitidine, famotidine)<sup>20</sup>

Le traitement du RGO sans œsophagite se fait sur du court terme (2 à 6 semaines) sauf en cas de rechutes à l'arrêt du traitement pouvant nécessiter la mise en place d'un traitement sur un plus long terme. Tous les IPP ont montré la même efficacité et seront utilisés en demi-dose. Le lansoprazole et l'oméprazole peuvent être utilisés à pleine dose si la réponse demeure insuffisante. Après 4 semaines de traitement, en cas de résistance, une endoscopie digestive haute pourra être réalisée afin de trouver la cause exacte de ces RGO.

Dans le cas du traitement de l'œsophagite par RGO, tous les IPP vont être utilisés à pleine dose pendant 4 à 8 semaines. Si le trouble est léger, on peut avoir recours à une demi-dose de pantoprazole. Tandis que s'il est sévère et résistant, on peut passer à une double dose d'oméprazole entre la 4<sup>e</sup> et la 8<sup>e</sup> semaine de traitement.

En prévention, ou dans le cas où l'œsophagite par RGO venait à récidiver, les IPP peuvent être utilisés sur du long terme à demi ou pleine dose. Tout en sachant que, l'ésoméprazole sera toujours prescrit à demi-dose et le pantoprazole à pleine dose. En ce qui concerne les autres spécialités, on recherchera la dose efficace la plus faible<sup>1</sup>.

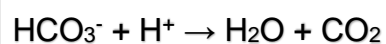
## B) Lésions gastroduodénales imputables aux anti-inflammatoires non stéroïdiens :

### 1) Physiopathologie

Afin de se protéger de la digestion protéolytique de la pepsine, ainsi que de l'acidité de la loge gastrique, les **cellules à mucus gastriques du revêtement épithéliale** vont sécréter un gel de mucus, ainsi que du bicarbonate<sup>5,24</sup>. Dans les conditions physiologiques, ces 2 systèmes de protection sont suffisants pour assurer une homéostasie au sein de la muqueuse gastrique.

Le **gel de mucus**, qui va tapisser continuellement la surface de l'estomac, de l'intestin et du colon, est constitué par un agglomérat de molécules de mucines. Ce dernier va jouer à la fois un rôle de barrière contre l'attaque de l'épithélium sous-jacent par la pepsine luminale, mais également aider à la neutralisation de l'acidité gastrique. Son épaisseur est équilibrée entre sa sécrétion par les cellules épithéliales de surface et son érosion par la pepsine.

Le **bicarbonate** (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) aura un pouvoir tampon dans le but de maintenir un pH neutre à la surface épithéliale de l'estomac et du duodénum. Pour se faire il se complexera avec les ions H<sup>+</sup> pour former de l'eau et du dioxyde de carbone



La sécrétion de mucus et de bicarbonate est stimulée par les prostaglandines se trouvant en concentration importante au sein de la muqueuse et du suc gastrique<sup>25</sup>. Effectivement ces dernières possèdent un rôle important dans la défense des muqueuses du tractus gastro-intestinal. Leur effet vasodilatateur et pro-agrégant simplifie la reconstitution en cas de dommages épithéliaux en formant un capuchon mucoïde, en plus de limiter la libération de médiateurs de l'inflammation<sup>26</sup>. De plus, il leur est possible de diminuer la perméabilité de l'épithélium et ainsi empêcher la diffusion d'acide. Enfin, elles peuvent bloquer l'augmentation d'histamine et donc réguler la sécrétion d'acide gastrique<sup>25,26</sup>.

Leur biosynthèse se fait par catalyse de l'acide arachidonique (métabolisé à partir des phospholipides membranaires) via l'enzyme cyclo-oxygénase (COX)<sup>27</sup> retrouvée sous 2 isoformes : COX-1 et COX-2. Les prostaglandines responsables du maintien de la muqueuse sont conçues par COX-1, elles portent le nom de **prostaglandine E2**. Les prostaglandines impliquées lors du processus inflammatoire sont quant à elles produites par COX-2. Les deux isoformes ont un rôle à jouer dans la synthèse des prostaglandines rénales responsables du maintien de la perfusion glomérulaire<sup>28</sup>.

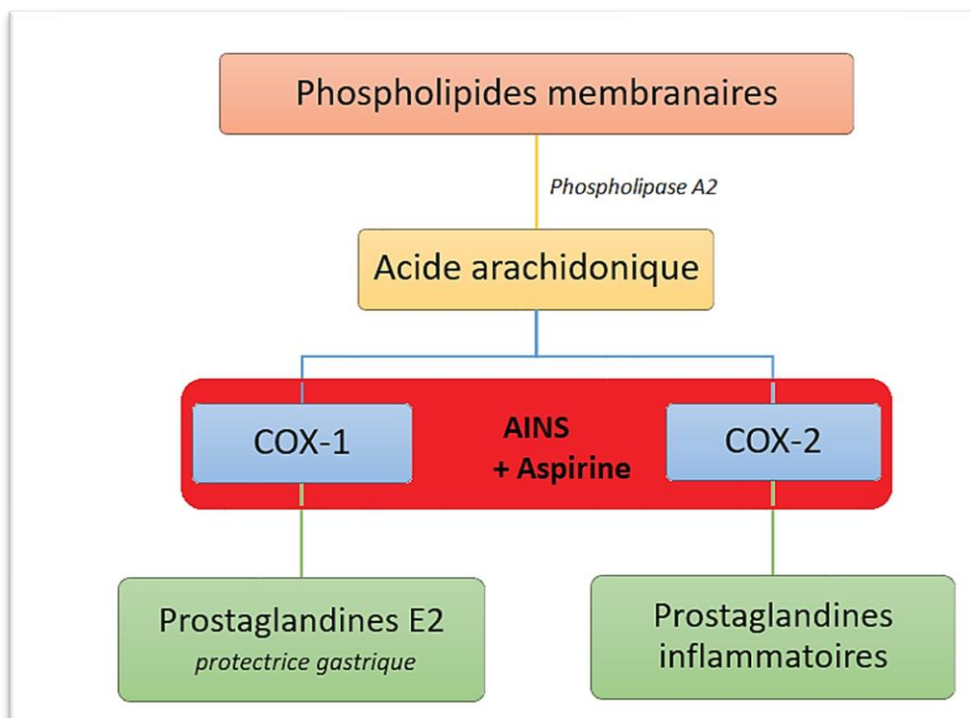


Figure 7 – Formation de prostaglandines

Lorsque l'on a recourt aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou à l'aspirine, l'activité des COX va être inhibée, ce qui conduit à une diminution des prostaglandines et donc un risque d'effets ulcérogènes par diminution de la sécrétion de mucus et de bicarbonate. Outre cet effet systémique, les AINS sont également responsables de dommages topiques<sup>26</sup>. Effectivement, ces médicaments peuvent entraîner la mort des cellules épithéliales (*cf annexe 4*).

## 2) *Traitement :*

Pour contrecarrer les effets néfastes des AINS et de l'aspirine, l'utilisation d'IPP pendant la durée du traitement peut être recommandée en prévention<sup>1</sup>. Cependant, ce traitement préventif ne concerne que les patients potentiellement à risque que sont :

- Les personnes âgées de plus de 65 ans,
- Les patients sous traitement anti-agrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde,
- Les patients ayant eu des antécédents d'ulcère gastro-duodénale

Le rabéprazole est l'unique IPP ne possédant pas cette indication préventive. On notera également que le lansoprazole, le pantoprazole et l'ésoméprazole seront tous les trois utilisés à demi-dose, tandis que l'oméprazole le sera à pleine dose.

En cas de survenue de lésions gastro-duodénales sous traitement par AINS, ne pouvant être arrêté, on traitera pendant 4 à 8 semaines soit par esoméprazole à demi-dose, sinon par lansoprazole ou oméprazole à pleine dose. Le pantoprazole et le rabéprazole ne possédant pas l'indication dans ce traitement.

## C) Ulcère gastrique et duodéal :

### 1) Physiopathologie :

L'ulcère gastro-duodénale (UGD) a deux origines principales<sup>29</sup> que sont les traitements par AINS ou aspirine, et l'infection par *Helicobacter Pylori*. D'autres causes de survenue d'UGD sont possibles (ex : maladie de Crohn) et dans 6% des cas l'origine reste idiopathique. Certains facteurs génétiques et environnementaux (ex : tabac) contribuent à l'apparition de cette pathologie<sup>30</sup>. Les symptômes cliniques sont souvent post-prandiaux et se manifestent par une douleur épigastrique chronique sans irradiation<sup>30</sup>.

Le traitement de référence dans l'UGD, toutes étiologies confondues, repose sur l'éradication de la bactérie *H. Pylori*. Il a été mis en évidence qu'il s'agissait de la seule démarche efficace dans le traitement et la prévention de récurrences d'UGD<sup>31</sup>.

Cette bactérie gram négative contractée pendant l'enfance est présente chez plus de 90% des malades et serait responsable de 95% des ulcères duodénaux, 70% des ulcères gastriques<sup>30</sup>, mais aurait également un rôle dans la contraction de cancer de l'estomac.

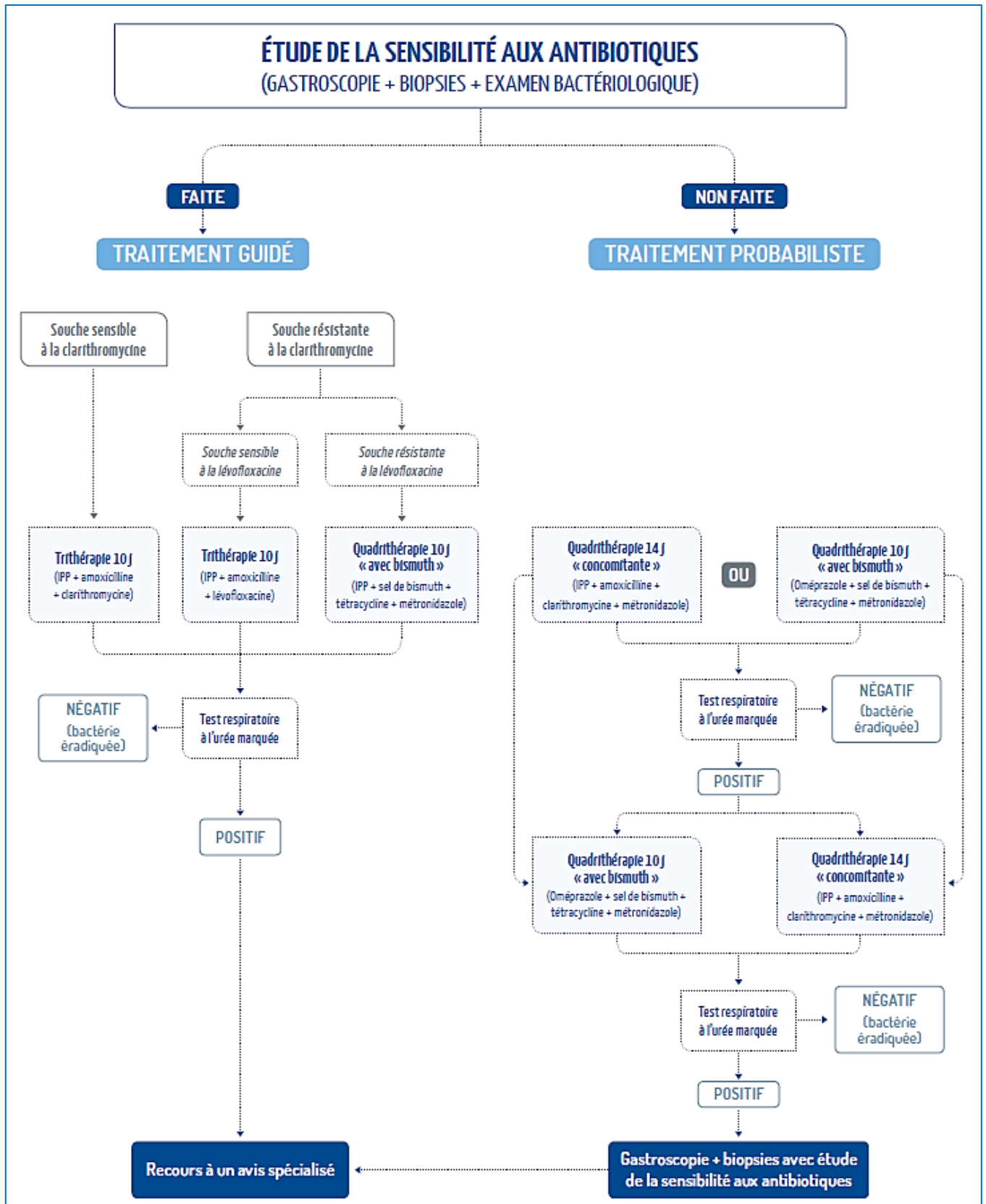
*H. pylori* colonise de manière spécifique la muqueuse gastrique<sup>32</sup> en se protégeant de son acidité par hydrolyse de l'urée contenue dans l'estomac grâce à des enzymes appelées « uréases », tout en libérant de l'ammoniaque. La présence de flagelles ainsi que d'enzymes mucolytiques lui permettent de pénétrer le mucus gastrique. En outre certaines études ont également montré que dans le cas d'infection par *H.Pylori*, la quantité de mucine<sup>24</sup> présente dans la couche adhérente de gel de mucus est moindre, ce qui rend les cellules sous-jacentes plus vulnérables aux agressions.

La recherche de cette bactérie peut être indiquée dans les cas de figures suivants <sup>31</sup> :

- avant la prise d'AINS ou d'aspirine en cas d'antécédent d'UGD ou d'ulcère perforé<sup>33</sup>. Cette indication est difficilement mise en œuvre par les gastroentérologues
- lors d'anémie ferriprive sans étiologie retrouvée ou en cas d'absence de réponse à une supplémentation par fer *per os*
- lors de carence en vitamine B12 sans étiologie
- lors de la présence de facteur de risque de cancer gastrique
- lorsqu'une opération bariatrique est envisagée

Avant la mise en place d'un traitement visant l'éradication d'*H.Pylori*, sa présence doit être recherchée. D'autant plus que ces dernières années on constate une recrudescence de résistance aux antibiotiques, notamment à la clarithromycine<sup>32</sup>. L'observance du traitement jusqu'à la fin est souvent mise en cause dans cette résistance.

L'adhésion et l'implication du patient à son traitement est donc primordiale afin d'éviter un échec thérapeutique<sup>33</sup>.



Test respiratoire à l'urée marquée

**NÉGATIF**  
(bactérie éradiquée)

**POSITIF**

**Quadrithérapie 14 J « concomitante »**  
(IPP + amoxicilline + clarithromycine + métronidazole)

**OU**

**Quadrithérapie 10 J « avec bismuth »**  
(Oméprazole + sel de bismuth + tétracycline + métronidazole)

Test respiratoire à l'urée marquée

**NÉGATIF**  
(bactérie éradiquée)

**POSITIF**

**Quadrithérapie 10 J « avec bismuth »**  
(Oméprazole + sel de bismuth + tétracycline + métronidazole)

**Quadrithérapie 14 J « concomitante »**  
(IPP + amoxicilline + clarithromycine + métronidazole)

Test respiratoire à l'urée marquée

**NÉGATIF**  
(bactérie éradiquée)

**POSITIF**

Figure 6 – Schéma thérapeutique du traitement contre l'*Helicobacter pylori* <sup>34</sup>

## 2) Traitements :

L'examen bactériologique avec antibiogramme d'une culture de biopsie gastrique permettra de guider autant que possible la sensibilité et la résistance aux antibiotiques. Si cette condition n'est pas accomplie le traitement sera dit « probabiliste »<sup>34</sup>. La présence de la bactérie devra cependant toujours être recherchée.

### a) Infection par *H. Pylori* :

#### i) **Traitement guidé :**

L'antibiogramme permettra de mettre en évidence la résistance ou non de la bactérie à la clarithromycine. Si la souche y est sensible, on lui associera un IPP ainsi que de l'amoxicilline en **trithérapie** pendant 10 jours. A défaut, si la souche ne répond pas à la clarithromycine, la lévofloxacine sera utilisée à sa place. Si la souche est résistante à ces deux antibiotiques, une quadrithérapie avec de l'oméprazole, une tétracycline, du métronidazole et des sels de bismuths sera instaurée.

#### ii) **Traitement probabiliste :**

Si aucune gastroscopie n'est pratiquée un test respiratoire à l'urée marquée peut être utilisé avant l'initiation du traitement, ainsi que pour contrôler l'éradication de la bactérie. Il n'est cependant remboursé que pour le contrôle en fin de traitement. La recherche d'antigène dans les selles peut être possible, mais elle n'est pas remboursée également.

Chacune de ces méthodes, ne permet pas de réaliser un antibiogramme afin de connaître la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques. Le traitement est donc dit « probabiliste ».

Ce traitement implique la mise en place d'un traitement sous forme de quadrithérapie depuis les nouvelles recommandations de 2017 émises par la HAS. Ce type de traitement ne favorise pas l'observance, étant plus difficile à suivre par le patient puisque plus long et avec plus de médicaments à prendre<sup>32</sup>. Une survenue d'effets indésirables plus importante est également non négligeable.

Il existe deux types de quadrithérapies. En cas d'antécédents allergique à l'amoxicilline ou s'il y a une prise antérieure de macrolide, la **quadrithérapie « avec bismuth »** d'une durée de 10 jours sera instaurée. Elle comprend de l'oméprazole, des sels de bismuth, de la tétracycline et du métronidazole. La deuxième quadrithérapie possible est dite « **concomitante** ». Cette dernière est plus longue, puisqu'elle dure 14 jours. On y trouve un IPP associé à de l'amoxicilline, de la clarithromycine et du métronidazole. En cas d'échec à ces 2 lignes de traitement, une gastroscopie avec biopsie devra être réalisée.

