



HAL
open science

Rebond d'acidité gastrique à l'arrêt des inhibiteurs de la pompe à protons : revue systématique de littérature

Claire Bordillon

► **To cite this version:**

Claire Bordillon. Rebond d'acidité gastrique à l'arrêt des inhibiteurs de la pompe à protons : revue systématique de littérature. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03842237

HAL Id: dumas-03842237

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03842237>

Submitted on 7 Nov 2022

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

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

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

BORDILLON, Claire

Présentée et soutenue publiquement le 07/11/2022

Rebond d'acidité gastrique à l'arrêt des inhibiteurs de la pompe à protons : Revue
systématique de littérature

Directrices de thèse : Madame VAILLANT-ROUSSEL Hélène, Maître de conférences, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand, médecin généraliste

Et Madame RICHARD Amélie, Maître de conférences associée, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand, médecin généraliste

Président du jury : Monsieur BUISSON Anthony, Professeur, CHU de Clermont-Ferrand, service de Gastroentérologie, UFR de Médecine et des Professions paramédicales

Membres du jury : Monsieur DUBRAY Claude, Professeur, CHU de Clermont-Ferrand, service de Pharmacologie Clinique, UFR de Médecine et des Professions paramédicales

Monsieur LIBERT Frederic, Maître de conférences, CHU de Clermont-Ferrand, service de Pharmacologie Médicale, UFR de Médecine et des Professions paramédicales

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
Mathias

: **BERNARD**

PREMIERE VICE-PRESIDENTE
CHARGEE DU PILOTAGE ET DES MOYENS
VICE PRESIDENTE CHARGEE DE LA FORMATION
Françoise

: **FOGLI** Anne
: **PEYRARD**

VICE-PRESIDENTE CHARGEE DE LA RECHERCHE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **PREVOT** Vanessa
: **PAQUIS** François

**UFR DE MEDECINE
ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES**

DOYENS HONORAIRES	: DETEIX Patrice
	: CHAZAL Jean
DOYEN	: CLAVELOU Pierre
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	: ROBERT Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOIRE Jean-Yves - BOITEUX Jean-Paul-BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAMOIX Alain - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - CLEMENT Gilles - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - M. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean- Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mme VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - AVAN Paul - BAZIN Jean-Etienne - CAILLAUD Denis - DAPOIGNY Michel - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis – LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - POULY Jean-Luc

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	DURIF Franck	Neurologie
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie
	Médicaleoption Clinique	
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-
	Vasculaire	
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et
	Traumatologie	
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie
	Médicale	
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mme	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne

1ère CLASSE

M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

2ème CLASSE

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. GAGNIERE Johan	Chirurgie Viscérale et Digestive
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. MOISSET Xavier	Neurologie
M. SAMALIN Ludovic	Psychiatrie d'Adultes
M. THAVEAU Fabien	Chirurgie Vasculaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

1ère CLASSE

M. VORILHON Philippe	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

2ème CLASSE

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
------------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique

1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mme VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mme MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique
	Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mme COSTE Karen	Pédiatrie
Mme AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie
Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du
	Développement et de la Reproduction

2ème CLASSE

M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
M. GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation
	et
	Médecine Péri-Opératoire
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence
M. CHENAF Chouki	Pharmacologie Clinique

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE
MEDECINE GENERALE**

1ère CLASSE

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène

Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

HORS CLASSE

M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire

CLASSE NORMALE

M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mme AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mme GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. PIZON Frank	Santé Publique
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme ROUGE Laure	Médecine Générale
Mme BERTRAND-JARROUSSE Véronique	Médecine Générale
Mme VICARD-OLAGNE Mathilde	Médecine Générale

REMERCIEMENTS

A mes directrices de thèses, Dr Amélie RICHARD et Dr Hélène VAILLANT-ROUSSEL

Merci d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail de thèse et merci pour votre patience.

A mon jury de thèse,

Mon président, le Pr Anthony BUISSON, Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Le Pr Claude DUBRAY et le Dr Frederic LIBERT, Merci de votre participation à mon jury.

A toutes les équipes médicales et paramédicales que j'ai pu croiser au cours de mon internat

A tous les médecins généralistes qui m'ont acceptée dans leurs cabinets,

Au Dr CHERADAME Olivier merci pour ton enseignement riche et varié notamment en médecine du sport.

Au Dr BERNET Soraya merci pour tous tes bons conseils, ta gentillesse et ta bonne humeur.

Au Dr MARTY Alain avec qui j'ai pu progresser en médecine mais aussi en bonnes blagues.

Au Dr Jean-Marie LEON qui m'a tant appris pendant et après l'internat, merci pour tout, tu m'as transmis ton goût pour la médecine générale, merci pour ta patience, pour tous ces bons moments passés ensemble et pour la confiance que tu m'as accordée au cours de toutes ces années, tu vas ENFIN pouvoir laisser le cabinet et j'espère être digne de ta succession.

Aux équipes des urgences du CH du Puy en Velay chez qui j'ai pu débiter dans une ambiance conviviale.

Aux services de gynécologie et pédiatrie de Montluçon pour votre implication dans la formation des internes.

A toute l'équipe de l'ANPAA de Clermont-Ferrand pour m'avoir appris à mieux écouter et comprendre les patients.

A l'équipe de Médecine C et celle des urgences du CH d'Aurillac pour tous vos enseignements.

A tous mes professeurs de la faculté de médecine de Clermont-Ferrand qui m'ont permis d'apprendre les bases de la médecine. Merci pour l'enseignement de qualité que vous m'avez dispensé.

A ma famille, je vous dois tout.

TABLE DES MATIERES :

1. INTRODUCTION	17
1.1 Contexte	17
1.2 Les IPP dans la pratique médicale	19
1.3 Physiopathologie.....	22
1.4 Objectifs.....	25
2. METHODES	25
2.1 Type d'étude	25
2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion	25
2.3 Méthode de recherche.....	26
2.4 Recueil des données	27
2.5 Diagramme de Flux	28
3. RESULTATS	29
3.1 Tableaux	30
3.2 Durée d'exposition aux IPP.....	36
3.3 Molécule utilisée et dosage	38
3.4 Suivi après arrêt des IPP	39
3.5 Type de population étudiée	41
3.6 Statut Helicobacter Pylori	42
3.7 Critères mesurés	43
4. DISCUSSION	46
4.1 Principaux résultats	46
4.2 Comparaison à la littérature	46
4.3 Limites de cette étude	48
4.4 Impact sur la pratique courante	49
4.5 Perspectives	52
5. CONCLUSION	56

6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	57
7. ANNEXES	61
7.1 Coûts de traitements journaliers	61
7.2 Synthèse des indications, posologies et SMR des IPP	62
7.3 Equation de recherche	66
7.4 Questionnaire GSRS	67
7.5 Questionnaire GDS.....	73
8. SERMENT D'HIPPOCRATE	74

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figures :

Figure 1- Mécanisme d'action des différentes molécules anti-acides.....	22
Figure 2- Influence des IPP sur les cellules gastriques	24
Figure 3- Diagramme de Flux	28
Figure 4- L'existence d'un effet rebond mis en relation avec la durée d'exposition aux IPP	37
Figure 5- Répartition des différentes molécules dans les études	38
Figure 6- Répartition des différents types de population étudiées	41
Figure 7- Algorithme pour la déprescription des IPP	53
Figure 8- Equation de recherche	66
Figure 9- Questionnaire GSRS.....	67
Figure 10- Questionnaire GDS	73

Tableaux :

Tableau I- Posologies des différents IPP	17
Tableau II- Tableaux des résultats	30
Tableau III- Indication du traitement IPP chez les utilisateurs incidents d'âge adulte (>18ans) ...	51
Tableau IV- Synthèse des indications, SMR et posologies recommandées des IPP	61
Tableau V- Doses et coûts de traitement journalier des IPP	62

LISTE DES ABREVIATIONS :

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de mise sur le marché

Anti-H2 : Antihistaminique H2

ATCD : Antécédents

AVK : Anti-vitamines K

CgA : Chromogranine A

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CP : Comprimé

ECL : Entérochromaffine

GDS : Glasgow Dyspepsia symptoms (questionnaire)

GSRS : Gastrointestinal symptom rating scale (questionnaire)

HAS : Haute Autorité de Santé

HP : Helicobacter Pylori

IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons

MG : Médecin généraliste

RGO : Reflux gastro-œsophagien

SAG : Sécrétion acide gastrique

SAGM : Sécrétion acide gastrique maximale

SAGB : Sécrétion acide gastrique basale

SMR : Service médical rendu

TTT : Traitement

UGD : ulcère gastro duodéal

1. Introduction

1.1 Contexte

Les inhibiteurs de pompe à proton (IPP) sont des traitements largement utilisés depuis plus d'une trentaine d'années pour diminuer la quantité d'acide produite par l'estomac, par inhibition de la pompe à proton H⁺/K⁺ ATPase. (1)

Ils ont été créés au début des années 1980, le premier IPP à voir le jour a été l'Oméprazole (Mopral), autorisé en France en 1987 il a été commercialisé à partir de 1989. Puis de nouvelles molécules ont fait leur apparition. (2)

En France, il existe actuellement cinq molécules commercialisées : (3)

- Oméprazole (Mopral[®], Zoltum[®]).
- Esoméprazole (Inexium[®]).
- Lansoprazole (Lanzor[®], Ogast[®], Ogastoro[®]).
- Pantoprazole (Eupantol[®], Inipomp[®]).
- Rabéprazole (Pariet[®]).

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

Figure 1 Posologies des antisécrétoires gastriques de la classe des IPP chez l'adulte, d'après l'AFSSAPS 2007

Il n'existe pas de réelle différence en termes d'efficacité, de biodisponibilité ou de survenue d'effets indésirables entre ces dernières selon la réévaluation de la HAS de 2009. (2)

Les IPP font aujourd'hui partie des médicaments les plus fréquemment prescrits en France et dans le monde, et on estime qu'en 2019 environ 16 millions de patients seraient traités par IPP en France. (2)

Ces prescriptions ne font qu'augmenter, tant en termes de fréquence qu'en terme de durée de prescription. On remarque ainsi que de très nombreux patients conservent leurs IPP pendant des années même lorsqu'ils ne sont plus nécessaires. De plus, les médecins rencontrent très fréquemment des difficultés à stopper ces prescriptions. En effet même si en théorie les patients sont plutôt favorables à l'arrêt d'un traitement inutile, en pratique cela est souvent difficile et les échecs d'arrêt des IPP sont très nombreux. (4) (5)

Il a donc été mis en évidence l'hypothèse d'un « effet rebond » d'acidité gastrique après l'arrêt des traitements qui pourrait expliquer pourquoi les patients ne parviennent pas à stopper leurs prises d'IPP.

Cette hypothèse a fait l'objet de recherches multiples sur la réalité biologique et clinique de ce rebond et ses conditions d'apparition.

Dans cette étude nous avons donc voulu réaliser une revue systématique de littérature afin de répondre à la question : existe-t-il bien un rebond d'acidité gastrique à l'arrêt des IPP et dans quelles conditions va-t-il se créer ?

1.2 Les IPP dans la pratique médicale

Ils ont depuis longtemps fait la preuve de leur efficacité dans plusieurs pathologies digestives, d'où leurs indications (3) :

- Le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite liée au RGO,
- Le traitement des ulcères gastroduodénaux (UGD),
- La prévention et le traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque,
- L'éradication d'Helicobacter Pylori (Hp)
- Le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

Ils ne sont en revanche pas indiqués dans la dyspepsie fonctionnelle (sauf si un RGO est associé), ni dans la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez les patients non à risques (moins de 65ans, sans antécédent ulcéreux et n'étant traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïdes).

Il existe aussi d'autres types de médicaments pouvant être utilisés dans des indications similaires, comme les anti histaminiques H2 (ranitidine, cimetidine...) ou les analogues des prostaglandines (misoprostol) mais ces derniers ne sont quasiment plus utilisés en France notamment à cause de profils de tolérance moins bons ou de leur efficacité plus variable.

On note aussi la présence dans l'arsenal thérapeutique, des anti acides et des pansements gastriques qui vont avoir une action cryoprotectrice et donc protéger la muqueuse gastrique de l'acidité.

Les IPP présentent un profil de tolérance à court terme rassurant avec peu d'effets secondaires graves décrits.

Les plus fréquemment rapportés étant : diarrhées, nausées/vomissements, douleurs abdominales et maux de tête. Ces effets sont rares, touchant moins de 5% des patients traités et disparaissant rapidement à l'arrêt du traitement. (6)

En ce qui concerne l'exposition de longue durée aux IPP, les données sont plus contradictoires et discutées.(7) Certains effets indésirables graves pourraient en effet être associées à l'usage prolongé de ces traitements. (8) (9)

Parmi les principaux on peut citer le risque de cancer digestif. Notamment le sur risque relatif de cancer gastrique qui pourrait être augmenté en cas de traitement de longue durée à dose élevée (10). Ils ont en revanche un rôle protecteur dans la transformation cancéreuse des œsophages de Barrett (endobrachyœsophage) (11). Et plusieurs études ont conclu à l'absence d'association entre les IPP et le risque de cancer colorectal si utilisés à des posologies usuelles(5). Il pourrait également exister un lien entre IPP et cancer du pancréas mais les études à ce sujet sont encore peu nombreuses et contradictoires (12).

