



HAL
open science

Rapport bénéfice-risque de l'utilisation des inhibiteurs de pompe à protons dans la prise en charge des patients transplantés rénaux : étude rétrospective au C.H.U. de Nantes de 2000 à 2020

Astrid Imbert

► To cite this version:

Astrid Imbert. Rapport bénéfice-risque de l'utilisation des inhibiteurs de pompe à protons dans la prise en charge des patients transplantés rénaux : étude rétrospective au C.H.U. de Nantes de 2000 à 2020. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03867388

HAL Id: dumas-03867388

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03867388>

Submitted on 23 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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

D.E.S. Hépatogastro-Entérologie

par

Astrid IMBERT

Présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2022

**RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE DE L'UTILISATION DES INHIBITEURS DE POMPE À
PROTONS DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TRANSPLANTÉS
RÉNAUX :
ÉTUDE RÉTROSPECTIVE AU C.H.U. DE NANTES DE 2000 À 2020**

Président : Professeur Tamara MATYSIAK-BUDNIK

Directeur de thèse : Docteur Christophe MASSET

Membres du jury : Professeur Magali GIRAL
Professeur Stanislas BRULEY DES VARANNES



Remerciements

Je remercie avant tout les membres du Jury :

Professeur Tamara MATYSIAK, merci pour l'honneur que vous me faites de présider ce Jury de Thèse ;

Professeur Magali GIRAL, merci pour l'aide que vous m'avez apportée dans ce travail, toujours avec justesse et bonne humeur ;

Professeur BRULEY DES VARANNES, merci pour votre bienveillance tout au long de mon internat, et pour avoir accepté de faire partie de ce Jury malgré votre départ à la retraite tout récent.

Merci à tous les 3 pour le temps que vous avez consacré à la lecture de mon manuscrit et pour votre présence à ma soutenance.

Un immense merci au Dr Christophe MASSET, également membre du Jury mais surtout directeur de Thèse qui m'a proposé ce sujet original et ambitieux. Je suis très touchée de la confiance que tu m'as accordée dans la réalisation de ce projet. J'ai pu compter sur tes lumières en transplantation rénale (et pas que), ton soutien précieux, et tes relectures de dernières minutes qui n'en perdaient pas moins de leur pertinence.

Je suis heureuse de cette collaboration, à mon sens réussie, entre gastroentérologues et néphrologues !

Un grand merci à Marine Lorent, la reine du chiffre et des statistiques qui aura été un atout indispensable dans la rédaction de cette thèse, **et à Clarisse Kerleau**, et son travail titanesque sur la base DIVAT.

Bien sûr, je remercie ma famille,

Moumi, toujours disponible et aimante. Tu auras été là à tous les moments clés de mes années de médecine. Je suis ravie de pouvoir t'avoir de nouveau à mes côtés pour cette dernière étape de ces longues études. Merci pour ton soutien sans faille toutes ces années, y compris pour les tâches les plus rébarbatives (comme la relecture orthographique).

Papa, merci de m'avoir fait voyager avec toi pendant les derniers instants de cette thèse. Tu es discret dans tes signes d'affection, mais je te sais fier et toujours là si besoin.

Mathieu et Clémence, vous êtes loin, mais pourtant toujours tout près de moi. J'ai admiré vos parcours professionnels. À mon tour de rejoindre le club, parce que jamais 2 sans 3 (thèses) ! Mais nous savons tous les trois que ce n'est pas ça le plus important.

Grand-Père, tu auras toujours suivi attentivement mon parcours depuis la location de la petite voiture ce fameux 10 octobre. Je suis heureuse de pouvoir partager cette thèse et l'aboutissement de mes études de médecine avec toi.

Grand-Mère, merci de m'avoir transmis ta fibre artistique. Merci pour les révisions de partiels sur fond de musique baroque et pour ton amour infaillible de Grand-Mère.



À mes ami-e-s de longue date :

Éléonore, notre lien est si fort et notre amitié si précieuse. J'aime la douceur et la simplicité de nos retrouvailles, aussi rares soient elles.

Annaëlle, à nos fous rires, à nos souvenirs de conservatoire, de glaces qui disparaissent, et au lien que l'on garde malgré toutes ces années et ces kilomètres.

Mathilde et Julie : que j'aurais aimé nos soirées (et journées) rennaises avec vous ! On a presque réussi à rendre agréable la préparation de l'ECN. Je continue de suivre d'un peu plus loin vos parcours et reste toujours aussi fière de vous.

Romain, tu n'es plus dans ma vie, mais ta présence à mes côtés pendant nos études de médecine mérite largement sa place dans ces remerciements.

À ma colocataire Marine. Notre rencontre est survenue dans un moment un peu sombre de ma vie, mais tu n'y as mis que des rires et du soleil. Merci de m'avoir fait me sentir si bien dans notre colocation, et pour tes conseils et ton soutien pour m'aider dans cette thèse. C'est grâce à toi que je m'y suis enfin mise !

À mes belles amitiés pendant mes études de médecine :

François, quelle belle rencontre dans le froid de l'internat de La Roche Sur Yon ! Tu m'auras tellement fait grandir pendant ces 5 années. Tu as mis l'océan Atlantique entre nous, mais comme c'est pour vivre en slip, c'est pardonné. Merci bien sûr pour le coaching de thèse en mode décalage horaire, pour les soirées James Bond si délicieuses et pour les lectures nocturnes des règles de bonnes mœurs.

Et bien sûr **les autres Yonnais**, qui mériteraient tous un paragraphe à part (oups) : Zoé d'amour, l'éternelle féministe aux cheveux peroxydés ; Anaïs, la prof de yoga (parfois) un peu folle ; JB le meilleur DJ du groupe ; Thibaut, le tatoué musclé, qu'on ne voit plus assez et Marjorie dont le franc-parler nous terrorise parfois.

A la team des Tudo Bem, rencontrés en période de COVID, et toujours debout (y en a même un de plus !). Merci d'avoir rendu ce stage en néphro aussi joyeux et mémorable, il aura considérablement contribué à ce choix de sujet de thèse.

Et parmi eux, **Manon**. Mon amie précieuse sur laquelle je peux toujours compter, et qu'il me tarde de retrouver.

Et les autres co-internes dont j'ai croisé la route et dont j'ai savouré la compagnie :

Audrey, Laure, Lucie, Maureen, Nathanaël, Fiona, Alexis, Hugo (x2), Thomas, Alexandre, Pierrine, Juliette, Anthony, Sarah, Margaux... et tous ceux que j'oublie de mentionner ici.

Sans oublier **M. Goldman**, mon glorieux compère.

Merci à vous tous, qui faites que j'en suis là aujourd'hui.



Liste des abbréviations

ADCC : Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity
AFD : Aspirine Faible Dose
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANCA : Anticorps Anti-Cytoplasme des polynucléaires Neutrophiles
AVK : Anti-Vitamine K
AOD : Anticoagulant Oral Direct
CKD-EPI : Chronic Kidney Disease-EPIdemiology Collaboration
CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMV : Cytomégalovirus
CNI : Inhibiteurs de la Calcineurine
DCI : Dénomination Commune Internationale
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DSA : Donor-Specific Antibody
EBV : Epstein-Barr Virus
H2 : Récepteur de l'Histamine de type 2
HAS : Haute Autorité de Santé
HTA : Hypertension artérielle
IL-2 : Interleukine 2
IMC : Indice de Masse Corporelle
IPP : Inhibiteurs de Pompe à Protons
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
IRCT/IRT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale
mTOR : mammalian Target Of Rapamycine
PTLD : Post-Transplantation Lymphoproliferative Disease
RGO : Reflux Gastro-Œsophagien



Tables des matières

Remerciements	2
Liste des abbréviations	4
Tables des matières	5
Introduction	10
Revue de la littérature	11
1 La transplantation rénale	11
1.1 Généralités : insuffisance rénale chronique et transplantation rénale	11
1.1.1 Maladie rénale chronique et insuffisance rénale chronique	11
1.1.2 Transplantation rénale.....	12
1.2 La problématique du rejet d'allogreffe	12
1.3 Les principaux traitements immunosuppresseurs	13
1.3.1 Traitement d'induction	14
1.3.2 Traitements immunosuppresseurs	14
1.3.2.1 Inhibiteurs de calcineurine = CNI	15
1.3.2.2 Inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire : acide mycophénolique et azathioprine.....	15
1.3.2.3 Inhibiteurs du signal de prolifération – inhibiteurs de mTOR	16
1.3.2.4 Inhibiteur du signal de co-stimulation : bélatacept (Nulojix®)	16
1.3.2.5 Corticostéroïdes	16
1.4 Les autres complications au décours de la greffe	17
1.4.1 Dégradation de la fonction rénale du greffon	17
1.4.2 Complications infectieuses.....	17
1.4.3 Complications cardiovasculaires et métaboliques.....	17
1.4.4 Complications néoplasiques.....	17
2 Pathologie gastroduodénale et IPP	18
2.1 Un peu d'histoire	18
2.2 Pathologie gastro-intestinale peptique : définitions	18
2.2.1 Œsophagite peptique	19
2.2.2 Ulcère gastrique et duodéal	20
2.2.2.1 Définition et épidémiologie	20
2.2.2.2 Diagnostic	20
2.2.2.3 Physiopathologie et facteurs de risque	21



2.2.2.4	Un mot sur l'ulcère de stress :.....	21
2.2.3	Gastropathie et bulbite érosives.....	21
2.3	La classe médicamenteuse des IPP.....	22
2.3.1	Historique des IPP et molécules disponibles.....	22
2.3.2	Pharmacologie et mode d'action.....	23
2.3.2.1	Rappels de la physiologie de la sécrétion acide.....	23
2.3.2.2	Mode d'action des IPP.....	24
2.3.3	Règles de prescription.....	25
2.3.3.1	Indications principales.....	25
2.3.3.2	Durée du traitement IPP dans ses indications validées.....	25
2.3.3.3	IPP, anticoagulants, antiagrégants.....	26
2.3.3.4	IPP et corticothérapie.....	28
2.3.4	Mésusage et IPP hors indication.....	28
2.3.4.1	Automédication et prescription non justifiée de ville.....	28
2.3.4.2	La prescription hospitalière n'échappe pas au mésusage.....	28
2.4	Effets secondaires des IPP : une réelle innocuité ?.....	29
2.4.1	Complications infectieuses.....	29
2.4.1.1	Infections digestives.....	29
2.4.1.2	Infections pulmonaires.....	29
2.4.1.3	Infections chez le patient cirrhotique.....	29
2.4.2	Néphrotoxicité.....	29
2.4.2.1	Insuffisance rénale aiguë.....	29
2.4.2.2	Insuffisance rénale chronique.....	30
2.4.3	Troubles d'absorption : hypomagnésémie, carence martiale et vitamine B12.....	31
2.4.3.1	Hypomagnésémie.....	31
2.4.3.2	Carence martiale.....	31
2.4.3.3	Vitamine B12.....	31
2.4.4	Risque fracturaire, troubles du métabolisme calcique.....	31
2.4.5	Risque de démence et de maladie d'Alzheimer.....	32
3	La balance bénéfico-risque des IPP en transplantation rénale.....	32
3.1	Risque hémorragique gastro-intestinal dans le post-transplantation.....	32
3.1.1	Épidémiologie.....	32
3.1.2	Physiopathologie et facteurs de risque.....	32
3.1.3	Prévention du risque gastro-intestinal hémorragique.....	33
3.2	Risques néphrologiques des IPP dans la population des transplantés rénaux.....	34



3.2.1	IPP et survie greffon, survie patient, rejet aigu.....	34
3.2.2	IPP et dégradation de la fonction rénale chez le patient transplanté	35
3.2.3	IPP et traitements anti-rejets	35
3.2.3.1	IPP et acide mycophénolique (Mycophénolate Mofétil MMF et Mycophénolate sodique MPS).....	35
3.2.3.2	Autres immunosuppresseurs :	36
3.3	Risques infectieux et malabsorptif des IPP dans la population transplantée rénale	36
3.3.1	Risque infectieux.....	36
3.3.2	IPP et troubles d'absorptions ioniques et vitaminiques dans la population transplantée	37
3.3.2.1	Hypomagnésémie	37
3.3.2.2	Carence martiale.....	37
3.3.2.3	Risque fracturaire.....	37
4	Objectifs de l'étude	38
	Matériel et méthodes	39
	Population étudiée	39
	Prise en charge médicamenteuse en post-transplantation rénale	39
	Collecte des données.....	40
	Critères de jugement principaux et secondaires	42
	Analyse statistique	42
	Résultats	43
	Population étudiée	43
	Critères de jugements principaux : survie greffon, survie patient, survie patient-greffon.....	45
	Critères de jugements secondaires : complications gastro-intestinales peptiques, rejet aigu, infections	49
	Focus sur les complications gastro-intestinales peptiques	53
	Discussion	58
	Conclusion.....	63
	Bibliographie	64
	Annexes	74
	Annexe 1 : Détails des antécédents patients extraits de la base DIVAT	74
	Annexe 2 : Complications infectieuses	77
	Annexe 3 : Caractéristiques des patients exclus vs inclus.....	78

Liste des tableaux

Tableau I : Stades de la Maladie Rénale Chronique (DFG : Débit de Filtration Glomérulaire)	11
Tableau II : Classification de Forrest.....	20
Tableau III : Liste des IPP disponibles en France pour voie orale	22
Tableau IV : Indications principales des IPP selon HAS (52)	25
Tableau V : Doses quotidiennes et durées de traitement des IPP selon indications thérapeutiques. OMEDIT Grand Est 2019 (55).....	26
Tableau VI : Impact des IPP sur la perte du greffon, la mortalité patient et le rejet aigu dans la littérature.....	34
Tableau VII : Données extraites de la base DIVAT.....	40
Tableau VIII : CCAM des actes pouvant conduire au diagnostic d'évènement gastro-intestinal peptique	41
Tableau IX : Liste des codages diagnostics CIM-10 ayant conduit à une analyse du ou des compte-rendus d'endoscopie digestive	41
Tableau X : Caractéristiques des patients dans les groupes IPP+ et IPP-	44
Tableau XI : Résultats du modèle de Cox multivarié (n=2359) étudiant le risque de perte du greffon (443 observés pendant le suivi).....	46
Tableau XII : Résultats du modèle de Cox multivarié (n=2376) étudiant le risque de décès (530 observés pendant le suivi)	47
Tableau XIII: Résultats du modèle de Cox multivarié (n=2357) étudiant le risque de décès ou de perte du greffon (847 observés pendant le suivi).....	48
Tableau XIV : Résultats du modèle de Cox multivarié (n= 2377) étudiant le risque de complication gastro-intestinale peptique (108 observés pendant le suivi).....	49
Tableau XV : Résultats du modèle Cox multivarié (n=2378) étudiant le risque de rejet aigu du greffon (323 observés sur la durée du suivi).....	51
Tableau XVI : Résultats de l'analyse multivariée de Cox (n=2358) étudiant le risque d'infection n=1109 pendant le suivi	52
Tableau XVII : Motifs de recours à l'endoscopie digestive haute.....	54
Tableau XVIII : Descriptif des complications gastro-intestinales peptiques au cours de la première année de greffe.....	55
Tableau XIX : Caractéristiques des patients ayant présenté une complication gastro-intestinale peptique dans la première année de greffe, selon la présence ou non d'un traitement IPP prophylactique.....	57



Liste des figures

Figure 1 : Signaux d'activation du lymphocyte T dans la réaction immunitaire envers le greffon. D'après Halloran and al.(18)	14
Figure 2 : Classification de Los Angeles - sévérité de l'œsophagite peptique (35).....	19
Figure 3 : Mécanismes de la sécrétion acide par la cellule pariétale gastrique (49).....	23
Figure 4 : Voies de contrôle de la sécrétion acide gastrique (50)	24
Figure 5 : Diagramme de flux de l'étude	43
Figure 6 : Probabilité de survie brute du greffon dans le temps dans les 2 groupes	45
Figure 7 : Courbe de survie brute sans décès au cours du temps dans les 2 groupes	46
Figure 8 : Courbe de survie greffon-patient brute au cours du temps dans les 2 groupes	47
Figure 9 : Odds Ratio de la prescription d'IPP à J15 en Intention de traiter pour les critères de jugement principaux de notre étude, en analyse ajustée.....	48
Figure 10 : Courbe de survie brute sans complication digestive peptique au cours du suivi dans les 2 groupes.....	49
Figure 11 : Courbe de survie brute sans Rejet Aigu (ARE : Acute Rejection) au cours du suivi dans les 2 groupes.....	50
Figure 12 : Courbe de survie brute sans infection au cours du suivi dans les 2 groupes ..	51
Figure 13 : Odds Ratio de la prescription d'IPP à J15 en Intention de traiter pour les critères de jugement secondaires de notre étude, en analyse ajustée	52
Figure 14 : Nombre absolu de complications gastrointestinales peptiques par année de suivi post-greffe.....	53
Figure 15 : Nombre absolu de complications gastrointestinales peptiques par mois dans la 1 ^{ère} année post-transplantation rénale	54
Figure 16 : Prévalence des complications gastro-intestinales peptiques au cours de la première année de greffe en pourcentage, selon l'année de greffe	56



Introduction

L'apparition des Inhibiteurs de Pompe à Protons (IPP) dans les années 1990, a révolutionné la prise en charge des complications liées à l'acidité gastrique, remplaçant quasi exclusivement les anti-acides dits « ancienne génération », anti-H₂, datant des années 1970. Les anti-acides d'action locale, plus ou moins associés aux alginates, restent des traitements ponctuels disponibles sans ordonnance fréquemment utilisés en population générale.

Largement prescrits tant dans le milieu hospitalier que dans le milieu libéral, on estime que près d'un tiers de la population française consomme, au moins de façon ponctuelle, des IPP. Beaucoup de ces prescriptions se font en dehors des indications reconnues d'utilisation.

La large prescription d'IPP s'explique par leur grande efficacité sur les symptômes peptiques, avec des effets secondaires longtemps jugés inexistantes ou minimes.

Pourtant, depuis plusieurs années, avec désormais le recul de près de 30 ans d'utilisation des IPP, leur innocuité est remise en question, et de nombreux effets secondaires leur sont désormais rapportés : néphrotoxicité, malabsorption médicamenteuse, ionique et vitaminique, complications infectieuses, ostéoporose et démence.

Le signal est donc désormais plus à la prudence, à la limitation de fréquence et de durée de prescription, à l'emploi de la dose minimale efficace, et à la réévaluation du traitement IPP selon son indication initiale.

Les patients atteints de Maladie Rénale Chronique, et en particulier les patients transplantés rénaux sont très exposés aux IPP. Introduits quasi-systématiquement dans le post-transplantation immédiat, aucune recommandation ne porte sur la durée du traitement IPP prophylactique dans le post-greffe. Or éviter un potentiel effet néphrotoxique ou un impact sur l'absorption et la biodisponibilité des immunosuppresseurs est un réel enjeu dans cette population.

Ce travail de thèse, en étudiant une grande cohorte de patients transplantés rénaux au C.H.U. de Nantes entre 2000 et 2020, vise à apporter des éléments permettant de guider la prescription des IPP dans cette population tout particulièrement.

Il sera précédé par une revue de la littérature permettant à la fois de faire quelques rappels sur la transplantation rénale et la classe thérapeutique des IPP, mais également de faire un état des lieux des connaissances actuelles vis-à-vis des bénéfices et risques de l'emploi des IPP chez le patient transplanté rénal.



Revue de la littérature

1 La transplantation rénale

1.1 Généralités : insuffisance rénale chronique et transplantation rénale

1.1.1 Maladie rénale chronique et insuffisance rénale chronique

La maladie rénale chronique (MRC) est définie, quelle qu'en soit sa cause, par la présence pendant plus de 3 mois :

- d'une insuffisance rénale, définie par une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) en dessous de 60 ml/min/1,73m².
- et/ou de marqueurs d'atteinte rénale : anomalies morphologiques, histologiques, ou biologiques telles que la protéinurie, ou la leucocyturie (1).

La Haute Autorité de Santé préconise l'utilisation de l'équation CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-EPIdemiology Collaboration) pour le calcul du DFG estimé.

Le calcul du DFG permet de définir 5 stades de maladie rénale chronique (Tableau I). On définit l'insuffisance rénale chronique comme une MRC avec baisse du DFG en dessous de 60mL/min/1,73m². L'Insuffisance Rénale Chronique Terminale (IRCT) est définie par un DFG inférieur à 15ml/min/1,73m².

Tableau I : Stades de la Maladie Rénale Chronique (DFG : Débit de Filtration Glomérulaire)

STADE	DESCRIPTION	DFG (ml/min/1,73m ²)
1	Maladie rénale chronique avec fonction rénale normale	≥90
2	Maladie rénale chronique avec insuffisance rénale légère	60-89
3A	Insuffisance rénale légère à modérée	45-59
3B	Insuffisance rénale modérée à sévère	30-44
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	<15

En France, l'insuffisance rénale chronique terminale concerne environ 1200 patients/million d'habitants en métropole, et près du double dans les départements d'outre-mer.

Elle est deux à trois fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme, survient à un âge médian de 71 ans et son incidence est croissante.



Les principales causes d'insuffisance rénale terminale sont les néphropathies vasculaires et hypertensives (25%), diabétiques (22%), les glomérulonéphrites chroniques (11%), et les néphropathies héréditaires (8%), principalement représentées par la polykystose rénale autosomique dominante (2).

La prise en charge des patients avec maladie rénale chronique vise à préserver leur fonction rénale, et ralentir voire stopper l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. La prise en charge diffère selon le stade de sévérité de l'insuffisance rénale chronique.

Lorsque le stade d'IRCT est atteint, il faut envisager un traitement de suppléance de la fonction rénale dont les 2 modalités sont la dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) ou la transplantation rénale. En cas d'éligibilité, les patients peuvent accéder à la transplantation rénale quand le DFG est inférieur à 20mL/min/1,73m².

1.1.2 Transplantation rénale

La transplantation rénale est une technique de suppléance consistant en l'implantation chirurgicale du rein d'un donneur vivant ou décédé dans la cavité abdominale d'un patient atteint d'insuffisance rénale chronique terminale ou préterminale. La transplantation rénale, en permettant la restauration des fonctions homéostatiques et endocrines rénales, permet une amélioration de la qualité de vie (3,4), mais surtout une augmentation de l'espérance de vie (notamment par une moindre morbidité cardiovasculaire) des patients greffés rénaux (2,5,6).

De plus, elle a un coût moins important que la dialyse au-delà de la première année post-greffe (7).

En 2019, 3641 patients ont eu accès à la transplantation rénale (2). En 2020, la crise sanitaire liée à la COVID-19 a compliqué l'accès à la greffe, mais en 2021, ce sont 4019 patients qui ont pu être greffés.