Chez les patients adultes avec une fonction rénale normale les IPP seront administrés au cours du repas le matin et le soir, en demi dose pour l'ésoméprazole, le rabéprazole et l'oméprazole, et en pleine dose pour le lansoprazole et le pantoprazole.

### iii) Contrôle d'éradication :

En prenant en compte l'importance des résistances au traitement, un contrôle de l'éradication d'*H. Pylori* sera mis en place à la fin du traitement. Cela implique généralement un test respiratoire à l'urée marquée acheté en pharmacie et réalisé à jeun dans un laboratoire d'analyse médicale. Ce dernier doit avoir lieu au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et 2 semaines après la dernière prise d'IPP. (Ce test est la seule méthode remboursée). La seconde méthode pouvant être utilisée est la recherche d'antigène au sein des matières fécales.

### b) Autres :

Dans le cas d'ulcère gastrique ou duodéal n'étant pas dû à une infection à *H. Pylori* les IPP seront utilisés seuls<sup>1</sup>. L'ésoméprazole étant le seul à ne pas avoir l'indication.

L'ulcère gastrique sera traité à pleine dose pendant 4 à 8 semaines, pouvant aller jusqu'à 4 à 6 semaines pour l'oméprazole et 6 à 12 semaines pour le rabéprazole

L'ulcère duodéal sera traité à pleine dose pendant 4 semaines. Cette durée peut être réduite de 2 semaines dans le cas du lansoprazole si la cicatrisation est complète, et peut aller jusqu'à 8 semaines pour le rabéprazole. Un traitement d'entretien au long court par oméprazole à demi ou pleine dose est possible pour les patients atteints ou non par *H. Pylori* (ou en cas d'impossibilité d'éradiquer la bactérie). Cette procédure thérapeutique est mise en place après échec de traitement antihistaminique H2.

#### D) Autres :

L'utilisation des IPP peut également être indiquée dans deux autres cas dans une moindre mesure :

- la dyspepsie fonctionnelle associée à un reflux gastro-œsophagien (RGO),
- le syndrome de Zollinger-Ellison.

##### 1) *Dyspepsie fonctionnelle associée à un RGO :*

La dyspepsie fonctionnelle (DF) touche 10 à 30% de la population mondiale. Elle correspond selon les critères de Rome IV à une dyspepsie persistante ou récurrente depuis plus de 3 mois au cours des 6 derniers mois, ne laissant présager d'aucune cause organique possible lors de l'examen endoscopique et qui n'est pas soulagée par la défécation<sup>35</sup>. Ces mêmes critères divisent la DF en deux sous-groupes de syndrome que sont :

- le syndrome de douleur épigastrique caractérisé par des brûlures ou douleurs abdominales et des crampes d'estomac,
- le syndrome de détresse post-prandiale correspondant à une sensation de satiété précoce, des nausées, des vomissements, une perte d'appétit et des ballonnements.

Les origines de cette pathologie sont multifactorielles et peuvent être de nature différente en fonction des individus. Il s'agit d'un trouble organique, résultant d'un dysfonctionnement de l'estomac et se caractérisant par un ralentissement de la vidange gastrique, une diminution de sa capacité de distension (entraînant le symptôme de satiété précoce), et également d'une hypersensibilité lors de la distension gastrique ou faisant suite à la prise d'aliment gras ou acide<sup>36</sup>.

Certains facteurs de risque facilitent la survenue de ce désagrément à savoir : le stress être de sexe féminin, l'utilisation de certains médicaments (AINS, biphosphonates..), l'infection à *H. Pylori* ainsi que la consommation de tabac. L'alcool et le café ne font pas partie des facteurs de risque<sup>35</sup>.

Le traitement repose sur une prise en charge des symptômes et des mesures hygiéno-diététiques. Les IPP sont indiqués uniquement dans le cas de reflux gastro-œsophagien associé à une dyspepsie fonctionnelle.

## 2) Syndrome de Zollinger – Ellison

Le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) est défini par l'Orphanet comme une « *maladie peptique sévère (ulcère/maladie oesophagienne) due à une hypergastrinémie secondaire à un gastrinome entraînant une hypersécrétion gastrique acide.* »<sup>37</sup>. Le SZE est donc initialement dû à un gastrinome qui secrète de la gastrine responsable d'hypergastrinémie. Cette tumeur localisée dans la majeure partie des cas au sein du duodénum (50-85% des cas) mais pouvant également être présente au sein du pancréas, des ganglions lymphatiques ou plus rarement au sein d'autres sites (foie, cœur...), entraîne des atteintes digestives de types douleur abdominale épigastrique, des diarrhées, des nausées, des vomissements, des brûlures d'estomac, et une perte de poids. La maladie peut se déclarer sous la forme d'ulcère compliqué (hémorragie, perforation)

Il s'agit d'une pathologie rare (incidence/an : 1-2 / 1 000 000), dans la majorité des cas sporadique et touchant préférentiellement les femmes et les seniors. Son diagnostic est souvent posé dans la 5<sup>e</sup> décennie à partir du tableau clinique évoqué *ci-dessus*. Un dosage sérique de la gastrine à jeun (GJ) sera réalisé et le SZE sera confirmé dans le cas d'un pH inférieur à 2 ainsi que d'une GJ augmentée de 10 fois par rapport à la normale. On recherchera par imagerie médicale la présence du gastrinome, et par fibroscopie oeso-gastro-duodénale la présence d'ulcères duodénaux.

La prise en charge de la maladie nécessite le traitement de la tumeur (60-90% malignes) par chimiothérapie, biothérapie et chirurgie en cas de métastases, mais également blocage de la sécrétion d'acide gastrique. Pour ce faire, tous les IPP possèdent une indication dans le SZE<sup>1</sup> (avec une ou deux prises quotidiennes) de par leur performance sur une longue durée. Ces derniers sont privilégiés aux AH2 dont l'utilisation nécessite l'administration de fortes doses. Dans le cas où la voie orale ne serait pas envisageable, les IPP peuvent également se voir être prescrits par voie intraveineuse.

#### IV. Précautions d'emploi, interactions médicamenteuses et effets indésirables à court terme :

##### A) Précautions d'emploi :

Certaines molécules doivent respecter des précautions d'emploi particulières lorsqu'elles se trouvent associées aux IPP. C'est le cas du **Ledipasvir**, inhibiteur du virus de l'hépatite C (VHC) <sup>38</sup>. On le retrouve en association avec le *Sofosbuvir* dans les spécialités HARVONI® et GILEAD®. Il est recommandé de prendre simultanément ces médicaments et les IPP afin de ne pas diminuer les concentrations de *Ledipasvir*.

L'oméprazole et le lansoprazole possèdent des précautions d'emploi particulières avec le **tacrolimus**. Ces molécules seraient susceptibles d'augmenter les concentrations de cet immunosuppresseur dans le sang. Un contrôle de la fonction rénale, une surveillance par dosage des concentrations sanguines de tacrolimus ainsi qu'une adaptation posologique si nécessaire sont donc recommandés, pendant l'association et l'arrêt du Tacrolimus.

Pour finir l'association de l'oméprazole à la **digoxine** entrainerait une hausse de la digoxinémie par augmentation de l'absorption. Une surveillance à la fois clinique, sanguine et par électrocardiogramme (ECG) devra être effectuée. Cette dernière sera d'autant plus importante chez les personnes âgées.

##### B) Interactions médicamenteuses <sup>39</sup>:

###### 1) A prendre en compte :

L'absorption d'un grand nombre de médicament est en partie dépendante du pH gastrique. L'action des IPP à ce niveau est à prendre en considération pour certains médicaments tels que :

- **la cyanocobalamine**, utilisée en cas de carence en vitamine B12. Cette vitamine est apportée par les produits d'origine animale (viande, œufs, produits laitiers). L'utilisation d'IPP peut perturber le milieu acide de l'estomac nécessaire à la libération de la vitamine B12 et donc contribuer à des risques de carences.

- **les inhibiteurs des tyrosines kinases** (excepté l'imatinib et la vandétanib), pour lesquels une diminution de l'absorption digestive peut amener à un risque d'échec thérapeutique aux conséquences non négligeable chez des patients atteints de cancer. La réévaluation du traitement par IPP est donc préconisée, et dans le cas où ce dernier ne peut être arrêté, sa prise se fera dans les deux heures suivant la prise d'inhibiteurs des tyrosines kinases.<sup>40</sup>
- **le mycophénolate mofetil** (CELLCEPT®) : les concentrations d'acide mycophénolique seraient diminuées d'un tiers, donc il existe un risque de baisse d'efficacité à prendre en compte lors de l'utilisation de ce médicament indiqué dans le rejet de greffe.
- **l'ulipristal** (ELLAONE®) : la diminution de l'absorption entraîne une diminution de l'effet de ce contraceptif d'urgence.

Enfin, pour rappel les IPP sont métabolisés en partie par le CYP3A4. Leur efficacité peut donc être vu à la baisse par augmentation de leur métabolisme lorsqu'ils sont associés à des inducteurs du CYP3A4 tel que le **millepertuis**.

## 2) Association déconseillée :

Les traitements de certaines pathologies graves peuvent être impactés par la présence d'IPP, ces derniers pouvant interagir au niveau de la pharmacocinétique de plusieurs médicaments et donc entraîner une moindre efficacité des traitements.

On parle de « pharmacocinétique » lors de l'étude du devenir d'un médicament au sein de l'organisme. En effet les substances médicamenteuses vont subir, après l'administration, quatre grandes étapes souvent désignées sous l'acronyme « ADME » :

- « **A** » pour **l'absorption**, soit le passage du principe actif dans la circulation sanguine
- « **D** » pour la **distribution** dans la circulation générale ainsi que la diffusion tissulaire
- « **M** » pour le **métabolisme** ou « biotransformation » que subit le médicament afin d'en faciliter l'élimination par l'organisme sous forme de métabolites principalement
- « **E** » désignant donc **l'élimination**

Les IPP peuvent mener à une diminution des concentrations plasmatiques, par défaut *d'absorption* pour les molécules suivantes :

- **l'Atazanavir** (REYATAZ®) un anti-rétroviral contre le virus d'immunodéficience humaine (VIH),
- **le Velpatasvir** (associé au Sofosbuvir dans la spécialité EPCLUSA®) un inhibiteur du virus de l'hépatite C. Si l'association à un IPP est requise, l'administration d'EPCLUSA se fera au cours du repas ou à distance de 4 heures avec l'IPP et à la dose la plus faible possible.
- **Le posaconazole** sous la forme de suspension buvable uniquement. Ce dernier étant un antimycosique azolé actif contre un grand nombre de micro-organismes.

L'oméprazole peut augmenter le *métabolisme* hépatique de **l'apalutamide** (ERLEADA®), molécule indiquée dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, et donc entraîner l'inefficacité du traitement.

Pour finir une diminution de l'élimination du **Methotrexate** (MTX) et donc une augmentation de son risque de toxicité est également observée pour de fortes doses de MTX<sup>41</sup>. L'association MTX-IPP sera de ce fait déconseillée pour des doses de MTX supérieures à 20 milligrammes par semaine. Cependant pour des posologies plus faibles l'association devra uniquement être prise en considération.

### 3) *Contre-indication :*

La seule contre-indication émise par l'ANSM se fait avec la **Rilpivirine** contenue dans les médicaments EDURANT® et EVIPLERA® (en association). Ces derniers sont indiqués dans le VIH. L'association aux IPP entraîne une diminution de l'absorption et donc peut conduire à un échec thérapeutique non envisageable dans ce type de maladie.

### C) Effets indésirables (EI) à court terme :

Les IPP sont généralement bien tolérés et à court terme les effets indésirables sont peu nombreux, transitoires et souvent sans conséquences graves. Ils apparaissent dans les jours qui suivent l'initiation du traitement. Ils sont souvent d'ordre digestif tel que des flatulences ou des nausées et vomissements, et on trouvera dans des cas plus rares de la diarrhée ou des douleurs abdominales. Outre ces troubles digestifs, les IPP peuvent entraîner des sensations vertigineuses ou des céphalées.

Le traitement par IPP peut être arrêté en cas d'apparition de réactions cutanées allergiques, quoi que d'apparition très rare. Il peut s'agir d'urticaires, de rash cutanés, d'éruptions (bulleuse, lichénoïde ou polymorphe)

## PARTIE II : Particularités des « personnes âgées »

L'OMS considère comme « personnes âgées » les personnes de plus de 60 ans<sup>42</sup>, ce qui concernerait, selon les derniers chiffres de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), <sup>43</sup> 15 millions de personnes en France.

Les projections de l'INSEE ainsi que de l'OMS, montrent un nombre croissant dans les années à venir de personnes âgées. A titre d'exemple au court de cette année 2020, le nombre d'enfant de moins de 5 ans devrait être dépassé par le nombre de personnes âgées de plus de 60 ans au niveau mondial selon l'OMS<sup>44</sup>. Outre cette croissance démographique, l'espérance de vie est également en constante évolution. Elle était en 2018 de l'ordre de 84,8 ans pour les femmes et de 78,4 ans pour les hommes en France.

D'une façon générale le vieillissement s'accompagne d'un déclin progressif des capacités corporelle et cérébrale, associé à un risque majoré de survenue de maladie ainsi que de décès. Néanmoins ces changements liés à l'âge ne sont pas équivalents chez tous les individus. Ainsi plusieurs facteurs associés ont leur importance, et ce notamment d'un point de vue social, économique, environnemental, mais également médicamenteux.

On désignera sous le terme de « iatrogénie » l'ensemble des effets indésirables imputables à la prise médicamenteuse. Le risque iatrogénique étant souvent évoqué chez les patients âgés pour la plupart polypathologiques et donc polymédicamentés. Effectivement, on estime que les personnes âgées entre 65 et 74 ans prennent chaque mois en moyenne 3,3 médicaments. Ce chiffre évolue à 4,6 médicaments par mois chez les patients âgés de plus de 85 ans<sup>45</sup>.

Les modifications physiologiques dues à l'âge doivent être prises en compte pour assurer la stabilité de la dispensation. En effet, ces dernières vont affecter une grande majorité des organes et donc auront un impact notable sur les grandes étapes pharmacocinétiques des médicaments.

De plus, ces caractéristiques sont d'autant plus importantes qu'on retrouve peu de données cliniques concernant les sujets âgés, du fait que ces derniers sont très souvent extrapolés des essais en phase clinique lors du développement médicamenteux.

## I. Physiologie gériatrique et impact pharmacocinétique :

### A) Modifications physiologiques :

#### 1) *Système gastro-intestinale (GI) :*

En ce qui concerne le tractus gastro-intestinal, en vieillissant un certain nombre de changements physiologiques vont s'opérer. La réduction de la synthèse des prostaglandines entraîne une **augmentation du pH gastrique**<sup>46</sup>, à laquelle va s'associer une **diminution du péristaltisme gastro-intestinale**<sup>45</sup>. Ce qui aura plusieurs conséquences dont une vidange gastrique plus longue pouvant conduire à un risque de RGO<sup>47</sup>, le développement d'une gastrite secondaire à une infection à *H. Pylori*<sup>48</sup>, mais également un risque accru de gastropathies lors de la prise d'AINS.

En outre un **changement du microbiote intestinal** va également avoir lieu, il est dû aux changements gastro-intestinaux mais également à la modification nutritionnelle souvent observée avec l'âge<sup>49</sup>. Ce microbiote correspond à l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, parasites, champignons commensaux) retrouvés au sein de notre tube digestif<sup>50</sup>. Il possède un rôle important à la fois dans la digestion, mais également au niveau métabolique, immunologique et neurologique. Il reste constant au cours de la vie mais peut être perturbé par l'alimentation, le stress, les antibiotiques et le mode de vie. Un déséquilibre de cet écosystème porte le nom de « **dysbiose** ». Chez le sujet âgé, ce désagrément est souvent retrouvé. En effet le microbiote gériatrique se caractérise non seulement par un affaiblissement des micro-organismes bénéfiques mais également par une augmentation des bactéries anaérobies facultatives telles que *Clostridium difficile*.

Pareillement, la fonction hépatique sera également atteinte de changements liés à l'âge. Le foie voit son volume se réduire d'un point de vue macroscopique de l'ordre de 20 à 40%. Ceci s'accompagne d'une **diminution du débit sanguin hépatique**<sup>51</sup> ainsi que d'un affaiblissement du nombre d'hépatocytes<sup>52</sup>. D'un point de vue pharmacologique, on constate une **diminution de la synthèse de l'albumine**<sup>53</sup>, pouvant être majorée par la dénutrition souvent constatée chez les personnes âgées, ainsi qu'une diminution de l'activité microsomale et en particulier du CYP450<sup>54</sup>.

## 2) *Système respiratoire*

### a) Voies respiratoires inférieures (VAI)

Les poumons ont une fonction particulière, ils sont à la fois responsables d'échanges gazeux alvéolaires, mais également d'un apport d'oxygène au sang. Ces derniers ont une certaine plasticité, leurs permettant de réguler la ventilation, ainsi que les apports en oxygène, en fonction des besoins de l'organisme (ex : effort type activité sportive). C'est au sein de son parenchyme élastique, et notamment de ses alvéoles, que s'effectue l'échange gazeux avec les érythrocytes contenant l'hémoglobine.

Cet organe se développe tout au long de la vie et parvient à son état fonctionnel maximal vers l'âge de 30 ans, puis il va progressivement fléchir avec l'âge. Ce déclin s'observe à plusieurs niveaux. <sup>55</sup>

Tout d'abord d'un point de vue mécanique on constate un accroissement de la **rigidité de la cage thoracique** entraînant un travail respiratoire plus important. Effectivement la force attribuable aux muscles respiratoires, ainsi que la perte de masse musculaire intercostale vont tendre à diminuer la compliance de la paroi thoracique, mais également à accroître le travail respiratoire. En outre, peut y être associée une modification des articulations vertébrales pouvant être la conséquence de la calcification des cartilages intercostaux, ainsi que de l'arthrite costo-vertébrale fréquente chez les sujets âgés <sup>48</sup>.