Le lien entre IPP et risque fracturaire quant à lui, semble être démontré par plusieurs études et discuté par d'autres. Il reste donc encore difficile à confirmer au vu de l'état actuel des connaissances. (13) Mais il semble raisonnable d'en tenir compte, en particulier chez les patients recevant d'autres traitements pouvant augmenter le risque de fracture.

L'hypochlorhydrie chronique provoquée par IPP pourrait également favoriser certaines infections notamment les pneumopathies communautaires (14) et les infections gastro-intestinales à Clostridium difficile (15).

Le risque de survenue de néphrite tubulo-interstitielle a été décrit pour tous les IPP, et peut survenir lors d'un usage à court ou long terme. (16)

L'usage au long court serait également responsable d'une possible carence en vitamine B12 (17) mais dont les conséquences cliniques supposées ne seraient qu'exceptionnelles. Il existe aussi potentiellement des risques de carence martiale (18) ou d'hypomagnésémie (19). Cependant les données actuelles ne justifient pas pour l'instant le contrôle biologique systématique de ces carences.

Au final, même si le risque d'effets indésirables suite à un usage au long court des IPP existe, leur bénéfice apporté l'emporte largement. Et il ne doit pas être une raison pour stopper les traitements chroniques chez les patients avec une réelle indication. En effet cela pourrait amener à de sérieuses conséquences chez ceux nécessitant bel et bien une suppression acide continue. Bien entendu ces traitements doivent être, comme tout médicament, prescrits dans le respect des indications officielles et au dosage le plus faible efficace.

D'autre part, à l'échelle d'une population, vu leur très fréquente prescription, les potentiels effets indésirables non graves peuvent devenir significatifs en termes de santé publique et de dépenses de santé. On peut également être confronté à des interactions médicamenteuses à multiplier de façon inutile le nombre de médicaments sur une prescription.

Il est donc primordial de ne pas maintenir ces traitements lorsqu'ils ne sont plus nécessaires.

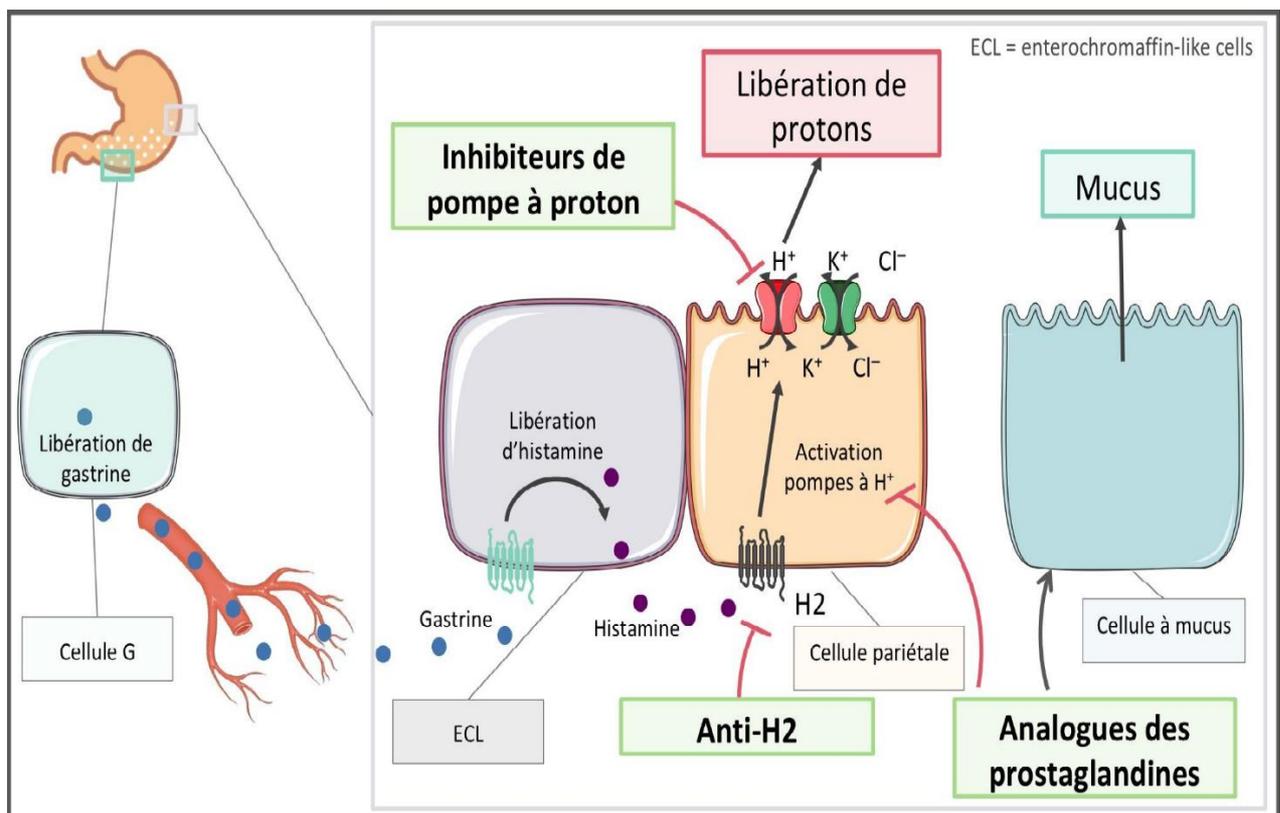
Détails des coûts de traitements journaliers de chaque IPP en annexe 1

1.3 Physiopathologie

Fonctionnement des IPP

Le fonctionnement des IPP est basé sur l'inhibition de la production acide gastrique par blocage de l'activité de l'enzyme adénosine triphosphatase (ATPase) H^+/K^+ située dans la membrane sécrétoire des cellules pariétales, la « pompe à protons ». En inactivant cette pompe on diminue la libération intragastrique d'ions H^+ et on va par conséquent diminuer l'acidité gastrique. (20)

Schéma 1 : Mécanisme d'action des différentes molécules anti-acides :



©pharmacomedicale.org

Les IPP sont des promédicaments (21) qui vont être « activés » à pH bas. Ainsi, au niveau gastrique où le pH est très bas (≤ 2), les inhibiteurs sont ionisés et modifiés en composés actifs sulfénamides.

C'est-à-dire qu'ils vont se connecter en liaisons covalentes (et donc irréversibles) avec le groupe sulfhydryle de la pompe et ainsi l'inactiver de manière irréversible.

La reprise de l'activité normale nécessite la synthèse de nouvelles pompes, ce qui a lieu après approximativement 18 à 24h. Une prise unique permet donc une efficacité de près de 24h.

De plus comme les IPP ne sont actifs qu'en milieu acide ils n'ont que très peu d'effets sur les autres pompes à protons extra gastriques comme celles du rein ou du colon.

Hypothèses physiopathologiques du rebond

Les causes physiopathologiques d'un rebond d'acidité gastrique sont encore incertaines, cependant certaines pistes ont été proposées lors de plusieurs études théoriques ou chez l'animal.

Au cours d'un traitement par IPP, on a donc un blocage de la pompe à proton permettant la libération intragastrique d'ions H⁺ par les cellules pariétales. On obtient par conséquent une diminution de l'excrétion d'ions H⁺ et donc une diminution d'acidité intra gastrique, soit une augmentation du pH (hypochlorhydrie).

Cette augmentation de pH intragastrique va avoir pour conséquence de stimuler la production de gastrine. On voit donc apparaître une hypergastrinémie sérique et intra gastrique.(22)

Cette hypergastrinémie va à son tour avoir une action sur les cellules enterochromaffines-like (ECL) de la muqueuse gastrique et provoquer une augmentation de leur masse : hyperplasie des cellules ECL. (23)

Cette hyperplasie serait la cause du rebond d'acidité. En effet elle serait à l'origine d'une augmentation de la capacité de sécrétion acide des cellules ECL et donc d'une hypersécrétion acide rebond une fois le traitement IPP suspendu. (24)

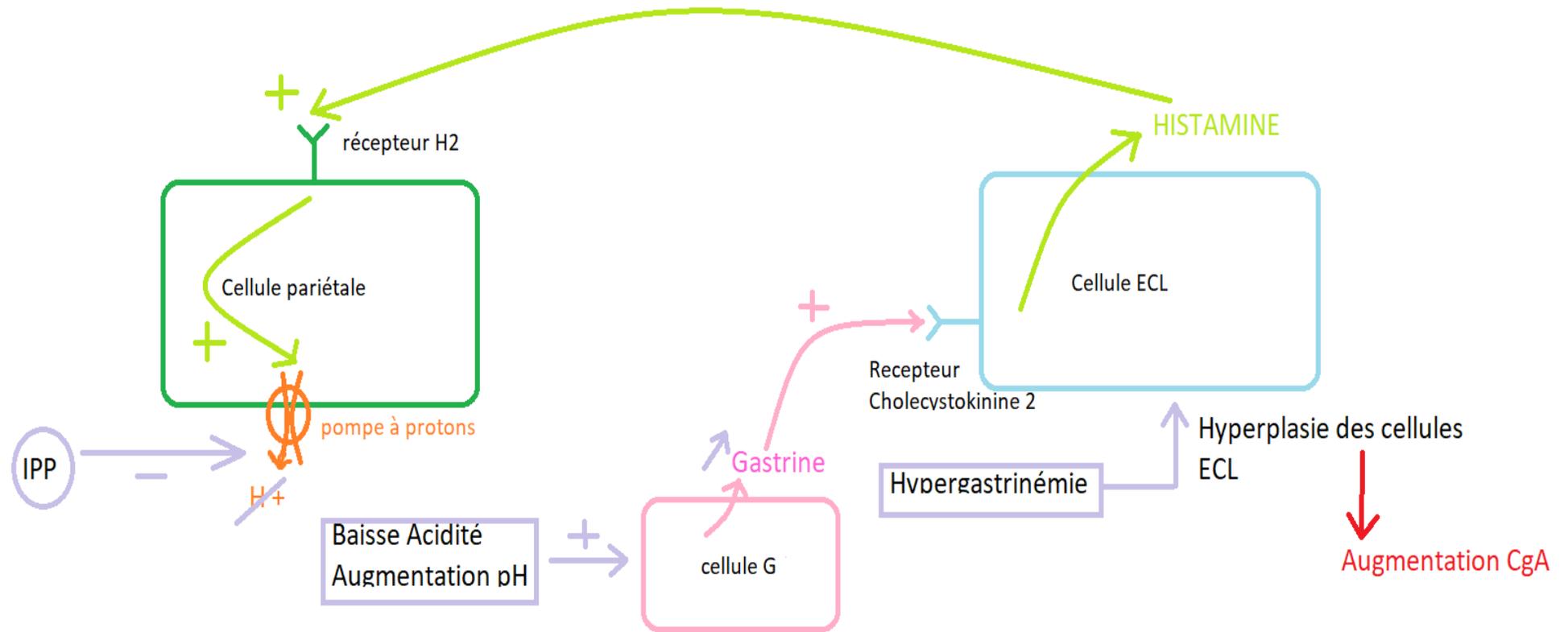


Schéma 2 : Influence des IPP sur les cellules gastriques

En effet on suppose que les cellules ECL vont alors libérer une grande quantité d’histamine qui va elle-même aller stimuler les cellules pariétales et activer la pompe à proton, stimulant ainsi la production d’acide. (25)

L’hypergastrinémie va aussi induire une augmentation de la chromogranine A (CgA). (26)

Afin de rechercher le rebond d’acidité gastrique on peut donc mesurer l’acidité intragastrique, mais on peut aussi utiliser la gastrine et la CgA sériques.

1.4 Objectifs

L’objectif principal était d’évaluer le rebond d’acidité gastrique après arrêt d’un traitement par IPP, ses conditions d’apparition et son impact clinique. L’objectif secondaire était d’évaluer les méthodes permettant l’arrêt des IPP malgré cet effet rebond.

2. Méthodes

2.1 Type d’étude

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature sur le rebond d’acidité gastrique après arrêt d’un traitement par IPP.

2.2 Critères d’inclusion et d’exclusion

Les critères d’inclusion ont rassemblé les articles dont l’objectif principal était d’étudier l’existence d’un rebond d’acidité gastrique après arrêt d’un traitement par IPP.

Les articles ont été inclus s'ils présentaient une étude de cas prospective avec mesure clinique et/ou biologique du phénomène de rebond acide quel que soit leur profil : ouvertes ou double aveugle, randomisées ou non, contrôlées ou non.

Seuls les articles en langue française ou anglaise ont été sélectionnés.

Pas d'exclusion en fonction de la durée d'exposition aux IPP pour étudier son influence sur l'effet rebond.

De même pas d'exclusion en fonction de l'IPP utilisé, du type de population étudiée, du pays d'analyse, du statut Hp ou des paramètres de mesure.

Nous avons étudié les articles publiés de 1980 à avril 2022.

Ont été exclus les études pédiatriques ou concernant l'animal, les articles avec lien invalide ou introuvable, et ceux dont le résumé n'était pas disponible.

Les études de cas uniques ont également été exclues.

2.3 Méthode de recherche

La recherche a été effectuée grâce aux bases de données suivantes : PubMed en grande majorité, étant le principal moteur de recherche de données bibliographiques médicales, et Cochrane.

Il a également été réalisé une recherche complémentaire sur Web of science et EM Premium.

L'équation de recherche a été réalisé en collaboration avec les bibliothécaires de l'université.

(L'équation de recherche peut être retrouvée en Annexe 3)

Les références bibliographiques ont également été analysées, de même que les articles liés sur PubMed.