1.2 La problématique du rejet d'allogreffe

La survie du rein transplanté est limitée par le rejet de l'allogreffe, et la durée de vie moyenne d'un greffon est à l'heure actuelle d'environ 10 à 15 ans.

Le système immunitaire du receveur reconnaît le greffon comme cible, notamment via les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) du donneur, et développe une réponse immunitaire adaptative via les lymphocytes T et B (8), pouvant conduire à un rejet d'allogreffe. On distingue alors :

- le rejet cellulaire, médié par la réponse innée et lymphocytaire T.
- le rejet humoral par développement d'« anticorps anti-donneur » ou DSA (Donor-Specific Antibodies), produits par les plasmocytes du receveur. Les DSA, en se fixant à la surface



des cellules endothéliales du greffon, peuvent alors déclencher l'activation de la voie classique du complément ou recruter des effecteurs de l'immunité innée, responsable de lésions vasculaires par des mécanismes ADCC (Antibody-Dependant Cell-Mediated Cytotoxicity) (9,10).

Le rejet cellulaire ou humoral est prouvé par ponction-biopsie du greffon et analyse histologique de la biopsie. Cette dernière permet de différencier les lésions aiguës ou chroniques de rejet au niveau de chaque structure histologique rénale (glomérule, interstitium, tubules, vaisseaux) selon la classification de Banff (11).

Pour le diagnostic du rejet humoral, la présence de DSA circulants est également nécessaire.

Le délai de survenue du rejet permet également de distinguer :

- le rejet hyperaigu : il est provoqué par une reconnaissance immédiate du greffon par des anticorps anti-HLA préexistants à la greffe. C'est le cas en cas d'incompatibilité HLA ou en cas d'anticorps anti-DSA acquis lors d'un événement immunisant préalable (greffe d'organe, transfusions, grossesse). Le rejet hyperaigu entraîne une thrombose rapide, quasi instantanée, des vaisseaux sanguins, un infarctus du greffon, et donc une perte immédiate de ce dernier.

Il est prévenu par la réalisation d'un « cross-match » avant la greffe, et n'est donc quasiment plus observé en pratique clinique de nos jours.

- le rejet aigu à médiation cellulaire ou humorale.

- le rejet chronique : il survient dans un délai de semaines à années après la greffe, il est principalement médié par les DSA, même si de récents travaux ont mis en lumière la problématique de rejet chronique à médiation cellulaire (8,12).

Si nos connaissances de plus en plus pointues sur les mécanismes cellulaires et humoraux du rejet ont permis d'améliorer la survie du greffon à court terme, la survie du greffon à long-terme, elle, ne s'améliore pas (13). Et la survenue d'un rejet aigu, même bien traité, grève de façon significative la durée de vie du greffon (14).

C'est pourquoi les patients transplantés rénaux doivent tout au long de leur vie prendre un traitement immunosuppresseur, dont les effets permettent d'agir sur les lymphocytes T, principaux acteurs du rejet d'allogreffe.

1.3 Les principaux traitements immunosuppresseurs

Ces molécules sont destinées à :

- prévenir le rejet aigu à la phase initiale : traitement d'induction,
- prévenir les rejets après la phase initiale : traitement d'entretien,
- traiter les rejets aigus : traitement curatif.

1.3.1 Traitement d'induction

Le traitement d'induction a pour objectif de prévenir le rejet aigu.

2 molécules sont utilisées en France (15) :

- Anticorps anti-lymphocyte T/antiCD3 (Thymoglobuline®) : il s'agit d'un traitement dit « déplétant » car induisant une lymphopénie profonde et donc une immunosuppression forte. Très efficace pour prévenir le rejet, il expose néanmoins à un risque d'infections bactérienne et virale (CMV) plus important (16). L'adaptation de la posologie de la Thymoglobuline est possible afin de limiter le risque infectieux, tout en conservant une bonne immunosuppression (17).
- Basiliximab (Simulect®) est un anticorps dirigé contre la chaîne alpha, aussi appelée CD25, du récepteur de l'IL-2 exprimé à la surface des lymphocytes T activés. Non déplétante, la saturation des CD25 inhibe l'action des lymphocytes T activés. Cette molécule est utilisée préférentiellement en cas de faible risque immunologique.

1.3.2 Traitements immunosuppresseurs

Les protocoles d'immunosuppression sont très variés et adaptés au risque immunologique, au risque infectieux, à l'âge du patient, de la maladie rénale initiale... Ils reposent sur une combinaison de molécules, le plus souvent un inhibiteur de la calcineurine, un agent antiprolifératif, et plus ou moins des corticostéroïdes. Ils ciblent les différents signaux d'activation du lymphocyte T (Fig. 1).

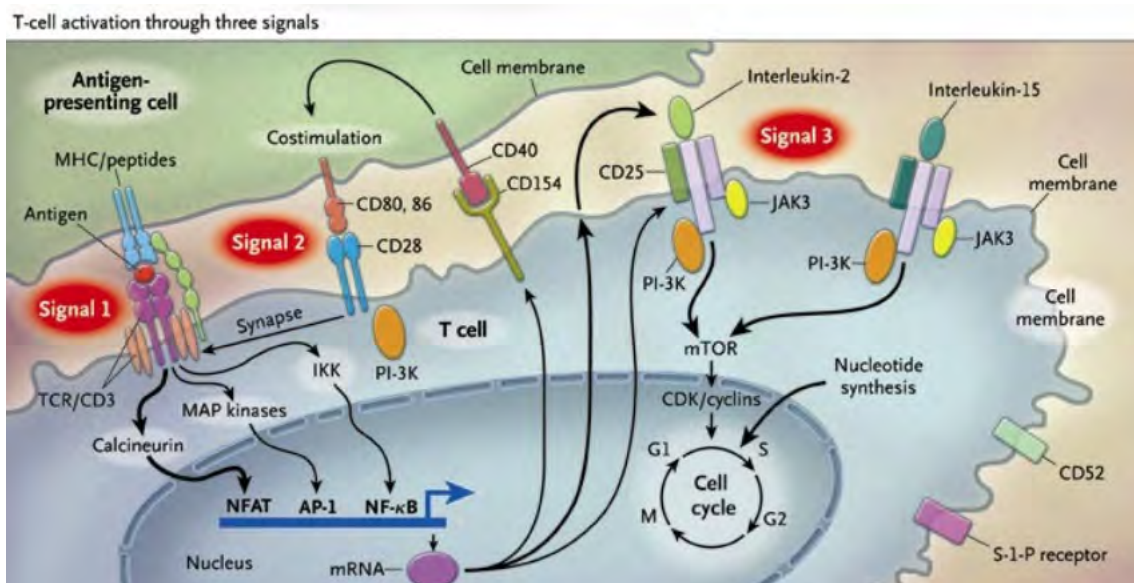


Figure 1 : Signaux d'activation du lymphocyte T dans la réaction immunitaire envers le greffon. D'après Halloran and al.(18)



1.3.2.1 Inhibiteurs de calcineurine = CNi

La calcineurine favorise la synthèse de l'Interleukine 2 (IL-2), elle-même responsable de la différenciation et de la croissance des lymphocytes T.

Les inhibiteurs de calcineurine se fixent sur un récepteur intracellulaire spécifique qui conduit à un blocage de l'activité de la calcineurine (Signal 1).

Les molécules disponibles sont le Tacrolimus et la Ciclosporine.

Le Tacrolimus existe sous des formes à libération immédiate (Prograf®, Adoport®), ou sous formes à libération prolongée en 1 prise par jour (Advagraf®, Envarsus®).

Le tacrolimus a pour effets indésirables la néphrotoxicité aiguë et chronique, la survenue d'un diabète, d'une neurotoxicité, ou d'une alopecie.

La Ciclosporine (Néoral®), elle aussi, a de nombreux effets secondaires, notamment, tout comme le tacrolimus, la néphrotoxicité aiguë dose-dépendante et la néphrotoxicité chronique. Elle est également responsable d'hypertension artérielle, d'hypertrichose, d'hypertrophie gingivale, de dyslipidémies, et de tremblements...

La néphrotoxicité des CNi est un problème majeur en transplantation rénale et contribue à la survie limitée des greffons (19).

Les 2 molécules de cette classe médicamenteuse sont des molécules à risque de surdosage et d'interaction médicamenteuse, en raison de leur métabolisme par le cytochrome P4503A.

Le dosage de la dose résiduelle est conseillé afin de trouver la posologie adaptée (20).

1.3.2.2 Inhibiteurs de la prolifération lymphocytaire : acide mycophénolique et azathioprine

L'acide mycophénolique inhibe une des enzymes clés de la voie de synthèse des bases puriques, elles même impliquées dans la synthèse de l'ADN nécessaire à la prolifération cellulaire.

L'acide mycophénolique existe sous forme de mycophénolate mofétil (Cellcept®) et mycophénolate sodique (Myfortic®).

Ce sont les effets secondaires digestifs qui sont au premier plan, avec des diarrhées chez près d'1/3 des patients. Ces dernières sont moins fréquentes avec le mycophénolate sodique (21).

Mieux toléré, le Myfortic® pourrait conduire à des adaptations de doses moins fréquentes et un risque de rejet moindre (22).

L'acide mycophénolique a une action plus ciblée que l'azathioprine, analogue des bases puriques qui inhibe la synthèse de l'ADN. L'azathioprine n'est plus que rarement utilisée en transplantation d'organe solide (23).



1.3.2.3 Inhibiteurs du signal de prolifération – inhibiteurs de mTOR

La kinase mTOR (mammalian Target Of Rapamycine) est impliquée dans le signal intracellulaire de prolifération cellulaire déclenché par la fixation de l'IL-2 sur son récepteur (Signal 3).

La rapamycine qui bloque mTOR a donc un effet inhibiteur sur le signal de prolifération cellulaire.

Les molécules disponibles sont le sirolimus Rapamune® et l'évérolimus Certican®.

Ces molécules ont pour principaux effets secondaires la survenue d'hypertriglycémie, d'hypercholestérolémie, de pneumopathie, d'aphtose, d'œdèmes, de troubles de la fertilité masculine, et de protéinurie.

1.3.2.4 Inhibiteur du signal de co-stimulation : bélatacept (Nulojix®)

Il s'agit d'un immunosuppresseur administré par voie intraveineuse de façon mensuelle. Il agit en bloquant l'interaction CD80/86 de la cellule présentatrice d'antigène avec la molécule CD28 du lymphocyte T (Signal 2)

Il a la particularité de ne pas être néphrotoxique, et d'avoir un bon profil de tolérance.

Il semble insuffisant dans les premiers mois post-greffe, avec un plus grand risque de rejet aigu dans les 3 premiers mois (24), mais pourrait avoir sa place en relais des CNI à distance de la greffe. Il doit être évité chez les patients séronégatifs pour l'EBV, chez qui il est décrit une plus grande incidence de lymphomes post-transplantation (PTLD : Post-Transplantation Lymphoproliferative Disease).

1.3.2.5 Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont des molécules incontournables de la transplantation rénale, pour leur action anti-inflammatoire et immunomodulatrice globale (joue sur les 3 signaux). Ils font partie des protocoles préventifs du rejet à faible dose, et du traitement curatif du rejet à forte dose (bolus).

Les corticostéroïdes sont connus pour leurs nombreux effets secondaires, notamment en cas de traitement prolongé ou à fortes doses : diabète, hypertension artérielle, prise de poids, dyslipidémie, ostéoporose, cataracte...

Il est primordial d'essayer de limiter la dose totale/durée de traitement afin d'en limiter les effets secondaires. La tendance actuelle est de tenter d'arrêter le plus précocement possible le traitement corticoïde introduit systématiquement dans le post-greffe (25).



1.4 Les autres complications au décours de la greffe

Au-delà des complications chirurgicales non abordées ici, le patient transplanté est exposé à plusieurs complications/événements au décours de la greffe (26).

1.4.1 Dégradation de la fonction rénale du greffon

Outre la dégradation de la fonction rénale liée aux complications immunologiques dont fait partie le rejet (cf « le rejet de l'allogreffe »), le fonctionnement du greffon peut également être altéré par :

- la récurrence de la néphropathie initiale : c'est le cas par exemple de certains syndromes néphrotiques idiopathiques, ou vascularites à ANCA.
- la dysfonction chronique du greffon rénal : par agression immunologique (phénomènes de rejet chronique), et non immunologique (notamment néphrotoxicité des immunosuppresseurs).

1.4.2 Complications infectieuses

80% des patients transplantés rénaux présentent au moins un épisode infectieux au cours de leur suivi. Les infections les plus fréquentes sont les infections urinaires. En effet, le risque infectieux est favorisé par l'immunosuppression mise en place pour prévenir le rejet. Mais on peut également citer comme facteurs de risque une exposition accrue à des germes nosocomiaux et d'autant plus en présence de matériel médical invasif (sonde urinaire, sonde JJ, cathéter de dialyse...) (27).

1.4.3 Complications cardiovasculaires et métaboliques

Le décès de cause cardiovasculaire est la première cause de décès avec un greffon fonctionnel (28).

Les patients transplantés rénaux sont exposés à plusieurs titres à un risque de complications cardiovasculaires :

- 50% des néphropathies nécessitant une transplantation sont de cause vasculaire ou diabétique, et le patient, une fois transplanté, conserve ce terrain à risque (2).
- la maladie rénale chronique aggrave la maladie cardiovasculaire. C'est le cas avant la transplantation, mais également en cas de dysfonction du greffon après la transplantation rénale.
- Enfin, les traitements immunosuppresseurs couramment utilisés ont des effets secondaires cardiovasculaires : ciclosporine, tacrolimus et hypertension artérielle ; hypertriglycéridémie avec ciclosporine et corticothérapie, diabète avec corticostéroïdes.

1.4.4 Complications néoplasiques

L'immunosuppression augmente l'incidence de certains cancers en comparaison à la population générale dont les cancers cutanés (spinocellulaires), les lymphomes, les sarcomes de Kaposi (29).



2 Pathologie gastroduodénale et IPP

2.1 Un peu d'histoire

Ce n'est qu'au début du XIX^{ème} siècle que les premiers cas d'ulcères perforés gastriques sont rapportés. Le diagnostic était alors posé sur l'autopsie, la pathologie étant létale en 24-48h après le début des douleurs.

Le taux de mortalité de cette pathologie diminua progressivement au cours du XX^{ème} siècle, probablement en lien avec l'amélioration des conditions d'hygiène et les modifications de régimes alimentaires (30).

L'essor de l'endoscopie à la fin du XIX^{ème} siècle, avec l'apparition de l'œsophagoscope et du gastroscope rigides en 1868, puis des endoscopes souples à compter du milieu du XX^{ème} siècle, a contribué à améliorer nos connaissances sur la pathologie ulcéreuse et les complications digestives médiées par l'acidité gastrique (31).

Enfin, la découverte d'*Helicobacter pylori* à la fin du XX^{ème} siècle, a permis également d'affiner nos connaissances sur la physiopathologie de l'ulcère.

Longtemps sans remèdes, les patients ayants des symptômes digestifs évocateurs de pathologie ulcéreuse se voyaient conseillés des régimes comme le « Sippy's diet » du nom de son inventeur, à base de lait et de crème, et d'une alimentation fractionnée toutes les heures pour ne pas distendre l'estomac (32).

L'apparition des traitements anti-acides est relativement récente, avec les anti-H₂, (antagonistes des récepteurs à l'histamine de type H₂) dans les années 1970 (33), puis les inhibiteurs de pompe à protons (IPP) dans les années 1990.

À l'heure actuelle, les symptômes et pathologies liées à l'acidité gastrique restent fréquents : on estime en France, que près de 30% de la population se plaint de symptômes évocateurs de reflux gastro-œsophagien et les ulcères gastriques et duodénaux touchent environ 90 000 patients par an.

2.2 Pathologie gastro-intestinale peptique : définitions

Les maladies gastro-intestinales « peptiques » recouvrent un grand champ de pathologies distinctes dans leur présentation et leur siège, mais ayant pour point commun leur physiopathologie : une perte de substance muqueuse secondaire à une « attaque » acide de la muqueuse digestive haute.

Les évènements gastro-intestinaux sur lesquels les IPP ont fait la preuve de leur efficacité sont les suivants. :

- l'œsophagite peptique
- la pathologie ulcéreuse gastrique et duodénale
- les érosions muqueuses gastrique et duodénale.

2.2.1 Œsophagite peptique

On estime en France, que 20-30% des patients ayant des symptômes de reflux gastro-œsophagien (RGO) auraient une œsophagite ulcérée (34), soit environ 600 000 patients/an.

Il paraît nécessaire de rappeler que si l'acidité gastrique joue un rôle dans l'œsophagite peptique, c'est bien la défaillance de la barrière anti-reflux œsogastrique qui est responsable du contact de l'acidité gastrique avec la muqueuse œsophagienne. Le RGO – et donc l'œsophagite peptique – sont favorisés par la présence d'une hernie hiatale par glissement, par une hyperpression abdominale (surcharge pondérale, efforts de toux), par une stase gastrique, ou par des troubles de contraction du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) avec des relaxations transitoires.

Le diagnostic d'œsophagite repose sur la présence d'érosions et/ou d'ulcérations de la muqueuse du bas œsophage visualisés au cours d'une endoscopie digestive haute qui, au-delà d'affirmer le diagnostic, permet également d'en dépister les complications (sténose peptique) ou lésions précancéreuses (endobrachyœsophage).

La sévérité de l'œsophagite est évaluée selon la classification de Los Angeles (Fig. 2).

On estime que les œsophagites peptiques sont responsables de 10% des hémorragies digestives hautes.

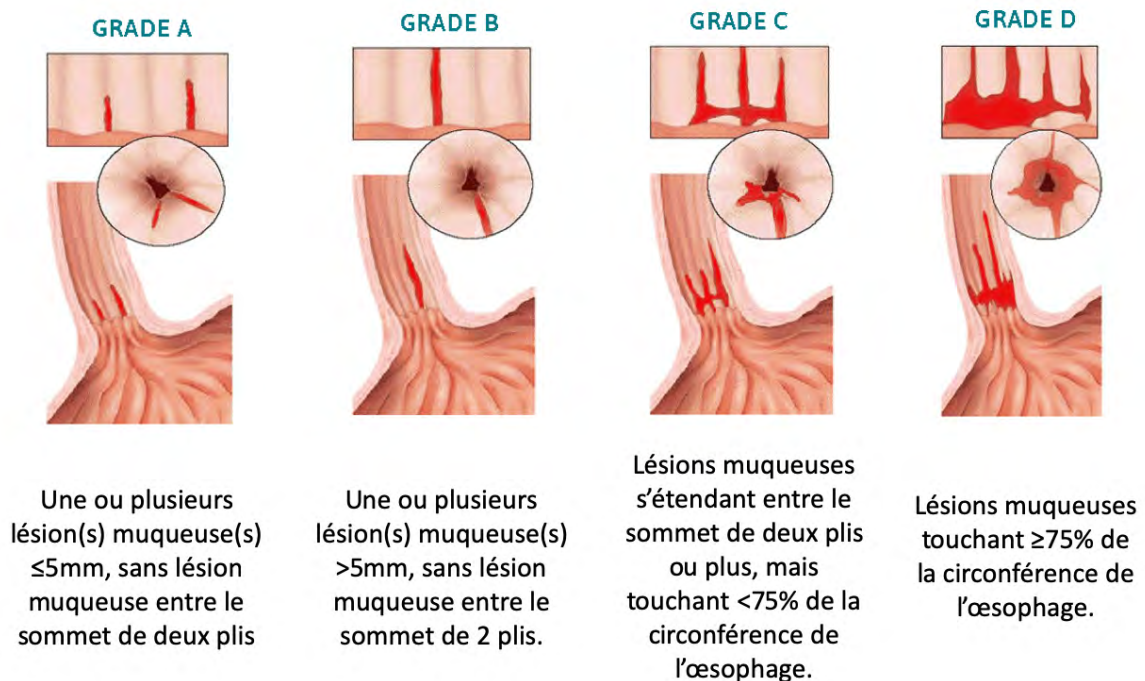


Figure 2 : Classification de Los Angeles - sévérité de l'œsophagite peptique (35)



2.2.2 Ulcère gastrique et duodéal

2.2.2.1 Définition et épidémiologie

Tout d'abord, il faut distinguer :

- les érosions : lésions avec perte de substance uniquement muqueuse,
- les ulcérations : lésions avec perte de substance atteignant la sous-muqueuse sans la dépasser,
- et l'ulcère, perte de substance creusante jusqu'à la musculature, pouvant être transfixiante et conduire à la perforation.

La pathologie ulcéreuse est fréquente en population générale : 90 000 ulcères gastroduodénaux sont diagnostiqués chaque année en France, dont 10 à 20% au stade de complication, avec une incidence de 0,2%/an.

Les complications de la pathologie ulcéreuse sont l'hémorragie et la perforation (36). L'hémorragie est la complication de loin la plus fréquente. On estime que l'incidence annuelle de l'hémorragie ulcéreuse en population générale est de 0,02% à 0,06%, avec une mortalité à 30 jours de 8,6%.

La perforation est bien moins fréquente, mais associée à une mortalité très supérieure. En effet, l'incidence annuelle en population générale est de l'ordre de 0,004 à 0,014%, avec une mortalité à 30 jours de 23,5% (37).

2.2.2.2 Diagnostic

Le diagnostic de l'ulcère gastrique ou duodéal repose sur la réalisation d'une endoscopie digestive haute. Elle met en évidence une perte de substance profonde à fond pseudo-membraneux, parfois nécrotique.

Les ulcères sont classés selon la classification de Forrest (Tableau II) qui différencie les ulcères selon le risque de récurrence hémorragique et le taux de mortalité.

Tableau II : Classification de Forrest.

Forrest I : saignement actif	Ia* : saignement en jet
	Ib* : saignement en nappe
Forrest II : saignement récent	IIa* : vaisseau visible
	IIb* : caillot adhérent
	IIc : tâche pigmentée
Forrest III : pas d'hémorragie	III : fond propre

* stades de Forrest nécessitant une prise en charge hémostatique endoscopique car ayant un fort taux de récurrence hémorragique et de mortalité –

Recommandations de European Society of Gastrointestinal Endoscopy ESGE.



2.2.2.3 Physiopathologie et facteurs de risque

La survenue de la pathologie ulcéreuse est la conséquence d'un déséquilibre entre l'acidité gastrique et la défense envers cette dernière.