D'autre part il existe une modification de son parenchyme caractérisée par la **diminution de la surface alvéolaire**. L'amoindrissement de ces fibres élastiques conduit à un raccourcissement du débit expiratoire maximal<sup>56</sup> ainsi qu'à une diminution du volume pulmonaire. Une hyperventilation sera souvent nécessaire pour lutter contre cette perte de surface alvéolaire. Par conséquent, la réponse ventilatoire sera plus importante chez un sujet âgé que chez un sujet jeune<sup>57</sup> et notamment en cas de surcharge liquidienne (ex : post-opératoire, œdème aigu du poumon).

b) Voies aériennes supérieures (VAS) :

Les voies aériennes supérieures (VAS), constituées par le nez, la bouche, le larynx ainsi que le pharynx, forment un conduit entouré de muscles destinés à ramener l'air aux poumons<sup>58</sup>. Avec l'âge il existe une **perte de soutien** de certains de ces muscles, dont le muscle pharyngé, pouvant mener à terme à une obstruction des VAS<sup>55</sup>. En effet, ce mécanisme s'ajoute à la perte de tonus des VAI ainsi qu'à la diminution des mécanismes de toux et de déglutition au cours du vieillissement.

3) *Système rénal :*

Le vieillissement de la fonction rénale est globalement bien documenté. On sait que les personnes âgées sont prédisposées à l'insuffisance rénale (IR). Cette dernière est diagnostiquée grâce au dosage de créatininémie, par l'estimation du **débit de filtration glomérulaire (DFG)**<sup>59</sup>. Celui-ci correspond au volume filtré par le rein en fonction du temps et est mesuré par les équations CKD-EPI ou MDRD selon le type de patients concernés (caucasien, < à 75 ans, poids ou masse musculaire élevée, dénutris ou alimentation pauvre en protéines animal) et est exprimé en mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Les résultats obtenus du DFG permettent d'apprécier les stades de la maladie rénale (cf tableau ci-après)

Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique

Stade	DFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3A	Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

\* Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (et à deux ou trois examens consécutifs).

Figure 7 - Classification des stades de la maladie rénale chronique selon la HAS<sup>56</sup>

L'équation de Cockcroft et Gault peut également être utilisée pour estimer la clairance de la créatinine (mL/min)

En présence de marqueurs d'atteinte rénale ou de baisse du DFG inférieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> pendant plus de 3 mois on parlera d'insuffisance rénale chronique (IRC), autrement, si l'atteinte rénale est ponctuelle on parle d'insuffisance rénale aiguë (IRA). On estime qu'entre 40 et 80 ans le DFG s'amenuise de 0,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup> par année<sup>60</sup>, de telle sorte qu'en France on fait état de 2 personnes âgées sur 3 de plus de 70 ans avec une clairance, estimée par Cockcroft et Gault, comprise entre 30 et 60 ml/min<sup>61</sup>.

Plusieurs causes sont responsables du déclin rénal<sup>60,62</sup>. Tout d'abord on trouve des **origines génétiques et environnementales** majorées par le risque iatrogène (ex : *AINS, inhibiteur de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, diurétiques, produits de contraste iodés*) et par certaines comorbidités telles que le diabète et/ou l'hypertension artérielle<sup>63</sup>. Ensuite on constate avec l'âge une **diminution du débit sanguin rénal** pouvant être associée à des modifications vasculaires. Effectivement, le flux rénal tend à diminuer de façon proportionnelle à l'âge (10% par décennie à partir de 40 ans) raison d'un déséquilibre entre les éléments vasodilatateurs tels que le monoxyde d'azote et vasoconstricteurs que sont le système sympathique et la sécrétion d'angiotensine 2. Cette modification hémodynamique s'associe à une **dégradation glomérulaire** entraînant une chute du DFG. Enfin on observe également une **altération fonctionnelle des tubules**<sup>60,64</sup> responsable d'une diminution de concentration des urines par atteinte des mouvements électrolytiques et de transport d'ions au niveau de l'épithélium tubulaire, ce qui aura pour conséquence d'affecter l'homéostasie électrolytique.

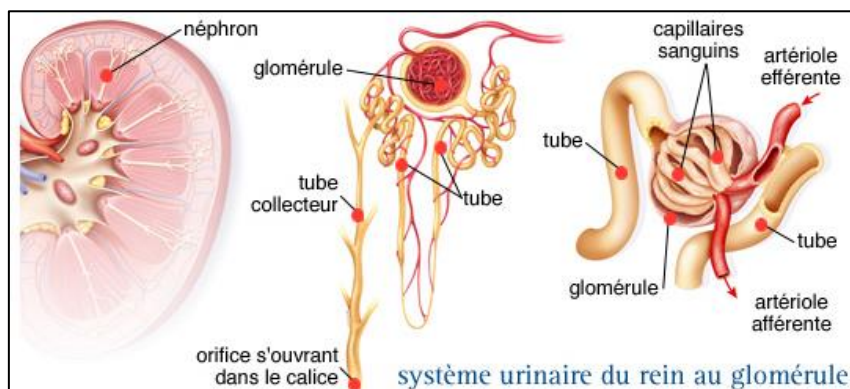


Figure 8 - Anatomie du rein<sup>62</sup>

#### 4) Système cardio-vasculaire (CV) :

Le cœur est un organe musculaire (myocarde) composé de cardiomyocytes, cellules à l'origine de sa contraction. Il est formé de quatre cavités (deux oreillettes et deux ventricules) couplés deux par deux pour former le cœur droit et le cœur gauche. L'ensemble communique par le biais de valvules ou valves et sont synchronisées entre elles pour former le rythme cardiaque.

La pression artérielle correspond à l'éjection du sang par le cœur en direction des vaisseaux sanguins. Lorsque le cœur se contracte (**systole**) il propulse le sang par l'aorte au sein des artères périphériques, il va ensuite se relaxer (**diastole**) ce qui permet aux ventricules de recevoir le sang en provenance des oreillettes. Ces dernières récupèrent le sang du système périphérique par la veine cave, ainsi que le sang gorgé en oxygène par les veines pulmonaires.

Ce muscle essentiel à la vie va subir des changements fonctionnels, structuraux, moléculaires et cellulaires liés au vieillissement, ce qui a pour conséquence d'augmenter le risque d'atteinte cardiovasculaire (CV) chez les sujets âgés <sup>65,66</sup>.

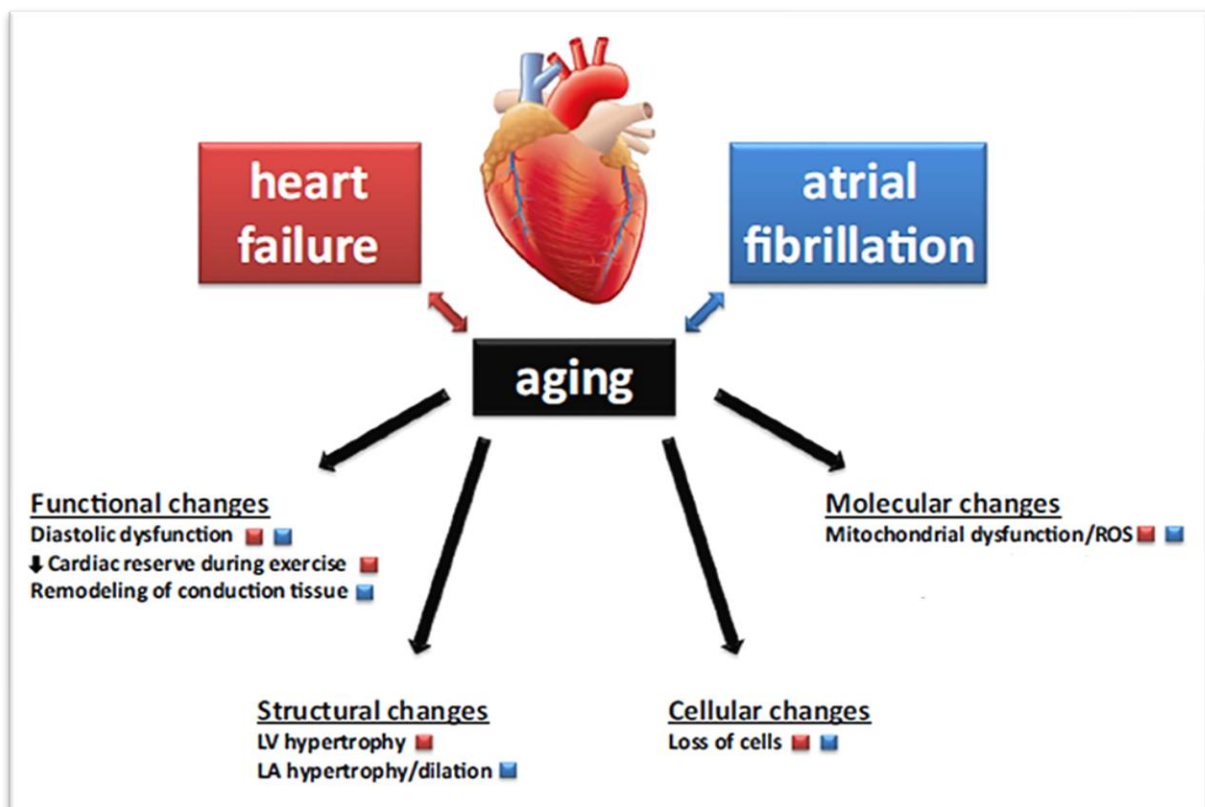


Figure 9 – Changements associés au vieillissement cardiaque<sup>66</sup>

### *Changements cellulaires :*

Un remodelage cellulaire va s'opérer au niveau cardiaque. On constate une perte en nombre et une diminution de la taille des cardiomyocytes, une modification des fibres de collagène ainsi qu'une augmentation de fibroblastes cardiaques entraînant une **fibrose** pariétale. Cette dernière s'accroît lors de l'adaptation cardiaque à une agression (infarctus du myocarde, hypertension artérielle, ischémie).

### *Changement moléculaire :*

La fonction cardiaque nécessite une grande quantité d'énergie, possible grâce à la présence de **mitochondries** au niveau du myocarde. Ces dernières sont responsables de la production d'ATP, mais leur quantité diminue avec l'âge. L'altération du matériel cytoplasmique des cardiomyocytes provoque une dégradation des capacités de contraction et de relaxation des fibres myocardiques.

### *Changements structuraux :*

Ces modifications vont affecter à la fois le cœur mais également les vaisseaux. On observe une **rigidité vasculaire** associée à une augmentation de l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche ainsi qu'une hypertrophie de l'oreillette droite.

### *Changements fonctionnels :*

L'ensemble des altérations qui affectent le cœur vont engendrer des modifications de ses propriétés mécaniques pouvant donner lieu à des pathologies communes chez les sujets âgés (ex : fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque...) et notamment **l'hypertension artérielle** (HTA). Il s'agit d'une affection liée à l'augmentation de la tension artérielle systolique au vu de la perte d'élasticité des parois artérielles. Elle touche 65% des plus de 65 ans<sup>67</sup>, et constitue la première pathologie chronique de France. Les complications communes de l'HTA sont l'accident vasculaire cérébral (AVC), les cardiopathies ischémiques (angine de poitrine, infarctus du myocarde, l'artériopathie des membres inférieurs) et l'insuffisance rénale chronique.

En outre, chez le sujet âgé, la capacité d'adaptation à l'effort diminue avec le temps de manière inexorable. Cependant tous les êtres humains ne sont pas égaux quant à cette régression. Celle-ci dépend de plusieurs facteurs de risque environnementaux (ex : sédentarité, alimentation non-équilibrée, tabac) et pathologiques. Une activité physique régulière permet de diminuer les manifestations dues au vieillissement cardiovasculaire.

### 5) *Système nerveux :*

Les maladies neurodégénératives touchent le système nerveux central de façon progressive. Les pathologies les plus communes chez le sujet âgé sont les démences et la maladie de Parkinson. L'OMS qualifie de démence « *le syndrome dans lequel on observe une dégradation de la mémoire, du raisonnement, du comportement et de l'aptitude à réaliser les activités quotidiennes* »<sup>69</sup>. Celle-ci peut être dégénérative (ex : maladie d'Alzheimer) ou vasculaire (ex : AVC).

Outre ces pathologies, toutes les personnes âgées subissent une **neurodégénérescence**, sous l'influence de facteurs environnementaux et génétiques, se traduisant par une régression des capacités fonctionnelles et métaboliques<sup>70-72</sup>.

D'un point de vue morphologique, on observe une **atrophie cérébrale** d'approximativement 2% par décennie à partir de 50 ans<sup>73,74</sup>. Cette perte de volume au niveau du cerveau débute plus rapidement chez l'homme que chez la femme, mais une fois installée elle évolue plus vite chez la femme<sup>71</sup>.

De surcroît, des **changements cognitifs** vont s'opérer et entraîner dans la majeure partie des cas un déclin progressif de la mémoire ainsi qu'une diminution de la flexibilité intellectuelle<sup>72,74</sup>. Cette régression est notamment associée à une diminution des neurotransmetteurs agissant au niveau de la régulation de la plasticité synaptique et de la neurogenèse.

Au niveau biologique on constate une **diminution de certains neurotransmetteurs** dont la dopamine et la sérotonine. Ces deux composés chimiques ayant un rôle dans la dépression.

Enfin, l'un des moyens de protection du système nerveux central qu'est la **barrière hémato-encéphalique tend à devenir plus perméable**. Cette dernière joue un rôle dans les échanges entre le sang et le compartiment cérébral. L'augmentation de la perméabilité se traduit par une dérégulation de l'homéostasie cérébrale et une augmentation de la réponse inflammatoire notamment en cas d'administration de xénobiotiques.

## 6) *Système locomoteur :*

Chaque année en France 9300<sup>75</sup> décès de personnes âgées de plus de 65 ans sont attribuables à une chute. Il s'agit de la deuxième cause de décès accidentels ou involontaires dans le monde<sup>76</sup>. L'âge étant un facteur de risque non négligeable de survenue de chute et notamment de complications en découlant. En effet, le vieillissement se caractérise non seulement par une perte osseuse<sup>77</sup> mais également par une sarcopénie musculaire, souvent majorée par un mode de vie sédentaire et une alimentation mal équilibrée.

D'un point de vue musculaire, on parle de « **sarcopénie** » comme d'une insuffisance musculaire liée aux changements musculaires inhérents à l'âge. L'European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2)<sup>78</sup> pointe principalement la faiblesse musculaire. En effet, à partir de 50 ans on constate une diminution de la masse musculaire, associée à une augmentation de la masse grasse. Cela s'observe au niveau histologique par une perte de fibres musculaires se répercutant de manière fonctionnelle par une régression de la force musculaire<sup>77</sup>.

Les douleurs articulaires souvent énoncées par les patients gériatriques, peuvent être la conséquence d'une **atteinte osseuse et/ou cartilagineuse**.

Une perte de volume et de masse osseuse vont être à l'origine du tassement des disques vertébraux, de l'augmentation de risque de fracture (poignet, hanches...) mais également **d'ostéoporose**. Une ostéodensitométrie permet de mettre en avant une diminution de la densité minérale osseuse (DMO). Celle-ci étant sous l'influence des hormones, androgènes pour les hommes et œstrogènes pour les femmes. Le risque de survenue d'ostéoporose est plus important chez les femmes. Pour cause une chute d'hormone plus importante fait suite à la ménopause survenant aux alentours de 50 ans. Cette perte osseuse peut être majorée par des carences vitaminiques et principalement la vitamine D.

Le cartilage articulaire n'en n'est pas moins touché par l'âge. Ce dernier à une organisation matricielle variable en fonction des régions articulaires. Une modification de la composition des glycosaminoglycanes ainsi qu'une baisse des chondrocytes qui les constituent, conduisent à une altération de ses propriétés mécaniques et donc à une fragilité articulaire. Il n'existe aucune régénération cartilagineuse. Lorsque l'épaisseur du cartilage synoviale est touchée, le risque **d'arthrose** est plus important.

## B) Impact pharmacocinétique dû au vieillissement :

L'ensemble de ces changements au niveau organique vont affecter la cinétique (*absorption, distribution, métabolisme, élimination*) de certains médicaments et peuvent donc nécessiter un ajustement posologique afin d'éviter tout risque de toxicité ou d'inefficacité.

### 1) *Absorption* :

La formulation galénique ainsi que les propriétés physico-chimiques des médicaments vont influencer sur leur **absorption**. Cependant on constate que l'augmentation du pH gastrique, impact sur la dissolution galénique et donc la solubilité de certaines molécules pH-dépendantes. Les formes galéniques liquides seront donc à privilégier chez les personnes âgées. En outre le ralentissement de la vidange gastrique ainsi que le temps de transit intestinal augmentent la quantité de substance absorbée. <sup>54</sup>

### 2) *Distribution* :

Une fois que le principe actif a gagné la circulation systémique, il va devoir être distribué de façon libre ou en se liant aux protéines plasmatiques (tel que l'albumine) afin de rejoindre son site d'action. Le **volume de distribution** (Vd) représente le volume dans lequel se distribue le médicament. Il varie selon plusieurs facteurs, notamment la composition des compartiments tissulaires mais également la fixation aux protéines plasmatiques.

Le vieillissement est associé à une **augmentation de la masse grasseuse** ainsi qu'à une perte de la masse musculaire sèche. De surcroît l'eau corporelle diminue chez cette population plus encline à la déshydratation, car ressentant dans une moindre proportion la sensation de soif.

La **fixation aux protéines plasmatiques** dépend en partie des caractéristiques physicochimiques des médicaments, mais également de la quantité de protéines plasmatiques disponibles. En effet, une fois dans l'organisme, le médicament peut se trouver sous deux formes : lié aux protéines plasmatiques ou libre.