2.4 Recueil des données

Dans un premier temps tous les articles ont été sélectionnés sans exclusion, puis analysés sur la base du titre et du résumé.

Ont été exclus les articles ne correspondant pas aux critères d'inclusion/exclusion ainsi que les doublons et les études hors sujet.

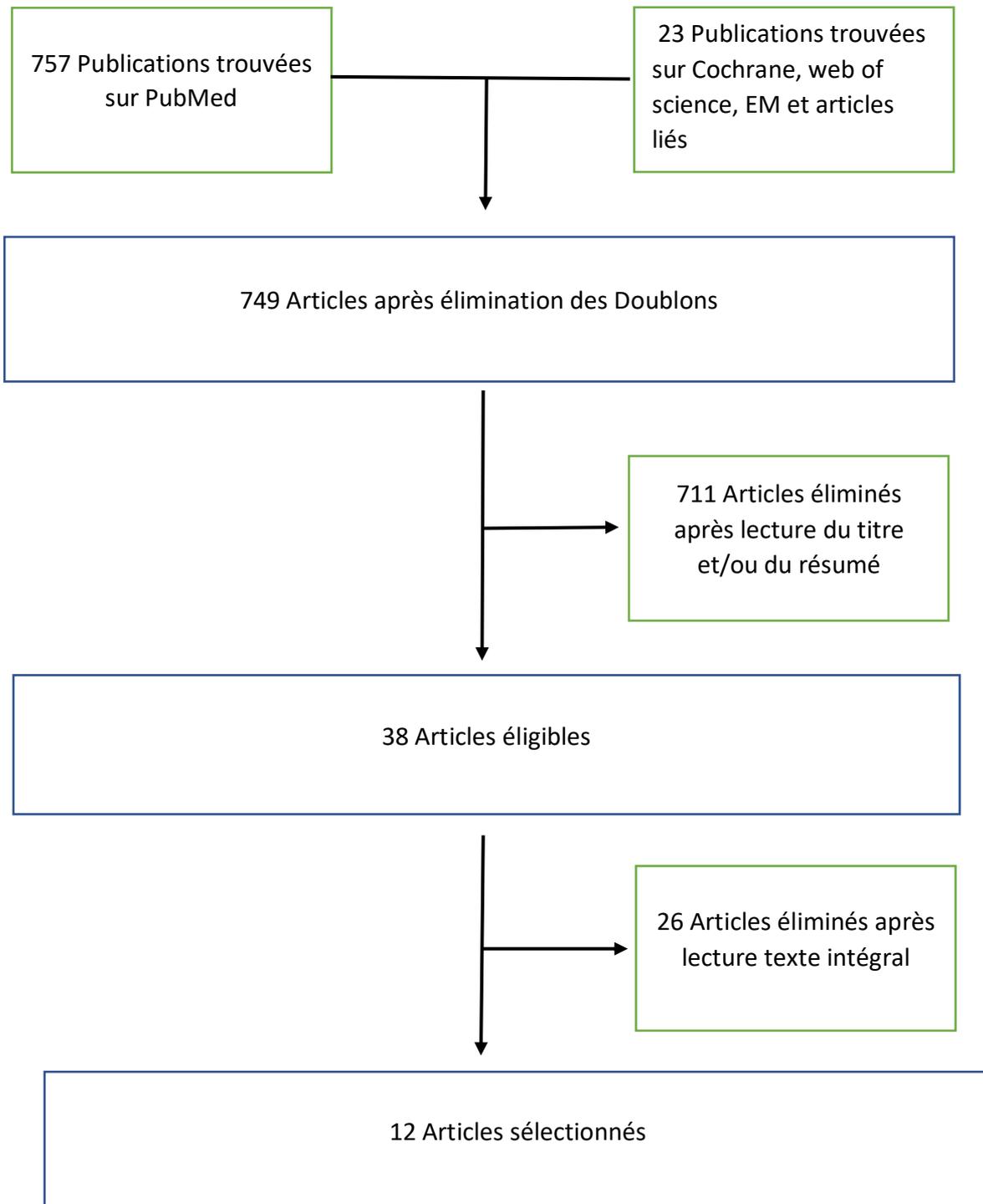
Par la suite nous avons lu l'ensemble des études présélectionnées et conservé celles traitant uniquement du sujet du rebond d'acidité gastrique, ont donc été exclues les publications qui n'incluaient qu'une partie de l'étude pour traiter le rebond.

Les articles restants ont été étudiés plus en détail et leurs données ont été résumées dans un tableau Excel pour être analysées.

Les informations recueillies dans ce tableau étaient les suivantes :

- Année de publication et Pays de provenance
- Type d'étude
- Type de population étudiée
- Statut Helicobacter Pylori (Hp)
- Médicament utilisé
- Schéma d'administration
- Durée du traitement par IPP
- Durée du suivi après l'arrêt
- Paramètres étudiés
- Résultats obtenus
- Conclusion des auteurs sur l'existence d'un rebond d'acidité après l'arrêt d'un IPP

Diagramme de Flux :



3. Résultats

Au total, 749 études ont été sélectionnées après recherche sur les différents serveurs et élimination des doublons, 711 d'entre elles ont été éliminées après lecture des titres et des résumés. Après lecture complète des 38 articles éligibles, 26 articles ont de nouveau été exclus. Finalement 12 articles ont donc été sélectionnés.

Les études sélectionnées ont été triées et analysées en fonction de leurs profils et de leurs résultats et classées sous forme de tableaux.

Sur les 12 études, 6 concluent à un effet rebond (A) (B) (C) (D) (E) (F) et 6 concluent à son absence.

(G) (H) (I) (J) (K) (L)

Les résultats sont présentés dans les tableaux suivants

Détails des données de chaque étude

Etude Année Pays	Type d'étude	Population	Statut H. pylori	Traitement	Schéma de traitement	Suivi après arrêt IPP	Paramètres mesurés	Résultats	Rebond	Commentaires
Waldum 1996 Norvège (A)	ouverte, non randomisée, non contrôlée	9 patients avec oesophagite	déterminé 6HP- 3HP+	Oméprazole 40mg	90 jours IPP	14 jours	gastrine basale et post prandiale, CgA, histamine, biopsies gastriques (CgA et histamine), SAGB et SAGM	Gastrine basale: ↑ après ttt mais hétérogène. CgA et gastrine stimulée: ↑ chez tous après ttt. Gastrine patients HP+ supérieure HP-; Histamine: pas de variation significative. CgA et histamine au niveau muqueux ↑ (↑ nombre ∅ ECL). SAGB et SAGM ↑ après ttt. résultats contradictoires chez HP+	oui	faible effectif, étude non contrôlée, seulement deux mesures (1 avant ttt et une après), première étude à montrer le rebond d'acidité, détermination statut HP mais pas de réelle analyse de son impact possible
Fossmark 2004 Norvège (B)	non contrôlée, ouverte, non randomisée	7 patients avec RGO en attente de chirurgie anti reflux	déterminé 1HP+	Oméprazole 40mg ou Esomeprazole 40mg ou Lansoprazole 30mg	durée des IPP variable mais toujours ≥ 1an; arrêt des IPP le jour de la chirurgie	26 semaines	SAGB et SAGM (test pentagastrine), gastrine sérique et CgA, biopsie gastrique pour mesure de la quantité de cellules ECL	valeurs élevée de SAG à S4 et S8 après arrêt puis ↓↓ entre S8 et S26; taux de gastrine et CgA : hauts avant chir puis grosse ↓ à S4 et S8 puis stabilisation; diminution de la quantité de cellules ECL à S26 par rapport avant chirurgie	Oui	effectif faible, non contrôlée; différents IPP; pas de mesure SAG pré ttt, ni per-ttt, première mesure à S4 post interruption

Gillen 1999 Ecosse (C)	ouverte, non randomisée, non contrôlée	21 volontaires sains	déterminé 12HP-9HP+	Oméprazole 40mg	8 semaines IPP	15 jours	gastrine sérique, endoscopie avec mesure pH, SAGB, SAGM (stimulée par gastrine-17)	SAGB et SAGM ↑ chez Hp-, pas de changement significatif chez Hp+, gastrine: pas de variation significative, degré d'hypersécrétion acide liée à l'importance de ↑ pH pendant ttt IPP	HP+non HP-oui	Etude non contrôlée, mesure directe de l'acidité gastrique et pH, suivi un peu court: une seule mesure à J15 de l'arrêt, comparaison HP+ et HP-
Gillen 2004 Ecosse (D)	ouverte, non randomisée, non contrôlée	32 volontaires sains	déterminé 12HP-20HP+ (dont 10HP+ traités par ATB)	Oméprazole 40mg	8 semaines IPP	8 semaines	Gastrine sérique, SAGB, SAGM et SAGsubM	SAGB: similaire ts les groupes ↓ pdt TTT, ↑ après vs avant IPP mais peu significatif; SAGsubM et SAGM: similaire tous les groupes avant ttt, ↓ pdt ttt pour tous les groupes, HP+ pas de différence avant/après, HP- et HPéradiqué ↑↑ après vs avant IPP; gastrine ↑ pdt ttt, non significatif après	oui pour HP- ou HP traité; non pour HP+	Etude non contrôlée, suivi long: multiples mesures avec étude cinétique et calcul persistance dans le temps du rebond (au moins 2mois), étude influence HP dans le rebond

Reimer 2009 Danemark (E)	contrôlée, randomisée, double aveugle	120 volontaires sains	déterminé 9HP+	Oméprazole 40mg / placebo	8 semaines IPP puis 4 semaines placebo OU 12 semaines placebo	4 semaines	questionnaire clinique (GSRs), taux sériques de gastrine et de CgA	GSRs: ≠ entre patients IPP versus placebo en faveur rebond clinique. Gastrine et CgA ↑ chez patients IPP après TTT, ∅ groupe placebo	Oui	Etude contrôlée randomisée, effectif grand, données cliniques ET biologiques. Mais pas de mesure directe de l'acidité gastrique
Niklasson 2010 Suède (F)	contrôlée, randomisée, double aveugle	48 volontaires sains	négatif	Pantoprazole 40mg / placebo	4 semaines IPP OU placebo	6 semaines	Questionnaire clinique (GDS), taux sériques de gastrine et de CgA	GDS: symptômes plus fréquents chez groupe IPP après arrêt. ↑gastrine et CgA chez groupe IPP, ∅ groupe placebo . Correlation données cliniques et Biologiques	Oui	Etude contrôlée randomisée, pas de mesure directe de l'acidité gastrique, mais recherche de corrélation entre les données Bio et cliniques

Sharma 1984 Angleterre (G)	ouverte, non randomisée, non contrôlée	9 patients avec UGD	inconnu	Oméprazole 20mg	14 jours IPP	8 semaines	gastrine, pHmétrie des 24H	↓acidité gastrique pdt ttt et jusqu'à J7 et retour normale, retour à la normale 8 semaines après arrêt. ↑ gastrine pendant et jusqu'à J7 retour N à S8	non	première étude à évaluer la possibilité d'un rebond d'acidité, non contrôlée, effectif faible, pas de détermination statut HP
Sharma 1987 Angleterre (H)	contrôlée, randomisée, double aveugle	16 volontaires sains	inconnu	Oméprazole 40mg / placebo	14 jours IPP ou 14 jours placebo	8 semaines	gastrine, SAGB et SAGM	SAGB et SAGM post IPP: pas de différence significative entre les groupes; ↑gastrine post ttt dans groupe IPP	non	étude contrôlée VS placebo, pas de détermination statut HP
Prewet 1991 Angleterre (I)	randomisée, non contrôlée, double aveugle	24 volontaires sains	inconnu	Oméprazole 40mg / ranitidine 300mg	25 jours oméprazole OU 25 jours ranitidine	21 jours	gastrine, acidité gastrique nocturne avec calcul de l'aire sous la courbe (ASC) temps- concentration	acidité nocturne: forte baisse pendant le traitement IPP, mais pas de différence signif avant IPP vs après arrêt IPP (légère ↑ acidité entre J3 et J6), courbe similaire au groupe ranitidine; ↑gastrine en fin de ttt IPP	non	pas de groupe placebo, comparaison IPP vs antiH2; mesure avant ttt, à la fin ttt et plusieurs mesures post interruption; pas de détermination statut HP

Bell 2001 Canada (J)	contrôlée, randomisée, double aveugle	16 volontaires sains	inconnu	Lansoprazole 30mg / placebo	14 jours IPP ou 14 jours placebo	14 jours	gastrine, SAGB, SAGS, pH-24H	production acide et pH: pas de différence significative entre les 2 groupes après arrêt ttt (retour à la normale en 2-4j), ↑gastrine jusqu'à J6 post ttt	non	groupe contrôle, Effectif un peu faible (seuls 11 ont réalisé l'étude complète), pas de détermination HP
Farup 2001 Norvège (K)	contrôlée, randomisée, double aveugle	62 patients RGO endoscopie normale	déterminé 13 HP+	Lansoprazole 60mg / placebo	Groupe1: 5j IPP, puis 9j sevrage, puis 5j placebo Groupe2: 5j placebo, puis 9j sevrage, puis 5j IPP	14 jours	symptômes cliniques mesurés sur échelles EVA et comptage des antiacides consommés, calcul score reflux (regurgitation et brûlures), score total (dyspepsie) et score anti- acide (nb de cp)	pas de différence significative pour aucun des scores entre les deux groupes.	non	design en crossover: pas de réel contrôle, les deux groupes ont reçu des IPP; pas de paramètre biologique mesuré, uniquement clinique; durée de traitement très courte (5j); pas suivi post arrêt du ttt; résultats pour HP+ non exploitables.