Les principaux facteurs de risque de ce déséquilibre sont les conditions responsables d'une augmentation de l'acidité (gastrinome, *Helicobacter pylori*, consommation chronique d'alcool ou de tabac) ou celles responsables d'un défaut du mécanisme de défense (âge > 65 ans, AINS, antiagrégants plaquettaires, qui diminuent la sécrétion de prostaglandine) (38–40). Un antécédent personnel d'ulcère gastroduodénal est également un facteur de risque.

Les facteurs de risque d'ulcère compliqué sont la prise d'AINS, et/ou d'aspirine, l'infection à *Helicobacter pylori* et la taille de l'ulcère > 1cm (41).

Les patients avec insuffisance rénale chronique ont un risque d'ulcère supérieur à celui de la population générale. Le risque augmente avec la sévérité de l'insuffisance rénale chronique. Les mécanismes impliqués dans ce sur-risque sont mal connus, mais on suspecte que l'urémie serait responsable d'anomalies d'hémostase par dysfonction de l'interaction plaquette/endothélium (42). En cas d'insuffisance rénale chronique terminale avec nécessité d'un traitement de suppléance, l'hémodialyse expose à un plus grand risque d'ulcère que la dialyse péritonéale (43,44).

2.2.2.4 Un mot sur l'ulcère de stress :

Il survient chez des patients hospitalisés en unité de soins intensifs avec au moins une défaillance viscérale. Les principaux facteurs de risque sont l'intubation avec ventilation mécanique pendant plus de 48h, l'existence de trouble de la coagulation, les brûlures étendues et les traumatismes crâniens(45).

La défaillance hémodynamique induit une redistribution du débit sanguin vers les organes « nobles », et on suspecte un rôle important de l'hypoxie muqueuse dans la physiopathologie de cette entité.(46)

Le plus souvent, plutôt qu'un ulcère à proprement parler, il s'agit plutôt d'ulcérations multiples nécrotico-hémorragiques.

2.2.3 Gastropathie et bulbite érosives

La « gastrite », fréquemment rapportée dans les comptes rendus d'endoscopie, n'est pas une indication de traitement IPP en l'absence d'érosion muqueuse.

D'ailleurs, le terme « gastrite » fait référence à une définition anatomopathologique d'une inflammation gastrique immunomédiée (comme par exemple la maladie de Biermer), avec présence d'un infiltrat inflammatoire, tandis que les « gastrites » décrites en endoscopie sont plutôt des gastropathies toxiques, par irritation superficielle muqueuse. Au niveau anatomopathologique, la gastropathie toxique conduit à une désorganisation architecturale



de la muqueuse, mais sans infiltrat inflammatoire (47). La gastropathie toxique n'est pas une indication au traitement IPP, mais plutôt à l'éviction de l'agent causal.

En revanche, les érosions, qu'elles soient gastriques ou duodénales peuvent être responsables de 7 à 20% des hémorragies digestives, et sont une cible thérapeutique des IPP.

2.3 La classe médicamenteuse des IPP

2.3.1 Historique des IPP et molécules disponibles

Ce n'est qu'en 1987 que l'OMEPRAZOLE obtient une Autorisation de Mise sur le Marché.

Les IPP deviennent alors les molécules incontournables de la prise en charge de la pathologie peptique, et supplantent assez vite les anti-H2 en raison de leur grande efficacité et de leurs moindres effets sédatifs.

Actuellement, 5 molécules de la classe des Inhibiteurs de Pompe à Protons sont commercialisées en France pour voie orale (Tableau III).

Tableau III : Liste des IPP disponibles en France pour voie orale

Nom DCI	Nom Commercial	Générique disponible	Disponible en vente libre	Pleine dose	Demi-dose
Esoméprazole	INEXIUM®	oui	non	40mg	20mg
Lansoprazole	LANZOR®, OGAST®, OGASTORO®	oui	non	30mg	15mg
Oméprazole	MOPRAL®, ZOLTUM®	oui	oui	20mg	10mg
Pantoprazole	EUPANTOL®, INIPOMP®	oui	oui	40mg	20mg
Rabéprazole	PARIET®	non	non	20mg	10mg

En forme intraveineuse, seuls l'Esoméprazole, l'Oméprazole et le Pantoprazole sont disponibles, sous un conditionnement de 40mg.

Depuis 2008, certains IPP sont désormais disponibles sans ordonnance (48). C'est le cas de l'Oméprazole et Pantoprazole.

Aucune différence d'efficacité cliniquement pertinente ni de survenue d'effets indésirables n'a été rapportée entre ces différentes molécules. Mais les AMM de chaque molécule sont différentes (cf durée de traitement).

2.3.2 Pharmacologie et mode d'action

2.3.2.1 Rappels de la physiologie de la sécrétion acide

L'estomac est un organe creux ayant pour rôles de stocker les aliments, amorcer leur digestion et les délivrer progressivement au duodénum.

Le suc gastrique joue le rôle d'initiation de la digestion, notamment des protéines, en raison de sa forte concentration en acide chlorhydrique HCl.

C'est un liquide acide (pH moyen 0,8-1), incolore et visqueux, dont le volume quotidien varie entre 2 et 2,5L, et dont la sécrétion est modulée par l'alimentation.

Il est important de distinguer 2 types de muqueuses gastriques : fundique et antrale.

- la muqueuse fundique est riche en cellules pariétales, dont les rôles principaux sont la sécrétion d'acide chlorhydrique et de facteur intrinsèque. On y trouve également des cellules principales, productrices de pepsinogène et des cellules neuroendocrines produisant de l'histamine ou cellules ECL.

- la muqueuse antrale est riche en cellules mucosécrétantes, de cellules G ou cellules neuroendocrines à gastrine et des cellules D productrices de sandostatine.

Les pompes H⁺/K⁺ ATPases, au pôle apical des cellules pariétales, jouent un rôle clé dans la sécrétion acide. À l'état physiologique, ces pompes permettent une internalisation d'ion potassique et une extériorisation d'ion H⁺. Le système étant électriquement neutre, le déséquilibre ionique favorise l'extériorisation d'ion Chlore dans la lumière digestive. (Fig. 3) L'ion Cl⁻ se couple à l'ion H⁺ dans la lumière gastrique, aboutissant, *in fine* à la production d'acide chlorhydrique.

La paroi gastrique se protège de l'acidité du suc gastrique, en sécrétant du mucus composé de glycoprotéines, mucopolysaccharides, et bicarbonates (HCO₃⁻), sous la dépendance de la sécrétion de prostaglandines.(49)

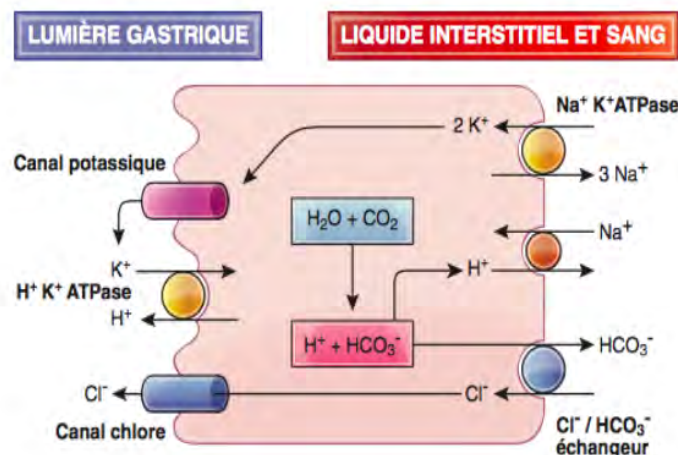


Figure 3 : Mécanismes de la sécrétion acide par la cellule pariétale gastrique (49)

La sécrétion acide est régulée par de nombreux signaux :

- elle est favorisée par l'action de l'histamine produite par les cellules ECL (voie paracrine), par la gastrine produite par les cellules G (voie endocrine) et par l'acétylcholine (voie nerveuse).
- la somatostatine produite par les cellules D permet de contrôler et de diminuer la sécrétion acide de façon indirecte en inhibant la production de gastrine et de façon directe en inhibant les cellules pariétales. (Fig. 4) (50)

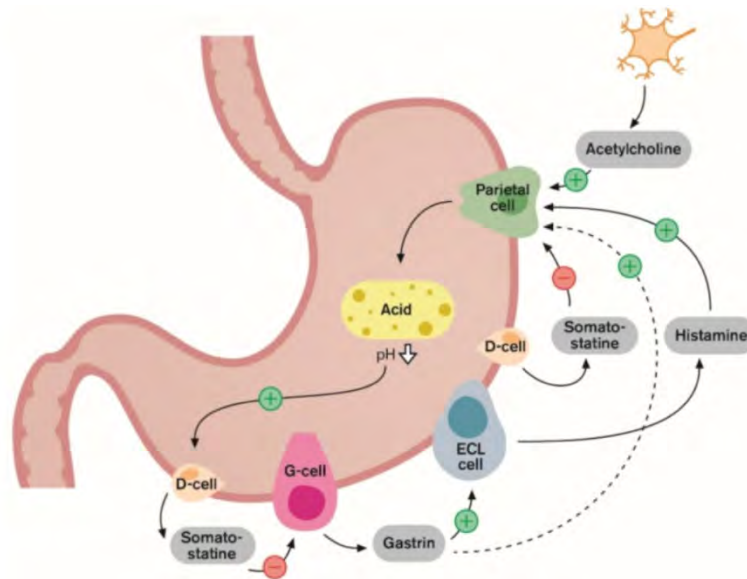


Figure 4 : Voies de contrôle de la sécrétion acide gastrique (50)

2.3.2.2 Mode d'action des IPP

La prise orale d'IPP conduit à une absorption de la molécule pro-drogue au niveau du grêle proximal. Une fois dans la circulation sanguine, cette dernière vient se fixer sur la sous-unité alpha de la pompe H⁺/K⁺ à la face luminale du canalicule sécrétoire et est activée en sa version protonée par le pH acide du milieu gastrique.

La liaison covalente de la molécule d'IPP protonée sur le canal H⁺/K⁺ ATPase est irréversible, et désactive de façon définitive la pompe H⁺/K⁺.

La reprise de production d'acide chlorhydrique repose alors sur le renouvellement de nouveaux canaux H⁺/K⁺ ATPase. Leur cycle de renouvellement est d'environ 18-24h, expliquant la durée d'efficacité d'une prise d'IPP, d'environ 24h.

Le pic plasmatique d'IPP est observé 1 à 2 heures après l'administration.

A noter également que l'inhibition du transport membranaire de H⁺, induit une inhibition de la sécrétion d'eau expliquant les propriétés antisécrétoires des IPP (50,51).



2.3.3 Règles de prescription

2.3.3.1 Indications principales

Les indications des IPP sont de 4 types (52) :

Tableau IV : Indications principales des IPP selon HAS (52)

Reflux gastro-œsophagien et œsophagite par RGO	> Traitement symptomatique du RGO sans œsophagite > Cicatrisation de l'œsophagite par RGO > Traitement d'entretien et prévention des récurrences d'œsophagite par RGO
Prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	> Prévention des lésions dues aux AINS, chez les patients de plus de 65 ans, ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal, ou traités par anti-agrégant plaquettaire, anticoagulant et/ou corticoïde > Traitement des lésions dues aux AINS chez les patients pour lesquels un traitement par AINS doit être poursuivi
Ulcères gastroduodénaux	> Traitement d'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> > Traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal évolutif sans infection à <i>Helicobacter pylori</i>
Traitement du Syndrome de Zollinger Ellison	

A noter que selon les recommandations de bonne pratique émises par l'AFSSAPS en 2007 (53), une endoscopie est nécessaire avant mise en place du traitement IPP sauf :

- en cas de RGO typique au moins hebdomadaire, sans signe d'alerte (anémie, amaigrissement, dysphagie, hémorragie digestive) du patient de moins de 60 ans
- en cas de prévention des lésions gastro-intestinales par les AINS, chez des malades > 65 ans ou avec facteurs de risque.

2.3.3.2 Durée du traitement IPP dans ses indications validées

La durée de traitement dans les indications thérapeutiques validées est le plus souvent courte, entre 4 et 8 semaines (Tableau V).

Le traitement prolongé ne se justifie que dans les situations suivantes, tout en respectant la dose minimale :

- dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux : syndrome de Zollinger Ellison, traitement au long cours par AINS chez les patients à risque de complications digestives hautes, échec de l'éradication d'*Helicobacter pylori*.
- dans le traitement du RGO : RGO avec œsophagite grade C ou D, œsophage de Barrett, RGO quotidien symptomatique documenté et répondant aux IPP (54).

Tableau V : Doses quotidiennes et durées de traitement des IPP selon indications thérapeutiques. OMEDIT Grand Est 2019 (55)

INDICATIONS	DUREE DE TRAITEMENT	POSOLOGIE JOURNALIÈRE				
		ESOMEPRAZOLE	LANSOPRAZOLE	OMEPRAZOLE	PANTOPRAZOLE	RABEPRAZOLE
Reflux gastro-œsophagien (RGO) et œsophagite par RGO						
Traitement symptomatique du RGO sans œsophagite	4 semaines	20 mg	15 à 30 mg	10 à 20 mg	20 mg	10 mg
Œsophagite par RGO : traitement curatif	4 à 8 semaines	40 mg	30 mg	20 mg (voire 40 mg formes sévères après 4 sem.)	20 mg (voire 40 mg)	20 mg
Œsophagite par RGO : traitement d'entretien / prévention des récurrences	A adapter selon le rapport bénéfice/risque et rechercher la dose minimale efficace	20 mg	15 mg (voire 30 mg)	10 mg (voire 20mg)	20 mg (voire 40 mg si récurrence)	10 à 20 mg
Ulcères gastroduodénaux et éradication d'<i>Helicobacter pylori</i>						
Ulcère duodénal sans infection à <i>H. pylori</i> : traitement curatif	2 à 4 sem. : OMEPRAZOLE, LANSOPRAZOLE 4 à 8 sem. : PANTOPRAZOLE RABEPRAZOLE		30 mg	20 mg (voire 40 mg)	40 mg (voire 80 mg)	20 mg
Ulcère duodénal sans infection à <i>H. pylori</i> : traitement préventif des récurrences	A adapter selon le rapport bénéfice/risque			10 à 40 mg		
Ulcère gastrique sans infection à <i>H. pylori</i> : traitement curatif	4 à 8 sem. : LANSOPRAZOLE PANTOPRAZOLE 4 à 6 sem. : OMEPRAZOLE 6 à 12 sem. : RABEPRAZOLE		30 mg	20 mg (voire 40 mg)	40 mg (voire 80 mg)	20 mg
Ulcère gastrique sans infection à <i>H. pylori</i> : traitement préventif des récurrences	A adapter selon le rapport bénéfice/risque			20 à 40 mg		
Ulcère gastroduodénal hémorragique en relais de la voie parentérale	4 semaines	40 mg				
Syndrôme de Zollinger-Ellison	Selon la durée des symptômes	80 à 160 mg (en 2 prises)	60 à 180 mg (en 2 prises)	20 à 120 mg (en 2 prises à partir de 80 mg)	80 à 160 mg (en 2 prises)	60 à 120 mg (en 2 prises)
Eradication de <i>H. pylori</i> (quadrithérapie bismuthée) ⁷	10 jours			40 mg (en 2 prises)		
Eradication de <i>H. pylori</i> (quadrithérapie concomitante) ⁸	14 jours	40 mg (en 2 prises)	60 mg (en 2 prises)	40 mg (en 2 prises)	80 mg (en 2 prises)	40 mg (en 2 prises)
Lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque*						
Traitement préventif	Jusqu'à la fin du traitement par AINS	20 mg	15 mg	20 mg	20 mg	
Traitement curatif	4 à 8 semaines	20 mg	30 mg	20 mg		

* Les patients à risque sont ceux sous AINS > 65 ans ou avec ATCD d'ulcères GD compliqués et/ou autre traitement co-prescrit avec l'AINS (antiagrégants, corticoïdes, anticoagulants), AFSSAPS 2007.

Pas d'AMM dans cette indication

2.3.3.3 IPP, anticoagulants, antiagrégants

Dans l'usage courant, les IPP sont fréquemment prescrits en cas de traitement antiagrégant plaquettaire, traitement anticoagulant (AVK, anticoagulant oral direct) ou



corticothérapie forte dose ou prolongée en prophylaxie du risque de saignement gastro-intestinal.

Chaque molécule prise seule expose à un risque de saignement supérieur à celui du placebo, mais restant faible.

Il est décrit pour les patients traités par aspirine faible dose, un excès de risque à 0,12% par année, soit 1 hémorragie digestive pour 833 patients traités par aspirine faible dose (56,57), et un risque relatif de saignement gastro-intestinal sévère d'environ 2 selon les études. Le risque avec les autres agents antithrombotiques (clopidogrel, ticagrelor) est équivalent (58).

De plus, il existe une interaction médicamenteuse connue entre l'omeprazole et le clopidogrel (moindre effet antiagrégant plaquettaire in vitro, mais retentissement clinique moins certain) (59).

Les AVK auraient un risque relatif de saignement à 2,8 (IC 2,1-3,7) (38).

Les nouveaux anticoagulants oraux exposent à un risque similaire aux antivitamine K, à part l'apixaban (ELIQUIS®), dont le RR de saignement digestif haut par rapport à la warfarine est de 0,54 (IC95% 0,25-0,76) (60). Une des raisons évoquées est celle de la prise biquotidienne, permettant de lisser la dose maximale.

En revanche, la littérature médicale semble s'accorder sur un point : en cas d'association de molécules anticoagulante et/ou antiagrégante plaquettaire, le risque de saignement digestif est considérablement majoré (38).

Pourtant, aucun consensus sur la pertinence d'un traitement prophylactique par IPP en cas d'emploi d'une de ces molécules seule ou en association n'est à ce jour atteint.

En France, les recommandations AFSSAPS de 2007 mentionnent qu'« Il n'y a actuellement pas d'argument suffisant pour recommander l'association systématique d'un gastroprotecteur lors de l'utilisation d'aspirine à faible dose. Si les associations Aspirine Faible Dose et Clopidogrel ou anticoagulants oraux augmentent le risque digestif, il n'y a pas de preuve de l'efficacité des IPP dans ces situations. En revanche chez des patients ayant eu une hémorragie digestive lors d'un traitement par Aspirine Faible Dose et devant le poursuivre, il est recommandé d'associer systématiquement un IPP, après avoir recherché, et traité si nécessaire, une infection par *Helicobacter pylori* (grade A) (53)». Dans cette indication, l'IPP doit être poursuivi tant que poursuite des antiagrégants plaquettaires.

Les recommandations anglaises ne suggèrent la prescription d'IPP faible dose qu'en cas de facteurs de risque d'évènement gastro-intestinal : âge < 70 ans, forte dose d'aspirine, antécédent d'ulcère gastro-duodénal, co-prescription de médicaments favorisant les ulcères (AINS, anticoagulant) ou bi-antiagrégation plaquettaire (61).



2.3.3.4 IPP et corticothérapie

Le rôle ulcérogène des corticoïdes reste toujours débattu.

En effet, à l'échelle expérimentale, l'administration de corticoïdes impacte la sécrétion gastrique de bicarbonate et altère sa capacité de défense et de cicatrisation envers l'acidité gastrique (62,63).

Pourtant, la survenue de complications gastro-intestinales chez les patients traités par corticoïdes seuls reste faible.

Ce ne sont que chez les patients hospitalisés traités par corticoïdes, que certains auteurs ont pu décrire un sur-risque de complications gastro-intestinales hémorragiques (64).

Il semblerait que les corticoïdes ne causent pas directement des ulcères, mais freinent la cicatrisation muqueuse induites par d'autres agents (notamment AINS).

A l'heure actuelle, le traitement IPP prophylactique n'est pas recommandé en cas de corticothérapie seule.

2.3.4 Mésusage et IPP hors indication

2.3.4.1 Automédication et prescription non justifiée de ville

Les IPP sont très largement utilisés, dépassant souvent leurs indications validées, et ce de façon croissante.

Entre 2010 et 2015, les ventes d'IPP en France ont augmenté d'environ 27% (Rapport ANSM 2018) (65), et de 13% entre 2015 et 2020

En 2015 en France, ce sont près de 16 millions de patients, qui ont utilisé au moins un IPP dans l'année, obtenu sur prescription médicale. Ces prescriptions sont issues en très grande majorité de médecins généralistes.

L'indication principale (54%) de l'introduction d'un traitement IPP était la prévention ou le traitement de lésions gastroduodénales dues aux AINS, avec dans 90% des cas une co-prescription d'emblée, alors même qu'aucun facteur de risque n'était retrouvé dans 80% des cas.

Pour près de 30% des patients, aucune indication ne semblait être identifiée.

A noter que la mise en libre-service de certains IPP, conduit à une automédication difficilement étudiable, et devant faire revoir à la hausse le nombre de consommateurs même ponctuels d'IPP.

2.3.4.2 La prescription hospitalière n'échappe pas au mésusage

La prescription d'IPP en milieu hospitalier n'échappe pas à la prescription non justifiée et au mésusage.

Une étude menée au CHRU de Montpellier en 2009 dans un service de médecine avait pu mettre en évidence une non-conformité de prescription dans 82% des cas, que ce soit l'initiation d'un IPP sans indication validée, ou la poursuite du traitement IPP n'ayant pas d'indication, en hospitalisation et à la sortie du patient (66).



2.4 Effets secondaires des IPP : une réelle innocuité ?

2.4.1 Complications infectieuses

2.4.1.1 Infections digestives

L'acidité gastrique constitue une barrière chimique à la colonisation et/ou à l'infection par des germes transmis par voie orale. Dès lors, la prise continue d'IPP, par sa modulation du pH gastrique pourrait modifier la flore microbienne intestinale. Une étude en 2000, avait mis en évidence que près d'1/3 des patients sous IPP pendant plus de 3 mois avaient une pullulation microbienne gastrique vs placebo (67) ou intestinale vs placebo (68).

Plusieurs études ont également mis en évidence une augmentation du risque d'infections intestinales notamment à *Clostridium difficile*, y compris sans exposition antibiotique préalable (69,70), mais aussi à *Salmonella* et *Campylobacter* (71).

Ce sur-risque, si il existe dans le milieu extra-hospitalier est également décrit pour les infections nosocomiales à *Clostridium difficile* (72). Un rôle de dysbiose est évoqué en augmentant le pool bactérien des *Streptococcaceae* et *Enterococcaceae*, facteurs de risque reconnus d'infection à *Clostridium* (73).

2.4.1.2 Infections pulmonaires

De la même façon, l'augmentation du pH gastrique contribue à une diminution de la clairance bactérienne du tractus orodigestif, pouvant favoriser les infections pulmonaires par microaspiration de pathogènes non détruits par l'hypochlorhydrie.

Ce risque est à la fois décrit pour les infections pulmonaires communautaires (74,75), mais également noscomiales (76) et notamment les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique en réanimation (77,78).