Les protéines auxquelles se lient les médicaments sont nombreuses et de différentes natures (ex : albumine,  $\alpha$   $\beta$  gamma globulines, lipoprotéines...). Toutes vont fixer préférentiellement les substances acides ou basiques.

L'albumine est la plus importante quantitativement, et a la particularité de fixer à la fois les molécules acides et basiques. Chez les personnes âgées, cette protéine se trouve en moindre quantité (taux d'albumine 19% moins important). Cette hypoalbuminémie est la conséquence d'une fonction rénale moins performante, mais également d'une synthèse hépatique plus faible pouvant être majorée par un état de malnutrition.

Une diminution des protéines plasmatique tend à augmenter la fraction libre. Cette dernière correspond à la forme pharmacologiquement active de médicament. Une concentration plus importante de fraction libre conduit à une augmentation du Vd, ce qui a pour conséquence d'augmenter les effets thérapeutiques voir toxiques des principes actifs. Les molécules lipophiles (ex : digoxine, antidépresseurs tricyclique, amiodarone) sont principalement concernées, dues à leur facilité à traverser les membranes biologiques. Les molécules hydrophiles ayant tendance à rester dans les compartiments liquidiens et sanguins.

### 3) *Métabolisation :*

La majeure partie des médicaments vont être métabolisés au niveau du foie <sup>79</sup>. Le métabolisme hépatique comprend deux phases distinctes :

- **La phase I** (fonctionnalisation) : elle conduit fréquemment à la perte d'activité pharmacologique, mais peut aussi la maintenir ou créer une activité dans le cas des prodrogues. Elle correspond à une phase de réactions d'hydrolyse, de réduction ou d'oxydation (souvent dépendantes du CYP450).
- **La phase II** (conjugaison) : au cours de cette phase une fonction polaire va être greffée au métabolite afin de le rendre plus soluble et donc d'en faciliter son excrétion rénale

Après 70 ans le métabolisme hépatique s'amenuise de l'ordre de 30%. La phase I étant la plus impactée et notamment les réactions d'oxydation dépendantes du cytochrome P450 dont la présence au niveau hépatocytaire diminue avec l'âge.

Les répercussions pharmacocinétiques vont être une **augmentation de la biodisponibilité** de certains médicaments pouvant engendrer un risque de toxicité accru. Cette conséquence est d'autant plus importante pour les médicaments qui subissent un premier passage hépatique. En effet ces derniers vont connaître, avant d'être distribués, une transformation hépatique visant à les rendre en partie inactif.

#### 4) *Elimination :*

Une fois métabolisé, le métabolite rejoint la bile, la circulation systémique et enfin les reins. Ce dernier peut avoir des propriétés pharmacologiques semblables à celles de la molécule mère et donc entraîner des risques de toxicité s'il reste accumulé au niveau rénal. Pour éviter ces risques, une attention toute particulière devra être portée à **l'adaptation posologique** des médicaments en fonction du **DFG**. En effet comme évoqué dans le *point I.A.3* de cette partie, le DFG diminue avec l'âge. Ce qui a pour conséquence d'affecter notamment la pharmacocinétique des médicaments éliminés par voie rénale et plus particulièrement les médicaments hydrosolubles, notamment en allongeant leur temps de demi-vie.

La fonction rénale doit d'autant plus être contrôlée qu'il existe des comorbidités inhérentes à l'âge, telles que l'HTA, le diabète, l'insuffisance cardiaque mais également la polymédication.

## II. Le risque iatrogénique :

En 1998 le haut conseil de santé publique (HCSP) définit comme iatrogène : « *les conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqués ou prescrits par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé* »<sup>80</sup>.

On estime en France que 10 à 20% des cas d'admissions à l'hôpital sont attribuables à la iatrogénie médicamenteuse<sup>45,81</sup>. De plus, le nombre de décès hospitaliers iatrogéniques est compris entre 2 et 12%<sup>82</sup>. Ces cas sont d'autant plus importants passé 65 ans et constituent aujourd'hui un véritable enjeu de santé publique.

Ces cas iatrogéniques sont dans la majeure partie des cas prévisibles et évitables et peuvent être dûs à : une erreur thérapeutique (indication ou contre-indication non respectée, posologie élevée ou traitement prolongé sans raison), une mauvaise observance ou une automédication non recommandée.

Les principaux facteurs de risques étant :

- L'âge (> 65 ans)
- La polyopathie (associée à la polymédication et donc aux interactions pharmacodynamiques)
- L'utilisation erronée des médicaments : observance, automédication, prescription inadaptée
- Les facteurs perturbant la gestion médicamenteuse : Nomadisme médical, état psychologique et cognitif atteint, dépendance, isolement, mauvaise adhésion au traitement...
- L'insuffisance rénale et hépatique
- Les patients sous psychotropes et/ou médicaments cardiovasculaires<sup>83</sup>

La iatrogénie se reflète sous plusieurs formes : l'hypotension, les chutes, les accidents hémorragiques, les syndromes anticholinergiques, les hypoglycémies, l'allergie, les troubles cutanés, digestifs....

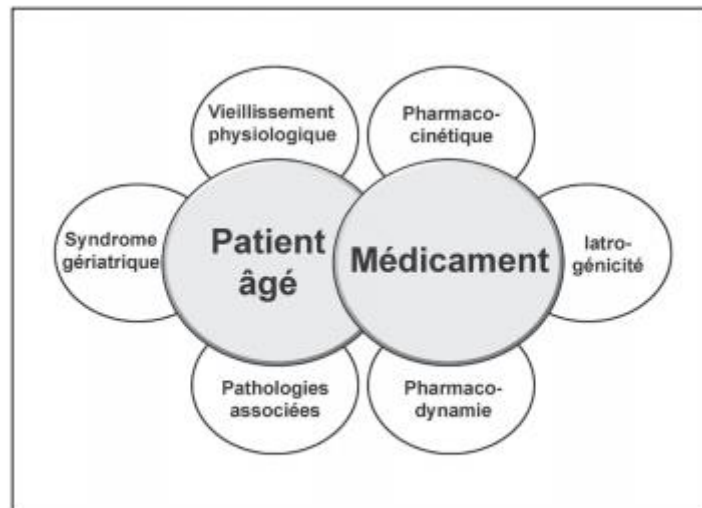


Figure 1. Illustration des interactions complexes entre patient âgé et pharmacothérapie.

Figure 10 - Interactions patient âgé et pharmacothérapie <sup>84</sup>

Compte tenu des particularités inhérentes aux personnes âgées, les professionnels de santé doivent avoir un « **reflexe iatrogénique** » devant tout symptôme ou altération de l'état de santé d'une personne âgée, mais également de faire régulièrement un bilan du traitement afin d'évaluer le ratio bénéfice/risque de certains médicaments.

Pour ce faire la HAS a établi un programme adressé tout particulièrement aux médecins pour permettre l'optimisation thérapeutique chez les personnes âgées, afin de repérer les excès de traitements «*overuse*», les prescriptions inappropriées «*misuse*» et l'insuffisance de traitement «*underuse*». Il s'agit du programme appelé « Prescription médicamenteuse chez la personne âgée » aussi dit PMSA mené entre 2006 et 2013 visant à mieux prescrire chez le sujet âgé souvent à risque iatrogénique car souvent polymédicamenté.

### PARTIE III : Les effets indésirables des IPP au long terme :

Depuis quelques années, un grand nombre d'études s'intéressent aux effets indésirables au long terme des IPP chez les personnes âgées. Effectivement, il s'agit d'une partie de la population plus fragile, mais également plus souvent traitée par IPP. De plus ce traitement dans cette catégorie de patient est réalisé couramment sur de longues périodes en ne respectant pas les recommandations actuelles.

#### **I. Complications au niveau du microbiote intestinal :**

L'impact du microbiote sur la santé a au cours de ces dernières années fait l'objet d'un grand nombre d'études. Ces études ont permis de mettre en lumière l'importance du microbiote sur le maintien de la santé mais également sur le développement de pathologies en cas d'atteinte de sa biodiversité.

Le microbiote est comme une empreinte digitale, chaque individu possède sa propre flore. En effet, il se développe dès les premiers moments de la vie, lors de l'accouchement par voie basse au contact de la flore vaginale ou au contact des microorganismes de l'environnement si l'accouchement se déroule par césarienne. La maturation d'un point de vue quantitatif et qualitatif évolue avec l'âge avec comme facteurs de variation la diversification alimentaire (allaitement), la génétique, l'hygiène, les traitements médicamenteux (antibiotiques), l'environnement...

Les bactéries contenues au sein du tractus gastro-intestinal ne sont pas similaires et n'ont pas la même quantité tout du long de ce tractus. L'estomac de par son acidité gastrique a longtemps été considéré comme stérile car hostile pour les bactéries. La découverte d'*Helicobacter Pylori* ainsi que d'autres organismes commensaux a permis de révéler le microbiote gastrique. Toutefois, les bactéries qu'il contient sont moindres que celles contenues au niveau intestinal. Le microbiote intestinal étant le plus important, il possède à la fois un rôle digestif, métabolique, immunitaire et neurologique. Une atteinte de ce dernier est aujourd'hui évoquée plus ou moins directement comme point de départ de pathologies (obésité, diabète, allergies, asthme ...)

...)<sup>50,85</sup>

L'utilisation d'IPP serait à l'origine d'une altération de l'homéostasie du microbiote. En effet, il existerait une différence de la flore à la suite de la prise d'IPP sur du long terme. On constate une diminution des *bactéroidetes* et une augmentation des *firmicutes* (dont le genre *clostridium*). Cette différence de composition bactérienne pourrait expliquer l'émergence d'infections à *Clostridium difficile* chez les patients sous IPP. <sup>86</sup>

Un grand nombre d'études récentes a en effet évoqué le risque d'infection à *Clostridium difficile* suite à la prise d'IPP<sup>87,88</sup>. Il s'agit souvent d'études observationnelles rétrospectives. Même si les mécanismes mis en cause n'ont pas été complètement identifiés, deux mécanismes semblent émerger :

- soit l'action des IPP sur l'acidité gastrique, entrainerait une diminution de la résistance envers les spores de *Clostridium difficile*, et donc la propagation de la bactérie
- soit les IPP impacteraient la diversité de la flore bactérienne présente naturellement au sein du tractus gastro-intestinal. Ce qui entrainerait une diversité en nutriment (notamment en acides aminés) plus importante pouvant être utilisé par la bactérie *Clostridium difficile* pour son développement.

On estime que 69% des personnes âgées possèdent au sein de leur microbiote des souches de *Clostridium difficile* non pathogènes. Cette classe de la population est plus vulnérable aux infections mais également aux récurrences, et ce notamment en cas de passage en milieu hospitalier fréquent et prolongé ou en cas de traitement antibiotique. Il s'agit d'une infection potentiellement mortelle se manifestant sous forme de diarrhées souvent persistantes et difficiles à traiter <sup>89</sup>.

## II. Complications pulmonaires :

La rigidité de la cage thoracique, la diminution de la surface alvéolaire pulmonaire, les changements du système immunitaire, ainsi que les troubles de la déglutition et la présence de comorbidités, rendent les personnes âgées plus vulnérables aux atteintes pulmonaires et notamment aux infections telles que les pneumonies. Il s'agit d'une infection virale ou bactérienne rendant la respiration douloureuse et difficile en raison du fait que les alvéoles sont remplies de pus et de liquide et non plus d'air <sup>90</sup>. L'incidence de cette pathologie, de même que le taux de mortalité associé, est d'autant plus élevée chez les sujets âgés que chez le sujet jeune<sup>91</sup>.

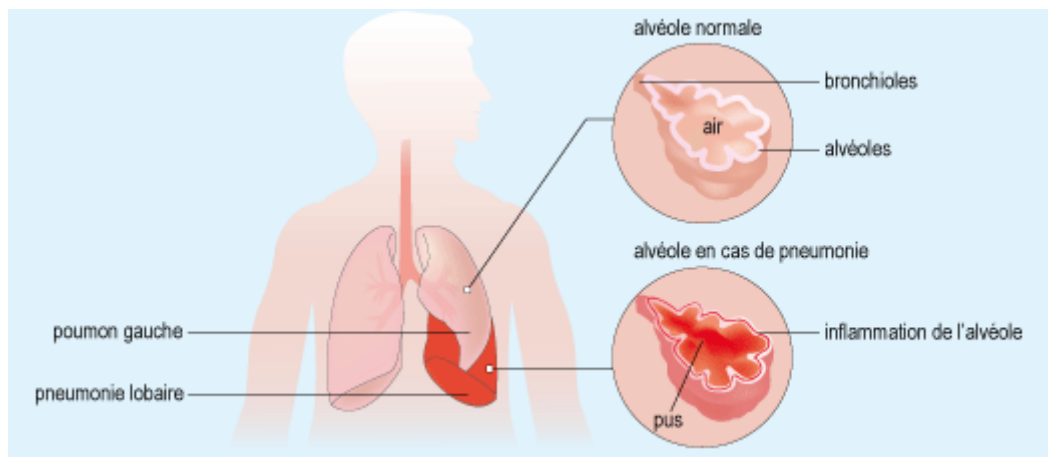


Figure 11 – Pneumonie <sup>92</sup>

Depuis la fin des années 90-2000, on constate une quantité importante de parution d'articles scientifiques évoquant une relation entre la prise d'IPP et l'émergence de pneumonies communautaires aiguës (PCA)<sup>87</sup>. Il s'agit d'une pneumonie aiguë des voies respiratoires basses se développant en dehors du contexte hospitalier ou dans les 48 heures suivant l'hospitalisation. Son incidence est d'autant plus importante chez les sujets âgés résidants en institutions. Dans 60 à 80% des cas, l'origine est bactérienne et l'agent mis en cause est *S. pneumoniae* ou pneumocoque<sup>93</sup>.

Le diagnostic clinique de la PCA repose sur des signes respiratoires (douleur thoracique, toux, dyspnée) et généraux (fièvre, frissons, myalgies) ainsi que sur la présence de râles et de crépitants à l'auscultation <sup>94</sup>. Toutefois chez les personnes âgées ce diagnostic est plus difficilement établi que chez le sujet jeune car les signes respiratoires sont moins marqués et on constate l'absence possible de certains symptômes (fièvre, frissons, douleur pleurale).

L'hospitalisation est recommandée chez les patients âgés de plus de 65 ans présentant un facteur de risque (vivre en institution, hospitalisation dans l'année, comorbidités rénale, hépatique, pulmonaire, cardiaque, cérébro-vasculaire...). La suppression de l'acidité gastrique serait un vecteur de risque supplémentaire. En effet il semblerait qu'en augmentant le pH gastrique, les IPP provoqueraient une micro aspiration du contenu gastrique au niveau trachéal entraînant une prolifération bactérienne à l'origine de ces pneumopathies<sup>95</sup>.

Une étude comparative IPP vs AH2 menée en milieu hospitalier sur une cohorte de 35 000 patients sous ventilation mécanique a montré une incidence plus importante du risque de pneumonie chez les patients traités sous IPP que sous AH2 <sup>96</sup>. D'autres études semblent confirmer l'influence qu'ont les IPP sur la survenue de pneumonie<sup>97</sup>.

Globalement, ces données sont à prendre en considération lors du maintien de ces traitements antiacides de par le grand nombre d'études qui convergent vers les mêmes résultats. Cependant, il existe un certain nombre de facteurs de confusion qui n'ont pas été pris en compte au cours de ces études, comme par exemple l'impact du tabac sur la survenue de pneumonie chez les patients sous IPP. <sup>87 ;98</sup>

### III. Complications rénales :

La fonction rénale chez la population gériatrique doit faire l'objet d'une attention toute particulière, compte tenu du vieillissement physiologique des reins, mais également des comorbidités qui affectent cette population (HTA, diabète) et qui ont une conséquence dommageable et irréversible sur les reins.

Le nombre de cas d'insuffisance rénale (et notamment d'IRC) est en constante évolution et touche tout particulièrement les sujets âgés de plus de 75 ans, mais également, les patients diabétiques ou atteints d'affections cardiovasculaires<sup>99</sup>.

Certains médicaments sont potentiellement agressifs pour les reins. Ils peuvent par leur administration entraîner des altérations rénales, et ce d'autant plus chez les sujets à risque dont la fonction rénale est déjà atteinte. Ces agents nocifs devraient donc faire l'objet d'une évaluation lors de leur utilisation afin de savoir s'ils apportent un bénéfice significatif ou non. Les IPP, quoi que considérés sans risque sur la fonction rénale, ont montré au décours de plusieurs études internationales un risque d'altération de la fonction rénale.

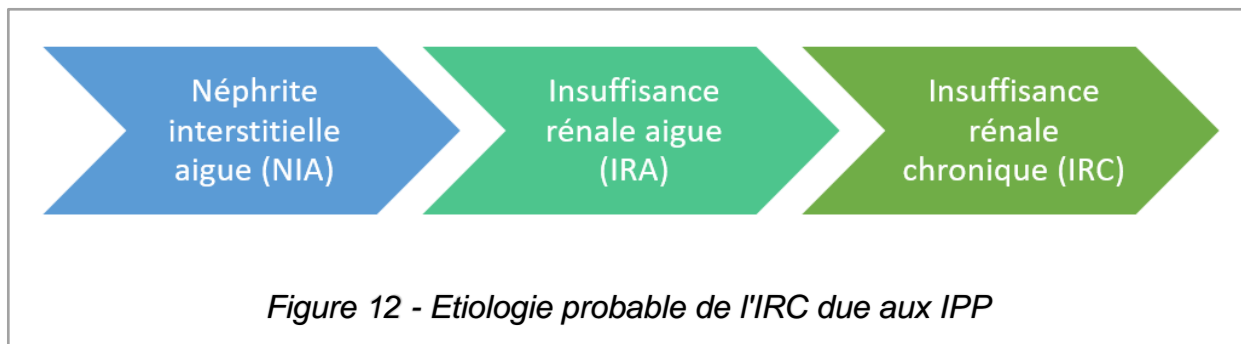
Un grand nombre d'études observationnelles ont permis de mettre en évidence l'augmentation du risque de néphrite interstitielle aigue (NIA) associée à la prise d'IPP<sup>100,101</sup>, chez les personnes âgées<sup>102</sup>. Il s'agit d'une pathologie d'origine immuno-allergique associée très souvent à la prise de médicament<sup>103</sup> (antibiotiques, AINS, anti-épileptiques, IPP) et qui peut altérer la fonction rénale et entraîner des insuffisances rénales aiguës (IRA). Elle se manifeste peu spécifiquement d'un point de vue clinique et son apparition peut être retardée par rapport à l'initialisation du traitement. Son évolution lors de l'arrêt de l'agent causal est relativement favorable, cependant la récupération rénale peut ne pas être complète pour un grand nombre de patient<sup>104</sup>.