Juul Hansen 2011 Norvège (L)	ouverte, non randomisée, non contrôlée	26 patients avec RGO et endoscopie sans lésion ulcéreuse	déterminé 24HP- 2HP+	Lansoprazole 15mg	IPP à la demande pendant 6 mois	15 jours	gastrine, CgA, pH-métrie, GDS	↑ gastrine et CgA pendant le traitement puis retour normale, pas de différence pré vs post ttt; pHmétrie : pas de différence pré vs post ttt; GDS: pas d'aggravation significative symptômes post arrêt; corrélation conso lansoprazole et importance hypergastrinémie	non	Pas de contrôle, pas de surveillance prise quotidienne: IPP à la demande (conso médiane mesurée mais variations individuelles inconnues) , critères bio et cliniques; statut HP déterminé mais données non analysables
---	--	--	----------------------------	----------------------	--	----------	-------------------------------------	---	-----	--

SAG : sécrétion acide gastrique, SAGB : sécrétion acide gastrique basale, SAGM : sécrétion acide gastrique maximale, SAGS : sécrétion acide gastrique stimulée

Les études sont très hétérogènes tant en ce qui concerne la durée d'exposition aux IPP, leur dosage, la durée du suivi, le type de population étudiée, le statut Hp ou les critères de mesure. Aussi nous allons détailler les résultats obtenus en fonctions de chacun de ces éléments.

Durée de l'exposition aux IPP

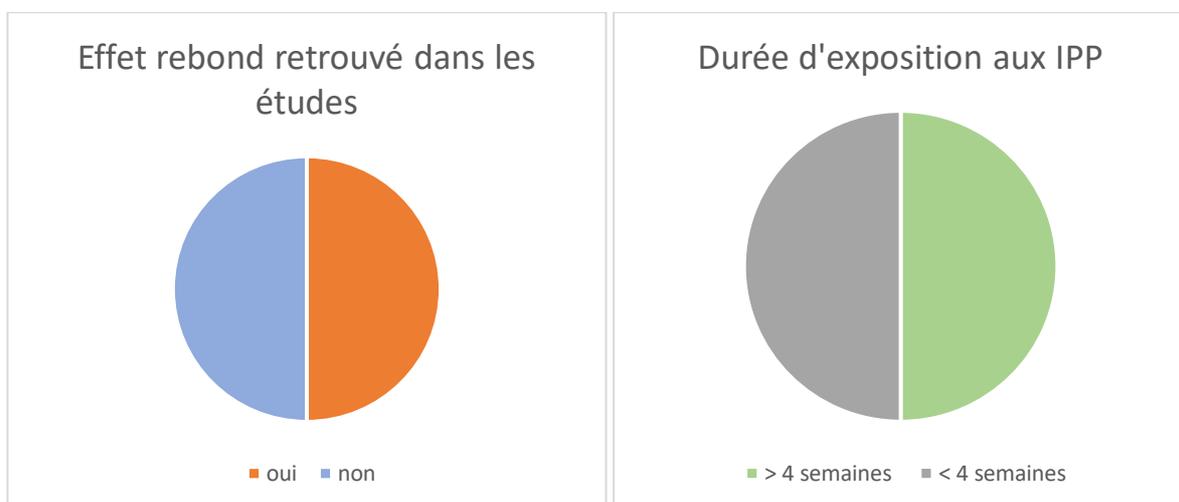
Il se dégage ici deux grandes catégories d'études, celles ayant administré les IPP durant 4 semaines ou plus, et celles dont le traitement était strictement inférieur à 4 semaines.

Toutes les études où l'administration était de moins de 4 semaines, n'ont pas été en mesure de prouver l'existence d'un rebond d'acidité (G,H,I,J,K). Ces dernières avaient des durées d'administration des IPP allant de 5j à 25j. Les équipes retrouvaient en revanche bel et bien une hypergastrinémie lors du traitement IPP (lorsque cela était recherché) mais pas d'augmentation de la sécrétion acide gastrique après l'arrêt. Cela laisse donc penser que la période d'hypergastrinémie était alors trop courte pour provoquer une modification des cellules ECL et donc un rebond d'acidité lors de l'arrêt du traitement. En effet on remarque dans ces études que la gastrine revient à des valeurs normales rapidement après l'arrêt des IPP (en moyenne 1 semaine). L'acidité gastrique remonte elle aussi rapidement mais ne se retrouve jamais supérieure aux valeurs pré-traitement.

En revanche les études avec administration quotidienne d'IPP supérieure ou égale à 4 semaines ont conclu à l'existence d'un effet rebond (A,B,C,D,E,F). La durée d'administration variait alors de 4 semaines à plus d'1an.

On note tout de même l'étude de Juul-Hansen de 2011 seule étude avec durée d'exposition supérieure à 4 semaines n'ayant pas retrouvé d'effet rebond. En effet cette étude ouverte consistait en l'administration d'IPP (lansoprazole) pendant 6 mois mais seulement de manière aléatoire à la demande des patients, à des doses variables, et non de manière systématisée et contrôlée. Il semble donc que la quantité d'IPP quotidienne reçue ait été inférieure à celle qu'elle aurait été si les patients avaient pris leur traitement de façon systématique. De plus, même si les variations inter-individuelles ne sont pas entièrement détaillées dans l'étude, il est bien décrit qu'il y avait de grandes différences de prise entre les patients. On peut tout de même en conclure que lors d'une prise « à la demande » l'effet rebond ne semble pas se produire.

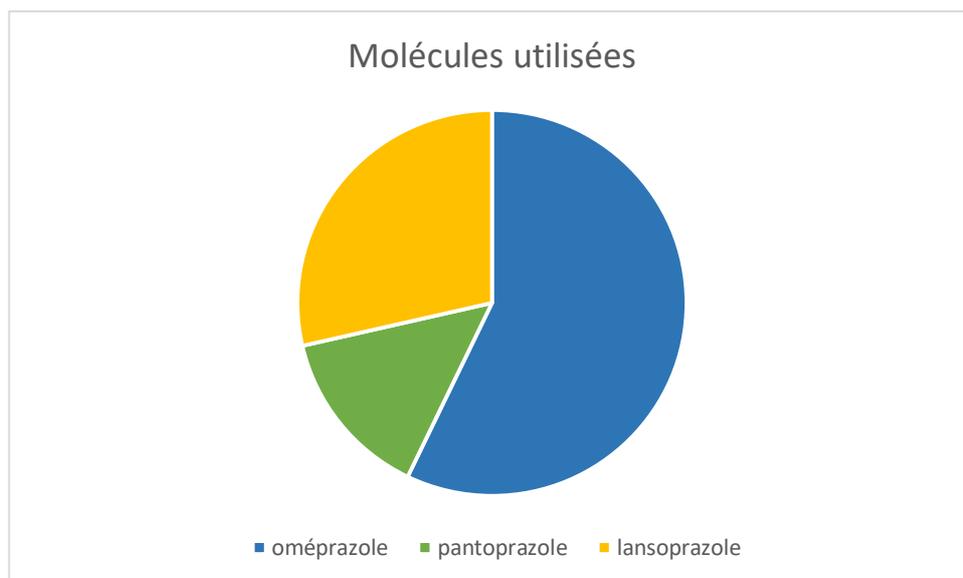
Au total il semble donc exister un seuil à 4 semaines d'administration d'IPP à partir duquel l'effet rebond peut être retrouvé et un effet relativement protecteur de la prise intermittente.



L'existence d'un effet rebond mis en relation avec la durée d'exposition aux IPP

Molécule utilisée et Dosage

Les IPP utilisés n'étaient pas les mêmes lors des études. Cependant il a été prouvé qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité ou de tolérance entre les différentes molécules. D'ailleurs d'après les résultats obtenus, il ne semble pas non plus y avoir de différence pour ce qui concerne l'effet rebond.



Répartition des différentes molécules utilisées dans les études

En ce qui concerne le dosage, les études ont pour la plupart utilisé les IPP à pleine dose ou parfois à double dose, particulièrement pour l'oméprazole.

L'usage d'une double dose ne semble pas avoir affecté l'apparition du rebond car on retrouve 3 études avec des IPP double dose (H,I,J) n'ayant pas retrouvé d'effet rebond, et 4 parmi celles l'ayant constaté (A,C,D,E).

On remarque cependant l'étude de Juul-Hansen dans laquelle le dosage d'IPP conseillé était Lansoprazole 15mg ce qui constitue une demi-dose. Or comme nous l'avons déjà décrit, ce dosage pouvait varier entre les patients, ainsi certains pouvaient monter jusqu'à 30mg quotidien alors que d'autres pouvaient ne prendre que 15mg 2j par semaine, ou moins. Malheureusement

l'impact de ces variations de dose d'IPP n'a pas été étudié lors de cette étude, on ne peut que supposer que la demi-dose pourrait être insuffisante pour provoquer des modifications trophiques sur la muqueuse gastrique. Expliquant alors peut être en partie, l'absence d'effet rebond retrouvé lors de cette étude. En effet, lors de l'analyse des résultats les auteurs ont tout de même retrouvé une corrélation entre la dose de lansoprazole consommée et l'importance de l'hypergastrinémie.

Au total il semble que la molécule ou le dosage utilisé n'ait pas d'importance majeure sur l'effet rebond d'acidité, hormis peut être dans le cas d'une diminution du dosage. La durée d'exposition semble donc plus importante que le dosage.

Suivi après arrêt des IPP

La période suivant l'arrêt des IPP est, elle, très variable entre les études, en termes de durée mais aussi en ce qui concerne le nombre et la fréquence des examens réalisés.

Cinq études ont limité leur suivi à 2 semaines (A,C,J,K,L), sur celles-ci, 2 ont tout de même pu retrouver un effet rebond (A,C). Il semble donc que le rebond d'acidité gastrique puisse se former dès 14 jours après l'arrêt du traitement par IPP. En effet, dans l'étude de Waldum en 1996, un seul dosage post-traitement réalisé à J14 après l'arrêt parvient à retrouver une sécrétion d'acide gastrique significativement plus élevée par rapport aux valeurs pré-traitements.

Les délais précis du rebond sont difficiles à établir en raison des mesures réalisées une seule fois par semaine et la plupart du temps à partir de 2 semaines après l'interruption des IPP. Dans l'étude de Gillen en 1999, la sécrétion acide gastrique (pour les patients H. pylori négatifs) est clairement élevée à J15, et dans un deuxième groupe de patients HP- analysés de façon précoce à J6 les valeurs obtenues sont plus variables. On a alors bel et bien une augmentation de la sécrétion acide

maximale mais aussi une légère diminution de la production acide basale, même si ces données sont peu explicitées par les auteurs. Dans la deuxième étude de cette même équipe, réalisée en 2004, la sécrétion d'acide gastrique maximale et sub-maximale sont de nouveau significativement augmentées dès la première mesure de J7.

On peut donc déduire que le rebond d'acidité semble se mettre en place entre 7 et 14 jours après l'arrêt d'un traitement par IPP.

Parmi les suivis les plus long, on retrouve les études de Sharma et Al. en 1984 et 1987 (mais avec une durée d'exposition aux IPP de seulement 14 jours) avec 8 semaines de suivi : pas de mise en évidence d'effet rebond. Ainsi que les équipes de Gillen en 2004 (suivi de 8 semaines) et Fossmark en 2004 (suivi de 26 semaines) qui ont, elles, retrouvé un rebond d'acidité.

Dans l'équipe de Fossmark et Al. la sécrétion d'acide gastrique est nettement augmentée entre S4 et S8 post interruption puis va baisser progressivement entre S8 et S26 avant de se stabiliser. Le rebond d'acidité durerait donc plus de 8 semaines mais moins de 26 semaines.

Chez Gillen en 2004, le suivi post IPP a été particulièrement rigoureux avec de nombreuses mesures permettant de comparer les données avant la mise en place du traitement, pendant celui-ci et sur plusieurs semaines après son interruption. On obtient ainsi une cinétique particulièrement intéressante de la sécrétion acide gastrique (même s'il est dommage que la première mesure ne soit réalisée qu'à 4 semaine après l'arrêt du traitement) montrant que l'effet rebond se prolonge pendant au moins deux mois après l'interruption du traitement par IPP. Confirmant ainsi les données obtenues dans par l'étude de Fossmark.

Cette durée relativement longue pourrait être expliquée par les effets trophiques des IPP sur la muqueuse gastrique et notamment sur les cellules pariétales et les cellules ECL (enterochromaffine-like). Pendant la durée du traitement par IPP il a, en effet, déjà été démontré

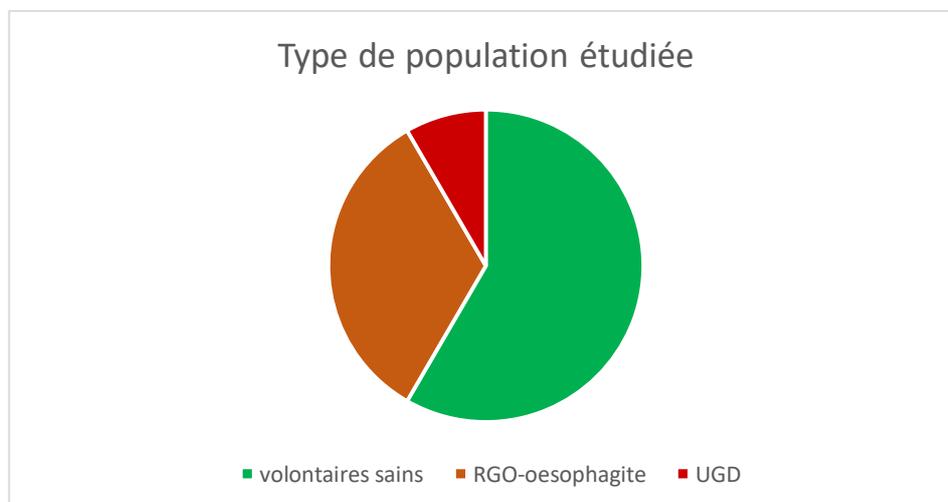
que l'inhibition acide (et donc l'augmentation de pH intra-gastrique) induit une hypergastrinémie qui va elle-même provoquer une hyperplasie des cellules ECL et pariétales (24) (23). La durée de l'effet rebond deviendrait ainsi dépendante de la vitesse de renouvellement de ces cellules et donc de leur demi-vie.