2.4.1.3 Infections chez le patient cirrhotique

Le patient cirrhotique est immunodéprimé par l'altération de sa fonction hépatocytaire, ayant un impact sur son système immunitaire inné et adaptatif (79).

Les IPP qui favorisent la colonisation bactérienne du tube digestif supérieur, majorent le risque de translocation bactérienne et d'infection de liquide d'ascite (80,81). Mais il existerait également un sur-risque d'infections urinaire et pulmonaire (82).

2.4.2 Néphrotoxicité

Des publications récentes rapportent le risque de néphrotoxicité des IPP tant sur un mode aigu (néphrite tubulo-interstitielle aiguë) que sur l'apparition d'une insuffisance rénale chronique.

2.4.2.1 Insuffisance rénale aiguë

Le principal mécanisme de la néphrotoxicité aiguë des IPP est celui de la survenue d'une néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTIA) (83).



Cet effet secondaire semble être un effet de classe thérapeutique plutôt que celui d'une molécule isolée.

La NTIA est responsable de 15 à 27% des insuffisances rénales aiguës. Elle est de cause médicamenteuse dans 70% des cas (antibiotiques, IPP, AINS..). Prouvée par la biopsie, elle est de bon pronostic si l'agent causal est stoppé. La néphrite interstitielle aux IPP pose le problème d'une détection plus tardive (souvent au-delà de 6 mois), car moins symptomatique. Or plus le temps d'exposition à la substance est long, plus le risque de non récupération est important.(84)

Une méta-analyse de 2018 a permis l'analyse de 2,6 millions de patients, dont 20% étaient consommateurs d'IPP.

La comparaison des utilisateurs d'IPP vs non-consommateurs mettait en évidence une survenue plus importante d'insuffisance rénale aiguë (RR 1,44), et un risque de néphropathie aiguë interstitielle (RR 3,61 (95% CI 2,37-5,51) chez les consommateurs d'IPP (85). On peut néanmoins questionner la potentielle co-prescription d'IPP et d'AINS, alors que ces derniers sont également pourvoyeurs de NTIA.

Par ailleurs, les études étudiées dans cette méta-analyse sont toutes observationnelles et de faible niveau de preuve.

2.4.2.2 Insuffisance rénale chronique

Une étude de cohorte sur 15 ans, a observé 10482 patients ayant tous initialement une clairance >60ml/min. La survenue d'une insuffisance rénale chronique était plus fréquente chez les consommateurs d'IPP avec un hazard ratio 1,45 (IC95% 1,11-1,9) pour l'analyse non ajustée et 1,5 (IC95%1,14-1,96) ajusté sur les caractéristiques démographiques, socioéconomiques et cliniques (86).

En effet, il existe un potentiel biais, compte tenu des caractéristiques de la population consommatrice d'IPP (patients obèses, hypertendus), dont les facteurs de risque cardiovasculaires sont tout à fait à même d'être également responsables d'insuffisance rénale chronique.

Cette étude décrivait également un effet dose des IPP, qui induiraient de façon plus importante une insuffisance rénale chronique en cas de double dose quotidienne (Hazard ratio 1,46 – IC95% 1,28-1,67 vs simple dose Hazard ratio 1,15 – IC95% 1,09-1,21) (86).

Yan Xie et al, décrivent le même risque majoré de survenue d'IRC chez les consommateurs d'IPP, mais également d'aggravation de la fonction rénale de patients préalablement atteints de MRC, et ce après ajustement et indépendamment de la survenue antérieure d'un épisode d'insuffisance rénale aiguë.

Cette étude pointe alors un potentiel risque d'IRC médiée non uniquement par insuffisance rénale aiguë, sous entendue NTIA, mais également par néphrotoxicité chronique (87).



2.4.3 Troubles d'absorption : hypomagnésémie, carence martiale et vitamine B12

2.4.3.1 Hypomagnésémie

Le risque d'hypomagnésémie des patients traités par IPP au long cours a été mis en évidence dans plusieurs méta-analyses (88). Elle semble potentialisée par la prise concomitante de diurétiques de l'anse, et pour des durées d'IPP > 6 mois (89).

L'analyse du dosage de magnésium urinaire des patients traités par IPP retrouve une magnésurie basse.

Cela conduit à penser que les IPP induirait un défaut d'absorption avec réponse adaptée du rein à l'hypomagnésémie. De plus, la supplémentation orale de magnésium ne semble pas permettre la correction de l'hypomagnésémie (90,91).

A noter que des études récentes soulèvent le rôle de l'hypomagnésémie dans la progression de la maladie rénale chronique (92,93).

2.4.3.2 Carence martiale

Il a été mis en évidence dans la littérature qu'une prise au long cours d'IPP pouvait être associée à la survenue d'une carence martiale et d'une anémie ferriprive. Le mécanisme supposé d'interférence des IPP dans le métabolisme semble être celui d'une diminution de l'absorption par une interaction avec l'hepcidine qui conduit à une diminution de la ferroportine (95-96).

A noter également, de façon subsidiaire, une moindre efficacité de la supplémentation martiale orale en cas de prise d'IPP concomitante (95).

2.4.3.3 Vitamine B12

Les études portant sur l'impact des IPP sur le taux sérique de vitamine B12 sont le plus souvent de faible niveau de preuve.

Pour autant, l'étude de patients avec Zollinger Ellison dans les années 90, traités soit par IPP soit par antiH2 mettait en évidence un taux sérique de B12 significativement plus bas en cas de traitement par Oméprazole, notamment en cas d'achlorydrie. Le taux de B12 était inversement proportionnel à la durée du traitement IPP (96).

2.4.4 Risque fracturaire, troubles du métabolisme calcique

Deux études de 2006 de Yang et al et Vestergaard et al ont toutes les 2 observé un risque de fracture de col du fémur plus élevé en cas de prise prolongée d'IPP (97,98).

Pour Yang, la prise d'IPP pendant plus d'un an, était associée à un risque augmenté de fracture de hanche (OR 1,44 IC95% 1,3-1,59), notamment en cas de fortes doses et de durée longue de traitement.

Vestergaard, sur une cohorte Danoise concluait au même sur-risque de fracture de hanche en cas de prise d'IPP (OR 1,44 95%CI 1,28-1,65), mais sans effet dose ni durée de traitement.



Les mécanismes physiopathologiques en cause seraient à la fois une diminution de l'absorption calcique, par diminution de l'acidité gastrique, mais potentiellement un effet direct sur l'os et sa résorption, compte tenu de la présence de pompes H⁺/K⁺ ATPase à la membrane des ostéoclastes (99).

2.4.5 Risque de démence et de maladie d'Alzheimer

2 études récentes allemandes mettent en évidence un potentiel sur-risque de survenue de démence en cas de traitement prolongé d'IPP.

En modèle murin, la prise d'IPP conduit à l'augmentation de la protéine beta-amyloïde dans le cerveau des souris traitées (100,101).

3 La balance bénéfice risque des IPP en transplantation rénale

3.1 Risque hémorragique gastro-intestinal dans le post-transplantation

3.1.1 Épidémiologie

De nombreuses études ont rapporté un sur-risque de complication gastro-intestinale hémorragique haute au décours de la transplantation.

La prévalence de ces complications varie au cours du temps, environ 10% dans les années 90 (102-104), 5-8% dans les années 2000-2010 (104).

Le taux de mortalité lui reste relativement constant, de l'ordre de 5-8% des complication hémorragiques.

Ces complications surviennent le plus fréquemment dans la première année de greffe, et surtout dans les 3 premiers mois post-greffe (105).

Les anomalies endoscopiques sont très variées, mais les plus fréquemment retrouvées étaient la gastrite érosive et les ulcères duodénaux.

3.1.2 Physiopathologie et facteurs de risque

Les mécanismes impliqués dans ce risque hémorragique restent encore mal connus, mais sont potentiellement multiples :

- toute situation post-opératoire majore le risque d'évènement gastro-intestinal hémorragique. Si les chirurgies cardiovasculaires et gastrointestinales sont les plus pourvoyeuses, on estime une incidence de 0,5% de complications gastro-intestinales après chirurgie urologique (106).
- le patient transplanté rénal a de surcroît un terrain prédisposé aux complications digestives : les patients insuffisants rénaux chroniques et hémodialysés ont un plus grand risque d'ulcère que la population générale (107,108).



- enfin, est soulevé un potentiel risque toxique direct sur la muqueuse gastrique d'une prise concomitante de nombreuses molécules (immunosuppresseurs, antihypertenseurs, antidiabétiques oraux, hypolipémiants, antiagrégants plaquettaires...), même si aucune étude n'a pu le démontrer formellement.

L'étude cas-témoins conduite par Aradalan and al entre 2000 et 2007, comparant des patients avec complications gastro-intestinales post-greffe (cas) à des patients greffés sans complications (témoins), a permis d'identifier comme potentiels facteurs de risque de complications gastro-intestinales dans le premier mois l'existence d'un rejet aigu ($p=0,015$) et la présence d'une infection CMV active (104).

D'autres facteurs de risque potentiels ont également été décrits, notamment, les antécédents de pathologie ulcéreuse pré-transplantation et l'utilisation de corticothérapie forte dose (109).

La survenue du rejet aigu comme facteur de risque est d'ailleurs probablement en lien avec la corticothérapie forte dose nécessaire à son traitement.

Enfin, a également été rapporté un lien entre hémorragie digestive et hypercalcémie, l'hypercalcémie pouvant induire une hypergastrinémie (110)(111). Quelques cas de patients se voyant même proposer une chirurgie de parathyroïdectomie en urgence pour le traitement des ulcères graves ont été rapportés dans la littérature (112).

3.1.3 Prévention du risque gastro-intestinal hémorragique

Il n'y a, à ce jour, pas de recommandation claire concernant la place du traitement IPP en prophylaxie de ce risque hémorragique.

La prévention du risque d'évènement digestifs hauts repose actuellement sur les mesures suivantes :

- une évaluation endoscopique préalable avant la transplantation, afin de dépister et traiter une potentielle pathologie œsophagienne, gastrique ou duodénale ulcéreuse avant la greffe.
- l'administration de la dose minimale efficace de prednisolone, voire l'arrêt le plus rapide de la corticothérapie dans le post-greffe.
- la prescription d'IPP de façon empirique dans le post-opératoire immédiat.

3.2 Risques néphrologiques des IPP dans la population des transplantés rénaux

Si les effets secondaires néphrologiques des IPP commencent à être bien connus et décrits dans la population générale, ils ont été beaucoup moins étudiés dans la population des patients transplantés rénaux.

Pourtant, préserver la fonction et la survie du greffon est primordiale.

3.2.1 IPP et survie greffon, survie patient, rejet aigu

Les études portant sur l'association entre IPP et risque de mortalité, de perte du greffon et de rejet sont rares. Le plus souvent rétrospectives, étudiant de faibles effectifs, elles sont très hétérogènes tant par leurs critères de jugement choisis que par leurs résultats (Tableau VI).

Tableau VI : Impact des IPP sur la perte du greffon, la mortalité patient et le rejet aigu dans la littérature

Premier auteur, année de publication, pays	Nombre de patients		Critères de jugement		
	Total	IPP+/IPP-	Perte du greffon	Mortalité	Rejet
Knorr et al. 2014, États Unis (113)	597	213/384*	4,2% vs 4,9% (NS)	Mortalité à 1 an 4,2% vs 4,4% (NS)	Rejet à 1an 15% vs 12% (NS)
Van Boekel et al. 2014, Pays Bas (114)	202	125/77*	-	-	Rejet aigu <3 mois 10,4% vs 9,1% (NS)
Courson et al. 2016, États Unis (115)	286	171/115	2,3% vs 1,7% (NS)	Mortalité à 1 an 1,8% vs 2,6% (NS)	Rejet aigu 9,4% vs 2,6% p=0,029
Patel et al. 2017, États Unis (116)	522	183/339*	4,9% vs 2,4% (NS)	-	Rejet à 1 an 14% vs 19% (NS) Rejet à 3 mois 4,9% vs 3,5% (NS)
Douwes et al. 2020, Pays Bas (117)	703	398/305	-	Mortalité au-delà de 1 an HR 1,86 (IC95%1,38-2,52) p<0,001	-

* études comparant IPP vs antiH2.

NS = différence Non Significative. Résultats présentés selon IPP+ vs IPP-.



3.2.2 IPP et dégradation de la fonction rénale chez le patient transplanté

Vis-à-vis de la fonction rénale du greffon sous IPP, là aussi, les données manquent. Les études de Knorr, Van Boekel et Patel précédemment citées, étudient également la fonction rénale, et tout particulièrement l'évolution du DFG estimé, sans mettre en évidence de différence significative entre patients traités avec ou sans IPP, avec des durées médianes de suivi dans ces études très courtes (3 mois à 1 an).

On peut tout de même citer Flothow et al., qui publient en 2020 une analyse rétrospective de 455 patients transplantés entre mai 2010 et juillet 2015. Les critères de jugement principaux étaient le débit de filtration glomérulaire et la survenue d'un changement de débit par période de 6 mois dans le post-greffe. Aucune différence significative de la fonction rénale et de son évolution au cours du temps n'a été observée au cours d'une période de suivi médiane de 3,3 ans (118).

Enfin, il n'a pas été retrouvé de littérature portant spécifiquement sur le risque de survenue de Néphrite Interstitielle aigue du greffon. Courson et al. rapportent dans leur étude quelques cas de NTIA, qui restent rare (1 cas dans le groupe IPP et 4 dans le groupe sans IPP $p=0,161$) (115).

3.2.3 IPP et traitements anti-rejets

En modifiant le pH gastrique, les IPP, peuvent modifier la pharmacocinétique de certains traitements, dont l'absorption est liée à l'acidité gastrique.

3.2.3.1 IPP et acide mycophénolique (Mycophénolate Mofétil MMF et Mycophénolate sodique MPS)

Dès 2010, Shaier et al, ont mis en évidence un impact de la co-prescription d'IPP sur la biodisponibilité du MMF (119). En effet, si la dose moyenne à 12h de la prise était globalement superposable dans le groupe IPP vs pas d'IPP, la concentration maximale de MMF était 60% plus faible et l'AUC (Area Under Curve) était réduite de 37% dans le groupe IPP vs pas d'IPP.

Sunderland et al en 2020, ont conduit une étude en double aveugle dans la population transplantée rénale et hépatique. Ils ont comparé l'AUC d'acide mycophénolique de patients traités par MMF ou MPS, avec ou sans IPP. L'AUC des patients traités par MMF et IPP était significativement plus faible que celle des patients traités par MPS et IPP (120).



Il a été démontré que des doses inadaptées de MMF augmentent le risque de rejet (121). Pourtant, malgré des données pharmacocinétiques en faveur d'un potentiel impact délétère des IPP sur la biodisponibilité de l'acide mycophénolique, le risque de rejet du greffon sous IPP est incertain (122) (cf. Tableau VI)

3.2.3.2 Autres immunosuppresseurs :

Il n'a pas été décrit d'interaction entre pantoprazole et tacrolimus ou everolimus en transplantation hépatique, avec un taux sérique superposable qu'il y ait ou non la co-prescription d'IPP (123).

Une étude récente évaluant le vonoprazan, nouvelle molécule anti-acide qui bloque le canal potassique de la pompe H⁺/K⁺ ATPase, déjà prescrite en Asie en alternative des IPP, avait tout de même mis en évidence une baisse du taux sérique de tacrolimus sous rabeprazole vs vonoprazan (124).

Il n'a pas été rapporté d'impact de l'omeprazole sur les taux sériques tacrolimus en transplantation rénale (125). Les études portant sur l'effet des IPP sur la concentration sérique de ciclosporine sont rares et ne mettent pas en évidence d'interaction. (126,127)

3.3 Risques infectieux et malabsorptif des IPP dans la population transplantée rénale

3.3.1 Risque infectieux

Les études portant spécifiquement sur le risque infectieux des patients transplantés rénaux traités par IPP sont rares.

Courson et al. cité précédemment n'avait pas mis de différence significative de survenue d'infections à pneumonie, CMV, Bactériémie ou Colite à *Clostridium* entre le groupe avec ou sans IPP (115).

Une étude comparant la sureté des IPP à celle des antiH2 en décembre 2021, par méta-analyse de 8 études, soient 4844 patients suivis pendant 2 ans après transplantation, n'avait pas mis en évidence de différence significative de survenue d'infection à *Clostridium difficile* ou de pneumonie (128).

Une étude cas témoins de patients avec colite à *Clostridium* parmi une cohorte de patients transplantés en 2018 n'avait pas mis en évidence de sur-risque d'infection à *Clostridium* avec la prise d'IPP (OR = 0.81 IC95% 0,29-2,29) (129).

Aucune étude dédiée n'a questionné spécifiquement le risque d'infection urinaire ou de pneumopathie du patient transplanté rénal sous IPP.



3.3.2 IPP et troubles d'absorptions ioniques et vitaminiques dans la population transplantée

3.3.2.1 Hypomagnésémie

Les publications sont contradictoires à ce sujet.

Les IPP sont présentés comme ne modifiant pas le taux plasmatique du magnésium chez les patients transplantés rénaux dans l'étude de Van Ende en 2014 (130). Ces résultats sont discordants avec l'étude de Douwes en 2019, qui lui mettait en évidence une hypomagnésémie avec hypomagnésurie dans une étude interventionnelle prospective de 646 patients. Il mettait également en évidence un effet dose (131).

Cet effet reste à préciser, d'autant plus que l'hypomagnésémie peut induire un risque cardiovasculaire (mécanisme physiopathologique incertain) (132), dont la prévention est essentielle chez le patient transplanté.

De plus, l'hypomagnésémie en elle-même est un facteur de risque de progression de l'insuffisance rénale chronique, et augmenterait le risque de perte du greffon, selon des mécanismes non immunologiques (133).

A l'heure actuelle aucune recommandation ne préconise le dépistage systématique ou la supplémentation orale par magnésium.

3.3.2.2 Carence martiale

Douwes and al. ont également surveillé les taux sériques de fer, dosage de ferritine, saturation de la transferrine et hémoglobine chez les même 646 patients lors de leur visites post-greffe. Il met en évidence un risque augmenté de carence martiale sous IPP, et ce avec un effet dose (134).

3.3.2.3 Risque fracturaire

Le risque de fracture déjà décrit en population général est retrouvé dans la population transplantée rénale (135,136).



4 Objectifs de l'étude

A la lumière de la revue de littérature préalablement exposée, nous avons pu démontrer l'intérêt potentiel des IPP en prévention de la maladie ulcéreuse chez les patients transplantés, notamment du fait de leurs nombreux facteurs de risque et tout particulièrement dans la période post-opératoire immédiate.

Cependant, l'intérêt de ce traitement au long cours est remis en question par la néphrotoxicité démontrée en population générale, ainsi que par l'augmentation du risque de certaines complications infectieuses. Dans la population transplantée rénale, la survenue de ces complications reste débattue, du fait d'une littérature contradictoire et parfois de faible niveau de preuve.

Ainsi, l'objectif de ce travail, en étudiant de façon rétrospective une cohorte de 2915 patients greffés entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2020 au C.H.U de Nantes, est d'étudier l'impact des IPP sur la survie du greffon et du patient, le risque de rejet et le risque infectieux, tout en questionnant le bénéfice attendu des IPP dans la prévention des complications gastrointestinales peptiques.



Matériel et méthodes

Population étudiée

Nous avons réalisé une analyse de cohorte observationnelle rétrospective monocentrique.

Tous les patients greffés rénaux au CHU de Nantes entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2020 ont été recrutés. Étaient inclus les patient-e-s de plus 18 ans, quel que soit le rang de greffe et le caractère vivant ou décédé du donneur.

Ont été exclus les patients déjà inclus dans des protocoles de recherche thérapeutique, les receveurs de double greffe rein-pancréas et les patients pour lesquels les données de prescriptions à J15 (+/- 7 jours) étaient manquantes.

Les patients inclus étaient secondairement répartis en 2 groupes préalablement définis (IPP+ et IPP-) selon la présence ou l'absence d'un traitement IPP sur l'ordonnance faite en consultation de suivi post-greffe à J15 +/- 7 jours.

La prise d'IPP avant la greffe n'était pas considéré comme un critère d'exclusion.

Prise en charge médicamenteuse en post-transplantation rénale

La stratégie thérapeutique en post-greffe immédiat au CHU de Nantes, même si elle a évolué sur la période de notre étude, était habituellement définie ainsi :

- un traitement d'induction par Basiliximab ou Thymoglobuline selon le risque immunologique du patient,
- un traitement d'entretien par Inhibiteur de Calcineurine (Tacrolimus ou Ciclosporine), associé à un antiprolifératif (Mycophenolate mofetil, Acide mycophenolique ou Azathioprine),
- une corticothérapie à fortes doses intraveineuses durant les premiers jours de greffe, rapidement relayée par un traitement oral dont la décroissance et l'arrêt sont laissés à la discrétion du médecin,
- un traitement préventif de l'ulcère de stress par IPP à dose simple dès le post opératoire immédiat, dont la poursuite au long cours ou l'arrêt après la 1^{ère} semaine est laissé à la discrétion du médecin.
- une anticoagulation préventive en post-opératoire immédiat par Calciparine. En cas de traitement habituel par antiagrégant plaquettaire et/ou d'anticoagulation curative, la reprise de ces traitements est laissée à la discrétion du médecin, selon l'indication et selon la survenue d'éventuelles complications post-opératoires à type d'hématome.



Collecte des données

Une partie des données étaient directement extraite de la cohorte DIVAT (www.divat.fr, Ministère de la Recherche : RC12_0452, numéro d'accord 13 334, Numéro CNIL: 891735) constituée de patients transplantés rénaux suivis au CHU de Nantes.

Tous les participants de l'étude ont donné leur consentement écrit au moment de leur inscription sur liste de greffe.

Toutes les données extraites de la base DIVAT ont été anonymisées.

Données relatives à la greffe

Les données extraites de la base DIVAT sont rapportées dans le tableau VII.

La définition des antécédents HTA, maladies cardiaques et vasculaires sont en Annexe 1

Tableau VII : Données extraites de la base DIVAT

Variables donneur	Age, sexe, type de donneur (vivant ou décédé), greffon à critères élargis
Caractéristiques receveur	Age, sexe, IMC, traitement de suppléance (transplantation préemptive, hémodialyse ou dialyse péritonéale), groupe sanguin, maladie rénale, comorbidités (hypertension artérielle, cardiovasculaire, diabète) et antécédents (dont ulcère gastroduodénal).
Paramètres de la transplantation	Année de greffe, rang de greffe, temps d'ischémie froide, présence d'une incompatibilité ABO, nombre d'incompatibilité HLA A-B-DR, traitement d'induction (déplétant ou non), traitement d'entretien

Données de prescription après la greffe

Ces données ont été complétées par l'extraction des traitements médicamenteux prescrits en post-transplantation durant les consultations de suivi de greffe. Étaient notamment relevées, en plus du traitement immunosuppresseur, les prescriptions d'IPP (Lansoprazole, Omeprazole, Pantoprazole, Rabéprazole, Esomeprazole), mais aussi celles de traitements antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants. Les posologies étaient également consignées.