Si l'implication des IPP dans la NIA et l'IRA est connue, le rôle qu'ils peuvent avoir dans l'apparition d'IRC n'est documenté que depuis quelques années. Notamment depuis la parution en février 2016 dans le *JAMA Internal Medicine* d'une grande étude épidémiologique visant à évaluer la relation entre l'administration d'IPP et la survenue de pathologie rénale et notamment d'IRC<sup>105</sup>.

Cette dernière portait sur 2 cohortes observationnelles de 6 et 14 ans qui sont composées respectivement de 10 500 et 250 000 participants. Les résultats attestent la majoration du risque d'IRC sous IPP de 20 à 50% pouvant être accentuée s'il y a plusieurs prises dans la journée. En outre ce risque est caractéristique des IPP, puisqu'il n'a pas été retrouvé lors de l'administration d'AH2.

La littérature médicale concernant ce sujet s'est développée depuis et un grand nombre d'études indépendantes ont vu le jour<sup>106,107</sup>. Toutes arrivent à des conclusions similaires évoquant l'impact des IPP au niveau rénal.

L'étiologie de l'IRC secondaire à l'administration d'IPP n'a pas de mécanisme encore parfaitement élucidé. Les principales hypothèses suggèrent que les NIA non diagnostiquées tendent à devenir chroniques, notamment en cas d'administration au long terme des IPP. Ce qui a pour conséquence de favoriser l'apparition d'IRA puis d'IRC, puisque la fonction rénale des patients n'est pas soignée<sup>108</sup>.



En pratique, l'évaluation de la fonction rénale avant l'initiation d'un traitement par IPP, ainsi qu'un avis néphrologique en cas de suspicion de NIA doit avoir lieu.

#### IV. Démences :

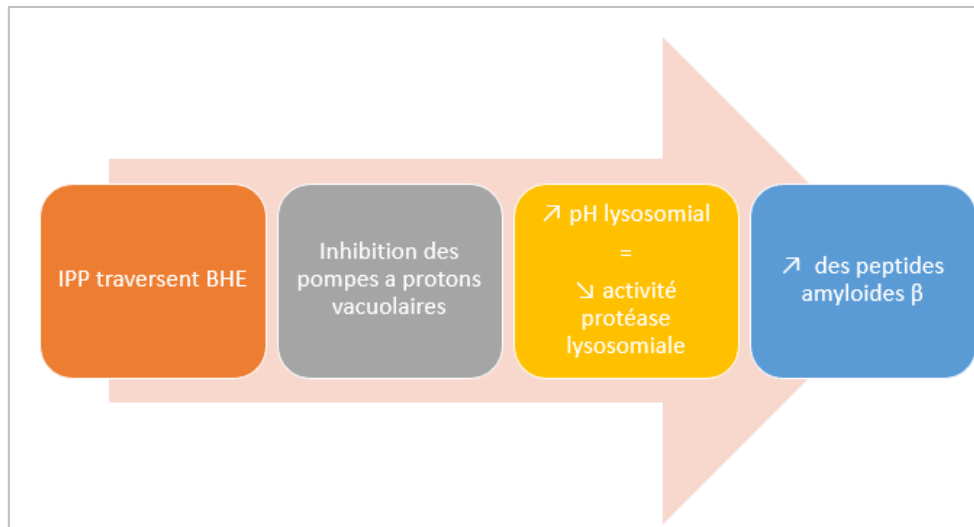
La démence touche 50 millions de personnes dans le monde selon l’OMS, avec près de 10 millions de nouveaux cas par an dans le monde. Elle représente un coût considérable pour la société (818 milliards d’euros en 2015), mais également un impact (physique, émotionnel et financier) pour les aidants et les familles des personnes atteintes. En effet ce syndrome correspond à une des principales causes de dépendance et de handicap chez le sujet âgé, dont les symptômes sont particulièrement éprouvants <sup>109</sup> :

- Difficultés à accomplir les tâches quotidiennes
- Désorientation dans les environnements familiers
- Difficultés à utiliser les mots et les chiffres
- Pertes de mémoire
- Sautes d’humeur, modifications du comportement

On dénombre plusieurs types de démence, dont la maladie d’Alzheimer dans 60 à 70% des cas, les démences vasculaires, les démences à corps de Lewy et les démences mixtes. Il s’agit de pathologies évolutives et qui tendent à se dégrader avec le temps.

L’une des principales causes de démence et de la maladie d’Alzheimer, est l’accumulation cérébrale de plaques dites « séniles » ou « amyloïdes » entre les neurones. Ces dernières sont dues à un déséquilibre entre la production et la dégradation enzymatique des peptides amyloïdes  $\beta$  (peptides A $\beta$ ), qui vont par la suite s’agréger et former des plaques. L’accumulation de plaques amyloïdes provoque la perte neuronale et la neurodégénérescence.

Des études sur des modèles murins ont émis l’hypothèse que les IPP interféreraient avec l’activité enzymatique neuronale provoquant ainsi l’accumulation de peptides A $\beta$ <sup>110</sup>. Le mécanisme postulé serait que les IPP traverseraient la BHE, rendue plus perméable par l’âge, inhiberaient les pompes à protons des cellules microgliales cérébrales conduisant à l’augmentation du pH lysosomal et donc à la réduction de l’action des protéases lysosomiales. Ces dernières fonctionnent en milieu acide et sont responsable en temps normal de la digestion des peptides A $\beta$  <sup>111</sup> (cf figure ci-après).



*Figure 13 - Mécanisme hypothétique des IPP conduisant à l'augmentation des peptides AB*

Le risque de démence associé à la prise d'IPP au long court est moins étudié que les autres effets indésirables. Pour le moment, deux études épidémiologistes allemandes de cohorte rétrospectives se distinguent :

- La première concernait un peu plus de 3000 patients de plus de 75 ans sous IPP de façon prolongée. Le risque de démence était 38% plus important que chez les patients non exposés aux IPP. Ce dernier restait important même après ajustement des facteurs de confusion (âge, sexe, éducation, polymédication et comorbidités)<sup>112</sup>
- La seconde fut réalisée à plus grande échelle (N= 73679), entre 2004 et 2011, à partir d'une banque de données médicales allemandes. Elle confirme le risque de développer une démence sous IPP de plus de 44% par rapport au groupe témoin.<sup>113</sup>

Toutes deux conduisent à la même conclusion quant au risque plus élevé de démences chez les patients sous IPP. Néanmoins il s'agit d'études observationnelles rétrospectives pouvant comporter certains facteurs de confusion. En outre le nombre de travaux sur le sujet étant limité, d'autres études vont être nécessaires pour confirmer l'impact qu'ont les IPP sur la survenue de démence.

## V. Malabsorption et complication métabolique :

### A) Magnésium

Le magnésium est un électrolyte essentiel, impliqué dans un grand nombre de réactions biochimiques. On estime que 60% du magnésium total se trouve dans les os et 40 % au niveau intracellulaire. L'homéostasie du magnésium est maintenue notamment grâce à l'absorption intestinale et l'élimination rénale<sup>114</sup>.

Une hypomagnésémie (< 0,75 mmol/L) peut se répercuter sous différents signes et symptômes (*cf Annexe 5*) et est souvent associée à d'autres désordres électrolytiques tels que l'hypokaliémie et l'hypocalcémie. Cependant, ce déficit en magnésium passe souvent inaperçu car souvent sous-diagnostiqué en pratique courante. Il peut en cas de chronicité augmenter le risque de maladies cardiovasculaires, de diabète ou d'ostéoporose<sup>115</sup>.

Un grand nombre de molécules peuvent entraîner une hypomagnésémie (diurétique, antibiotique...) dont les IPP. En 2011 la Food and Drug Administration (FDA) américaine a publié un communiqué sur la sécurité des médicaments, et notamment sur cette association potentielle entre IPP et hypomagnésémie, toutefois la physiopathologie reste encore hypothétique. Il semblerait que le changement de pH induit par les IPP entrainerait une modification de l'affinité de transport du magnésium intestinal.

Une revue de méta-analyse parue en 2019 permet la synthèse des études antérieures concernant le risque d'hypomagnésémie associé à l'utilisation des IPP<sup>116</sup>. Elle révèle une hétérogénéité des résultats entre les études, ne permettant pas de tirer une conclusion. Toutefois n'est pas permis d'éliminer complètement le risque d'hypomagnésémie dû à l'utilisation d'IPP. Ces derniers devront donc être utilisés avec vigilance et ce d'autant plus s'ils sont utilisés en association avec d'autres médicaments pouvant induire une perte de magnésium. (Ex : diurétique thiazidiques, diurétiques de l'anse de Henlé, aminoglycosides...)

## B) Vitamine B12

La vitamine B12 (vit B12) ou cobalamine, est une vitamine hydrosoluble stockée essentiellement au niveau hépatique. Cette réserve (2 à 3 mg) est suffisante pour quelques années mais nécessite un apport journalier faible de l'ordre de 3 µg pour un adulte. On retrouve cette vitamine dans les aliments d'origine animale (œufs, viandes, poissons, fromages et laitages).

Cette vitamine est naturellement liée à des protéines et s'en retrouve dissociée dans le tractus gastro-intestinal grâce à l'acidité gastrique et à l'intervention de la pepsine. Une fois libre, elle se fixe au facteur intrinsèque afin d'être absorbée par l'iléon distal par le biais de récepteurs spécifiques<sup>117</sup>. Elle va permettre d'assurer un bon fonctionnement neurologique et va intervenir également dans la synthèse de l'ADN et la formation des globules rouges<sup>118</sup>.

La prévalence de carence est aux alentours de 15 à 40% et tend à augmenter avec l'âge, d'autant plus si les sujets sont sous traitement hypolipidémiant ou sous antiacides. En effet, plusieurs études à long terme ont montré le risque associé à l'utilisation d'AH2 et d'IPP sur l'absorption de la vit B12. Le risque étant majoritairement plus important pour les IPP. Une étude rétrospective a permis de mettre en avant que les patients recevant une première injection de vit B12 étaient plus susceptibles d'avoir eu auparavant un traitement long court par antiacide<sup>97</sup>.

L'effet des IPP sur les carences en vit B12 serait lié à un défaut de dissociation entre les protéines porteuses et la vit B12 causé par la diminution de la sécrétion gastrique. D'autre part, l'augmentation du pH gastrique favoriserait la prolifération bactérienne responsable du catabolisme de la vitamine B12 et donc de son aminuement sérique. De plus, le sujet gériatrique est à risque de carence de par le vieillissement physiologique favorisant l'augmentation du pH gastrique.<sup>97</sup>

Les carences s'établissent sur plusieurs années étant donnée la réserve physiologique, elles vont donc dépendre de la durée ainsi que de la dose d'IPP. Les manifestations, non traitées, sont assez préoccupantes chez les sujets âgés puisqu'elles peuvent être hématologiques (anémie macrocytaire mégalo-blastique), neurologiques ou psychiatriques.

## **VI. Risque de fracture osseuse**

Outre l'impact possible des IPP sur l'absorption de la vitamine B12 et sur le magnésium, cette classe médicamenteuse semble également diminuer l'absorption entérale du calcium lorsqu'il est contenu dans des aliments complexes tels que le lait ou le fromage<sup>110</sup>. Ce sel minéral possède un rôle primordial dans le maintien du capital osseux (99%) et dans une plus faible mesure dans le bon fonctionnement de l'organisme (1% : conduction nerveuse, contraction musculaire...) <sup>119</sup>.

Il est primordial de maintenir une quantité suffisante d'apport calcique, peu importe l'âge. Toutefois à partir de 30 ans une perte osseuse physiologique commence à se mettre en place. Cette dernière s'accroît vers 50 ans chez la femme et 60 ans chez l'homme. Partant de ce principe, une consommation suffisante de calcium (950 mg par jour) sera donc essentielle au maintien de la masse osseuse, et ce d'autant plus chez le sujet gériatrique plus à risque de fractures osseuses et d'ostéoporose.

Le maintien de la solidité du tissu osseux est assuré par un remodelage constant entre les ostéoclastes qui résorbent l'os et les ostéoblastes qui forment l'os. Cet équilibre est régulé par la vitamine D, ainsi que par les hormones sexuelles (androgènes et œstrogènes). Avec l'âge ces hormones ont tendance à diminuer, de façon plus précoce et importante chez la femme que chez l'homme dû à la ménopause, ce qui entraîne une perte de résistance et de masse osseuse. Si chez certaines personnes, cette déplétion est sans conséquences, elle peut devenir pathologique chez d'autres et mener à l'ostéoporose ou à des fractures.

En France on estime que 39% des femmes de plus de 65 ans souffrent d'ostéoporose. Ce chiffre croît avec l'âge pour atteindre 70% chez celles âgées de plus de 80 ans. L'une des majeures complications de cette pathologie est le risque de fractures (vertébrales, poignet, du col du fémur) en cas de chutes. Ces dernières sont favorisées par plusieurs facteurs de risque retrouvés communément chez le sujet âgé : la sédentarité, la baisse de l'acuité visuelle, les troubles orthopédiques, les maladies neuromusculaires et neuropsychiques...

L'effet des IPP sur le risque de fracture ostéoporotique a fait l'objet d'un grand nombre d'études avec des résultats contradictoires<sup>97,98</sup>. Le mécanisme invoqué actuellement serait que l'utilisation des IPP à long terme entrainerait une hyperparathyroïdie due à l'hypergastrinémie, associée à une malabsorption de minéraux (Calcium et VitB12) due à l'hypochlorhydrie<sup>120,121</sup> (annexe 6). Les IPP auraient également une action directe sur les cellules osseuse et notamment sur les pompes à protons ostéoclastiques, cependant il s'agit pour l'heure d'études encore expérimentales<sup>122</sup>.

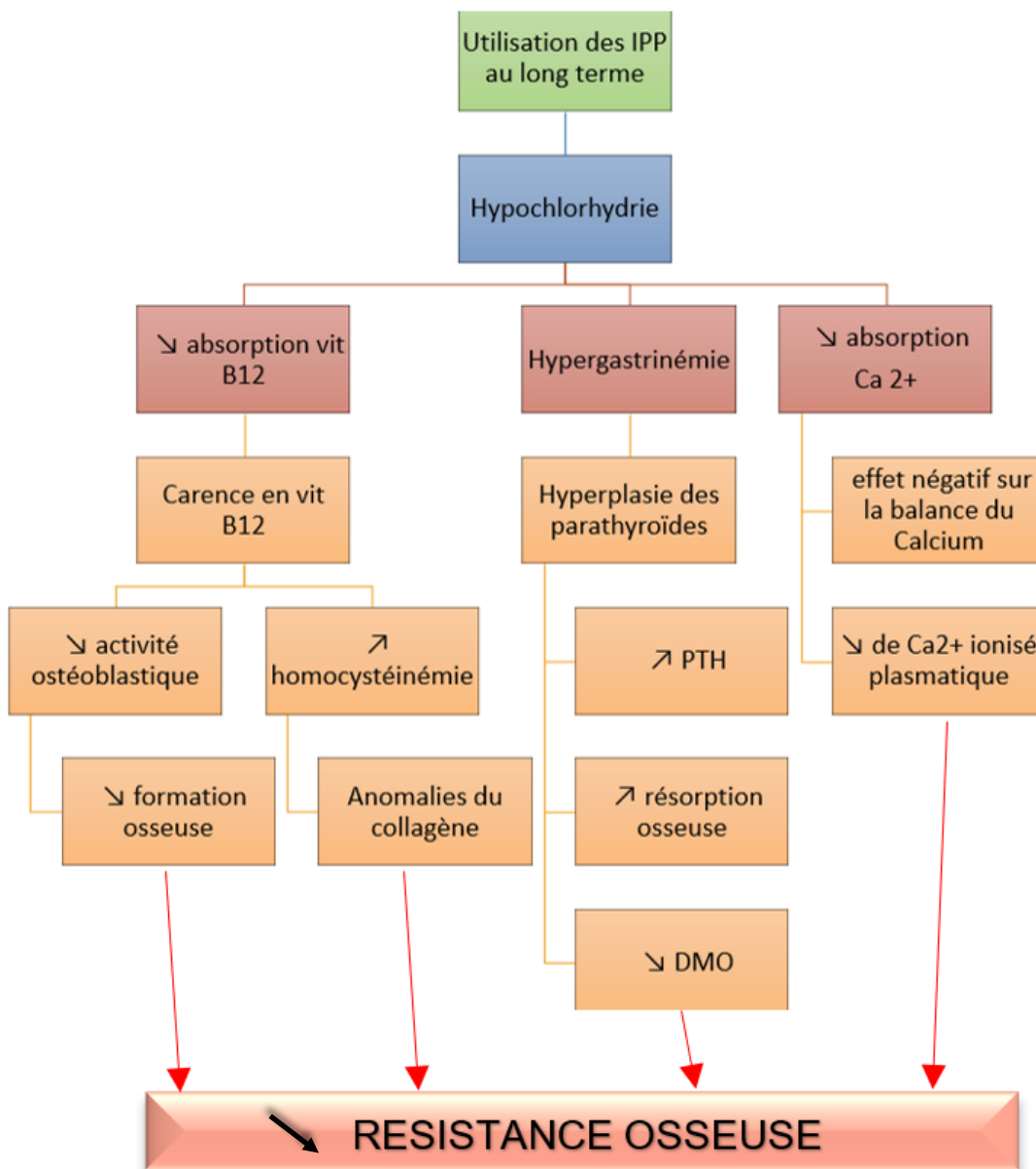


Figure 14 - Diminution de la résistance osseuse hypothétique des IPP<sup>121</sup>

Suite aux grands nombres d'études mettant en avant l'augmentation du risque osseux associé à l'utilisation des IPP, la Food and Drug Administration (FDA) a décidé de lancer une alerte en mai 2010<sup>123</sup>. Cet avertissement ne concernant pas les médicaments « *Over The Counter* » (OTC) en raison de la faible quantité de preuve sur le court terme. La FDA préconise donc d'utiliser la dose la plus faible d'IPP pendant la durée la plus courte possible.