A noter tout de même que dans l'étude de Gillen de 2004, un facteur confusionnel pourrait être l'administration de doses supra physiologiques de gastrine 17 lors des différents examens et qui pourrait ainsi avoir un effet trophique sur la muqueuse gastrique et donc prolonger le phénomène de rebond de manière artificielle.

Au total le rebond va donc apparaitre entre le 7^{ème} et le 14^{ème} jour après l'interruption du traitement et perdurer au moins 2 mois mais moins de 26 semaines.

Type de Population étudiée

Les études sur des volontaires sains sont les plus nombreuses. Dans notre sélection 8 étaient réalisées sur des volontaires sains (C,D,E,F,H,I,J), 4 sur des patients atteints de RGO ou d'œsophagite (B,K,L,A) et 1 sur des patients atteints d'UGD (G).



Répartition des différents types de populations étudiées

Parmi les études réalisées sur des volontaires sains 4 ont retrouvé un effet rebond (C,D,E,F) et 4 n'en ont pas relevé (H,I,J).

Pour les études sur patients atteints de pathologies gastriques, 2 ont identifié un effet rebond (A,B) et 3 n'en ont pas retrouvé (G,K,L).

Le type de population étudiée ne semble pas avoir d'influence majeure sur l'existence ou non d'un rebond d'acidité gastrique à l'arrêt des IPP. Cependant le fait d'avoir réalisé plusieurs études sur des volontaires sains permet d'attribuer le rebond d'acidité au médicament plutôt qu'à l'évolution d'une maladie préexistante.

Statut HP

Le statut *H. pylori* a été étudié dans 7 études (A,B,C,D,E,K,L).

Cependant dans une grande majorité de ces études l'influence de l'infection sur le rebond d'acidité gastrique n'était pas l'objectif réel de l'analyse. Ainsi les effectifs de patients HP+ y sont souvent faibles et les données rarement significatives. La détermination du statut HP ayant souvent été réalisée après l'inclusion et la constitution des groupes (donc répartis de manière non homogène).

4 études (G,H,I,J) n'avaient pas déterminé le statut des patients et une (F) n'avait inclus que des patients HP négatifs.

On peut tout de même noter que toutes les études n'ayant pas déterminé le statut HP ont été incapables de démontrer l'existence du rebond d'acidité.

L'influence de H. pylori sur le rebond d'acidité gastrique a surtout été étudié par l'équipe de Gillen lors des études de 1999 et 2004.

Lors de la première étude ils avaient trouvé un effet rebond uniquement chez les patients HP-. Cependant, la durée de suivi post interruption de traitement très courte (15j) et le fait de n'avoir pratiqué qu'une seule mesure à J15 avait amené les auteurs à se questionner : le rebond d'acidité gastrique n'était peut-être que retardé chez les patients HP+. Ainsi lors de l'étude de 2004 ils ont donc réalisé un suivi beaucoup plus long (8 semaines) avec de multiples mesures avant, pendant la prise d'IPP, puis plusieurs mesures post interruption. Ils ont donc pu établir des données plus fiables. De plus ils ont scindé le groupe des infectés en deux, en traitant la moitié du groupe lors de la dernière semaine de traitement pour éradiquer H. pylori, alors que l'autre moitié prenait un placebo.

Ils ont ainsi pu démontrer l'absence d'effet rebond chez les patients atteints d'H. pylori et sa présence chez les non porteurs et chez les patients traités.

Au total H. pylori semble donc être un facteur protecteur contre le rebond d'acidité gastrique, car il permettrait de prolonger l'effet anti acide provoqué lors du traitement IPP, même après son arrêt. De plus son éradication pourrait donc, en supprimant cet effet, aggraver ou provoquer un RGO.

Critères mesurés

La plupart des études ont préféré utiliser une mesure directe de la sécrétion acide gastrique, ou du pH gastrique (A,B,C,D,G,H,I,J,L) alors que d'autres ont préféré utiliser uniquement des méthodes moins invasives : gastrine, CgA. (E,F). Certaines ont aussi utilisé des éléments cliniques

validés comme des échelles EVA, le questionnaire GDS ou le GSRS (L,K,F,E). (*Les questionnaires GDS et GSRS peuvent être retrouvés en Annexe 4 et 5*).

Une seule étude parmi notre sélection n'a utilisé aucun critère biologique, mais uniquement des éléments cliniques (K).

L'intérêt d'utiliser également des éléments cliniques, est de pouvoir montrer que le rebond d'acidité retrouvé au niveau biologique se ressent bel et bien chez le patient au niveau de la symptomatologie clinique. Ainsi l'équipe de Reimer et Al. qui a utilisé des éléments biologiques (gastrine, CgA) et cliniques (GSRS) prouve l'existence d'un rebond biologique mais aussi d'un rebond clinique, de même que l'équipe de Niklasson et Al. qui va même plus loin en prouvant le lien de concordance entre les données biologiques (gastrine et CgA) et les symptômes cliniques (GDS). Il y a donc preuve de l'existence d'un rebond acide biologique mais également clinique.

On peut tout de même faire une remarque en ce qui concerne ces deux études (E,F) qui au niveau biologique ne mesurent pas l'acidité gastrique mais uniquement la gastrine et la CgA. Et prouve la notion de rebond d'acidité grâce à des valeurs de gastrine et de CgA plus élevées dans le groupe IPP que dans le groupe placebo. Or, on peut voir que dans les études ayant réfuté l'existence du rebond d'acidité, on retrouve également des augmentations de gastrine ou CgA mais sans augmentation de la production acide gastrique. On peut donc supposer que plus que la présence d'une hypergastrinémie c'est son intensité plus ou moins forte qui va pouvoir, à partir d'un certain seuil (et d'une certaine durée comme nous l'avons vu précédemment)

provoquer les modifications trophiques. D'ailleurs, il a été démontré qu'il y avait une corrélation entre le degré d'hypergastrinémie et l'hypertrophie des cellules ECL.

Les études ayant mesuré l'acidité gastrique retrouvaient donc soit, une baisse d'acidité gastrique pendant le traitement IPP suivie d'une augmentation significative après l'arrêt du traitement (par rapport au pré-traitement) soit, une augmentation d'acidité plus forte chez les patients IPP par rapport aux patients d'un groupe placebo et prouvaient ainsi la présence d'un rebond d'acidité gastrique. Ou alors, ils ne détectaient aucune augmentation de cette acidité, voire une diminution de celle-ci et avançaient donc l'inexistence du rebond.

Dans l'étude de Fossmark en revanche on retrouve uniquement des diminutions de la production acide gastrique et pourtant les auteurs concluent à la présence d'un rebond acide. Ceci s'explique par l'absence de mesure pré ou per-traitement. Les auteurs ont donc uniquement relevé des données post arrêt et ont retrouvé des valeurs supposées hautes de sécrétion acide à la 4^{ème} semaine après interruption du traitement. Valeurs qui vont perdurer jusqu'à la 8^{ème} semaine avant de s'effondrer jusqu'à la 26^{ème} semaine. Pour eux la période S4-S8 correspond donc au pic d'hypersécrétion acide post arrêt du traitement IPP qui va s'estomper progressivement après S8 et revenir à des valeurs normales. Le rebond dure donc plus de 8 semaines et moins de 26.

4. Discussion

Principaux résultats

Les principaux objectifs de cette étude étaient de réaliser l'état des lieux et l'analyse des connaissances sur le rebond d'acidité gastrique, ses conditions d'apparition et son impact clinique.

La conclusion que l'on peut tirer de cette revue de littératures est qu'il existe bel et bien un rebond d'acidité gastrique à l'arrêt d'un traitement par IPP ayant été administré durant 4 semaines ou plus. Sa mise en place survient entre 1 et 2 semaines après l'arrêt de l'IPP et il va perdurer plus de 8 semaines mais de moins de 26. D'autre part la consommation d'IPP à la demande semble être moins susceptible d'engendrer un effet rebond.

On peut aussi affirmer l'effet protecteur de l'infection par *H. pylori* vis-à-vis de la mise en place de l'effet rebond.

Il peut se mettre en place chez des patients atteints de pathologies gastriques pré existantes mais également chez les personnes ne présentant aucune problématique digestive.

Le rebond peut se produire quel que soit l'IPP utilisé, à pleine ou double dose, mais semble être moins susceptible de se produire lors de l'utilisation de demi-doses.

Comparaison à la littérature

D'autres revues de littératures se sont intéressées à la question du rebond d'acidité, l'équipe de Hunfeld et Al en 2007 (39) concluait pour sa part à l'absence d'arguments évidents en faveur d'une augmentation de la sécrétion acide gastrique basale en situation réelle. Lors de leurs analyses ils avaient néanmoins retrouvé que l'arrêt d'un IPP pourrait conduire à l'augmentation de la

production acide gastrique mais seulement sous certaines conditions de stimulation. Pour eux les données obtenues n'étaient donc pas suffisantes pour conclure que le rebond d'acidité pourrait être cliniquement significatif. Cependant cette revue étant relativement ancienne, plusieurs nouvelles études ont été publiées depuis, apportant des résultats qui nous permettent donc aujourd'hui d'avoir une conclusion différente. Ils n'avaient pas non plus pu conclure sur l'impact d'*H. pylori*.

En revanche les résultats de Rochoy et Al (40) sont similaires aux nôtres puisqu'ils prouvaient également l'existence d'un rebond acide après 4 semaines de traitement par IPP et le facteur protecteur de la colonisation par *H. pylori*. Ils n'avaient cependant pas étudié les éléments cliniques du rebond d'acidité, les études sélectionnées se concentrant uniquement sur des critères biologiques.

A l'inverse, l'étude de Lodrup et Al. (41) ne portait pas réellement sur la recherche biologique du rebond mais plutôt sur ses conséquences cliniques. Ils rapportaient ainsi que l'arrêt du traitement par IPP induisait bien des symptômes de reflux acide mais leur que leur impact sur la reprise du traitement était quant à elle incertaine.

On note aussi l'étude rétrospective de Metz en 2011 (42) où l'équipe a combiné les données récupérées de trois précédentes études et réalisé ainsi une nouvelle analyse portant sur 287 patients *H.pylori* négatifs atteints d'œsophagite érosive, traités par 4 ou 8 semaines avec du Dexlansoprazole (IPP non commercialisé en France) ou du Lansoprazole, puis par 6 mois de placebo. Ils ont ensuite évalué l'importance du RGO grâce à la comparaison des niveaux de Gastrine et de la sévérité des symptômes cliniques avant traitement versus durant la période de suivi post interruption (période placebo). Ils n'ont alors pas retrouvé de données appuyant la possibilité d'un rebond d'acidité que ce soit via la gastrine ou via la symptomatologie clinique. Cependant, leur définition du rebond était basée sur une aggravation des symptômes pré-

existants avant la mise en place du traitement. Définition qui n'est donc pas idéale pour tester le rebond chez des patients avec des désordres acides chroniques. D'autre part ces données cliniques n'étaient pas comparées à un groupe contrôle, et la mise en commun de données de plusieurs études exécutées par des équipes différentes à des périodes différentes a pu amener plusieurs biais faussant les résultats.

Limites de cette étude

Tout d'abord on peut noter des difficultés dans la comparabilité des études. En effet les articles sélectionnés présentaient des méthodologies très variées rendant la comparaison de leurs données brutes difficiles. Nous avons ici fait le choix de conserver tous les articles quelle que soit leur méthodologie pour obtenir des données le plus exhaustives possibles. Cela peut néanmoins amener à un biais méthodologique.

En ce qui concerne la qualité des articles, plusieurs études n'étaient pas contrôlées et/ou non randomisées. D'autres avaient également des effectifs assez faibles, et les nombres de patients nécessaires pour obtenir des données significatives n'étaient jamais réellement annoncés. Certains résultats obtenus dans ces études peuvent donc être remis en cause vu le manque de puissance évident.

Cependant deux études à gros effectifs avec méthodologie fiable (contrôle vs placebo, randomisation, double aveugle) et donc à fort niveau de preuve, (E,F) sont parvenues à prouver le rebond d'acidité et son impact clinique. L'étude de Gillen sur l'influence de HP quant à elle, n'était certes ni contrôlée ni randomisée mais le fait d'avoir reproduit quasiment la même recherche 2 fois (en 1999 puis en 2004) avec donc un effectif important de patients et la

méthodologie de recueil de données biologiques claire et bien réalisée lui permet tout de même d'obtenir un niveau de preuve satisfaisant.