Données relatives aux complications gastro-intestinales

Pour l'analyse des complications gastro-intestinales peptiques spécifiquement, les données DIVAT ont été croisées avec une extraction de l'ensemble des actes suivants, selon la CCAM (Tableau VIII), réalisés au CHU de Nantes et des codages diagnostics selon la classification CIM-10 (Tableau IX).



Tableau VIII : CCAM des actes pouvant conduire au diagnostic d'évènement gastro-intestinal peptique

HESE001	Hémostase de lésion de l'œsophage, de l'estomac et/ou du duodénum avec laser, par œso-gastro-duodéoscopie
HESE002	Hémostase de lésion de l'œsophage, de l'estomac et/ou du duodénum sans laser, par œso-gastroduodéoscopie
HEQE002	Endoscopie œso-gastroduodénale

Tableau IX : Liste des codages diagnostics CIM-10 ayant conduit à une analyse du ou des compte-rendus d'endoscopie digestive

K20	OEsophagite
K21.0	Reflux gastro-œsophagien avec œsophagite
K21.9	Reflux gastro-œsophagien sans œsophagite
K22.1	Ulcère de l'œsophage
K22.3	Perforation de l'œsophage
K25	Ulcère de l'estomac (+/- perforation +/- hémorragique)
K26	Ulcère duodéal (+/- perforation +/- hémorragique)
K27	Ulcère digestif d'origine inconnue
K28	Ulcère gastrojéjunal
K29	Gastrite, duodénite, gastroduodénite
K52.1	Gastroentérite toxique
K52.9	Gastroentérite et colite non infectieuse
K92.0	Hématémèse
K92.1	Méléna
K92.2	Hémorragie gastro-intestinale
K62.5	Rectorragies

Chaque dossier ayant au moins une occurrence d'un de ces actes et/ou de diagnostics a été analysé, avec relecture des compte rendus d'endoscopie, courriers de consultation ou d'hospitalisation pour préciser :

- l'indication retenue pour la réalisation de l'endoscopie digestive haute ;
- le diagnostic posé : œsophagite (et son grade selon la classification de Los Angeles), gastrite érosive, ulcère gastrique et/ou duodéal (et leur stade de Forrest), bulbite érosive, ulcère perforé ;
- la présence de signe de gravité : instabilité hémodynamique à l'admission, nécessité d'un geste hémostatique endoscopique ou d'embolisation, d'un support transfusionnel > 2 culots globulaires, d'amines vasopressives, de chirurgie.



Critères de jugement principaux et secondaires

Les critères de jugement principaux de notre étude étaient : la survie du patient et du greffon (définie comme la durée entre la transplantation et le premier évènement parmi : le retour en dialyse, la retransplantation ou le décès), la survie du greffon (avec censure des décès) et la survie du patient (avec censure des retours en dialyse et retransplantation).

Les critères de jugement secondaires étaient : l'incidence de complications gastro-intestinales peptiques (œsophagite, pathologie gastrique ou duodénale ulcéreuse ou érosive et leur sévérité selon la présence de signe de gravité), la survenue d'un rejet prouvé par biopsie et l'incidence d'infections toutes causes confondues (décrites en Annexe 2).

Analyse statistique

Les caractéristiques des deux groupes d'intérêt (avec ou sans IPP à J15) ont été comparées en utilisant le test du Chi-2 pour les variables qualitatives et le test de Student pour les variables quantitatives.

Les courbes de survie ont été obtenues avec l'estimateur de Kaplan-Meier. (137)

Pour comparer les critères de jugement et prendre en compte les facteurs de confusion possibles, un modèle de régression linéaire multiple a été utilisé pour les résultats linéaires et des modèles de Cox spécifiques à la cause ont été utilisés pour les délais jusqu'à l'évènement (138).

Les variables significativement associées au résultat et/ou la prescription d'IPP post-greffe dans les régressions univariées ont été retenues ($p < 0.20$) dans le modèle multivarié.

L'hypothèse de log-linéarité a été automatiquement vérifiée : le rejet de cette hypothèse se produisait lorsque le critère d'information bayésien diminuait en utilisant la transformation par spline naturelle par rapport à l'inclusion de la covariable dans son échelle naturelle. En cas de violation, les variables ont été catégorisées. La proportionnalité des risques a été vérifiée en traçant des courbes de survie log-log selon les deux groupes d'intérêt et en étudiant les résidus de Schoenfeld (139).

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant la version 4.0. du logiciel R (140).

Résultats

Population étudiée

Du 1^e janvier 2000 au 31 décembre 2020, 2915 transplantations rénales ont été réalisées, chez 2798 patients. 536 dossiers de transplantations ont été exclus compte tenu de données manquantes de prescription à J15 +/- 7 jours. La comparaison des caractéristiques des patients exclus vs inclus est présentée en Annexe 3.

Parmi les 2379 dossiers retenus pour analyse, les IPP étaient poursuivis à J15 pour 1401 greffes (groupe IPP+), et étaient suspendus pour 978 greffes (groupe IPP-). (Fig.5)

L'analyse est en intention de traiter.

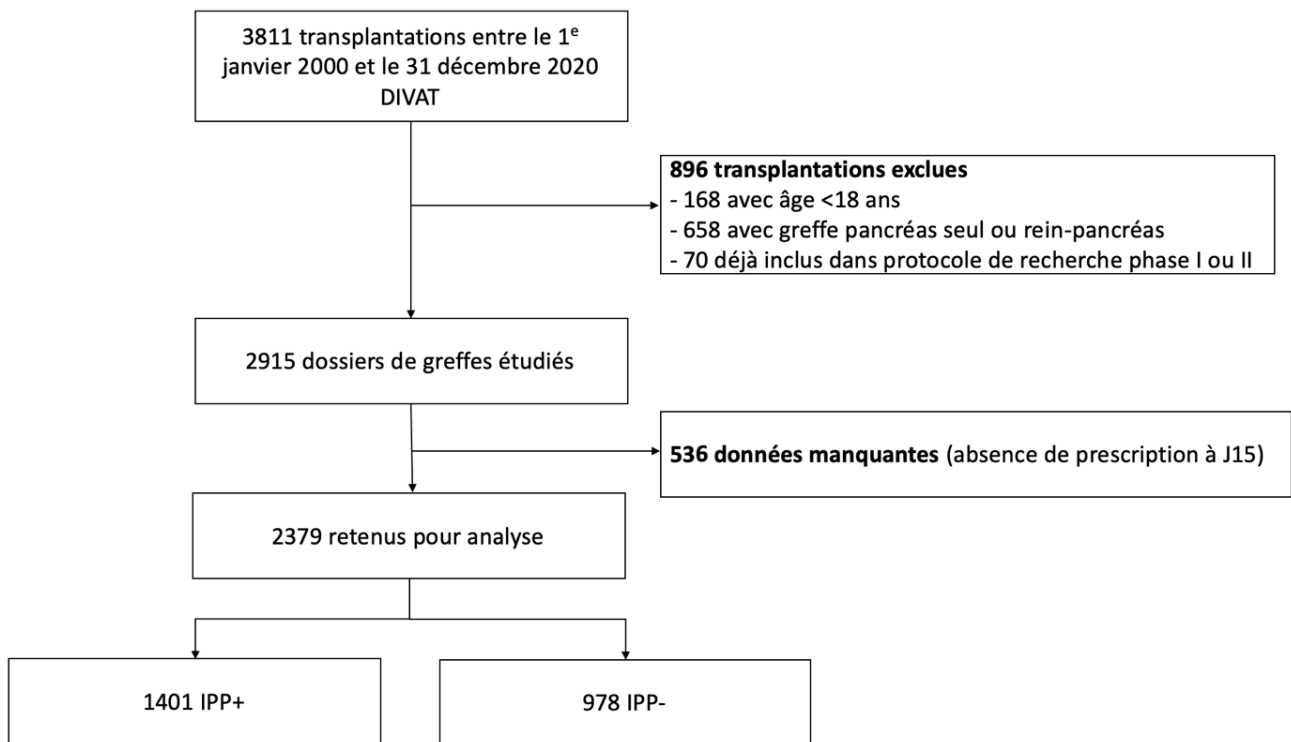


Figure 5 : Diagramme de flux de l'étude

Les caractéristiques démographiques, cliniques pré- et péri-greffe de chaque groupe sont rapportés dans le tableau X.

Les 2 groupes comportaient des différences significatives avec un plus grand nombre de patients diabétiques (18,99% vs 10,94%, $p < 0,0001$), et/ou avec pathologie cardiovasculaire dans le groupe IPP+ (45,47% vs 39,16%, $p = 0,0022$).

Par conséquent, et de façon attendue, les patients du groupe IPP+ étaient de façon significative plus fréquemment traités par antiagrégants plaquettaire (26,27% vs 11,04%, $p < 0,0001$) ou anticoagulants de type anti-vitamine K (5,82% vs 2,86%, $p = 0,0005$).



Tableau X : Caractéristiques des patients dans les groupes IPP+ et IPP-

	Ensemble des patients (n=2379)			Groupe IPP+ (n=1401)			Groupe IPP- (n=978)			p
	NA	n	%	NA	n	%	NA	n	%	
Année de transplantation :	0			0			0			<0,0001
2000-2006		667	28,04		147	10,49		520	53,17	
2007-2013		796	33,46		485	34,62		311	31,80	
2014-2020		916	38,50		769	54,89		147	15,03	
Sexe masculin	0	1490	62,63	0	862	61,53	0	628	64,21	0,1828
Retransplantation	0	531	22,32	0	319	22,77	0	212	21,68	0,5289
Traitement de suppléance :	2			0			2			0,0090
Transplantation préemptive		451	18,97		278	19,84		173	17,73	
Dialyse péritonéale		221	9,30		148	10,56		73	7,48	
Hémodialyse		1705	71,73		975	69,59		730	74,80	
Reprise retardée du greffon	20	658	27,89	13	358	25,79	7	300	30,9	0,0065
Antécédent de diabète	0	373	15,68	0	266	18,99	0	107	10,94	<0,0001
Antécédent d'HTA	0	2157	90,67	0	1263	90,15	0	894	91,41	0,2981
Antécédent cardiovasculaire	0	1020	42,88	0	637	45,47	0	383	39,16	0,0022
Antécédent d'ulcère	0	158	6,64	0	101	7,21	0	57	5,83	0,1832
Donneur décédé	0	1999	84,03	0	1168	83,37	0	831	84,97	0,2945
Donneur à critères élargis	385	824	41,32	234	553	47,39	151	271	32,77	<0,0001
Mismatch HLA A-B-DR > 4	1	443	18,63	0	285	20,34	1	158	16,17	0,0102
Mismatch ABO	3	46	1,94	1	44	3,14	2	2	0,20	<0,0001
Induction déplétante	1	1173	49,33	0	768	54,82	1	405	41,45	<0,0001
Traitement d'entretien avec antiprolifératifs	1	2334	98,15	0	1384	98,79	1	950	97,24	0,0058
CNI	1	2361	99,29	0	1397	99,71	1	964	98,67	0,0029
mTOR	1	29	1,22	0	12	0,86	1	17	1,74	0,0535
Corticoïdes	1	2047	86,08	0	1234	88,08	1	813	83,21	0,0007
Antiagrégants plaquettaires	0	476	20,01	0	368	26,27	0	108	11,04	<0,0001
Anti-vitamine K	0	111	4,67	0	83	5,92	0	28	2,86	0,0005
Anticoagulants injectables	0	30	1,26	0	13	0,93	0	17	1,74	0,0814
	NA	m	SD	NA	m	SD	NA	m	SD	
Age du receveur (années)	0	50,92	14,29	0	53,11	13,93	0	47,77	14,23	<0,0001
IMC receveur (kg/m²)	2	24,28	4,39	0	24,76	4,45	2	23,60	4,20	<0,0001
Temps d'ischémie froide (heures)	0	16,07	10,12	0	14,33	9,07	0	18,55	11,00	<0,0001

HTA : hypertension artérielle., CNI : Calcineurine inhibiteurs, IMC : Index de Masse Corporelle. NA : not available/donnée manquante

En revanche, on constate un plus grand pourcentage de patient nécessitant un traitement d'induction déplétant (i.e. haut risque immunologique) au sein du groupe IPP+, et ce, de façon significative (54,82% vs 41,45%, p<0,0001).



Il n'y avait pas de différence significative en termes d'antécédent d'ulcère entre les 2 groupes (7,21% vs 5,83%, $p=0,1832$).

Enfin, l'année de greffe moyenne était différente entre les 2 groupes, avec des greffes plus anciennes dans le groupe IPP-, et des greffes plus récentes dans le groupe IPP+ ($p<0,0001$).

Critères de jugements principaux : survie greffon, survie patient, survie patient-greffon

La durée médiane de suivi des patients de notre étude était de 6,18 années.

Survie du greffon

433 greffes ont été perdues pendant la durée de suivi de notre étude. La survenue d'un retour en dialyse ou d'une nouvelle greffe pré-emptive survenait dans un délai médian de 6,33 années après la greffe (Fig. 6).

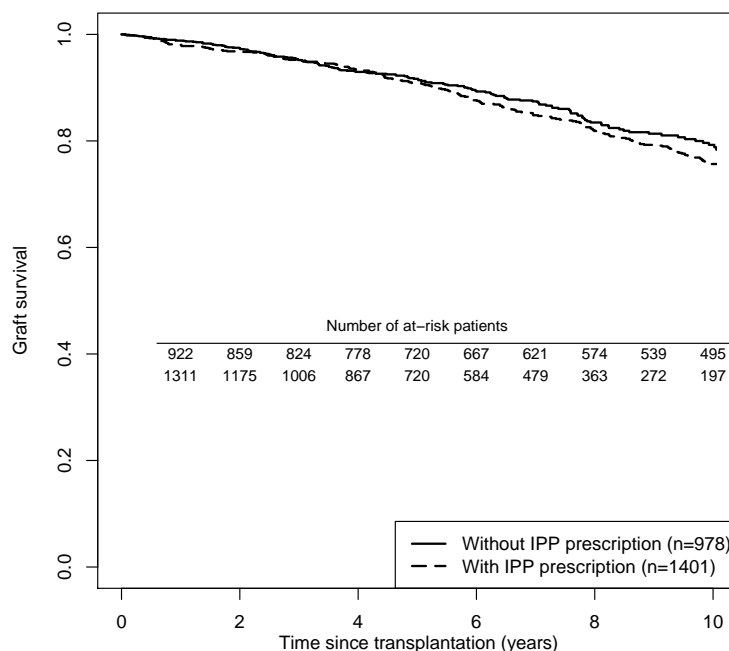


Figure 6 : Probabilité de survie brute du greffon dans le temps dans les 2 groupes

Les variables significativement associées à la survie du greffon sont décrites dans le Tableau XI avec leurs HR respectifs. Il s'agissait de l'année de greffe, un antécédent de diabète, de maladie cardiovasculaire, et des paramètres relatifs à la greffe : donneur décédé, retard de reprise de fonction du greffon et risque immunologique fort (nécessité d'un traitement déplétant, incompatibilité HLA).



Il n’y avait pas de différence significative de durée de survie du greffon entre les groupes IPP+ et IPP- avec un HR à 0,86 (IC95% 0,69-1,06 ; p=0,1560) en analyse multivariée.

Tableau XI : Résultats du modèle de Cox multivarié (n=2359) étudiant le risque de perte du greffon (443 observés pendant le suivi).

	HR	IC 95%	p
Prescription d’IPP à J15 de la greffe	0.86	[0.69 ; 1.06]	0.1560
Année de greffe (ref: 2000-2006)			0.0389
2007-2013	1.09	[0.87 ; 1.37]	
2014-2020	0.69	[0.47 ; 1.01]	
Sexe masculin (receveur)	0.80	[0.66 ; 0.97]	0.0226
Fonction de greffon retardée	1.23	[1.00 ; 1.50]	0.0456
Antécédent de diabète	1.46	[1.10 ; 1.92]	0.0081
Antécédents cardiovasculaires	1.39	[1.14 ; 1.69]	0.0009
Donneur décédé	1.55	[1.10 ; 2.19]	0.0116
Mismatch HLA-A-B-DR > 4	1.44	[1.14 ; 1.81]	0.0024
Traitement d’induction dépletant	1.21	[1.00 ; 1.48]	0.0530

IC intervalle de confiance ; HR hazard ratio

Survie patient

530 patients sont décédés pendant la durée de suivi de notre étude. Le décès survenait dans un délai médian de 5,5 années après la greffe.

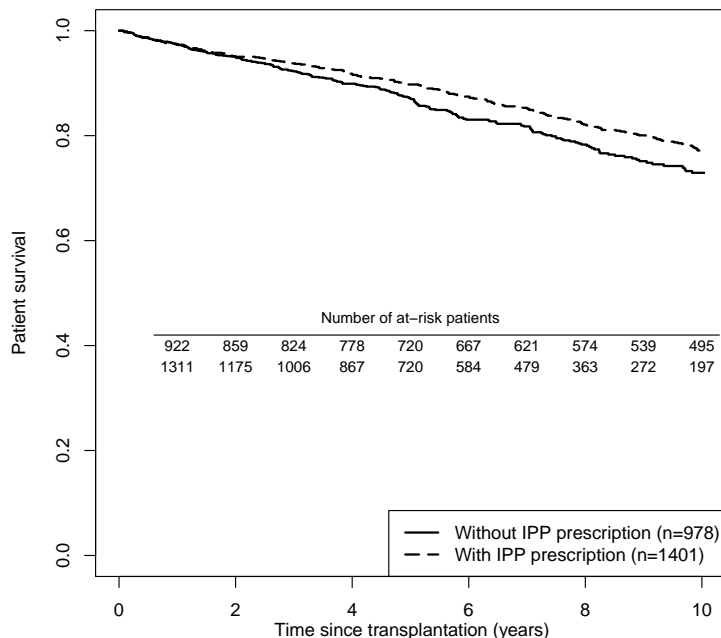


Figure 7 : Courbe de survie brute sans décès au cours du temps dans les 2 groupes

Les variables significativement associées à la survenue du décès sont décrites dans le tableau XII. Il s’agissait de la période de greffe, le type de technique de suppléance préalable à la greffe, un antécédent de diabète, de maladie cardiovasculaire, le fait d’avoir reçu un rein d’un donneur décédé, l’âge du receveur, et la présence d’une dénutrition avec un IMC $\leq 18.5\text{kg/m}^2$.



Il n'y avait pas de différence significative de durée de survie entre les groupes IPP+ et IPP- avec un HR à 1.00 (IC95% 0,82-1,21 ; p : 0,9855) en analyse multivariée.

Tableau XII : Résultats du modèle de Cox multivarié (n=2376) étudiant le risque de décès (530 observés pendant le suivi)

	HR	95% CI	p
Prescription d'IPP à J15 de la greffe	1.00	[0.82 ; 1.21]	0.9855
Année de greffe (ref: 2000-2006)			0.1324
2007-2013	1.11	[0.90 ; 1.38]	
2014-2020	0.85	[0.62 ; 1.16]	
Traitement de suppléance (ref : Transplantation préemptive)			0.0006
Dialyse péritonéale	0.93	[0.59 ; 1.46]	
Hémodialyse	1.49	[1.13 ; 1.98]	
Antécédent de diabète	1.85	[1.50 ; 2.30]	<0.0001
Antécédents cardiovasculaires	1.64	[1.37 ; 1.96]	<0.0001
Donneur décédé	1.33	[0.94 ; 1.89]	0.1102
Age du receveur (years)	1.07	[1.06 ; 1.08]	<0.0001
IMC du receveur (kg/m², ref: [18.5; 25])			0.0003
≤ 18.5	2.00	[1.45 ; 2.75]	
≥ 25	0.98	[0.81 ; 1.18]	

IC, intervalley de confiance; HR, hazard ratio.

Survie greffon-patient

847 évènements correspondant à la perte du greffon ou le décès du patient ont été observés pendant la durée du suivi (Fig. 8).

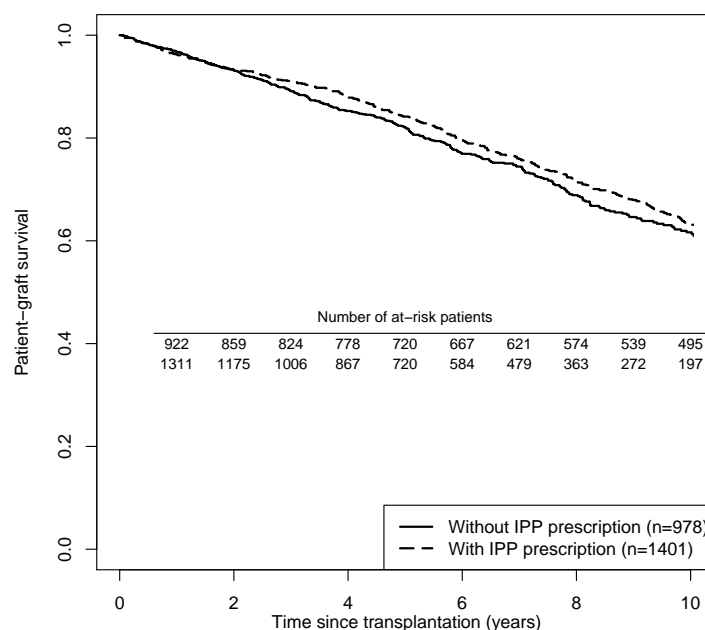


Figure 8 : Courbe de survie greffon-patient brute au cours du temps dans les 2 groupes

Les variables significativement associées à la survenue du décès ou de la perte du greffon sont décrites dans le tableau XIII, et étaient une combinaison des variables préalablement citées. C'est le diabète qui semble le plus associé à la survenue du décès ou d'une perte du greffon (HR 1,70 ; IC95% [1.42 ; 2.05] ; $p < 0.0001$).

Il n'y avait pas de différence significative de survenue de décès ou perte du greffon entre les groupes IPP+ et IPP- avec un HR à 0,94 (IC95% 0,81-1,10 ; $p : 0,4394$) en analyse multivariée.