Toutefois le nombre conséquent d'études donne des résultats variables. Ce risque osseux reste à prendre en considération chez cette population déjà à risque de carence, d'ostéoporose et de chutes, et donc amène à une utilisation avec vigilance des IPP.

## PARTIE IV : Etude réalisée au Centre Hospitalier de Compiègne-Noyon (CHCN)

### *Introduction :*

Au regard de ces études internationales ainsi qu'au vu du grand nombre de prescriptions des IPP en milieu hospitalier, une étude a été menée au sein de l'hôpital de Compiègne-Noyon au cours de l'année 2017. Cette dernière concernait la conformité des prescriptions d'IPP ainsi que l'incidence de la survenue d'effets indésirables lors de traitement au long court. Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'une communication affichée au congrès HOIPHARM (congrès francophone de pharmacie hospitalière) en mai 2018.

### **I. Objectif :**

Ce travail concerne principalement les patients âgés de plus de 65 ans institutionnalisés en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) et Unités de Soins Longue Durée (USLD). L'objectif affiché étant la réévaluation par un binôme médecin-pharmacien des prescriptions d'IPP au long court, chez ces patients ainsi que la recherche d'éventuels évènements indésirables imputables aux IPP.

### **II. Matériels et méthodes :**

Il s'agit d'une étude observationnelle (n'entraînant pas de lien de causalité) et rétrospective avec un échantillon aléatoire de 90 patients institutionnalisés en EHPAD et USLD au sein du CHCN et ayant une prescription d'IPP.

Le choix des IPP reposait sur les IPP disponibles au livret à l'hôpital de Compiègne-Noyon, soit le LANSOPRAZOLE 30mg (pleine dose) et le LANSOPRAZOLE 15 mg (demi-dose).

Afin d'avoir une population homogène, les critères d'inclusion étaient définis au préalable. Pour se faire, l'ensemble des sujets devaient être âgés de plus de 65 ans, être traités par IPP sans respecter les durées et/ou les indications recommandées par la HAS. Les patients dont la mise en place de l'IPP était justifiée dans le DPI, ou qui venait d'être institutionnalisés ne faisaient pas partis de l'étude.

Pour chaque patient inclus, les critères utilisés afin d'évaluer la pertinence étaient les suivants : l'indication pour laquelle l'IPP était prescrit, la posologie, ainsi que la durée de traitement. Parallèlement, était recherchée la présence de certains effets secondaires pouvant être associés à la prise d'IPP : l'insuffisance rénale, la démence et l'ostéoporose (et risque de fracture associée).

L'indication ainsi que la durée de traitement sont dites respectées, dans le cas où elles suivent les recommandations émises par la HAS<sup>1</sup> :

- Reflux gastro-oesophagien sans œsophagite (2 à 6 semaines)
- Cicatrisation de l'œsophagite par RGO (4 à 8 semaines)
- Prévention de récurrences d'œsophagite par RGO (au long cours)
- Prévention des lésions gastro-duodénales (GD) dues aux AINS (jusqu'à la fin du traitement)
- Traitement des lésions GD dues aux AINS (4 à 8 semaines)
- Eradication d'*Helicobacter Pylori*
- Syndrome de Zollinger-Ellison

Le choix de ces événements indésirables potentiels s'est fait compte tenue des dernières études internationales, mais également car il s'agit de pathologie qui, quand elles sont présentes, sont souvent décrites dans les comptes-rendus par les médecins contrairement à d'autres effets secondaires liés à l'utilisation des IPP (infection à *Clostridium Difficile*, hypomagnésie, pneumonies extra-hospitalières).

Un « effet rebond » est souvent décrit à la suite de l'arrêt des IPP. Afin de rendre compte de cet effet, une consultation du DPI a été faite un mois après, pour observer la reprise ou non de l'IPP.

Dans un premier temps il y a eu un recueil de données patients à partir du dossier patient informatisé (DPI), transposé par la suite dans un fichier Excel. Ces dernières étaient composées : de l'âge, du sexe, de l'indication, de la posologie, de la durée de traitement, de la clairance à la créatinine (selon MDRD), ainsi que de la présence d'ostéoporose et de démence.

Un logigramme (*voir page suivante*) sur l'action à proposer aux prescripteurs pour les prescriptions non-conformes a été établi par les pharmaciens hospitaliers afin d'effectuer des interventions pharmaceutiques. En fonction de la non-conformité des prescriptions, les IP sont saisies dans le DPI par le pharmacien et les internes conformément à ce logigramme. Cette méthode permet également l'échange médico-pharmaceutique mais également la traçabilité de la décision finale.

Dans les cas de conformité de la prescription, aucune IP n'est saisie, dans le cas contraire, les IP saisies étaient de quatre types :

- l'arrêt du traitement par IPP
- la diminution posologique (passage d'une dose pleine à une demi-dose)
- le passage en si besoin
- le passage à un antiacide local, le GAVISCON® (1 à 3 par jour en si besoin).

A la suite de la saisie de l'IP, l'acceptation ou le refus par le médecin ont été suivis et tracés dans le DPI ainsi que dans le fichier Excel.

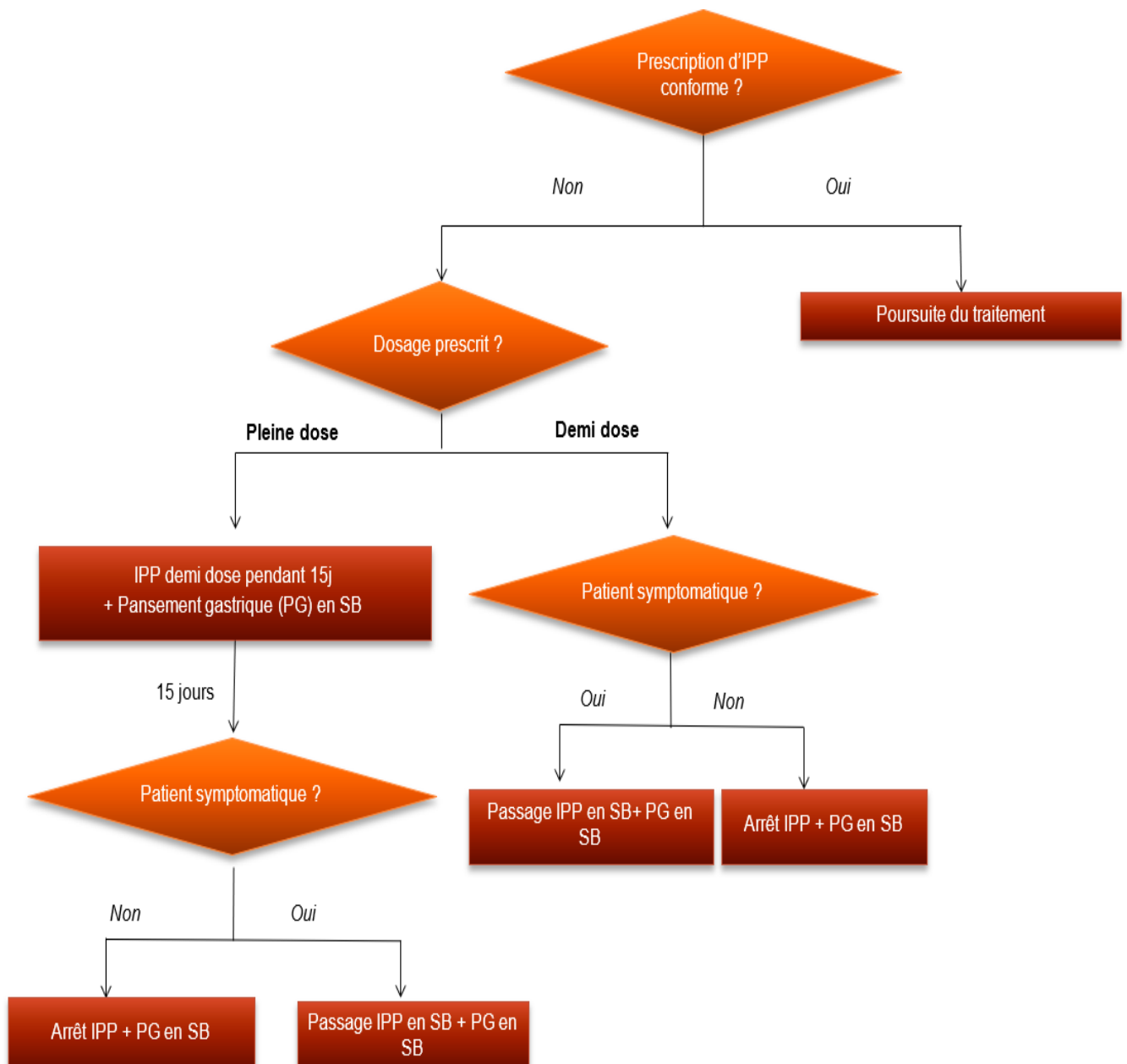


Figure 15 - Logigramme décisionnel concernant les prescriptions d'IPP non-conforme (NC)

### III. Résultats et discussion :

Au total, 90 patients ont été intégrés au sein de cette étude (8 patients sont décédés au cours de l'étude). La moyenne d'âge des patients était de 87.3 ans et le sex ratio homme/femme de 0.3.

La poly-médication au sein de cette cohorte était très marquée puisqu'on comptabilise en moyenne pour les patients de l'échantillon 14.5 comprimés par jour. Seul 17% des sujets avaient une prescription d'IPP conforme aux recommandations (soit 15 individus). Le reste de l'échantillon (75 individus) possédait un traitement hors indications.

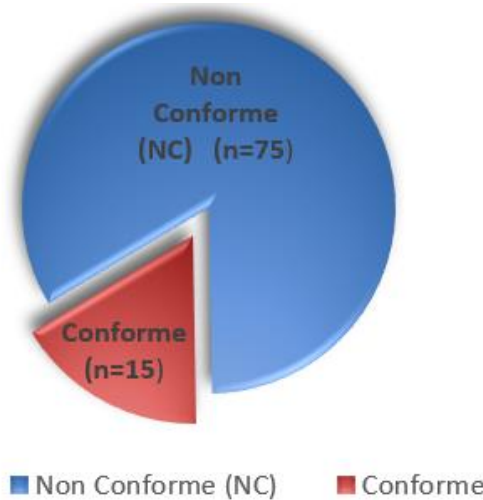


Figure 16 - Répartition de la conformité des prescriptions (n=90)

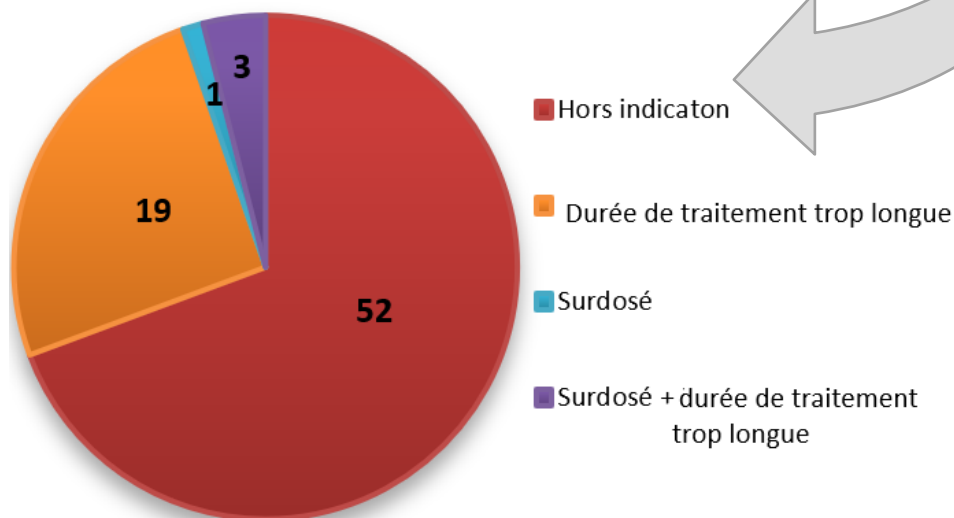


Figure 17 - Répartition des non-conformités

La majorité des non conformités (NC) était due à un non-respect des recommandations. En effet en consultant les dossiers patients, on constate qu'un grand nombre d'entre eux n'ont pas d'indication nécessitant la mise en place d'un traitement par IPP. La seconde cause de NC concerne les durées de traitement trop longues. Il s'agit le plus souvent des cas de traitements initiés selon les recommandations mais renouvelés au-delà de ce qui est nécessaire. Enfin, dans une moindre mesure, on constate des surdosages, souvent associés à une durée de traitement trop longue.

Pour chaque patient nous avons recherché la présence ou non d'un des trois effets indésirables pouvant être aggravé par les IPP (démence, ostéoporose et insuffisance rénale). Les patients pour lesquels l'information n'était pas renseignée dans leur dossier ont été considérés comme non atteint.

Les résultats suggèrent que la majorité de la cohorte est atteinte de démences (N=57), tandis qu'une faible partie serait sujette à l'ostéoporose (N = 30). Néanmoins, on observe que la fonction rénale se trouve altérée dans 77% des cas. En outre 61% des patients atteints de démences et 76% des patients insuffisants rénaux avaient une prescription d'IPP non conforme aux recommandations.

Par la suite les interventions pharmaceutiques (IP) relatives aux non conformités ont été transmises au médecin par le biais du dossier patient informatisé (DPI). Lors de la saisie des IP, nous avons appuyé nos propos en fonction des possibles effets indésirables pouvant être induits par les IPP. Un retour par le médecin pouvait être constaté, soit par annotation dans le DPI à l'attention du pharmacien, soit par modification du traitement par IPP.

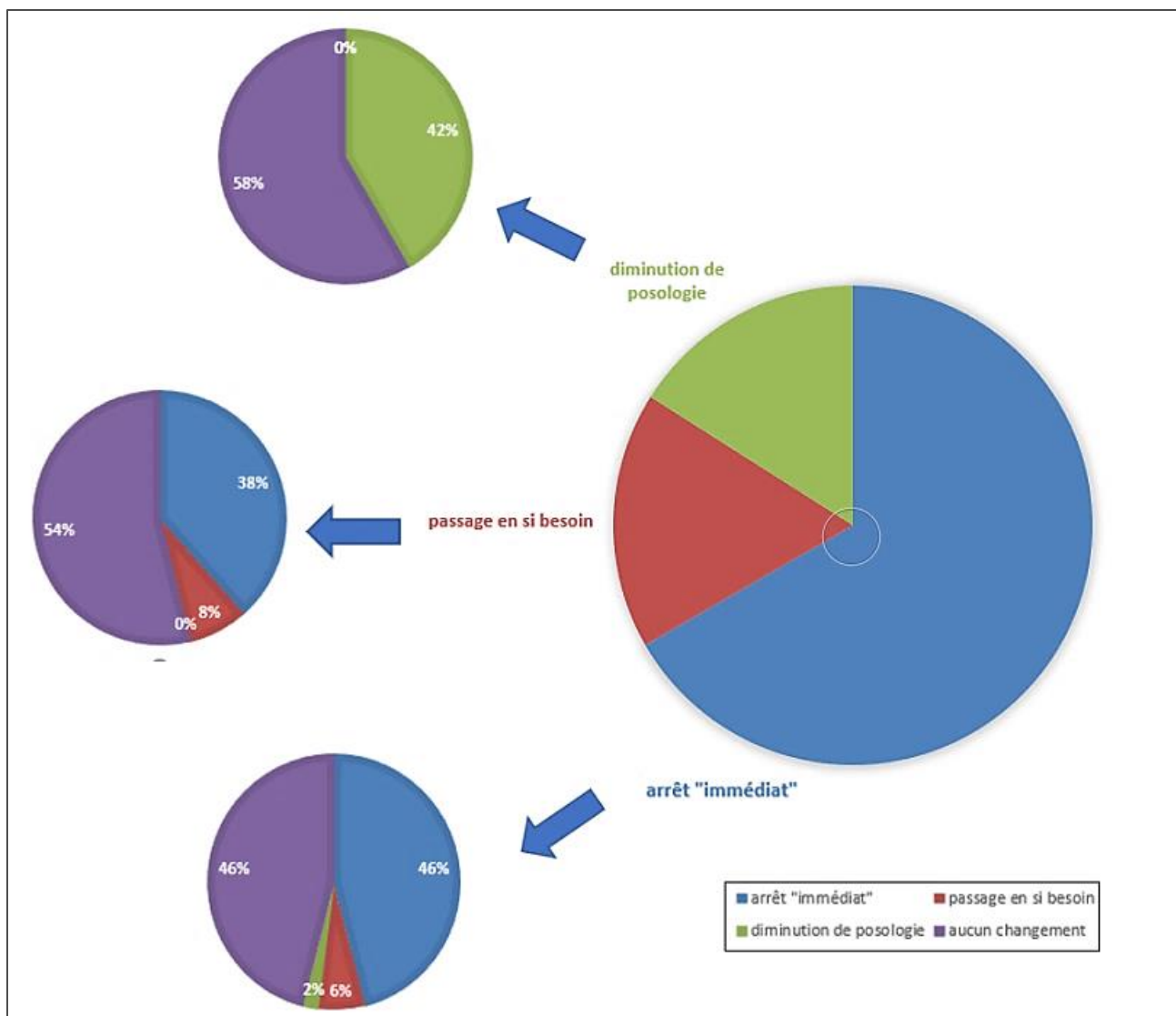


Figure 18 - Répartitions des modifications demandées et des IP effectuées

Dans un premier temps sur les 50 « demandes d'arrêt » de l'IPP, seules 23 ont été acceptées par les médecins (46%), trois ont été passées en si besoin (6%), et une diminution de posologie avec passage d'une dose pleine à une demi-dose a été constatée (2%).