Les quatre études avec des niveaux de preuve élevés n'ayant pas retrouvé de rebond d'acidité gastrique (H,I,J,K) n'avaient administré qu'entre 14 et 21j de traitement IPP. Cela ne remet donc pas en cause nos résultats.

Enfin pour la partie de sélection des articles, ceux-ci ont été sélectionnés à l'aide de différents sites de recherche bibliographiques automatisées (PubMed, Cochrane, Web Of Science, EM premium). Ainsi seuls les moteurs de recherche automatisés ont été utilisés, et seuls les articles publiés ont été sélectionnés. Il n'y a eu aucune recherche sur les études en cours. Certains articles avec des résumés introuvables ou avec des titres non explicites n'ont pas pu être analysés. Tout ceci a donc pu amener à l'existence d'un biais de publication. De plus les articles ont été sélectionnés puis étudiés par un seul intervenant sans double lecture.

Impact sur la pratique courante

Nous avons donc prouvé que le rebond d'acidité gastrique se produisait après arrêt d'un traitement IPP de plus de 4 semaines. Il est donc primordial de limiter nos durées de prescription autant que possible afin que le patient ne se voit pas délivrer de traitement IPP de trop longue durée sans raison valable. On pourrait ainsi éviter à certains le développement d'une pseudo dépendance vis-à-vis de ces médicaments. Il faut alors sensibiliser les médecins prescripteurs afin de favoriser des prescriptions de courte durée.

Les seules indications de traitement supérieur à 4 semaines étant : le RGO compliqué d'œsophagite ou avec des symptômes atypiques, les patients à haut risque d'ulcère sous AINS, les

personnes souffrant d'une hernie hiatale, ou présentant un endobrachyœsophage symptomatique, la notion d'ulcère duodéal d'étiologie indéterminée et les patients souffrant du syndrome de Zollinger-Ellison.

D'autre part, il peut être intéressant d'avertir les patients du risque de rebond transitoire à la suite d'un traitement de trop longue durée afin de les encourager à interrompre leur traitement lorsque la prescription se termine, ou pour les décourager de reprendre leurs IPP s'ils ressentent des symptômes cliniques de rebond. On peut en effet retrouver dans une étude Hollandaise (5) que les patients traités par IPP pour un RGO vont le continuer plus d'un an dans 30% des cas, taux qui va monter à 54% pour ceux traités contre une œsophagite de bas grade et à 70% pour une œsophagite de haut grade.

Enfin nous avons déjà cité les indications posées par la HAS pour les IPP, pourtant, on remarque que ceux-ci sont, en France, très souvent prescrits hors AMM (1) (43). Notamment dans la dyspepsie fonctionnelle sans RGO ou lors d'administration d'AINS chez des patients non à risque.

Indication du traitement par IPP chez les utilisateurs incidents d'âge adulte (≥18 ans)

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

Etude Epi-Phare ANSM 2015 (1)

Comme il est maintenant établi que l'on peut créer des symptômes de régurgitations acides ou de brûlures gastriques même chez des patients auparavant sains, il est bien évidemment nécessaire de limiter nos prescriptions d'IPP aux indications officielles et de lutter contre l'automédication inutile.

De même lors de l'éradication d'*H. pylori* nous avons vu que l'on pouvait à cette occasion provoquer des symptômes de RGO, il faut donc être vigilant, bien associer un traitement IPP et ne pas le laisser prolonger au-delà de la durée convenue.

Enfin il reste la problématique des patients sous IPP depuis de très longues durées qui refusent de les interrompre. Il faut pour ceux-là développer de nouvelles stratégies afin de leur permettre de se sevrer définitivement. On peut en effet voir que seuls 1/3 des patients qui prennent des IPP depuis plus de 4ans parviennent à les stopper d'eux-mêmes. (44)

Perspectives

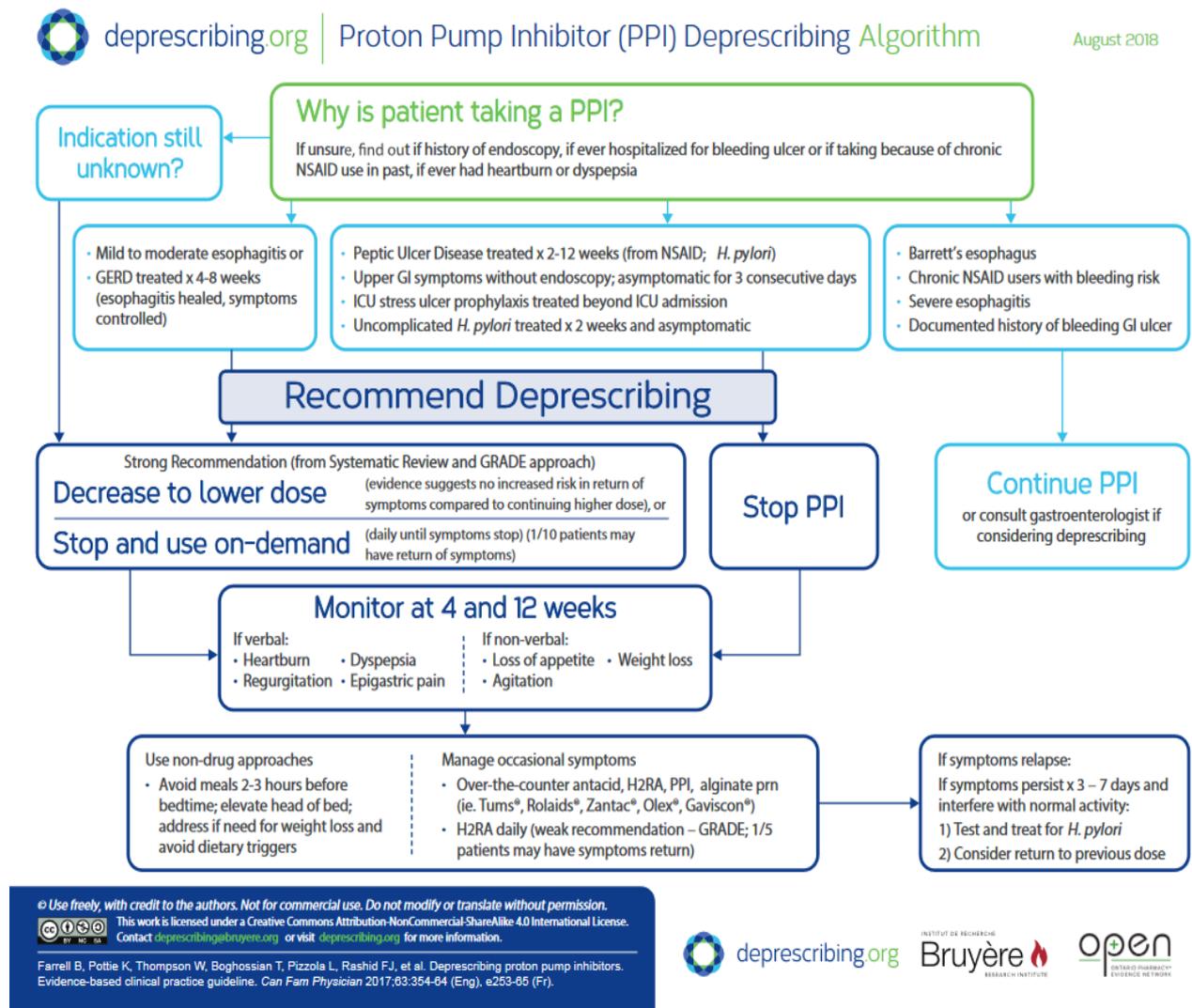
Maintenant que l'effet rebond est clairement accepté comme une réalité il convient donc de trouver des méthodes pour le contourner. Il est en effet très probablement responsable des grandes difficultés rencontrées par les patients et leurs médecins lors de tentative de stopper un traitement IPP pris au long cours. Certains patients conservent alors des IPP pendant plusieurs années, et, même s'ils n'ont plus d'indication à les poursuivre, restent très réticent à les stopper. (45)

Différentes méthodes ont alors été envisagées ces dernières années pour faciliter cet arrêt et il convient de les étudier et de les comparer.

Par exemple une des premières idées étudiées a été l'information du patient, soit par distribution de fiches explicatives par le médecin traitant (46), soit par un suivi rapproché lors du sevrage avec entretiens réguliers « motivationnels » et éducation des patients. (47)

D'autres équipes comme celle de Lai et Al. en 2021 ont pensé qu'il était préférable d'alerter et de former les médecins, (48) de leur donner des méthodes protocolisées pour les aider dans leurs pratiques. Ils ont donc réalisé une intervention orale auprès des médecins d'une structure médicale pour les sensibiliser au problème et leur communiquer des informations utiles. 46% des patients avec des prescriptions inappropriées d'IPP ont ainsi réussi à les stopper ce qui représente une diminution significative.

Ainsi il existe également des algorithmes permettant d'identifier plus facilement les patients pour lesquels on peut stopper les IPP et la meilleure manière de procéder. Comme celui développé par l'institut de recherche Canadien Bruyère.



The Canadian Deprescribing Network (CaDen) Algorithm for PPI.

Certains ont pour leur part plutôt évalué l'aide que pourrait fournir des traitements de substitution, notamment grâce aux pansements gastriques, qui pourraient transitoirement compenser les symptômes cliniques du rebond d'acidité et permettre de sevrer les patients de

leurs IPP ou bien encore l'utilisation d'un placebo pour remplacer l'IPP pendant quelques temps avant de le stopper. (49) Ces dernières méthodes ne semblent d'ailleurs pas avoir de bon taux de réussite.

Enfin une piste de plus ne plus étudiée est l'arrêt par diminution progressive (50) qui consiste à alterner entre le dosage normal et une demi-dose avant d'arrêter totalement les IPP au lieu de procéder à un arrêt brutal (51). On espère ainsi diminuer l'impact du rebond d'acidité sur les symptômes cliniques, permettre aux cellules ECL de retrouver progressivement un fonctionnement normal tout en continuant d'assurer une certaine inhibition de la sécrétion acide. On procède alors à une diminution des doses pendant quelques semaines avant d'arrêter le traitement, ou alors à une alternance entre deux dosages. (44)

L'étude de Haastrup et Al. (52), une revue de littérature comparant certaines de ces différentes méthodes permet d'apporter un éclairage sur leur comparaison. Les plus efficaces semblent ainsi être l'éducation des patients avec un suivi médical régulier (taux de réussite de 64%) (47) et la diminution progressive (réussite dans 58% des cas pour l'étude de Inadomi (50) et dans 31% des cas pour l'étude de Bjornsson(44)). Alors que l'arrêt brutal, l'envoi d'une fiche d'information ou l'utilisation d'un placebo ne fonctionnent que dans respectivement 14%(51), 24%(46) et 28%(49) des cas.

L'étude de Hendricks en 2021 (53) s'est penché plus en détail sur la comparaison de l'arrêt progressif en comparaison avec l'arrêt brutal à 1an dans une étude randomisée sur 38 patients atteints de RGO. Ils n'ont cependant pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes en termes de taux de réussite ce qui semble contredire les études précédentes montrant cette méthode comme l'une des plus efficace. De nouvelles études semblent donc nécessaires pour pouvoir conclure de façon plus précise à ce sujet.

On peut aussi évidemment renoncer à stopper définitivement les IPP lorsque cela semble impossible et plutôt basculer sur une prise à la demande afin d'au moins diminuer leur consommation.

Au total pour l'instant aucune méthode ne permet un succès dans 100% des cas, il semble préférable d'agir sur plusieurs plans en même temps : à la fois en éduquant les patients et en sensibilisant les médecins ou par l'élaboration d'algorithmes reproductibles (54), mais aussi en affinant l'étude des méthodes de diminution progressive.

Un article de Targownik et Al publié en 2022 résume les conseils les plus utiles pour aborder au mieux la déprescription des IPP chez les patients (55), cela consiste en grande partie à bien surveiller les indications pour chaque patient chez qui l'on retrouve un IPP, de réaliser une éducation thérapeutique, et de diminuer au maximum les dosages à chaque fois que possible avant de tenter un arrêt. Pour stopper les IPP une diminution progressive peut être envisagée.

En conclusion, maintenant que l'existence du rebond d'acidité gastrique est bien établie, l'élaboration de méthodes plus efficaces pour le contourner et le prévenir sont les réels enjeux actuels pour le bon usage des IPP.

5. CONCLUSION

D'après les résultats de cette étude, un effet rebond d'acidité gastrique existe après arrêt d'un IPP, si la période de traitement a été d'au moins 4 semaines sans interruption. Cet effet rebond va se mettre en place en 7 à 14 jours après l'arrêt et durer au moins 2 mois avant de se résorber spontanément avant 7 mois.

Il paraît donc important de favoriser les prescriptions courtes de moins de 4 semaines. Et il est également primordial d'informer les patients de la possibilité d'un retour transitoire de courte durée de leurs symptômes (effet rebond) à l'arrêt du traitement afin de ne pas les décourager à le stopper.

Certaines techniques permettant de faciliter l'arrêt des traitements de longues durées comme l'arrêt progressif pourraient permettre de minimiser le rebond et donc de maximiser les chances de succès.