Tableau XIII: Résultats du modèle de Cox multivarié ($n=2357$) étudiant le risque de décès ou de perte du greffon (847 observés pendant le suivi)

	HR	IC 95% CI	p
Prescription d'IPP à J15 de la greffe	0.94	[0.81 ; 1.10]	0.4394
Année de greffe (ref: 2000-2006)			0.0662
2007-2013	1.19	[1.01 ; 1.41]	
2014-2020	0.99	[0.77 ; 1.28]	
Age du receveur (années)	1.03	[1.02 ; 1.04]	<0.0001
Retransplantation	1.25	[1.06 ; 1.48]	0.0082
Traitement de suppléance (ref : Transplantation préemptive transplantation)			0.0012
Dialyse péritonéale	0.96	[0.68 ; 1.35]	
Hemodialyse	1.20	[0.96 ; 1.49]	
Fonction de greffe retardée	1.20	[0.03 ; 1.39]	0.0179
Antécédent de diabète	1.70	[1.42 ; 2.05]	<0.0001
Antécédents cardiovasculaires	1.40	[1.22 ; 1.62]	<0.0001
Donneur décédé	1.51	[1.16 ; 1.96]	0.0025
Mismatch HLA-A-B-DR > 4	1.33	[1.12 ; 1.59]	0.0013
IMC du receveur (kg/m ² , ref: [18.5; 25])			<0.0001
≤ 18.5	1.24	[0.95 ; 1.62]	
≥ 25	0.97	[0.83 ; 1.13]	

IC : intervalle de confiance; HR, hazard ratio. IMC : Indice de Masse corporelle.

Conclusion critères de jugements principaux

Après correction des potentiels facteurs de confusion, l'impact de la prescription d'IPP à J15 reste non significatif sur la survie du greffon, la survie du patient, et la survie patient-greffon (Fig. 9).

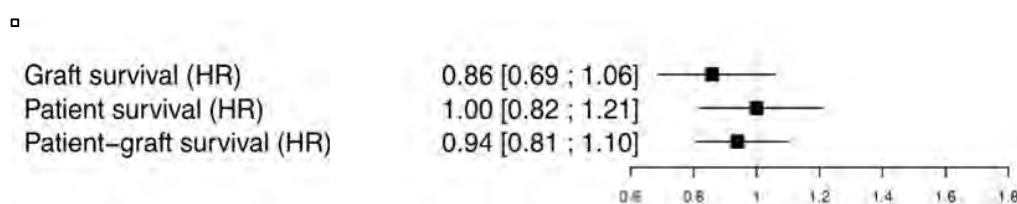


Figure 9 : Odds Ratio de la prescription d'IPP à J15 en Intention de traiter pour les critères de jugement principaux de notre étude, en analyse ajustée

Critères de jugements secondaires : complications gastro-intestinales peptiques, rejet aigu, infections

Complications gastro-intestinales peptiques

108 greffes se sont compliquées d'un évènement gastro-intestinal peptique au cours du suivi, survenant dans un délai médian de 2,09 ans (Fig 11).

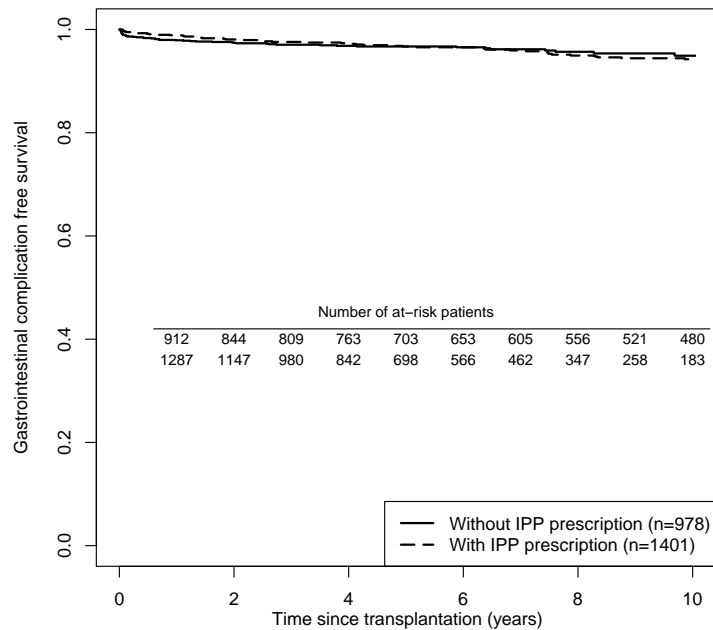


Figure 10 : Courbe de survie brute sans complication digestive peptique au cours du suivi dans les 2 groupes

Les variables significativement associées à la survenue d'une complication gastro-intestinale peptique sont décrites dans le Tableau XIV.

Tableau XIV : Résultats du modèle de Cox multivarié (n= 2377) étudiant le risque de complication gastro-intestinale peptique (108 observés pendant le suivi).

	HR	IC 95%	p
Prescription d'IPP à J15 de la greffe	1.12	[0.75 ; 1.69]	0.5739
Age du receveur (années)	1.03	[1.01 ; 1.04]	0.0022
Antécédent d'ulcère	1.37	[0.75 ; 2.50]	0.3123
Traitement anti-agrégant plaquettaire	1.51	[0.95 ; 2.41]	0.0819
Traitement anticoagulant	0.71	[0.10 ; 5.08]	0.7294
IMC du receveur (kg/m², ref: [18.5; 25])			<0.0001
≤ 18.5	2.16	[1.13 ; 4.13]	
≥ 25	1.35	[0.89 ; 2.03]	
Temps d'ischémie froide (heures)	1.04	[1.02 ; 1.06]	<0.0001



Un antécédent d'ulcère n'était pas de façon significative associée au risque de complication gastro-intestinale en analyse univariée HR 1,37 (IC95% 0,75 ; 2,50, p=0,3123).

La prise d'anticoagulant ou d'antiagrégant plaquettaire n'était également pas significativement associée au risque de complication peptique (AAP HR 1,51 IC95% 0,75-2,50 ; p=0,0819 et anticoagulants HR 0,71 IC95% 0,10-5,08 p=0,7294)

En revanche, le risque de complication gastro-intestinale était doublé en cas de dénutrition avec IMC \leq 18.5.

En analyse multivariée, la prescription d'IPP à J15 n'était pas de façon significative associée au risque de complication gastro-intestinale (HR 1,12 ; IC95% 0,75-1,69 ; p=0,5739)

Rejet aigu

323 rejets aigus ont été diagnostiqués pendant le temps de suivi, avec un délai médian de survenue de 0,72 ans (Fig 12).

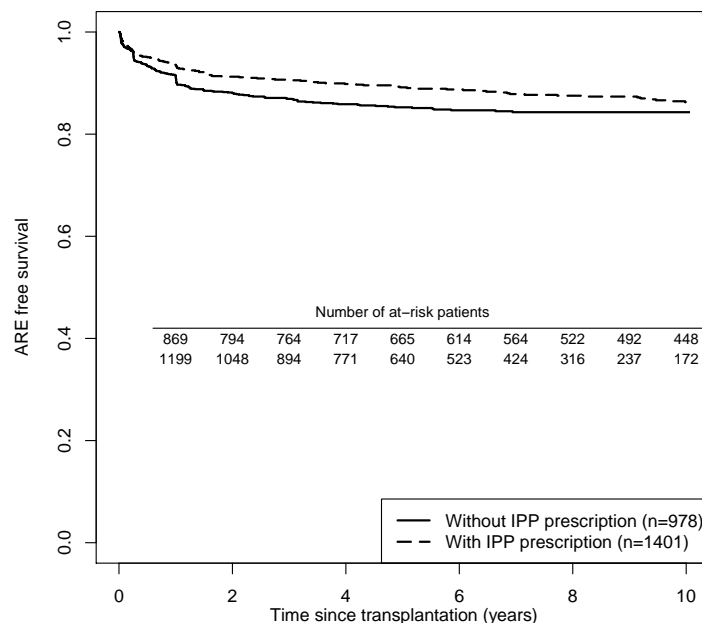


Figure 11 : Courbe de survie brute sans Rejet Aigu (ARE : Acute Rejection) au cours du suivi dans les 2 groupes

Les facteurs associés à la survenue d'un rejet aigu sont rapportés dans le tableau XV.

L'année de greffe influait de façon significative le risque de rejet : plus la greffe était ancienne plus le risque de rejet aigu était important (p=0,0018)



Nous observons une tendance vers un potentiel risque de rejet plus important dans le groupe IPP+ avec un HR à 1,24 mais sans atteindre la significativité (IC 0,95-1,60 ; $p=0,1083$).

Tableau XV : Résultats du modèle Cox multivarié (n=2378) étudiant le risque de rejet aigu du greffon (323 observés sur la durée du suivi).

	HR	IC 95% CI	p
Prescription d'IPP à J15 de la greffe	1.24	[0.95 ; 1.60]	0.1083
Année de greffe (ref: 2000-2006)			0.0018
2007-2013	1.73	[1.27 ; 2.34]	
2014-2020	1.48	[1.05 ; 2.08]	
Age du receveur (années)	0.98	[0.97 ; 0.99]	<0.0001
Mismatch HLA-A-B-DR mismatches > 4	1.29	[0.99 ; 1.68]	0.0633

Infections, toutes causes confondues

1118 greffes rénales ont été compliquées d'au moins un épisode infectieux, avec un délai médian de survenue de 0,94 ans.

Les infections les plus fréquentes étaient les infections urinaires (51,25% des infections), pulmonaires (26,48%), et digestives (8,86%).

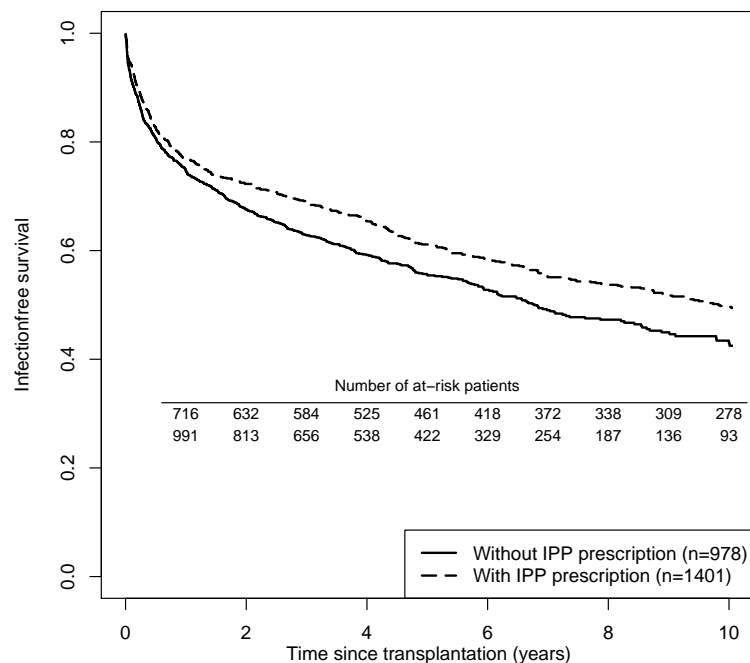


Figure 12 : Courbe de survie brute sans infection au cours du suivi dans les 2 groupes

Les variables associées au risque d'infection sont décrites dans le tableau XVI.

Si la courbe brute de survie semble être en faveur d'un risque d'infection plus important dans le groupe IPP+, en analyse multivariée néanmoins, il n'y avait pas d'impact significatif de la prescription d'IPP.



Pour autant, nous observons une franche tendance avec un HR à 1,13 (IC95% 1,0-1,29, p = 0,0508).

Tableau XVI : Résultats de l'analyse multivariée de Cox (n=2358) étudiant le risque d'infection n=1109 pendant le suivi

	HR	95% CI	p-value
Prescription d'IPP à J15 de la greffe	1.13	[1.00 ; 1.29]	0.0508
Sexe masculin (receveur)	0.62	[0.55 ; 0.70]	<0.0001
Age du receveur (years)	1.01	[1.01 ; 1.02]	<0.0001
Re transplantation	1.21	[1.05 ; 1.39]	0.0102
Traitement de suppléance (ref : Transplantation préemptive)			<0.0001
Dialyse péritonéale	0.71	[0.55 ; 0.92]	
Hémodialyse	0.82	[0.70 ; 0.97]	
Fonction de greffe retardée	1.16	[1.01 ; 1.33]	0.0402
Antécédent de diabète	1.30	[1.10 ; 1.53]	0.0017
Antécédent d'HTA	1.22	[0.98 ; 1.52]	0.0743
Antécédent de pathologie cardiovasculaire	1.13	[1.00 ; 1.29]	0.0558
Temps d'ischémie froide (heures)	1.01	[1.00 ; 1.01]	0.0854

CI, confidence interval; DGF, Delayed Graft Function; HR, hazard ratio, HTA hypertension artérielle.

Conclusion sur les critères de jugement secondaires

Après correction des potentiels facteurs de confusion, l'impact de la prescription d'IPP à J15 reste non significatif sur la survenue de complications gastrointestinales, la survenue d'un rejet aigu ou le risque infectieux.

On note tout de même une tendance en faveur d'un risque plus important de rejet et d'infections dans le groupe IPP+ (Fig. 13).

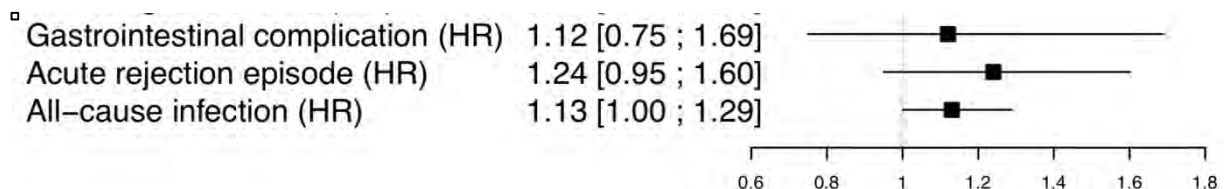


Figure 13 : Odds Ratio de la prescription d'IPP à J15 en Intention de traiter pour les critères de jugement secondaires de notre étude, en analyse ajustée

Focus sur les complications gastro-intestinales peptiques

Nous avons pu décrire précédemment que notre étude n'avait pas permis de mettre en évidence de différence significative de survenue de complications gastro-intestinales peptiques entre le groupe IPP+ vs IPP-

Pour autant, il nous a paru pertinent de réaliser une analyse descriptive des complications indépendamment de la constitution des groupes IPP+/IPP-.

Ici, nous analysons la cohorte entière et non les 2 groupes IPP+ et IPP- . Ainsi, nous augmentons notre nombre de patients observés et pouvons prendre en compte l'analyse des patients exclus pour cause de données manquantes de prescription à J15+/- 7 jours .

Incidence des complications gastro-intestinales peptiques

Parmi les 2915 transplantations rénales réalisées au CHU de Nantes entre janvier 2000 et décembre 2020, 152 greffes ont été suivies de complications gastro-intestinales peptiques, soit une incidence de 5,2%.

34 de ces complications étaient des complications peptiques sévères (incidence 1,2%).

Délai de survenue

Le délai médian de survenue de ces complications était de 522 jours après la transplantation. Le délai médian de survenue des complications peptiques sévères était lui plus retardé, à environ 4 ans de la greffe.

Les complications gastro-intestinales observées survenaient en majorité (53%) dans les 2 premières années post-transplantation rénale, dont 44% dans la première année post-greffe.

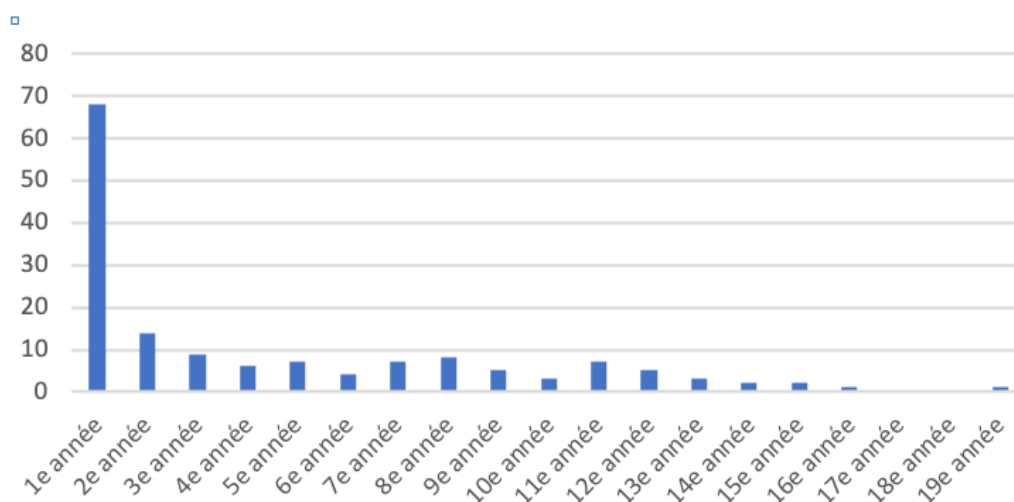


Figure 14 : Nombre absolu de complications gastrointestinales peptiques par année de suivi post-greffe.

Les complications dans la première année

Incidence et délai médian

68 patients ont présenté une complication peptique dans la première année post-greffe (incidence de 2,3%), dont 9 complications peptiques sévères (incidence 0,3%). Les événements peptiques survenaient majoritairement dans le premier mois de greffe, avec un délai médian de survenue de 24,5 jours.

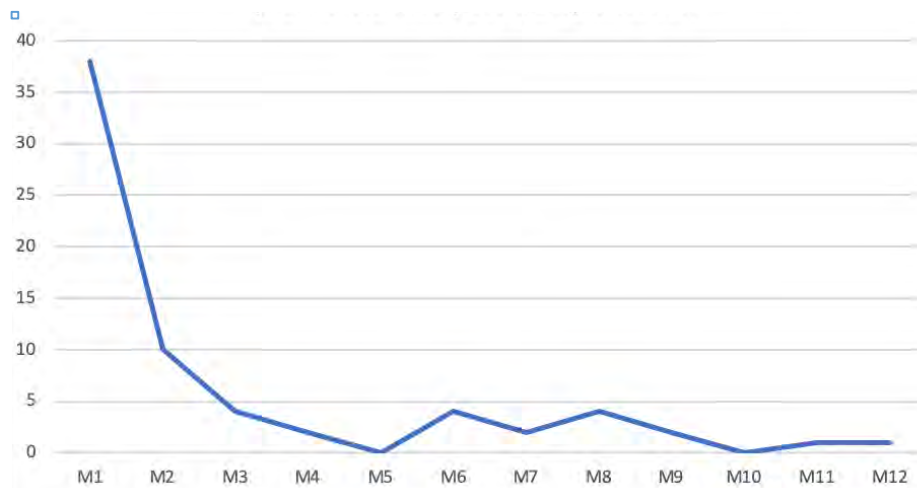


Figure 15 : Nombre absolu de complications gastro-intestinales peptiques par mois dans la 1^{ère} année post-transplantation rénale

Mode de révélation des complications gastro-intestinales peptiques dans la première année de greffe (n=68)

Les motifs de recours à l'endoscopie faisant diagnostiquer une complication peptique étaient par ordre de fréquence : la présence d'une anémie ou d'une déglobulisation pour 47,1% des patients, de douleurs abdominales pour 35,2% des patients et l'émission de méléna pour 17,6% des patients. Certains patients avaient plusieurs motifs de recours à l'endoscopie.

Tableau XVII : Motifs de recours à l'endoscopie digestive haute

Motif de recours à l'endoscopie digestive haute	Nombre (%)
Anémie/déglobulisation	32 (47,1%)
Douleur abdominale et/ou épigastrique	24 (35,2%)
Méléna	12 (17,6%)
Hématémèse	5 (7,3%)
Rectorragies	2 (3,2%)
Altération de l'état général	6 (8,8%)
Dysphagie	10 (14,7%)
Vomissements	4 (5,8%)
Autres*	4 (5,8%)

*recherche candidose invasive, recherche d'HTP



Types de lésions peptiques décrites en endoscopie

Les complications peptiques les plus fréquentes au cours de la première année post transplantation étaient (par ordre décroissant) : l'œsophagite, la gastrite érosive et l'ulcère duodéal.

39 patients, soit 57,3%, ont été diagnostiqués d'une œsophagite peptique. L'endoscopie digestive posant le diagnostic avait le plus souvent été réalisée pour des symptômes de douleurs épigastriques. Pour 3 des patients, l'œsophagite peptique était associée à une œsophagite mycotique.

Les pathologies gastriques concernaient 39,6% des patients, se répartissaient comme suit : 9 ulcères gastriques, dont un ulcère perforé et 17 gastrites érosives.

La pathologie duodénale était responsable de 30% des complications gastro-intestinales peptiques, principalement faite d'ulcères (n=14) et de bulbite érosive (n=7).

Tableau XVIII : Descriptif des complications gastro-intestinales peptiques au cours de la première année de greffe

Pathologie	Nombre/%
Œsophagite peptique	39 (57,3%)
Grade A	7
Grade B	13
Grade C	6
Grade D	13
Pathologie érosive	
Gastrite érosive	17 (25%)
Bulbite/duodénite érosive	7 (10,2%)
Pathologie ulcéreuse	
Ulcère duodéal	14 (20,5%)
Ulcère gastrique	9 (13,2%)
Ulcère perforé gastrique	1 (1,4%)

Impact de la date de greffe dans la prévalence de complications gastro-intestinales

Les protocoles d'induction à la greffe (traitement immunosuppresseur et emploi d'IPP systématique vs antiH2) s'étant modifiés durant la période étudiée, s'est posée la question de l'impact de la date de greffe sur le risque de survenue d'évènement peptique chez les patients greffés.

Il n'y avait aucune différence significative d'incidence de complication digestive dans la première année de greffe, selon l'année où cette dernière a eu lieu : 2,13% entre 2000 et 2006, 3,18% entre 2007 et 2013 et 2,5% entre 2014 et 2020.