D'autre part sur les 13 « passages en si besoin » proposés, cinq ont conduit à l'arrêt du traitement directement (38%) et un a été passé en si besoin (8%).

Pour finir sur les 12 propositions de « diminution posologique », seules cinq ont été acceptées (42%).

On constate donc 37 propositions pharmaceutiques n'entraînant aucun changement de traitement (49%).

Les changements opérés sur le traitement des patients ont été suivis pendant quelques mois (à peu près six mois) jusqu'à l'arrêt de l'étude.

Sur les 28 arrêts constatés, 25 ont été maintenus jusqu'à l'arrêt de l'étude (89,2%). Parmi les 23 arrêts de prescription par le médecin suite à l'IP du pharmacien, 22 ont été maintenus. La seule reprise s'est faite au bout de trois semaines après l'arrêt et est due à une récurrence de RGO avec hoquet au cours du repas particulièrement invalidante pour le patient.

En ce qui concerne les cinq arrêts effectués, alors que la demande du pharmacien était le passage en si besoin, deux ont été repris au bout de 1 et 3 mois. Les raisons invoquées étaient des problèmes liés à l'alimentation et des douleurs stomacales associées à des reflux acides.

Les cinq diminutions posologiques ont toutes été maintenues et seul un cas a nécessité l'introduction d'un traitement par GAVISCON®.

Notre étude permet de mettre en avant que les IPP peuvent être arrêtés sans pour autant entraîner d'effets rebond. Sur les 28 arrêts au total, seuls trois ont été repris et cinq ont nécessité la prise d'un traitement par GAVISCON®.

Cette étude a été réalisée sur un maximum de patient possibles, cependant il aurait été intéressant de la produire à plus grande échelle. Il s'agit d'une étude sur un groupe restreint de patient qui est de surcroît âgé. Au total 90 patients ont intégré cette étude et huit sont décédés pendant la durée de l'étude (cause non imputable à l'étude). Malgré une analyse précise de leur dossier et une pose d'IP adaptée, peu d'IP ont été suivis par les médecins. On se rend ainsi compte de la difficulté qu'ont les médecins à arrêter un médicament continuant d'être prescrit hors indication.

Afin d'être plus pertinente, la consultation des DPI devrait être faite dans les mois à venir afin de se rendre compte de la reprise ou non du traitement et donc d'un potentiel effet rebond à plus long terme.

#### **IV. Conclusion :**

Dans notre étude, on se rend compte que les prescripteurs ont beaucoup de difficulté à arrêter ou même modifier ce genre de traitement (37 acceptations d'IP sur 54). Or dans les EHPAD, nous sommes en présence de personnes déjà fragilisées par l'âge. La réévaluation régulière (dosage, durée et indications) de ce genre de traitement devrait donc être mise en place afin de limiter la *misuse* et l'*overuse* des IPP.

Nous avons également pu constater que ces traitements peuvent être arrêtés sans pour autant entraîner un effet rebond systématique. De plus, ce dernier peut être maîtrisé par un passage du traitement en « si besoin » ou par l'usage de pansements gastriques tel que le GAVISCON® utilisé dans notre étude.

Il s'agit souvent de patients polymédicamentés et chez qui le risque d'IR, de fracture/ostéoporose, ou même de démence est assez présent. Comme l'ont montré les dernières études internationales, les IPP peuvent à long terme accentuer ces pathologies.

## Conclusion :

La prise en charge des troubles gastriques a radicalement changé grâce aux IPP. Ils font désormais partie des médicaments les plus vendus en officine. Cependant, si ces derniers sont généralement bien tolérés et ne montrent que peu d'effets indésirables à court terme, au long court le risque serait plus mitigé.

A ce propos depuis quelques années diverses études ont permis de mettre en avant de possibles effets secondaires en cas d'utilisation prolongée des IPP, pouvant se répercuter sur la santé des patients. On peut relever dans la littérature actuelle le risque de fracture et d'ostéoporose, d'insuffisance rénale, d'infections à clostridium difficile, de pneumonies communautaires aiguës, de carence en vitamine B12, magnésium et calcium et enfin de démences. Toutefois, l'interprétation de ces études doit se faire avec prudence, puisqu'il s'agit en majorité d'études observationnelles souvent reprises sous la forme de revue ou méta-analyse.

Malgré tout, l'usage prolongé des IPP tend à être remis en question et ce d'autant plus chez les personnes âgées. En effet, la population gériatrique correspond à une population déjà fragilisée d'un point de vue physiologique. On constate une modification du microbiote intestinal, une diminution de l'acidité gastrique favorisant la prolifération bactérienne, une diminution de la surface alvéolaire des poumons, une diminution du DFG rénale, une neurodégénérescence, ainsi que des atteintes ostéo-articulaires.

On comprend donc bien que les éventuels effets indésirables des IPP chez les personnes âgées doivent être pris en considération lors de traitement prolongé. Une réévaluation du traitement afin de suivre au mieux les recommandations énoncées dans l'AMM est recommandée. Cependant, on s'aperçoit souvent que les prescripteurs ne prennent pas l'initiative d'arrêter un traitement par IPP par crainte d'un effet rebond important.

## Annexes :



### Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte

La HAS a réévalué l'utilisation chez l'adulte des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) à partir d'une analyse critique de la littérature et des études cliniques les plus récentes.

- **Cinq molécules** sont actuellement disponibles, dont trois sont **généralisées**.
  - Ésoméprazole (Inexium®). *Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.*
  - Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Ogastoro® et génériques). *Demi-dose : 15 mg. Pleine dose : 30 mg.*
  - Oméprazole (Mopral®, Zoltum®, génériques). *Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.*
  - Pantoprazole (Eupantol®, Inipomp® et génériques). *Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.*
  - Rabéprazole (Pariet®). *Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.*
- **Les IPP ont trois indications principales<sup>1</sup>** :
  - traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO ;
  - prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque ;
  - éradication d'*Helicobacter pylori* et traitement des ulcères gastroduodénaux.

Le libellé exact des indications et la posologie diffèrent selon les produits.

#### L'ESSENTIEL

##### Pas de différence d'efficacité et de tolérance entre les IPP

- **La réévaluation de la HAS n'a pas démontré de différence d'efficacité cliniquement pertinente entre les IPP. Elle n'a pas mis en évidence de différence entre les IPP pour la survenue d'effets indésirables.**
- Rien ne permettant de recommander un IPP plutôt qu'un autre dans une indication donnée et les coûts de traitement étant différents, la prescription doit toujours observer la plus stricte économie compatible avec la qualité des soins.

##### ⚠ De nombreuses prescriptions injustifiées

- Un nombre important de prescriptions d'IPP sont faites dans des situations cliniques hors AMM. En l'état actuel des connaissances, ces prescriptions sont **injustifiées**, notamment dans :
  - **la dyspepsie fonctionnelle** (sauf si un RGO est associé) ;
  - **la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque** (moins de 65 ans, sans antécédent ulcéreux et n'étant traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïde).

1. Tous les IPP sont aussi indiqués dans le syndrome de Zollinger-Ellison, maladie grave et rare qui n'est pas évoquée dans ce document.

#### ANNEXE 1 – BON USAGE DES IPP <sup>1</sup>

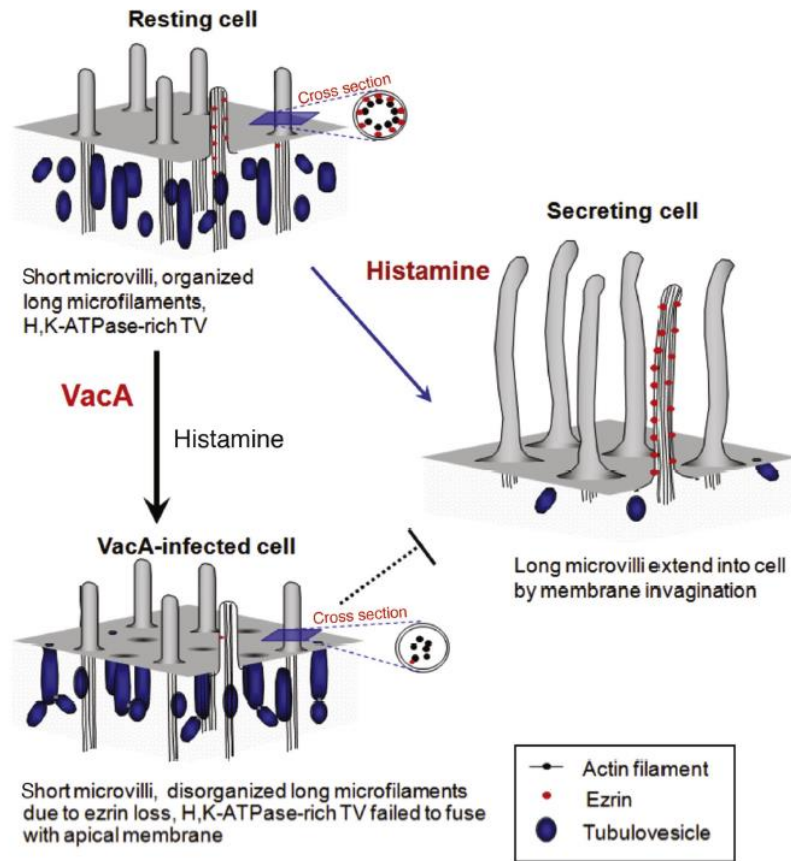
⇒ Les trente substances actives les plus vendues en ville (en quantité)

Tableau 4

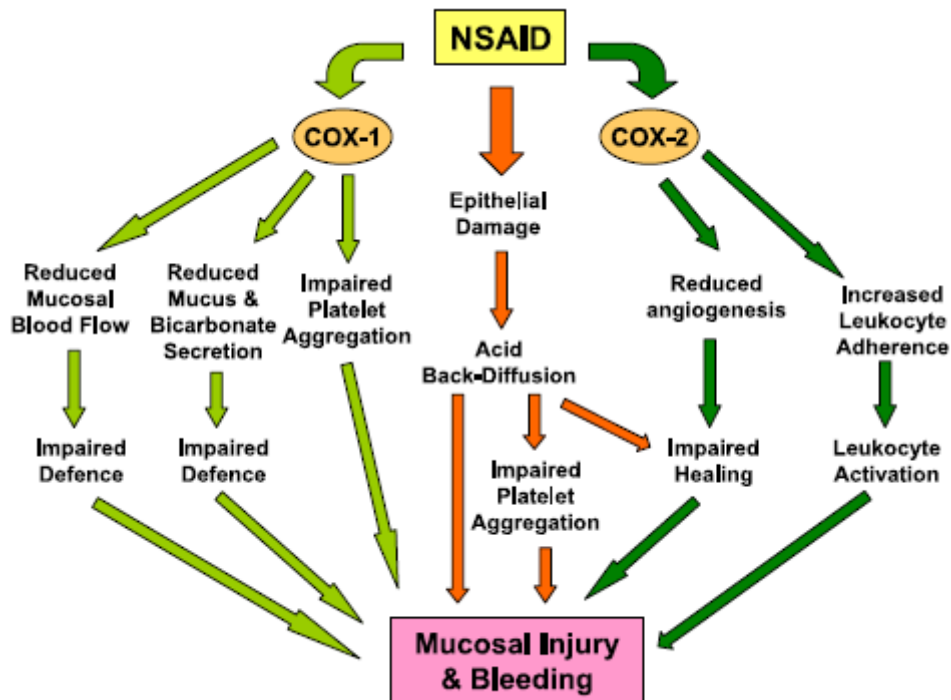
Rang	Substance active	Classe ATC	Statut	Part du marché 2013 cumulée
1	Paracétamol	Antalgique	PMF	Les 3 premières: 20,1%
2	Ibuprofène	Antalgique - Anti-inflammatoire	PMO/PMF	
3	Codéine en association	Antalgique	PMO/PMF	
4	Tramadol en association	Antalgique	PMO	Les 6 premières: 24,1%
5	Amoxicilline	Antibiotique	PMO	
6	Colécalciférol (vitamine D3)	Vitamine D	PMO/PMF	
7	Acétylsalicylique acide	Antithrombotique	PMF	Les 9 premières: 27,5%
8	Lévothyroxine sodique	Médicament de la thyroïde	PMO	
9	Phloroglucinol	Antispasmodique	PMF	
10	Paracétamol en association	Antalgique	PMO/PMF	Les 12 premières: 30,0%
11	Metformine	Antidiabétique	PMO	
12	Diclofénac	Anti-inflammatoire	PMO/PMF	
13	Esomeprazole	Anti-ulcéreux	PMO	Les 15 premières: 32,2%
14	Zolpidem	Hypnotique	PMO	
15	Oméprazole	Anti-ulcéreux	PMO/PMF	

Rang	Substance active	Classe ATC	Statut	Part du marché 2013 cumulée
16	Macrogol	Laxatif	PMF	Les 18 premières: 34,2%
17	Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme	Antibiotique	PMO	
18	Alprazolam	Anxiolytique	PMO	
19	Furosémide	Diurétique de l'anse	PMO	Les 21 premières: 36,0%
20	Zopiclone	Hypnotique	PMO	
21	Méthadone	Traitement substitutif des pharmacodépendances	PMO	
22	Prednisolone	Anti-inflammatoire	PMO	Les 24 premières: 37,6%
23	Bisoprolol	Bêta-bloquant	PMO	
24	Chlorhexidine en association	Antiseptique local	PMF	
25	Larmes artificielles et autres préparations	Médicament ophtalmologique	PMF	Les 27 premières: 39,1%
26	Atorvastatine	Hypolipémiant	PMO	
27	Lidocaïne/Prilocaine	Anesthésique local	PMO	
28	Lévonorgestrel et éthinyloestradiol	Contraceptif hormonal	PMO	Les 30 premières: 40,4%
29	Paroxétine	Antidépresseur	PMO	
30	Pantoprazole	Anti-ulcéreux	PMO/PMF	

ANNEXE 2 – 30 SUBSTANCES ACTIVES LES PLUS VENDUES EN VILLE EN 2013<sup>3</sup>



ANNEXE 3 – FORMATION DES MICROVILLOSITES <sup>11</sup>

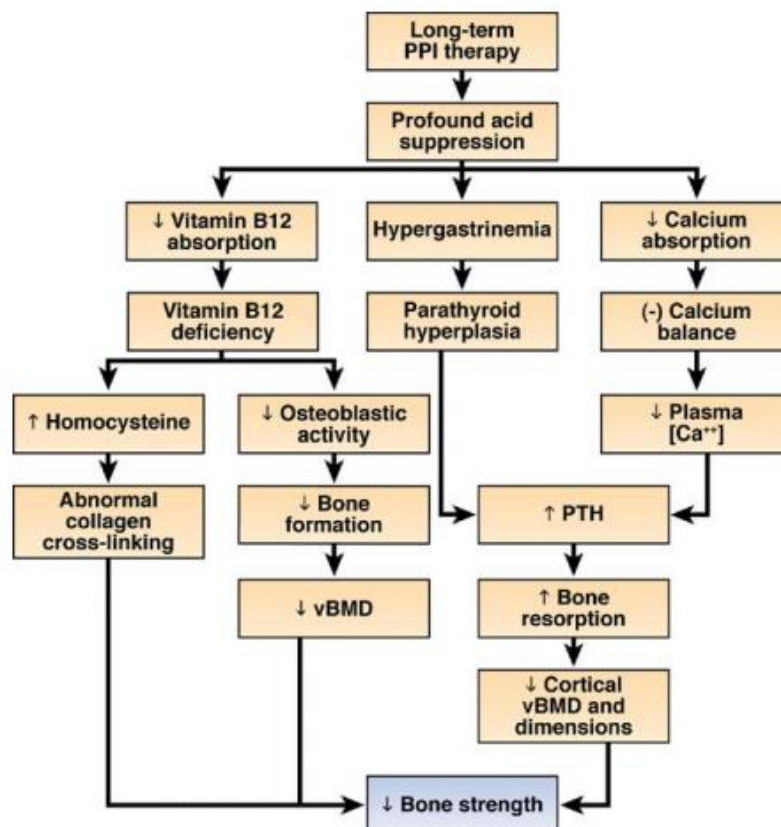


ANNEXE 4 – EFFET DES AINS SUR LA MUQUEUSE <sup>26</sup>

**Table 2.** Magnesium: Deficiency signs and symptoms [7].

<b>General:</b> Anxiety, lethargy, weakness, agitation, depression, dysmenorrhea, hyperactivity, headache, irritability, dysacusis, low stress tolerance, loss of appetite, nausea, sleep disorders, impaired athletic performance.
<b>Musculature:</b> Muscle spasm, cramps in the soles of the feet, leg cramps, facial muscles, masticatory muscles, and calves, carpedal spasm, back aches, neck pain, urinary spasms, magnesium deficiency tetany.
<b>Nerves/CNS:</b> Nervousness, increased sensitivity of NMDA receptors to excitatory neurotransmitters, migraine, depression, nystagmus, paraesthesia, poor memory, seizures, tremor, vertigo.
<b>Gastrointestinal tract:</b> Constipation.
<b>Cardiovascular system:</b> Risk of arrhythmias, supraventricular or ventricular arrhythmias, hypertension, coronary spasm, decreased myocardial pump function, digitalis sensitivity, Torsade de pointes, death from heart disease.
<b>Electrolytes:</b> Hypokalaemia, hypocalcaemia, retention of sodium.
<b>Metabolism:</b> Dyslipoproteinemia (increased blood triglycerides and cholesterol), decreased glucose tolerance, insulin resistance, increased risk of metabolic syndrome, disturbances of bone and vitamin D metabolism, resistance to PTH, low circulating levels of PTH, resistance to vitamin D, low circulating levels of 25(OH)D, recurrence of calcium oxalate calculi.
<b>Miscellaneous:</b> Asthma, chronic fatigue syndrome, osteoporosis, hypertension, altered glucose homeostasis.
<b>Pregnancy:</b> Pregnancy complications (e.g., miscarriage, premature labor, eclampsia).