Le Président du jury,
Mr Anthony BUISSON

Le Doyen de l'UFR de médecine,
Mr Pierre CLAVELOU

CHU Estaing - Clermont-Ferrand
Pôle Digestif et Hépatobiliaire
Pr Anthony BUISSON
PU - PH
RPPS : 10100402931
Tél : 04 73 75 05 04



Références Bibliographiques

1. ANSM. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) Étude observationnelle [Internet]. 2018 [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/pres-de-16-millions-de-personnes-ont-eu-une-prescription-dinhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp-en-2015-en-france>
2. Haute Autorité de Santé. rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf [Internet]. HAS. 2020 [cité 23 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf
3. Haute Autorité de Santé. ipp_adulte_juin_2009.pdf [Internet]. HAS. 2009 [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf
4. Pollock K, Grime J. The cost and cost-effectiveness of PPIs--GP perspectives and responses to a prescribing dilemma and their implications for the development of patient-centred healthcare. *Eur J Gen Pract.* déc 2003;9(4):126-33, 140.
5. Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MCJM, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 juill 2006;24(2):377-85.
6. Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Clin Pharmacol.* oct 2000;50(4):366-72.
7. Yeomans, Dent. Personal review: alarmism or legitimate concerns about long-term suppression of gastric acid secretion? *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(3):267-71.
8. Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, Jarbøl DE. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;123(2):114-21.
9. J.-D. de Korwin. Action des inhibiteurs de la pompe à protons sur la sécrétion gastrique acide : mécanismes, effets des traitements au long cours. *EMC Gastro-Entérologie* [Internet]. 2021 [cité 6 avr 2022]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1437729/action-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-sur-l>
10. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open.* 30 oct 2017;7(10):e017739.
11. Islami F, Kamangar F, Boffetta P. Use of proton pump inhibitors and risk of progression of Barrett's esophagus to neoplastic lesions. *Am J Gastroenterol.* oct 2009;104(10):2646-8.
12. Lassalle M, Le Tri T, Afchain P, Camus M, Kirchgessner J, Zureik M, et al. Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Pancreatic Cancer: A Nationwide Case–Control Study Based on the French National Health Data System (SNDS). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 mars 2022;31(3):662-9.
13. Roulet L, Vernaz N, Giostra E, Gasche Y, Desmeules J. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton : faut-il craindre de les prescrire au long cours ? *Rev Médecine Interne.* août 2012;33(8):439-45.

14. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 22 févr 2011;183(3):310-9.
 15. Dial S, Delaney J a. C, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA.* 21 déc 2005;294(23):2989-95.
 16. Härmark L, van der Wiel HE, de Groot MCH, van Grootheest AC. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2007;64(6):819-23.
 17. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA.* 11 déc 2013;310(22):2435-42.
 18. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology.* mars 2017;152(4):821-829.e1.
 19. Liao S, Gan L, Mei Z. Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of hypomagnesemia: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* mars 2019;98(13):e15011.
 20. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil.* janv 2013;19(1):25-35.
 21. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* juin 2006;23 Suppl 2:2-8.
 22. Lamberts R, Creutzfeldt W, Stöckmann F, Jacobaschke U, Maas S, Brunner G. Long-term omeprazole treatment in man: effects on gastric endocrine cell populations. *Digestion.* 1988;39(2):126-35.
 23. D'Adda T, Pilato FP, Lazzaroni M, Robutti F, Bianchi-Porro G, Bordi C. Ultrastructural morphometry of gastric endocrine cells before and after omeprazole. *Gastroenterology.* juin 1991;100(6):1563-70.
 24. Cui G, Waldum HL. Physiological and clinical significance of enterochromaffin-like cell activation in the regulation of gastric acid secretion. *World J Gastroenterol WJG.* 28 janv 2007;13(4):493-6.
 25. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* déc 2008;10(6):528-34.
 26. Sanduleanu S, De Bruïne A, Stridsberg M, Jonkers D, Biemond I, Hameeteman W, et al. Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy: Serum chromogranin A and ECL cell hyperplasia during acid suppression. *Eur J Clin Invest.* sept 2001;31(9):802-11.
- A. Waldum HL, Arnstad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut.* 1 nov 1996;39(5):649-53.
 - B. Fossmark R, Johnsen G, Johanessen E, Waldum HL. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(2):149-54.
 - C. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KEL. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology.* févr 1999;116(2):239-47.
 - D. Gillen D, Wirz AA, McColl KEL. *Helicobacter pylori* eradication releases prolonged increased acid secretion following omeprazole treatment☆. *Gastroenterology.* avr 2004;126(4):980-8.

- E. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces Acid-Related Symptoms in Healthy Volunteers After Withdrawal of Therapy. *Gastroenterology*. juill 2009;137(1):80-87.e1.
- F. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic Symptom Development After Discontinuation of a Proton Pump Inhibitor: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. juill 2010;105(7):1531-7.
- G. Sharma BK, Walt RP, Pounder RE, Gomes MD, Wood EC, Logan LH. Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 hour decrease of intragastric acidity. *Gut*. 1 sept 1984;25(9):957-64.
- H. Sharma B, Axelson M, Pounder RP, Lundborg P, Öhman M, Santana A, et al. Acid secretory capacity and plasma gastrin concentration after administration of omeprazole to normal subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 1987;1(1):67-76.
- I. Prewett EJ, Hudson M, Nwokolo CU, Sawyerr AM, Pounder RE. Nocturnal intragastric acidity during and after a period of dosing with either ranitidine or omeprazole. *Gastroenterology*. avr 1991;100(4):873-7.
- J. Bell N, Karol MD, Sachs G, Greski-Rose P, Jennings DE, Hunt RH. Duration of effect of lansoprazole on gastric pH and acid secretion in normal male volunteers: LANSOPRAZOLE: DURATION OF EFFECT ON PH. *Aliment Pharmacol Ther*. 17 janv 2001;15(1):105-13.
- K. Farup PG, Juul-Hansen PH, Rydning A. Does Short-term Treatment With Proton Pump Inhibitors Cause Rebound Aggravation of Symptoms?: *J Clin Gastroenterol*. sept 2001;33(3):206-9.
- L. Juul-Hansen P, Rydning A. Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease. Is rebound hypersecretion of acid a problem? *Scand J Gastroenterol*. avr 2011;46(4):398-405.
39. Hunfeldt NGM, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: rebound acid hypersecretion after therapy with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(1):39-46.
40. Rochoy M, Dubois S, Glantenet R, Gautier S, Lambert M. Le rebond d'acidité gastrique après arrêt d'un inhibiteur de la pompe à protons : revue narrative de littérature. *Therapies*. mai 2018;73(3):237-46.
41. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol*. mai 2013;48(5):515-22.
42. Metz DC, Pilmer BL, Han C, Perez CM. Withdrawing PPI Therapy After Healing Esophagitis Does Not Worsen Symptoms or Cause Persistent Hypergastrinemia: Analysis of Dexlansoprazole MR Clinical Trial Data. *Am J Gastroenterol*. nov 2011;106(11):1953-60.
43. Sauvadet L RL. Rapport sur l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons : les recommandations françaises sont-elles respectées ? EM-Consulte [Internet]. 2015 [cité 28 oct 2022]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1003959/rapport-sur-l-utilisation-des-inhibiteurs-de-la-po>
44. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, Mattsson N, Jensen C, Agerforz P, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(6):945-54.
45. Thompson W, Black C, Welch V, Farrell B, Bjerre LM, Tugwell P. Patient Values and Preferences Surrounding Proton Pump Inhibitor Use: A Scoping Review. *The Patient*. févr 2018;11(1):17-28.

46. Krol N, Wensing M, Haaijer-Ruskamp F, Muris JWM, Numans ME, Schattenberg G, et al. Patient-directed strategy to reduce prescribing for patients with dyspepsia in general practice: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 avr 2004;19(8):917-22.
47. Murie J, Allen J, Simmonds R, de Wet C. Glad you brought it up: a patient-centred programme to reduce proton-pump inhibitor prescribing in general medical practice. *Qual Prim Care.* 2012;20(2):141-8.
48. Lai A, Odom A, Roskos SE, Phillips JP. Deprescribing Inappropriate Proton Pump Inhibitors in a Family Medicine Residency Practice Office. *Primer Peer-Rev Rep Med Educ Res.* 2 nov 2021;5:43.
49. Zwisler JE, Jarbøl DE, Lassen AT, Kragstrup J, Thorsgaard N, Schaffalitzky de Muckadell OB. Placebo-Controlled Discontinuation of Long-Term Acid-Suppressant Therapy: A Randomised Trial in General Practice. *Int J Fam Med.* 2015;2015:175436.
50. Inadomi JM, Jamal R, Murata GH, Hoffman RM, Lavezo LA, Vigil JM, et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* nov 2001;121(5):1095-100.
51. Reimer C, Bytzer P. Discontinuation of long-term proton pump inhibitor therapy in primary care patients: a randomized placebo-controlled trial in patients with symptom relapse. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* oct 2010;22(10):1182-8.
52. Haastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM, Hansen JM, Jarbøl DE. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. *Fam Pract.* 1 déc 2014;31(6):625-30.
53. Hendricks E, Ajmeri AN, Singh MM, Mongalo M, Goebel LJ. A Randomized Open-Label Study of Two Methods of Proton Pump Inhibitors Discontinuation. *Cureus.* 13(5):e15022.
54. Nguyen-Soenen J, Rat C, Gaultier A, Schirr-Bonnans S, Tessier P, Fournier JP. Effectiveness of a multi-faceted intervention to deprescribe proton pump inhibitors in primary care: protocol for a population-based, pragmatic, cluster-randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res.* déc 2022;22(1):219.
55. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology.* avr 2022;162(4):1334-42.

ANNEXES

Annexe 1 : Doses et coûts de traitement Journalier des IPP :

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

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

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

Annexe 2 : Synthèse des indications, SMR et posologies recommandées des IPP

Tableau 1. Fiche signalétique des IPP par indications des IPP par indications chez l'adulte et niveaux de SMR émis par la commission de la Transparence

DCI et spécialités	Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>	Ulcère duodénal évolutif	Ulcère gastrique évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal	Traitement des lésions GD dues aux AINS	Prévention des lésions GD dues aux AINS chez les sujets à risque	Traitement symptomatique du RGO	Œsophagite par RGO	Traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO	Syndrome de Zollinger-Ellison	SMR (date de l'avis de la commission de la Transparence)
Lansoprazole (15, 30 mg) LANZOR, OGAST, OGASTORO	Pendant 7 jours: 2 x 30 mg/j associé à clarithromycine 0,5 à 1 g/j et: - soit amoxicilline 2 g/j - soit métronidazole 0,8 à 1 g/j	30 mg/j 2 sem + 2 sem	30 mg/j 4 à 8 sem.	15 mg/j	30 mg/j 4 à 8 sem.	15 mg/j ou 30 mg en cas d'échec	15 - 30 mg/j 4 à 6 sem.	30 mg/j 4 à 8 sem.	15 - 30 mg/j	Dose initiale : 60 mg/j	SMR important dans les indications de l'AMM LANZOR : 11/01/2017 (RI) OGAST - OGASTORO : 05/10/2016 (RI)
Oméprazole (10, 20 mg) MOPRAL, ZOLTUM	Pendant 7 jours: 2 x 20 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et : - soit amoxicilline 2 g/j - soit métronidazole ou tinidazole 1g/j soit amoxicilline 1,5 g/j et métronidazole ou tinidazole 1,5 g/j - puis 20 mg/j pendant 3 semaines en cas d'ulcère duodénal ou 3 à 5 semaines en cas d'ulcère gastrique	20 mg/j 2 sem à 4 sem	20 mg/j 4 sem à 8 sem	10 à 20 mg/j	20 mg/j 4 à 8 sem.	20 mg/j	10 - 20 mg/j	20 mg/j 4 à 8 sem. 40 mg/j en cas d'œsophagite sévère et résistante à une cure de 20 mg/j pendant 4 sem.	10 - 20 / 40 mg/	Dose initiale : 60 mg/j	SMR important dans les indications de l'AMM Mopral - Zoltum : 16/09/2015 (RI) Suppression de l'indication adulte dans le « traitement d'entretien de l'ulcère duodénal chez les patients non infectés par Helicobacter pylori ou chez qui l'éradication n'a pas été possible »
Esoméprazole (10, 20, 40 mg) INEXIUM	Pendant 7 jours: 2 x 20 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et amoxicilline 2 g/j	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	20 mg/j 4 à 8 sem	20 mg/j	20 mg/j 4 sem - puis à la demande après disparition des symptômes	40 mg/j 4 à 8 sem.	20 mg/j	Dose initiale : 80 mg/j	SMR important dans les indications de l'AMM INEXIUM : 20/07/2016 (incription complément de gamme)
Pantoprazole (20-40 mg) EUPANTOL, INIPOMP	Seulement le dosage 40 mg/j Pendant 7 jours: 2 x 40 mg/j associé à clarithromycine 1g/j et : - soit métronidazole ou tinidazole 1g/j ou - soit amoxicilline 2 g/j ou 2 x 40 mg/j associé à 2 g/j d'amoxicilline et métronidazole ou tinidazole 1 g/j	Seulement le dosage 40 mg/j 4 sem à 8 sem	Seulement le dosage 40 mg/j 4 à 8 sem	Non indiqué	Non indiqué	20 mg/j	20 mg/j 2 à 4 sem. - puis à la demande après disparition des symptômes	20 mg/j jusqu'à 40 mg/j (si absence de réponse à un autre traitement)	20 mg/j 40 mg/j en cas de récurrence	Seulement le dosage 40 mg/j Dose initiale : 80 mg/j	SMR important dans les indications de l'AMM EUPANTOL - INIPOMP : 09/05/2012 (RI)
Rabéprazole (10, 20 mg) PARIET	Pendant 7 jours 2 x 20 mg/j associé à clarithromycine 1g/j et amoxicilline 2 g/j	20 mg/j 4 à 8 sem.	20 mg/j 6 à 12 sem.	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	10 mg/j 4 sem. - puis à la demande après disparition des symptômes	20 mg/j 4 à 8 sem.	10 - 20 mg/j	Dose initiale : 60 mg/j	SMR important dans les indications de l'AMM PARIET : 03/10/2018 (RI)