En revanche, le nombre de complications sévères dans l'année post-greffe a tendance à diminuer au cours du temps (0,46% entre 2000 et 2006, 0,31% entre 2007 et 2013, 0,18% entre 2014 et 2020). (Fig 16)

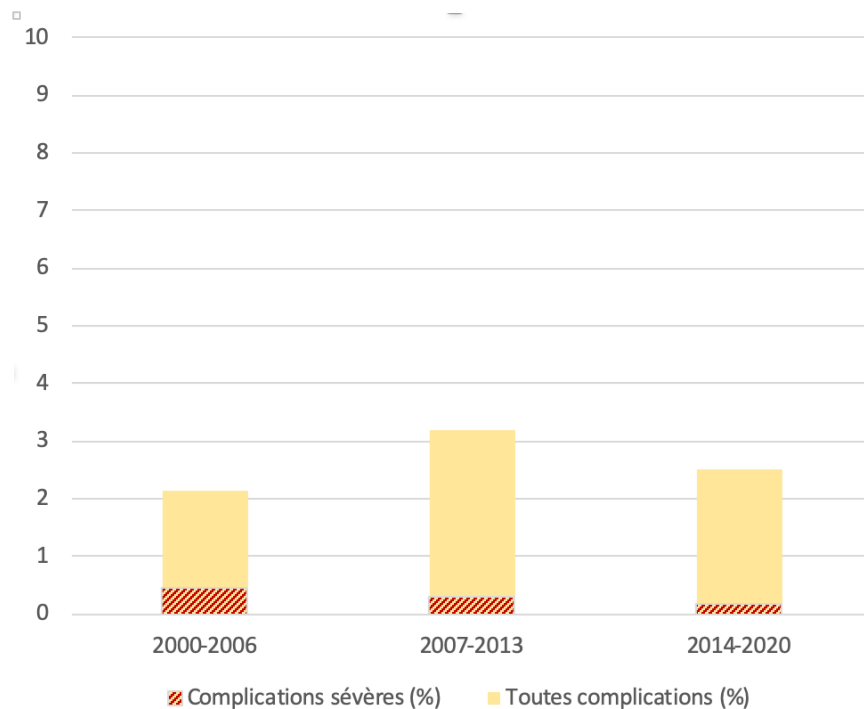


Figure 16 : Prévalence des complications gastro-intestinales peptiques au cours de la première année de greffe en pourcentage, selon l'année de greffe

Bénéfice des IPP dans la prévention des complications digestives de la première année post-greffe

Ici, nous ne tenons plus compte des groupes IPP+ et IPP- en ITT, mais tenons compte de la présence d'un IPP quelle que soit sa dose sur l'ordonnance la plus récente précédant la survenue d'une complication digestive.

Les données de prescription des IPP avant la survenue de la complication étaient manquantes pour 7 des 68 complications peptiques décrites.

Il était admis que les complications survenant avant J15 survenaient sous traitement IPP, sauf information contraire.

Au total, 21 complications peptiques sont survenues sans IPP préalable et 40 sous IPP, dont 17 dans les premiers 14 jours.

Les types de complications et les caractéristiques des patients dans chacun des groupes avec ou sans IPP sont présentées dans le Tableau XIX.

Tableau XIX : Caractéristiques des patients ayant présenté une complication gastro-intestinale peptique dans la première année de greffe, selon la présence ou non d'un traitement IPP prophylactique.

	Complication survenant sans IPP (n=21)			Complication survenant malgré IPP (n=40)			p
	NA	n	%	NA	n	%	
Type de complication :	0			0			
Œsophagite		9	42,8		25	62,5	0,14
Gastropathie ou bulbite érosive		10	47,6		15	37,5	0,44
Ulcère gastrique et duodéal		12	57,1		7	17,5	0,0014
Délai de survenue	0			0			
<J15		1	4,7		17	42,5	-
J15-M3		10	47,6		17	42,5	0,70
M3-M12		10	47,6		6	15	0,006
Année de greffe	0			0			
2000-2006		10	47,6		7	17,5	0,012
2007-2013		8	38,1		15	37,5	0,98
2014-2020		3	14,3		18	45	-
Antécédent d'ulcère	0	1	4,7	0	7	17,5	-
Antécédent cardiovasculaire	0	11	52,3	0	27	67,5	0,25
Technique de suppléance	0			0			
Transplantation préemptive		3	14,3		4	10	-
Dialyse péritonéale		2	9,5		2	5	-
Hémodialyse		16	76		34	85	-
Traitements	0			3			
Traitement antiagrégant plaquettaire		7	33,3		13	35,1	0,88
Traitement anticoagulant		3	14,3		6	16,2	-
Corticothérapie		18	85,7		26	70,3	0,19
Assoc. de ≥ 2 molécules		7	33,3		13	35,1	0,88
		moyenne			moyenne		
Age moyen (années)	0		59,76	0		54,13	0,08

Les IPP ne prévenaient pas totalement la survenue des complications peptiques, puisqu'elles survenaient chez 40 patients dans la première année de greffe.

On note toutefois qu'il existait de façon significative moins d'ulcère gastro-duodénaux dans le groupe préalablement traité par IPP (17,5% vs 57,1% p=0,014). En revanche, il y avait plus d'œsophagites dans le groupe traité par IPP (62,5% vs 42,8%), sans atteindre la significativité.

Discussion

Notre étude avait pour objectif d'étudier l'impact des IPP dans une cohorte de patients transplantés rénaux au CHU de Nantes entre 2000 et 2020.

Elle n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative de survie greffon/patient selon la consommation d'IPP à partir de J15 de la greffe, en intention de traiter.

Douwes et al. en 2020, observaient un lien significatif entre la prise d'IPP et la mortalité patient, avec un HR de 1,86 (IC95% 1,38-2,52 $p < 0,001$) qui restait significatif après ajustement par de nombreux facteurs confondants (117)

Force et de constater que nous n'arrivons pas à la même conclusion, malgré un nombre de patients bien supérieur (1401 IPP+ et 978 IPP- dans notre étude vs 398 IPP+/305 IPP- dans l'étude de Douwes).

Une des hypothèses que nous soulevons pour expliquer ces résultats contradictoires, est la différence des populations étudiées.

Dans notre étude, tous les patients transplantés étaient inclus dès le jour de la greffe avec une durée médiane de suivi de 6,2 ans ; dans l'étude de Douwes, les patients étaient inclus au-delà de la première année de greffe, avec un délai médian d'inclusion à 5,4 ans de la greffe, et un délai de suivi de 8,2 ans. Surtout, l'analyse de Douwes était basée sur une analyse post-hoc d'une cohorte de patients transplantés rénaux suivis pour une étude diététique.

Il y avait donc un possible biais de sélection de la population étudiée pour Douwes, tandis que notre population se rapproche plus d'une population de « vie réelle ».

Une autre différence notable était la définition donnée du « consommateur d'IPP » vs « non consommateur » dans les 2 études.

Dans le cas de l'étude de Douwes, un patient était défini consommateur d'IPP s'il avait pris des IPP quotidiennement au moins dans les 3 mois précédant et suivant la date d'inclusion (on rappelle un délai greffe-inclusion médian de 5,4 ans...).

Dans notre étude, un patient était défini consommateur d'IPP si on retrouvait une prescription d'IPP à J15 ± 7 jours de la greffe, et était ensuite considéré IPP+ pour la durée totale de son suivi, compte tenu de notre modèle en Intention de Traiter.

Nous avons choisi « a priori » le *cut-off* de J15, qui nous a semblé un délai pertinent, la durée moyenne du séjour d'hospitalisation pour une greffe rénale étant d'environ 7 à 10 jours (hors survenue de complications). La prescription d'IPP à J15 correspondait donc le plus souvent à la première (ou l'une des premières) prescription de sortie d'hospitalisation. Pour autant, le délai de 15 jours a également conduit à une perte de données non négligeable (536 patients). Ces données manquantes sont probablement en grande partie le fait de patients toujours hospitalisés au 15^e jour post-opératoire (pour rappel, la donnée IPP+ ou IPP- était extraite des ordonnances de consultation). Or on peut imaginer que l'hospitalisation se prolongeait pour des complications chirurgicales, infectieuses et/ou immunologiques, exposant ces patients à une morbidité accrue et possiblement un risque plus important de mortalité patient/perde du greffon, rejet, et complications gastro-intestinales.



Cette remarque est corroborée par la différence significative observée entre les caractéristiques des patients exclus et ceux inclus dans l'analyse en ITT (Annexe 3). Ainsi nos conclusions auraient pu être différentes si l'ensemble de la population transplantée avait pu être incluse dans l'analyse. On peut dès lors imaginer l'impact d'un changement de date *cut-off* à 1 mois de greffe, 3 mois de greffe, 6 mois... ou 5 ans, comme dans l'étude de Douwes.

De plus, l'étude des prescriptions des patients de chaque groupe, a pu mettre en évidence qu'une proportion importante de patients changeait de groupe au cours du suivi : 34,5% des patients du groupe IPP+ n'avaient finalement plus d'IPP au cours du suivi, et il était finalement prescrit des IPP à 45,9% des patients qui n'avaient pas d'IPP à J15. L'analyse en ITT a donc induit une comparaison de groupes finalement très hétérogènes dans leur exposition aux IPP, et donc diminuer les chances d'observer l'impact intrinsèque de ces derniers.

Nos choix de méthodes d'analyse ont donc pu jouer sur nos conclusions et contribuer à l'absence d'observation de lien significatif entre les IPP et la mortalité et/ou la perte du greffon dans notre étude. Une approche méthodologique différente, basée sur l'effet dose et temps dépendant du médicament, pourrait permettre d'apporter des réponses plus précises à ces conclusions, restant controversées dans la littérature.

Enfin, il est admis qu'une des principales causes de décès des patients transplantés rénaux est la pathologie cardiovasculaire (28).

L'impact des IPP sur la mortalité cardiovasculaire est connu en population générale (141) sans que l'on en connaisse les mécanismes physiopathologiques exacts.

Il est reconnu que l'hypomagnésémie pourrait être associée à un risque de mortalité cardiovasculaire (142), or les IPP pourraient induire des hypomagnésémies, même si cela reste débattu dans la littérature (143).

Douwes, dans son étude, observe un risque de décès de cause cardiovasculaire doublé dans le groupe IPP+ par rapport au groupe sans IPP avec HR à 2,42 (IC 95% 1,42-4,08, $p < 0,001$), HR restant significatif après ajustement à 2,01 (IC95% 1,15-3,53 $p = 0,02$).

Il a également étudié les taux plasmatiques de magnésium des patients sous IPP et relève une différence significative de ces taux entre les 2 groupes (plus basse dans le groupe avec IPP que dans le groupe sans IPP). Il paraît tout de même nécessaire de préciser que dans l'étude de Douwes, la différence de taux de magnésium, si elle était statistiquement significative, restait minime ($0,79 \pm 0,09$ mmol/L vs $0,76 \pm 0,12$ mmol)

Nous n'avons pas étudié dans notre étude les taux plasmatiques de magnésium de nos patients, et cela pourrait également être une piste intéressante pour renforcer ou infirmer le lien entre IPP et malabsorption du magnésium, et ainsi guider la surveillance et/ou la supplémentation en magnésium des patients transplantés rénaux traités par IPP.



Les critères de jugement secondaires de notre étude portaient sur le risque de rejet, de complications infectieuses, et de complications gastro-intestinales.

Même si la différence de survenue de rejet n'était pas statistiquement significative selon l'exposition ou non aux IPP à J15, on observe néanmoins une tendance vers un plus grand risque de rejet dans le groupe IPP+ avec HR à 1,24 (IC 0,95-1,60 ; p=0,1083).

Une des hypothèses les plus couramment évoquées dans le potentiel risque majoré de rejet est l'impact des IPP dans l'absorption des traitements anti-rejets. La littérature scientifique rapporte bien un impact pharmacocinétique des IPP sur les doses résiduelles de tacrolimus (123,124), et un impact sur l'AUC de l'acide mycophénolique (120,144) sans pour autant avoir un signal clair pour un risque clinique de rejet. Non retrouvé significativement dans l'étude de Douwes, l'étude de Courson en 2016 est la seule à décrire un risque de rejet significatif (9,4% vs 2,6% p=0,029) en analysant de façon rétrospective une population de patients ayant un arrêt précoce des corticoïdes (dans les 5 jours post-greffe).

L'attribution au groupe IPP+ ou IPP- dans cette étude est encore différent. Les patients étaient considérés appartenant au groupe IPP+ s'ils avaient eu un traitement IPP d'une durée de plus de 30 jours dans l'année de greffe, et IPP - en cas de traitement <30 jours.

Dans le groupe IPP+ (n=171), les patients avaient été traités pour une durée médiane de 287 ± 120 jours et dans le groupe IPP- (n=115) pour 6 ± 4 jours. Cette méthode rend compte de façon beaucoup plus précise la prise ou non prise d'IPP, et diffère donc de notre étude ou celle de Douwes. Mais cette étude est limitée par son caractère rétrospectif et des faibles effectifs.

Vis-à-vis du risque d'infection toute cause confondue, aucune différence statistiquement significative n'a pu être démontrée, mais une tendance vers un risque infectieux plus grand dans le groupe IPP+ semble se dégager (HR 1,13 (IC95% 1.0-1,29, p =0,0508)).

En effet, la littérature met en avant un risque infectieux, principalement bactérien chez les patients traités par IPP, l'acidité gastrique ayant un rôle physiologique de barrière anti-infectieuse et l'on suspecte également une potentielle action sur le microbiote (digestif, oral.) (71,73) (même si nos connaissances à ce sujet restent à l'heure actuelle toujours balbutiantes).

En plus des infections communautaires usuelles, le patient transplanté rénal est exposé à des complications infectieuses opportunistes, liées à son immunosuppression, notamment virales et parasitaires. Ces infections sont prévenues par l'administration d'une prophylaxie anti-virale valganciclovir (ROVALCYTE®) et parasitaire cotrimoxazole (BACTRIM®) dans les mois post-greffe.

Or tout comme avec les traitements immunosuppresseurs, il n'est pas exclu que les IPP puissent induire des modifications d'absorption ou biodisponibilité des molécules utilisées en prophylaxie anti-infectieuse. A notre connaissance, aucune étude scientifique à ce jour, n'a porté sur l'impact des IPP sur la pharmacocinétique de ces molécules.



Si les IPP contribuent à une diminution d'absorption et donc d'exposition, le patient transplanté rénal traité par IPP pourrait donc être moins bien protégé contre les infections opportunistes. Des études complémentaires sont nécessaires pour étayer ce propos.

Enfin, aucune différence significative n'a été mise en évidence en termes d'incidence de complications gastro-intestinales peptiques au cours du suivi dans les 2 groupes IPP+/IPP- avec un HR 1.13 (IC95% 0.78-1.69, $p=0.5739$).

Cela rejoint les observations de l'étude de Courson et al. (malgré on le rappelle, dans leur étude, une identification plus précise des patients consommateurs d'IPP) (115)

Il est important de préciser que le recueil des complications gastro-intestinales a pu être sous-estimé à la fois en nombre d'évènements et en termes de sévérité de ces derniers. En effet, la très grande majorité des complications peptiques décrites avait été diagnostiquée à l'occasion d'endoscopies digestives hautes réalisées au CHU de Nantes, et nous avons pu manquer quelques rares complications diagnostiquées dans d'autres hôpitaux. La sévérité de la complication digestive a pu être sous-estimée compte tenu de certaines données manquantes, par exemple la vitesse d'installation et la profondeur des anémies, la nécessité de transfusion, et si c'était le cas, le nombre de culots globulaires administrés.

En analyse de sous-groupe des complications gastro-intestinales survenues dans la première année post-greffe, nous avons toutefois pu mettre en évidence que les IPP systématiques ne permettaient pas d'éviter complètement les complications gastro-intestinales précoces. En effet, des complications digestives étaient rapportées chez 18 patients dans les 15 premiers jours de la greffe, dont 17 malgré une prophylaxie IPP.

Il était intéressant de constater néanmoins que si les IPP ne prévenaient pas complètement le risque de complication gastro-intestinale, ils modifient le type de pathologie peptique présentée par ces patients. Les IPP semblaient plus efficaces pour prévenir la pathologie ulcéreuse gastrique et duodénale (17,5% sous IPP vs 57% sans IPP ($p=0,0014$)). En revanche, la prophylaxie par IPP ne permettait pas la prévention efficace de l'œsophagite peptique (62,5% sous IPP vs 42,8% sans IPP, $p=0,14$).

Et c'est bien la pathologie ulcéreuse gastrique et duodénale qui est la plus pourvoyeuse de complications hémorragique et perforative.

Enfin, un des signaux en faveur d'un faible intérêt de la prophylaxie systématique par IPP est la globale constance de l'incidence des complications gastro-intestinales au cours du temps (2,13% entre 2000-2006, 3,18% entre 2007-2013 et 2,5% entre 2014-2020) alors que la proportion de patients traités par IPP au décours de la greffe augmentait chaque année (22% entre 2000-2006, 61% entre 2007 -2013 et 84% entre 2014-2020).

Les complications gastro-intestinales peptiques survenaient principalement dans la première année, et tout particulièrement dans le premier mois post-greffe (délai médian 24,5 jours). Mais l'incidence restait faible, 5,2% sur la durée totale de suivi et 2,3% dans l'année post-greffe.



Dès lors, on peut questionner la pertinence de la poursuite des IPP au long cours. Au cours des 3 premiers mois post-greffe, le traitement IPP a sa place, car il semble prévenir les ulcères duodénaux et gastriques, pathologies les plus pourvoyeuses de mortalité et de complications hémorragiques ou perforatives. Au-delà de ces 3 mois, et de l'année post-greffe, les patients transplantés rénaux retrouvent un niveau de risque équivalent à la population générale, avec un taux d'incidence similaire (0,2%/an). Mais certains patients gardent un niveau de risque élevé. Il paraîtrait intéressant de déterminer un score de risque hémorragique intestinal, permettant de guider la prophylaxie IPP au long cours (145), mais à ce jour, aucun score n'est validé.

Notre étude ne permet d'atteindre la significativité, ni sur les potentiels effets délétères des IPP (perte du greffon, mortalité, rejet, infection), ni sur son principal bénéfice attendu, la prévention du risque gastro-intestinal peptique. Si les biais de notre modèle ont pu limiter la mise en évidence d'une différence, la littérature traitant du même sujet peine également à porter un signal fort en faveur ou défaveur des IPP.

Il semblerait par conséquent que la prudence reste de mise quant à l'utilisation des IPP dans la population transplantée rénale, déjà comorbide et polymédiquée.



Conclusion

Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective de 2379 patients transplantés rénaux au C.H.U. de Nantes entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2020, avec pour objectif principal d'étudier l'impact des IPP sur la survie patient et la survie greffon. Dans notre étude, l'utilisation d'IPP n'a pas été associée à un risque significatif plus important de perte du greffon ou de mortalité patient.

Nos critères de jugements secondaires étaient la survenue de complications gastro-intestinales peptiques, la survenue d'un rejet aigu, et la survenue d'infection. En comparant les patients traités avec ou sans IPP, aucune différence significative de survenue de ces évènements n'a pu être mise en évidence, mais on observe toutefois une tendance en faveur d'un risque de rejet et de risque infectieux plus important en cas de traitement par IPP.

Les complications gastro-intestinales peptiques survenaient le plus souvent dans l'année suivant la greffe, et tout particulièrement dans le premier mois de greffe, y compris chez des patients traités par IPP. Le taux d'incidence de complications digestives restait faible et constant au cours du temps malgré une augmentation du nombre de patients transplantés traités par IPP chaque année.

Notre étude malgré son originalité, son grand nombre de patients étudiés, et son modèle en intention de traiter ne conclue pas à un impact significatif des IPP en population transplantée rénale. Des études supplémentaires sont nécessaires, dans cette population, pour approfondir nos connaissances sur les effets des IPP au long cours.

Bibliographie

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* févr 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Rapport REIN 2019. [Internet]. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2019_2021-10-14.pdf
3. Rebollo P, Ortega F, Baltar JM, Badía X, Alvarez-Ude F, Díaz-Corte C, et al. Health related quality of life (HRQOL) of kidney transplanted patients: variables that influence it. *Clin Transplant.* juin 2000;14(3):199-207.
4. Overbeck I, Bartels M, Decker O, Harms J, Hauss J, Fangmann J. Changes in quality of life after renal transplantation. *Transplant Proc.* avr 2005;37(3):1618-21.
5. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 2 déc 1999;341(23):1725-30.
6. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant.* oct 2011;11(10):2093-109.
7. Blotière PO, Tuppin P, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. [The cost of dialysis and kidney transplantation in France in 2007, impact of an increase of peritoneal dialysis and transplantation]. *Nephrol Ther.* juill 2010;6(4):240-7.
8. Callemeyn J, Lamarthée B, Koenig A, Koshy P, Thaunat O, Naesens M. Allorecognition and the spectrum of kidney transplant rejection. *Kidney Int.* avr 2022;101(4):692-710.
9. Hamada S, Thaunat O, Koenig A. Un nouveau type de rejet de greffe induit par les lymphocytes natural killer: le rejet chronique vasculaire « inné ». *Med Sci (Paris).* 1 nov 2020;36(11):984-7.
10. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation.* 15 juill 2010;90(1):68-74.
11. Loupy A, Haas M, Roufousse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* sept 2020;20(9):2318-31.
12. Callemeyn J, Senev A, Coemans M, Lerut E, Sprangers B, Kuypers D, et al. Missing Self-Induced Microvascular Rejection of Kidney Allografts: A Population-Based Study. *J Am Soc Nephrol.* août 2021;32(8):2070-82.
13. Lodhi SA, Lamb KE, Meier-Kriesche HU. Solid organ allograft survival improvement in the United States: the long-term does not mirror the dramatic short-term success. *Am J Transplant.* juin 2011;11(6):1226-35.
14. Koo EH, Jang HR, Lee JE, Park JB, Kim SJ, Kim DJ, et al. The impact of early and late acute rejection on graft survival in renal transplantation. *Kidney Res Clin Pract.* sept 2015;34(3):160-4.



15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* nov 2009;9 Suppl 3:S1-155.
16. Pham C, Kuten SA, Knight RJ, Nguyen DT, Graviss EA, Gaber AO. Assessment of infectious complications in elderly kidney transplant recipients receiving induction with anti-thymocyte globulin vs basiliximab. *Transpl Infect Dis.* juin 2020;22(3):e13257.
17. Büchler M, Longuet H, Lemoine R, Herr F, Gatault P, Thibault G, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of two different rabbit antithymocyte globulin dosing regimens: Results of a randomized trial. *Transplant Immunology.* 1 mars 2013;28(2):120-6.
18. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 23 déc 2004;351(26):2715-29.
19. Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity: A Review and Perspective of the Evidence. *AJN.* 2013;37(6):602-12.
20. Azzi JR, Sayegh MH, Mallat SG. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without .. *J Immunol.* 15 déc 2013;191(12):5785-91.
21. Gabardi S, Tran JL, Clarkson MR. Enteric-coated mycophenolate sodium. *Ann Pharmacother.* nov 2003;37(11):1685-93.
22. Sollinger HW, Sundberg AK, Levenson G, Voss BJ, Pirsch JD. Mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium: a large, single-center comparison of dose adjustments and outcomes in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 27 févr 2010;89(4):446-51.
23. A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. *Transplantation.* 15 avr 1996;61(7):1029-37.
24. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant.* mars 2010;10(3):535-46.
25. Gallon LG, Winoto J, Leventhal JR, Parker MA, Kaufman DB. Effect of prednisone versus no prednisone as part of maintenance immunosuppression on long-term renal transplant function. *Clin J Am Soc Nephrol.* sept 2006;1(5):1029-38.
26. Voora S, Adey DB. Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases.* 1 juin 2019;73(6):866-79.
27. Fishman JA. Infection in renal transplant recipients. *Semin Nephrol.* juill 2007;27(4):445-61.
28. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bhave N, Bragg-Gresham J, et al. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* mars 2018;71(3 Suppl 1):A7.
29. Kapoor A. Malignancy in kidney transplant recipients. *Drugs.* 2008;68 Suppl 1:11-9.
30. Petit P. Un siècle d'ulcère. 2000;5.