ANNEXE 5 – SIGNES ET SYMPTOMES D’UN DEFICIT EN MAGNESIUM <sup>115</sup>



**Figure 2.** Potential pathways through which PPI therapy can decrease bone strength. vBMD, volumetric bone mineral density; PTH, parathyroid hormone.

ANNEXE 6 –VOIES POTENTIELLES DES IPP ENTRAINANT UNE DIMINUTION DE LA FORCE OSSEUSE<sup>121</sup>

## Bibliographie :

1. Les inhibiteurs de la pompe a proton chez l'adulte - HAS.
2. Utilisation des IPP.
3. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. 36 (2013).
4. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation.
5. Société française de cardiologie. *Les fondamentaux de la pathologie digestive: enseignement intégré, appareil digestif*. (Elsevier eLibrary : Elsevier-Masson, 201AD).
6. Bazin, T. & Lamarque, D. La sécrétion acide : régulation, applications en clinique, actualités. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive* **25**, 342–352 (2018).
7. Prinz, C. *et al.* Acid secretion and the H,K ATPase of stomach. *Yale J Biol Med* **65**, 577–596 (1992).
8. Ward, R. M. & Kearns, G. L. Proton Pump Inhibitors in Pediatrics. *Paediatr Drugs* **15**, 119–131 (2013).
9. Sachs, G., Shin, J. M. & Howden, C. W. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **23**, 2–8 (2006).
10. Varela, C. D. & Segura, N. Histology, Parietal Cells. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2019).
11. Yao, X. & Smolka, A. J. Gastric Parietal Cell Physiology and Helicobacter pylori–Induced Disease. *Gastroenterology* **156**, 2158–2173 (2019).
12. Matuchansky, C. Restauration de la sécrétion acide après inhibition des pompes à protons : un aller-retour... de la clinique à la pailasse. </data/revues/03998320/00270010/967/> (2008).
13. Vf, R. The chemically elegant proton pump inhibitors. *Am J Pharm Educ* **70**, 101–101 (2006).

14. VIDAL - MOPRAL 20 mg gél gastrorésis - Pharmacocinétique.  
<https://www.vidal.fr/Medicament/mopral-132650-pharmacocinetique.htm>.
15. VIDAL - INEXIUM 40 mg cp gastrorésis - Pharmacocinétique.  
<https://www.vidal.fr/Medicament/inexium-11725-pharmacocinetique.htm>.
16. VIDAL - OGAST 30 mg gél gastrorésis - Pharmacocinétique.  
<https://www.vidal.fr/Medicament/ogast-12152-pharmacocinetique.htm>.
17. VIDAL - EUPANTOL 40 mg cp gastrorésis - Pharmacocinétique.  
<https://www.vidal.fr/Medicament/eupantol-6447-pharmacocinetique.htm>.
18. Reflux gastro-œsophagien de l'adulte : symptômes et causes.  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rgo-adulte/definition-symptomes-causes>.
19. reflux\_gastro-oesophagien\_snfge-cregg\_2017.pdf.
20. ipp-reflux-gastro-oesophagien\_assurance-maladie.pdf.
21. Menezes, M. A. & Herbella, F. A. M. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *World J Surg* **41**, 1666–1671 (2017).
22. De Giorgi, F., Palmiero, M., Esposito, I., Mosca, F. & Cuomo, R. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* **26**, 241–246 (2006).
23. Hernie hiatale | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive. <https://www.snfge.org/content/hernie-hiatale-0>.
24. Allen, A. & Flemström, G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* **288**, C1–C19 (2005).
25. Cohen, M. M. Role of endogenous prostaglandins in gastric secretion and mucosal defense. *Clin Invest Med* **10**, 226–231 (1987).
26. Wallace, J. L. Prostaglandins, NSAIDs, and Gastric Mucosal Protection: Why Doesn't the Stomach Digest Itself? *Physiological Reviews* **88**, 1547–1565 (2008).

27. Peskar, B. M. Role of cyclooxygenase isoforms in gastric mucosal defence. *Journal of Physiology-Paris* **95**, 3–9 (2001).
28. Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) – juillet 2013. *Journal Européen des Urgences et de Réanimation* **25**, 197–200 (2013).
29. Cadiot, G. Quel rôle aujourd’hui pour l’infection à *Helicobacter pylori* dans la maladie ulcéreuse gastro-duodénale ? /data/revues/03998320/00273-C2/409/ (2008).
30. pharmacies.fr, L. M. des. L’ulcère gastroduodénal - Porphyre n° 545 du 31/08/2018 - Revues. *Le Moniteur des pharmacie.fr*  
<https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/porphyre/article/n-545/l-ulcere-gastroduodenal.html>.
31. helicobacter\_fiche\_pertinence\_diagnostic.pdf.
32. infection\_helicobacter\_pylori\_adulte\_rapport\_elaboration.pdf.
33. Nouvelles recommandations sur la prise en charge des patients infectés par *Helicobacter pylori*. *FMC-HGE* [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/nouvelles-recommandations-sur-la-prise-en-charge-des-patients-infectes-par-helicobacter-pylori/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/nouvelles-recommandations-sur-la-prise-en-charge-des-patients-infectes-par-helicobacter-pylori/).
34. helicobacter\_fiche\_pertinence\_traitement.pdf.
35. Stanghellini, V. *et al.* Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology* **150**, 1380–1392 (2016).
36. Définition, symptômes et causes de la dyspepsie.  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/dyspepsie-mauvaise-digestion/definition-causes-symptomes-dyspepsie>.
37. RESERVES, I. U.--T. D. Orphanet: Syndrome de Zollinger Ellison.  
[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=913](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=913).
38. VIDAL - Lédipasvir. <https://www.vidal.fr/substances/24326/ledipasvir/>.
39. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 249 (2019).

40. Lettre\_regionale\_IP\_14\_cancerologie.pdf.
41. Evrard, J. *et al.* Inhibiteurs de pompe à proton et méthotrexate haute dose : à propos de deux cas. *Thérapie* **70**, 527–535 (2015).
42. WHO | Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project. *WHO* <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/>.
43. DICOM\_Jocelyne.M & DICOM\_Jocelyne.M. Personnes âgées : les chiffres clés. *Ministère des Solidarités et de la Santé* <https://solidarites-sante.gouv.fr/archives/loi-relative-a-l-adaptation-de-la-societe-au-vieillissement/article/personnes-agees-les-chiffres-cles> (2019).
44. Vieillesse et santé. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
45. VIDAL - Prescription et populations particulières : Médicaments et personnes âgées - Le risque médicamenteux. [https://www.vidal.fr/recommandations/1745/prescription\\_et\\_populations\\_particulieres\\_medicaments\\_et\\_personnes\\_agees/le\\_risque\\_medicamenteux/](https://www.vidal.fr/recommandations/1745/prescription_et_populations_particulieres_medicaments_et_personnes_agees/le_risque_medicamenteux/).
46. LEE, M. & FELDMAN, M. The aging stomach: implications for NSAID gastropathy. *Gut* **41**, 425–426 (1997).
47. Russell, R. M. Changes in gastrointestinal function attributed to aging. *Am J Clin Nutr* **55**, 1203S-1207S (1992).
48. Sonnenberg, A. & Genta, R. M. Changes in the Gastric Mucosa With Aging. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **13**, 2276–2281 (2015).
49. Salazar, N., Valdés-Varela, L., González, S., Gueimonde, M. & de los Reyes-Gavilán, C. G. Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes* **8**, 82–97 (2016).

50. Microbiote intestinal (flore intestinale). *Inserm - La science pour la santé*  
<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>.
51. Schmucker, D. L. Aging and the Liver: An Update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **53A**, B315–B321 (1998).
52. Plat, A., Youssef, N., Brousse, N. & Pol, S. Foie et vieillissement, aspects cliniques. */data/revues/03998320/00270005/540/* (2008).
53. Schmucker, D. L. Liver Function and Phase I Drug Metabolism in the Elderly. *Drugs Aging* **18**, 837–851 (2001).
54. Pharmacocinétique chez le sujet âgé - EM|consulte. <https://www.em-consulte.com/rmr/article/144657>.
55. Sprung, J., Gajic, O. & Warner, D. O. Review article: Age related alterations in respiratory function — anesthetic considerations. *Can J Anesth* **53**, 1244 (2006).
56. Babb, T. G. & Rodarte, J. R. Mechanism of reduced maximal expiratory flow with aging. *J. Appl. Physiol.* **89**, 505–511 (2000).
57. Aspects cliniques et radiologiques du vieillissement de l'appareil respiratoire - EM|consulte. <https://www.em-consulte.com/rmr/article/151416>.
58. Exploration des voies aériennes supérieures - EM|consulte. <https://www.em-consulte.com/rmr/article/144492>.
59. [evaluation\\_du\\_debit\\_de\\_filtration\\_glomerulaire\\_et\\_du\\_dosage\\_de\\_la\\_creatininemie\\_dans\\_le\\_diagnostic\\_de\\_la\\_maladie\\_renale\\_chronique\\_chez\\_ladulte\\_-\\_fiche\\_buts.pdf](#).
60. Jacobs, F., Avenel, A. & Prat, D. Agression rénale aiguë du sujet âgé. *Réanimation* **21**, 447–452 (2012).

61. Stengel, B., Couchoud, C., Helmer, C., Loos-Ayav, C. & Kessler, M. Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique en France. */data/revues/07554982/003612-C2/1811/* (2008).
62. Commereuc, M., Rondeau, E. & Ridel, C. Insuffisance rénale aiguë chez la personne âgée : aspects diagnostiques et thérapeutiques. *La Presse Médicale* **43**, 341–347 (2014).
63. Maladie rénale chronique : diagnostic et évolution. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-renale-chronique/symptomes-diagnostic-evolution>.
64. Martin, J. E. & Sheaff, M. T. Renal ageing. *J. Pathol.* **211**, 198–205 (2007).
65. Strait, J. B. & Lakatta, E. G. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail Clin* **8**, 143–164 (2012).
66. Steenman, M. & Lande, G. Cardiac aging and heart disease in humans. *Biophys Rev* **9**, 131–137 (2017).
67. Hypertension artérielle (HTA). *Inserm - La science pour la santé* <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/hypertension-arterielle-hta>.
68. Maladies neurodégénératives. */maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives*.
69. La démence. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
70. Wyss-Coray, T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature* **539**, 180–186 (2016).
71. Alvis, B. D. & Hughes, C. G. Physiology Considerations in the Geriatric Patient. *Anesthesiol Clin* **33**, 447–456 (2015).
72. Peters, R. Ageing and the brain. *Postgrad Med J* **82**, 84–88 (2006).
73. Escourolle, F., Hauw, J. J. & Duyckaerts, C. Neuropathologie du vieillissement cérébral. *Gerontologie et societe* **24 / n° 97**, 19–31 (2001).
74. Agid, Y. Vieillissement cérébral ou maladie dégénérative. 12.

75. Chute. /maladies-et-traumatismes/traumatismes/chute.
76. Les chutes. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/falls>.
77. Dubousset, J. Le vieillissement de l'appareil locomoteur : avec une attention spéciale au vieillissement du rachis. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* **193**, 1211–1221 (2009).
78. Cruz-Jentoft, A. J. *et al.* Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* **48**, 16–31 (2019).
79. Métabolisme hépatique - Le Moniteur des Pharmacies n° 3111 du 16/01/2016 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3111/metabolisme-hepatique.html>.
80. Reflexions sur la lutte contre l'iatrogénie -HCSP.
81. iatrogénèse médicamenteuse. 12.
82. Labetoulle, M. La iatrogénie : quelle ampleur, pourquoi et comment la réduire ? *Journal Français d'Ophthalmologie* **32**, 79–82 (2009).
83. Leperre-Desplanques, D. A., Riolacci, D. N. & Micheneau, C. LES PRINCIPES DES PROGRAMMES DE LA HAS LES RESULTATS DES ALERTES IATROGENIQUES 201. 30 (2012).
84. Scheen, A. J. Pharmacothérapie du sujet âgé : primum non nocere ! *Rev Med Liège* **5**.
85. Minalyan, A., Gabrielyan, L., Scott, D., Jacobs, J. & Pisegna, J. R. The Gastric and Intestinal Microbiome: Role of Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* **19**, 42 (2017).
86. Clooney, A. G. *et al.* A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **43**, 974–984 (2016).

87. Jaynes, M. & Kumar, A. B. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf* **10**, (2018).
88. Imhann, F. *et al.* The influence of proton pump inhibitors and other commonly used medication on the gut microbiota. *Gut Microbes* **8**, 351–358 (2017).
89. Castrillon, B. Infections à *Clostridium difficile* : spécificités chez le sujet âgé. 5.
90. Pneumonie. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
91. Stupka, J. E., Mortensen, E. M., Anzueto, A. & Restrepo, M. I. Community-acquired pneumonia in elderly patients. *Aging health* **5**, 763–774 (2009).
92. Qu'est-ce qu'une pneumonie ?  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/pneumonie/definition-facteurs-risque>.
93. Catherinot, É., Bron, C. & Rivaud, É. 1 Infections respiratoires basses communautaires. 38.
94. Berdyev, D., Scapin, R., Labille, C., Lambin, L. & Fartoukh, M. Infections communautaires graves — Les pneumonies aiguës communautaires bactériennes de l'adulte. *Réanimation* **20**, 566–575 (2011).
95. Dublin, S. *et al.* Use of proton pump inhibitors and H2 blockers and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **19**, 792–802 (2010).
96. MacLaren, R., Reynolds, P. M. & Allen, R. R. Histamine-2 Receptor Antagonists vs Proton Pump Inhibitors on Gastrointestinal Tract Hemorrhage and Infectious Complications in the Intensive Care Unit. *JAMA Intern Med* **174**, 564–574 (2014).
97. Maes, M. L., Fixen, D. R. & Linnebur, S. A. Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf* **8**, 273–297 (2017).

98. Haastrup, P. F., Thompson, W., Søndergaard, J. & Jarbøl, D. E. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* **123**, 114–121 (2018).
99. Insuffisance rénale. *Inserm - La science pour la santé*  
<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insuffisance-renal>.
100. Klepser, D. G., Collier, D. S. & Cochran, G. L. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrol* **14**, 150 (2013).
101. Härmark, L., van der Wiel, H. E., de Groot, M. C. H. & van Grootheest, A. C. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol* **64**, 819–823 (2007).
102. Antoniou, T. *et al.* Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open* **3**, E166–E171 (2015).
103. Caillard, S. & Moulin, B. Néphropathie interstitielle immuno-allergique Drug-induced acute interstitial nephritis. *Réanimation* **12**, 306–312 (2003).
104. Toxicité rénale. *SiteGPR* <http://sitegpr.com/fr/rein/effets-renaux/>.
105. Lazarus, B. *et al.* Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med* **176**, 238–246 (2016).
106. Hart, E., Dunn, T. E., Feuerstein, S. & Jacobs, D. M. Proton Pump Inhibitors and Risk of Acute and Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* **39**, 443–453 (2019).
107. Xie, Y. *et al.* Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney International* **91**, 1482–1494 (2017).
108. Moledina, D. G. & Perazella, M. A. Proton Pump Inhibitors and CKD. *J Am Soc Nephrol* **27**, 2926–2928 (2016).
109. oms-demence-infographie-decembre-2017.pdf.

110. Freedberg, D. E., Kim, L. S. & Yang, Y.-X. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* **152**, 706–715 (2017).
111. Fallahzadeh, M. K., Haghghi, A. B. & Namazi, M. R. Proton pump inhibitors: predisposers to Alzheimer disease? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* **35**, 125–126 (2010).
112. Haenisch, B. *et al.* Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **265**, 419–428 (2015).
113. Gomm, W. *et al.* Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol* **73**, 410–416 (2016).
114. Allgrove, J. Physiology of Calcium, Phosphate, Magnesium and Vitamin D. *Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents* **28**, 7–32 (2015).
115. Gröber, U., Schmidt, J. & Kisters, K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients* **7**, 8199–8226 (2015).
116. Liao, S., Gan, L. & Mei, Z. Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of hypomagnesemia. *Medicine (Baltimore)* **98**, (2019).
117. 5081.pdf.
118. Watanabe, F. Vitamin B12 Sources and Bioavailability: *Experimental Biology and Medicine* (2016) doi:10.3181/0703-MR-67.
119. Le calcium | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/content/le-calcium>.
120. Mössner, J. The Indications, Applications, and Risks of Proton Pump Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int* **113**, 477–483 (2016).
121. Yang, Y. & Metz, D. C. Safety of Proton Pump Inhibitor Exposure. *Gastroenterology* **139**, 1115–1127 (2010).

122. Gagliardi, C. F. and S. Selective Inhibition of Osteoclast Vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase. *Current Pharmaceutical Design* <http://www.eurekaselect.com/64809/article> (2002).
123. Research, C. for D. E. and. FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. *FDA* (2019).
124. Vaezi, M. F., Yang, Y.-X. & Howden, C. W. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology* **153**, 35–48 (2017).