Tableau 2. Fiche signalétique des IPP par voie intraveineuse par indications chez l'adulte et niveaux de SMR émis par la commission de la Transparence

DCI et spécialités	Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>	Ulcère duodénal évolutif	Ulcère gastrique évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal	Traitement des lésions GD dues aux AINS	Prévention des lésions GD dues aux AINS chez les sujets à risque	Traitement symptomatique du RGO	Œsophagite par RGO	Traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO	Syndrome de Zollinger-Elisson	SMR (date de l'avis de la Commission de la transparence)
Omeprazole (40 mg) OMEPRAZOLE ARROW OMEPRAZOLE MYLAN	Pendant 7 jours: 40 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et : - soit amoxicilline 2 g/j - soit métronidazole ou tinidazole 1g/j soit amoxicilline 1,5 g/j et métronidazole ou tinidazole 1,5 g/j	40 mg/j	40 mg/j	40 mg/j	40 mg/j	40 mg/j	40 mg/j	40 mg/j	40 mg	Dose initiale : 60 mg/j SMR important dans les indications de l'AMM Pas d'avis retrouvé pour ces spécialités	
Esoméprazole (40 mg) INEXIUM IV et génériques ³	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	20 mg/j	20 mg/j	20 mg/j	40 mg/j	Non indiqué	Non indiqué	SMR important dans les indications de l'AMM sauf chez les patients atteints de RGO sans œsophagite pour lesquels le service médical rendu est insuffisant ESOMEPRAZOLE TILLOMED (générique d'INEXIUM IV 18/03/2020 (Ins))
Pantoprazole (40 mg) EUPANTOL IV, INIPOMP IV et génériques	Non indiqué	40 mg/j Jusqu'à 7 j puis relais per os dès que possible	40 mg/j Jusqu'à 7 j puis relais per os dès que possible	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	40 mg/j Jusqu'à 7 j puis relais per os dès que possible	Non indiqué	Dose initiale : 80 mg/j SMR important dans les indications de l'AMM Générique d'EUPANTOL IV : pantoprazole HKMA 40 mg 04/12/2019 (Ins)	

Tableau 3. Fiche signalétique des IPP par indications chez l'enfant et le nourrissons et niveaux de SMR émis par la commission de la transparence

DCI et spécialités	Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>	Ulcère duodénal évolutif	Ulcère gastrique évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal	Traitement des lésions GD dues aux AINS	Prévention des lésions GD dues aux AINS chez les sujets à risque	Traitement symptomatique du RGO	Œsophagite par RGO	Traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO	Syndrome de Zollinger-Ellison	SMR (date de l'avis de la Commission de la transparence)
Lansoprazole (15, 30 mg) LANZOR, OGAST, OGASTORO	En l'absence de données cliniques suffisantes, l'utilisation d'OGAST / LANZOR et OGASTORO n'est pas recommandée chez l'enfant. Le traitement chez les nourrissons de moins de un an doit être évité, les données cliniques disponibles n'ayant pas démontré d'effet bénéfique du lansoprazole dans le traitement du reflux gastro-œsophagien.										
Oméprazole (10, 20 mg) MOPRAL, ZOLTUM	Enfants de plus de 4 ans et adolescents Pendant 7 jours : Poids 15- 30 kg : 10 mg associé à amoxicilline 25 mg/kg et clarithromycine 7.5 mg/kg, 2 fois par jour Poids 31- 40 kg : 20 mg associé à amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7.5 mg/kg, 2 fois par jour Poids > 40 kg : 20 mg associé à amoxicilline 1g et clarithromycine 500 mg, 2 fois par jour	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Enfants à partir d'1 an et ≥ 10 kg : 2 à 4 sem ≥ 1 an et de 10 à 20 kg : 10 mg/j jusqu'à 20 mg/j ≥ 2 ans et ≥ 20 kg : 20 mg/j jusqu'à 40 mg/j	Enfants à partir d'1 an et ≥ 10 kg : 4 à 8 sem ≥ 1 an et de 10 à 20 kg : 10 mg/j jusqu'à 20 mg/j ≥ 2 ans et ≥ 20 kg : 20 mg/j jusqu'à 40 mg/j	Non indiqué	Non indiqué	SMR important dans les indications de l'AMM Mopral – Zoltum : 16/09/2015 (RI)
Esoméprazole (10, 20, 40 mg) INEXIUM	Enfants de plus de 4 ans et adolescents (Seule la forme sachet est adapté aux enfants de moins de 11 ans) Pendant 7 jours : Poids < 30 kg : 10 mg associé à amoxicilline 25 mg/kg et clarithromycine 7.5 mg/kg, 2 fois par jour Poids 30- 40 kg : 20 mg associé à amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7.5 mg/kg, 2 fois par jour Poids > 40 kg : 20 mg associé à amoxicilline	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Enfant de plus d'1 an jusqu'à 11 ans et poids ≥ 10 kg ≥ 10 kg 8 sem entre 10 et 20 kg : 10 mg/j ≥ 20 kg : 10 à 20 mg/j Adolescents à partir de 12 ans : 20 mg/j 4 sem	Enfant de plus d'1 an jusqu'à 11 ans et poids ≥ 10 kg 8 sem entre 10 et 20 kg : 10 mg/j ≥ 20 kg : 10 à 20 mg/j Adolescents à partir de 12 ans : 20 mg/j 4 sem + 4 sem	N'est indiqué que chez les adolescents à partir de 12 ans : 20 mg/j	Non indiqué	SMR important dans les indications de l'AMM INEXIUM : 20/07/2016 (Inscription complètement de gamme) et 15/02/2012 (RI)
Pantoprazole (20-40 mg) EUPANTOL, INIPOMP Rabéprazole (10, 20 mg) PARIET	1g et clarithromycine 500 mg, 2 fois par jour										
L'utilisation d'EUPANTOL et d'INIPOMP n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans en raison de l'insuffisance des données de sécurité et d'efficacité dans cette tranche d'âge.											
L'utilisation de PARIET n'est pas recommandée chez l'enfant, en raison de l'absence d'étude chez ces patients.											

Tableau 4. Récapitulatif des indications, mode d'administration et populations concernées pour chaque IPP

DCI et spécialités	Population et voie d'administration	Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>	Ulcère duodénal évolutif	Ulcère gastrique évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal	Traitement des lésions GD dues aux AINS	Prévention des lésions GD dues aux AINS chez les sujets à risque	Traitement symptomatique du RGO	Œsophagite par RGO	Traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO	Syndrome de Zollinger-Ellison
Lansoprazole (15, 30 mg)	Adulte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
LANZOR, OGAST, OGASTORO	Enfants et nourrissons	Non indiqué									
	Voie IV	Non disponible									
Oméprazole (10, 20 mg)	Adulte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MOPRAL, ZOLTUM	Enfants et nourrissons	X	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	X	X	Non indiqué	Non indiqué
	Voie IV	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Esoméprazole (10, 20, 40 mg)	Adulte	X	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	X	X	X	X	X	X
	Enfants et nourrissons	X	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	X	X	X	Non indiqué
INEXIUM	Voie IV ⁴	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	X	X	X	X	Non indiqué	Non indiqué
Pantoprazole (20-40 mg)	Adulte	X (40 mg)	X (40 mg)	X (40 mg)	Non indiqué	Non indiqué	X	X	X	X	X
	Enfants et nourrissons	Non indiqué									
EUPANTOL, INIPOMP	Voie IV	Non indiqué	X	X	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	X	Non indiqué	X
Rabéprazole (10, 20 mg)	Adulte	X	X	X	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	X	X	X	X
	Enfants et nourrissons	Non indiqué									
PARIET	Voie IV	Non disponible									

Annexe 3 : Equations de recherche

PUBMED

("proton-pump inhibitors"[TW] OR "proton pumps/antagonists and inhibitors"[MH] OR "proton pump inhibitors"[MH] OR "proton pump inhibitor"[TW] OR "proton-pump inhibitor"[TW] OR "proton pump inhibitors"[TW] OR "omeprazole"[MH] OR "omeprazole"[TW] OR "nexium"[TW] OR "lansoprazole"[MH] OR "lansoprazol"[TW] OR "lansoprazole"[TW] OR "Lansoprazole"[nm] OR "Omeprazole"[nm] OR "esomeprazole"[MH] OR "esomeprazole"[TW] OR "Esomeprazole"[nm]) AND ("acid rebound"[TW] OR "rebound acid"[TW] OR (acid[Title] AND rebound[Title]) OR "withholding treatment"[MH] OR Deprescribing[TW] OR "stopping treatment"[TW] OR "cessation of treatment"[TW] OR "withholding treatments"[TW] OR "treatment cessations"[TW] OR "treatment cessation"[TW] OR "treatment, withholding"[TW] OR "withholding treatment"[TW] OR (cessation[Title] OR withholding[Title] OR withdrawal[Title]) OR Discontinuation[TW])

COCHRANE

("proton-pump inhibitors" OR "proton pump inhibitor" OR "proton-pump inhibitor" OR "proton pump inhibitors" OR "omeprazole" OR "nexium" OR "lansoprazol" OR "lansoprazole" OR "esomeprazole") AND ("acid rebound" OR "rebound acid" OR ([acid:ti](#) AND rebound:ti))

THE GASTROINTESTINAL SYMPTOM RATING SCALE(GSRS)

Please read this first:

This survey contains questions about how you have been feeling and what it has been like DURING THE PAST WEEK. Mark the choice that best applies to you and your situation with an "X" in the box.

1. Have you been bothered by PAIN OR DISCOMFORT IN YOUR UPPER ABDOMEN OR THE PIT OF YOUR STOMACH during the past week?

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

2. Have you been bothered by HEARTBURN during the past week? (By heartburn we mean an unpleasant stinging or burning sensation in the chest.)

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

3. Have you been bothered by ACID REFLUX during the past week? (By acid reflux we mean the sensation of regurgitating small quantities of acid or flow of sour or bitter fluid from the stomach up to the throat.)

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

4. Have you been bothered by HUNGER PAINS in the stomach during the past week? (This hollow feeling in the stomach is associated with the need to eat between meals.)

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

5. Have you been bothered by NAUSEA during the past week? (By nausea we mean a feeling of wanting to throw up or vomit.)

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

6. Have you been bothered by RUMBLING in your stomach during the past week?
(Rumbling refers to vibrations or noise in the stomach.)

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

7. Has your stomach felt BLOATED during the past week? (Feeling bloated refers to swelling often associated with a sensation of gas or air in the stomach.)

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

8. Have you been bothered by BURPING during the past week? (Burping refers to bringing up air or gas from the stomach via the mouth, often associated with a bloated feeling.)

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

9. Have you been bothered by PASSING GAS OR FLATUS during the past week?(Passing gas or flatus refers to the need to release air or gas from the bowel, often associated with easing a bloated feeling.)

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

10. Have you been bothered by CONSTIPATION during the past week? (Constipation refers to a reduced ability to empty the bowels.)

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

11. Have you been bothered by DIARRHEA during the past week? (Diarrhea refers to a too frequent emptying of the bowels.)

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

12. Have you been bothered by LOOSE STOOLS during the past week? (If your stools(motions) have been alternately hard and loose, this question only refers to the extent you have been bothered by the stools being loose.)

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

13. Have you been bothered by HARD STOOLS during the past week? (If your stools(motions) have been alternately hard and loose, this question only refers to the extent you have been bothered by the stools being hard.)

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

14. Have you been bothered by an URGENT NEED TO HAVE A BOWEL MOVEMENT during the past week? (This urgent need to go to the toilet is often associated with a feeling that you are not in full control.)

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

15. When going to the toilet during the past week, have you had the SENSATION OF NOT COMPLETELY EMPTYING THE BOWELS? (This feeling of incomplete emptying means that you still feel a need to pass more stool despite having exerted yourself to do so.)

- No discomfort at all
- Minor discomfort
- Mild discomfort
- Moderate discomfort
- Moderately severe discomfort
- Severe discomfort
- Very severe discomfort

PLEASE CHECK THAT ALL QUESTIONS HAVE BEEN ANSWERED! THANK YOU FOR YOUR CO-OPERATION.

Annexe 5 : Questionnaire GDS

Table 1. Modified Version of the Glasgow Dyspepsia Questionnaire

Symptom Score		
Have you experienced <i>any</i> dyspeptic symptoms within the last 24 h? (This would include epigastric pain, reflux, flatulence, etc.)		
No		0
Yes		See below
1. Severity of Dyspeptic Symptoms		
Mild: aware of it, but not interfering with normal activities		1
Moderate: interfering with some normal activities		2
Severe: interfering with most normal activities		3
2. Did the discomfort disturb your sleep?		
Yes		1
No		0
3. Total duration of dyspeptic symptoms in past 24 h?		
30 min		1
30–60 min		2
1–6 h		3
6–12 h		4
12–24 h		5
4. Did you take anything for it?		
No		0
Yes		
Nonpharmacological <i>e.g.</i> , earlier meal time		1
Pharmacological		2
5. Did you tell anybody about it?		
No		0
Yes		1
Total possible score		12

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Claire BORDILLON

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Claire BORDILLON