31. Hirschowitz BI. Development and application of endoscopy. *Gastroenterology*. 1 févr 1993;104(2):337-42.
32. Sippy BW. Landmark article May 15, 1915: Gastric and duodenal ulcer. Medical cure by an efficient removal of gastric juice corrosion. By Bertram W. Sippy. *JAMA*. 28 oct 1983;250(16):2192-7.
33. Histamine Type-2 Receptor Antagonists (H2 Blockers). In: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547929/>
34. Reflux Gastro-œsophagien - CNPHGE [Internet]. 2020 [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://www.cnp-hge.fr/reflux-gastro-oesophagien/>
35. Reflux gastro-oesophagien - [cité 27 août 2022]. Disponible sur: <https://reflux-gastro-oesophagien.com/>
36. Tarasconi A, Coccolini F, Biffi WL, Tomasoni M, Ansaloni L, Picetti E, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg*. 7 janv 2020;15:3.
37. Søreide K, Thorsen K, Harrison EM, Bingener J, Møller MH, Ohene-Yeboah M, et al. Perforated peptic ulcer. *Lancet*. 26 sept 2015;386(10000):1288-98.
38. Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. déc 2006;55(12):1731-8.
39. Zullo A, Hassan C, Campo SMA, Morini S. Bleeding peptic ulcer in the elderly: risk factors and prevention strategies. *Drugs Aging*. 2007;24(10):815-28.
40. Vora P, Herrera R, Pietila A, Mansmann U, Brobert G, Peltonen M, et al. Risk factors for major gastrointestinal bleeding in the general population in Finland. *World J Gastroenterol*. 14 mai 2022;28(18):2008-20.
41. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*. 2011;84(2):102-13.
42. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost*. oct 2004;30(5):579-89.
43. Liang CC, Wang SM, Kuo HL, Chang CT, Liu JH, Lin HH, et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 août 2014;9(8):1354-9.
44. Lee YC, Hung SY, Wang HH, Wang HK, Lin CW, Chang MY, et al. Different Risk of Common Gastrointestinal Disease Between Groups Undergoing Hemodialysis or Peritoneal Dialysis or With Non-End Stage Renal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. sept 2015;94(36):e1482.
45. Cook D, Guyatt G. Prophylaxis against Upper Gastrointestinal Bleeding in Hospitalized Patients. *N Engl J Med*. 28 juin 2018;378(26):2506-16.



46. Krag M, Marker S, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Schefold JC, et al. Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. *New England Journal of Medicine*. 6 déc 2018;379(23):2199-208.
47. Definition & Facts for Gastritis & Gastropathy | NIDDK [Internet]. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/gastritis-gastropathy/definition-facts>
48. Décret n° 2008-641 du 30 juin 2008 relatif aux médicaments disponibles en accès direct dans les officines de pharmacie. 2008-641 juin 30, 2008.
49. Fondamentaux de la pathologie digestive – Ch2 – Elsevier Masson – Octobre 2014
50. Helgadottir H, Bjornsson ES. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2 nov 2019 [cité 13 avr 2020];20(21). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6862638/>
51. Les inhibiteurs de la pompe à protons, les risques à long terme [Internet]. Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. 2020 [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-les-risques-a-long-terme/>
52. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte - Bon Usage du Médicament - Recommandations HAS 2009 [Internet]. [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf
53. Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte - Recommandations de bonne pratique - AFSSAPS Novembre 2007.pdf.
54. Commission de la Transparence - Avis du 16 septembre 2020 - Omeprazole [Internet]. [cité 27 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18424_OMEPRAZOLE_MYLAN_PIC_REEV_AvisDef_CT18424.pdf
55. OMEDIT Grand Est - Prescription des IPP - 2019 [Internet]. [cité 28 août 2022]. Disponible sur: https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2019-10/IPP_VD_sans%20TDC.pdf
56. Laine L. Review article: gastrointestinal bleeding with low-dose aspirin - what's the risk? *Aliment Pharmacol Ther*. 15 sept 2006;24(6):897-908.
57. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med*. août 2006;119(8):624-38.
58. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ*. 7 oct 2006;333(7571):726.
59. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 19 sept 2009;374(9694):989-97.
60. Oh HJ, Ryu KH, Park BJ, Yoon BH. The risk of gastrointestinal hemorrhage with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 19 mars 2021;100(11):e25216.



61. Proton Pump Inhibitors (PPIs) and antiplatelet therapy - Advisory guidance on when to initiate a PPI for gastro-protection [Internet]. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: <https://westsexccg.nhs.uk/your-health/medicines-optimisation-and-pharmacy/clinical-guidelines-and-prescribing-formularies/01-gastro-intestinal-system/3033-ppi-advisory-guidance-on-when-to-iaite-with-antiplatelet-therapy/file>
62. Luo JC, Shin VY, Liu ESL, Ye YN, Wu WKK, So WHL, et al. Dexamethasone delays ulcer healing by inhibition of angiogenesis in rat stomachs. *Eur J Pharmacol.* 6 févr 2004;485(1-3):275-81.
63. Carpani de Kaski M, Rentsch R, Levi S, Hodgson HJ. Corticosteroids reduce regenerative repair of epithelium in experimental gastric ulcers. *Gut.* nov 1995;37(5):613-6.
64. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 15 mai 2014;4(5):e004587.
65. Actualité - Près de 16 millions de personnes ont eu une prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en 2015 en France - ANSM [Internet]. [cité 24 juill 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>
66. Villiet M, Giraudon L, Combescure C, Hansel-Esteller S. Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons : étude observationnelle des prescriptions en milieu hospitalier. *Journal de Pharmacie Clinique.* 1 juill 2009;28(3):135-40.
67. Theisen J, Nehra D, Citron D, Johansson J, Hagen JA, Crookes PF, et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest Surg.* févr 2000;4(1):50-4.
68. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* juin 2010;8(6):504-8.
69. Dial S, Delaney JAC, Schneider V, Suissa S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *CMAJ.* 26 sept 2006;175(7):745-8.
70. 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.
71. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol.* sept 2007;102(9):2047-56; quiz 2057.
72. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med.* 10 mai 2010;170(9):784-90.
73. Naito Y, Kashiwagi K, Takagi T, Andoh A, Inoue R. Intestinal Dysbiosis Secondary to Proton-Pump Inhibitor Use. *Digestion.* 2018;97(2):195-204.
74. 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.* 22 févr 2011;183(3):310-9.



75. Nguyen PA, Islam M, Galvin CJ, Chang CC, An SY, Yang HC, et al. Meta-analysis of proton pump inhibitors induced risk of community-acquired pneumonia. *Int J Qual Health Care*. 17 juin 2020;32(5):292-9.
76. Hamai K, Iwamoto H, Ohshimo S, Wakabayashi Y, Ihara D, Fujitaka K, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with increased mortality due to nosocomial pneumonia in bedridden patients receiving tube feeding. *Geriatr Gerontol Int*. août 2018;18(8):1215-8.
77. Grindlinger GA, Cairo SB, Duperre CB. Pneumonia prevention in intubated patients given sucralfate versus proton-pump inhibitors and/or histamine II receptor blockers. *J Surg Res*. déc 2016;206(2):398-404.
78. Bashar FR, Manuchehrian N, Mahmoudabadi M, Hajiesmaeili MR, Torabian S. Effects of Ranitidine and Pantoprazole on Ventilator-Associated Pneumonia: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Tanaffos*. 2013;12(2):16-21.
79. Noor MT, Manoria P. Immune Dysfunction in Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol*. 28 mars 2017;5(1):50-8.
80. Bajaj JS, Zadvornova Y, Heuman DM, Hafeezullah M, Hoffmann RG, Sanyal AJ, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol*. mai 2009;104(5):1130-4.
81. Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, O'Sullivan DM. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients - a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. juin 2011;65(6):674-8.
82. Labenz C, Kostev K, Galle PR, Wörns MA, Labenz J, Tanislav C, et al. Proton pump inhibitor use is associated with a variety of infections in patients with liver cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*. 11 déc 2020;99(50):e23436.
83. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 15 août 2007;26(4):545-53.
84. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: a case series. *Am J Kidney Dis*. oct 2014;64(4):558-66.
85. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Koyratkoson K, Chaisai C, Noppakun K, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 01 2018;33(2):331-42.
86. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*. 1 févr 2016;176(2):238-46.
87. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney Int*. juin 2017;91(6):1482-94.
88. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail*. août 2015;37(7):1237-41.
89. Kieboom BCT, Kiefe-de Jong JC, Eijgelsheim M, Franco OH, Kuipers EJ, Hofman A, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis*. nov 2015;66(5):775-82.



90. William JH, Nelson R, Hayman N, Mukamal KJ, Danziger J. Proton-pump inhibitor use is associated with lower urinary magnesium excretion. *Nephrology (Carlton)*. déc 2014;19(12):798-801.
91. Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *QJM*. juin 2010;103(6):387-95.
92. Sakaguchi Y, Hamano T, Isaka Y. Effects of Magnesium on the Phosphate Toxicity in Chronic Kidney Disease: Time for Intervention Studies. *Nutrients*. 6 févr 2017;9(2):E112.
93. Sakaguchi Y. The emerging role of magnesium in CKD. *Clin Exp Nephrol*. mai 2022;26(5):379-84.
94. Hamano H, Niimura T, Horinouchi Y, Zamami Y, Takechi K, Goda M, et al. Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway. *Toxicol Lett*. janv 2020;318:86-91.
95. Priyanka P, Sofka S, Reynolds G. Effect of Long—Term Proton Pump Inhibitor Use on Iron Absorption: A Systematic Review: 1227. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. oct 2018;113:S702.
96. Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med*. mai 1998;104(5):422-30.
97. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int*. août 2006;79(2):76-83.
98. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 27 déc 2006;296(24):2947-53.
99. Tuukkanen J, Väänänen HK. Omeprazole, a specific inhibitor of H⁺-K⁺-ATPase, inhibits bone resorption in vitro. *Calcif Tissue Int*. févr 1986;38(2):123-5.
100. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol*. avr 2016;73(4):410-6.
101. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. août 2015;265(5):419-28.
102. Sarosdy MF, Saylor R, Dittman W, Cruz AB, Gaskill HV, Banowsky LH. Upper gastrointestinal bleeding following renal transplantation. *Urology*. oct 1985;26(4):347-50.
103. Sarkio S, Halme L, Kyllönen L, Salmela K. Severe gastrointestinal complications after 1,515 adult kidney transplantations. *Transpl Int*. oct 2004;17(9):505-10.
104. Ardalan MR, Etemadi J, Somi MH, Ghafari A, Ghojzadeh M. Upper gastrointestinal bleeding during the first month after renal transplantation in the mycophenolate mofetil era. *Transplant Proc*. sept 2009;41(7):2845-7.



105. Telkes G, Peter A, Tulassay Z, Asderakis A. High frequency of ulcers, not associated with *Helicobacter pylori*, in the stomach in the first year after kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 févr 2011;26(2):727-32.
106. Kim SH, Han K, Kang G, Lee SW, Park CM, Cho J, et al. Risk of Postoperative Gastrointestinal Bleeding and Its Associated Factors: A Nationwide Population-Based Study in Korea. *Journal of Personalized Medicine*. nov 2021;11(11):1222.
107. Kuo CC, Kuo HW, Lee IM, Lee CT, Yang CY. The risk of upper gastrointestinal bleeding in patients treated with hemodialysis: a population-based cohort study. *BMC Nephrol*. déc 2013;14(1):15.
108. Kalman RS, Pedrosa MC. Evidence-based Review of Gastrointestinal Bleeding in the Chronic Kidney Disease Patient. *Semin Dial*. janv 2015;28(1):68-74.
109. Chen KJ, Chen CH, Cheng CH, Wu MJ, Shu KH. Risk factors for peptic ulcer disease in renal transplant patients--11 years of experience from a single center. *Clin Nephrol*. juill 2004;62(1):14-20.
110. Saylor RP, Sarosdy MF, Wright LF, Banowsky LH. Hypercalcemia-induced upper gastrointestinal bleeding after renal transplantation. *Urology*. oct 1984;24(4):337-9.
111. Xie D, Hu K, Xian Y, Wang Y, Yuan X, Li M, et al. A life-threatening duodenal ulcer hemorrhage due to previously unknown primary hyperparathyroidism. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. août 2018;6(3):231-3.
112. Efremidou EI, Liratzopoulos N, Papageorgiou MS, Karanikas M, Pavlidou E, Romanidis K, et al. Peptic Ulcer Perforation as the First Manifestation of Previously Unknown Primary Hyperparathyroidism. *Case Rep Gastroenterol*. 22 juin 2007;1(1):21-6.
113. Knorr JP, Sjeime M, Braitman LE, Jawa P, Zaki R, Ortiz J. Concomitant Proton Pump Inhibitors With Mycophenolate Mofetil and the Risk of Rejection in Kidney Transplant Recipients: Transplantation. mars 2014;97(5):518-24.
114. van Boekel G a. J, Kerkhofs CHH, van de Logt F, Hilbrands LB. Proton pump inhibitors do not increase the risk of acute rejection. *Neth J Med*. févr 2014;72(2):86-90.
115. Courson AY, Lee JR, Aull MJ, Lee JH, Kapur S, McDermott JK. Routine prophylaxis with proton pump inhibitors and post-transplant complications in kidney transplant recipients undergoing early corticosteroid withdrawal. *Clin Transplant*. juin 2016;30(6):694-702.
116. Patel KS, Stephany BR, Barnes JF, Bauer SR, Spinner ML. Renal Transplant Acute Rejection with Lower Mycophenolate Mofetil Dosing and Proton Pump Inhibitors or Histamine-2 Receptor Antagonists. *Pharmacotherapy*. déc 2017;37(12):1507-15.
117. Douwes RM, Gomes-Neto AW, Eisenga MF, Van Loon E, Schutten JC, Gans ROB, et al. The association between use of proton-pump inhibitors and excess mortality after kidney transplantation: A cohort study. *PLoS Med*. juin 2020;17(6):e1003140.
118. Flothow DJG, Suwelack B, Pavenstädt H, Schütte-Nütgen K, Reuter S. The Effect of Proton Pump Inhibitor Use on Renal Function in Kidney Transplanted Patients. *JCM*. 18 janv 2020;9(1):258.



119. Schaier M, Scholl C, Scharpf D, Hug F, Bönisch-Schmidt S, Dikow R, et al. Proton pump inhibitors interfere with the immunosuppressive potency of mycophenolate mofetil. *Rheumatology*. 1 nov 2010;49(11):2061-7.
120. Sunderland A, Russ G, Sallustio B, Cervelli M, Joyce D, Ooi E, et al. Effect of the proton-pump Inhibitor pantoprazole on MycoPhenolic ACid exposure in kidney and liver transplant recipients (IMPACT study): a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 1 juin 2020;35(6):1060-70.
121. Knoll GA, MacDonald I, Khan A, Van Walraven C. Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. sept 2003;14(9):2381-6.
122. Boekel G, Kerkhofs C, Logt F, Hilbrands L. Proton pump inhibitors do not increase the risk of acute rejection. *The Netherlands journal of medicine*. 1 févr 2014;72:86-90.
123. Bremer SCB, Reinhardt L, Sobotta M, Hasselluhn MC, Lorf T, Ellenrieder V, et al. Pantoprazole Does not Affect Serum Trough Levels of Tacrolimus and Everolimus in Liver Transplant Recipients. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:320.
124. Watari S, Araki M, Matsumoto J, Yoshinaga K, Sekito T, Maruyama Y, et al. Blood concentrations of tacrolimus upon conversion from rabeprazole to vonoprazan in renal transplant recipients: Correlation with cytochrome P450 gene polymorphisms. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 1 oct 2021;40:100407.
125. Pascual J, Marcén R, Orea OE, Navarro M, Alarcón MC, Ocaña J, et al. Interaction Between Omeprazole and Tacrolimus in Renal Allograft Recipients: A Clinical-Analytical Study. *Transplantation Proceedings*. nov 2005;37(9):3752-3.
126. El-Bohy D, El Sharkawy M, Abo-Elazm S, Shahin S, Bchari W, Mancy A, et al. Esomeprazole vs pantoprazole effects on cyclosporine levels in kidney transplantation: A randomized clinical trial. *Ther Apher Dial*. 19 déc 2019;
127. Lorf T, Ramadori G, Ringe B, Schwörer H. Pantoprazole does not affect cyclosporin A blood concentration in kidney-transplant patients. *Eur J Clin Pharmacol*. janv 2000;55(10):733-5.
128. Mohammadi K, Yaribash S, Razi B, Dashti-Khavidaki S. Comparing safety of proton-pump inhibitors versus H2-receptor antagonists in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. mai 2022;47(5):567-74.
129. Spinner ML, Stephany BR, Cerrato PM, Lam SW, Neuner EA, Patel KS. Risk factors associated with *Clostridium difficile* infection in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. août 2018;20(4):e12918.
130. Van Ende C, Van Laecke S, Marechal C, Verbeke F, Kanaan N, Goffin E, et al. Proton-pump inhibitors do not influence serum magnesium levels in renal transplant recipients. *J Nephrol*. déc 2014;27(6):707-11.
131. Douwes RM, Gomes-Neto AW, Schutten JC, van den Berg E, de Borst MH, Berger SP, et al. Proton-Pump Inhibitors and Hypomagnesaemia in Kidney Transplant Recipients. *JCM*. 6 déc 2019;8(12):2162.
132. Ahmed F, Mohammed A. Magnesium: The Forgotten Electrolyte-A Review on Hypomagnesemia. *Med Sci (Basel)*. 4 avr 2019;7(4):E56.



133. Holzmacher R, Kendzioriski C, Michael Hofman R, Jaffery J, Becker B, Djamali A. Low serum magnesium is associated with decreased graft survival in patients with chronic cyclosporin nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant*. juill 2005;20(7):1456-62.
134. Douwes, Gomes-Neto, Eisenga, Vinke, de Borst, van den Berg, et al. Chronic Use of Proton-Pump Inhibitors and Iron Status in Renal Transplant Recipients. *JCM*. 3 sept 2019;8(9):1382.
135. Lyu B, Jorgenson M, Hansen KE, Djamali A, Astor BC. Proton Pump Inhibitors, But Not H2 Receptor Antagonists, Are Associated With Incident Fractures Among Kidney Transplant Recipients: Transplantation. févr 2020;1.
136. Lenihan CR, Sukumaran Nair S, Vangala C, Ramanathan V, Montez-Rath ME, Winkelmayr WC. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Hip Fracture in Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Kidney Diseases*. mai 2017;69(5):595-601.
137. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations on JSTOR [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.jstor.org/stable/2281868>
138. Regression Models and Life-Tables - Cox - 1972 - Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological) - Wiley Online Library [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://rss.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899.x>
139. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals | Biometrika | Oxford Academic [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/biomet/article-abstract/81/3/515/257037?redirectedFrom=fulltext>
140. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.r-project.org/>
141. Shiraev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ*. avr 2018;27(4):443-50.
142. Dousdampanis P, Trigka K, Fourtounas C. Hypomagnesemia, chronic kidney disease and cardiovascular mortality: pronounced association but unproven causation. *Hemodial Int*. oct 2014;18(4):730-9.
143. Rooney MR, Bell EJ, Alonso A, Pankow JS, Demmer RT, Rudser KD, et al. Proton Pump Inhibitor Use, Hypomagnesemia and Risk of Cardiovascular Diseases: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Clin Gastroenterol*. 1 sept 2021;55(8):677-83.
144. Knorr JP, Sjeime M, Braitman LE, Jawa P, Zaki R, Ortiz J. Concomitant proton pump inhibitors with mycophenolate mofetil and the risk of rejection in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 15 mars 2014;97(5):518-24.
145. Wang R, Wang Q. Comparison of risk scoring systems for upper gastrointestinal bleeding in patients after renal transplantation: a retrospective observational study in Hunan, China. *BMC Gastroenterology*. 25 juill 2022;22(1):353.

Annexes

Annexe 1 : Détails des antécédents patients extraits de la base DIVAT

Antécédents cardiaques

Cardiopathie et cardiomyopathie ou myocardiopathie	<p>Cardiomyopathie dilatée ou myocardiopathie dilatée Cardiomyopathie hypertrophique ou myocardiopathie hypertrophique Cardiomyopathie restrictive ou myocardiopathie restrictive Cardiomyopathie obstructive ou myocardiopathie obstructive Cardiopathie hypertensive ou myocardiopathie hypertensive Cardiomyopathie avec dilatation ou myocardiopathie avec dilatation Cardiopathie rhumatismale ou cardiopathie valvulaire Cardiomyopathie due à des médicaments et d'autres causes externes Maladie endomyocardique Dysplasie ventriculaire droite arythmogène Cardiopathie congénitale</p> <p style="text-align: right;">Cardiopathie ischémique > cf coronaropathie</p>
Insuffisance cardiaque	<p>Insuffisance cardiaque (congestive, hypertensive, hypo- ou hyperkinétique, bas débit et autres) Insuffisance ventriculaire gauche Insuffisance ventriculaire droite Œdème aigu du poumon (OAP) ou œdème pulmonaire Défaillance cardiaque ou décompensation cardiaque</p>
Coronaropathie	<p>Cardiopathie ischémique Maladie coronarienne ou syndrome coronarien aigu (SCA) Athérosclérose, artériosclérose ou artériolosclérose coronaire Insuffisance coronarienne Ischémie myocardique Angine de poitrine, angor stable ou instable, crise d'angor ou crise angineuse Infarctus du myocarde (IDM) Crise cardiaque Syndrome de Dressler Pontage coronarien, angioplastie coronarienne ou stent coronarien</p>
Trouble du rythme cardiaque	<p>Tachycardie supraventriculaire paroxystique ou maladie de Bouveret Bradycardie sinusale Arythmie cardiaque Fibrillation auriculaire ou fibrillation atriale Arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) Tachy-arythmie complète par fibrillation auriculaire (TACFA) Flutter auriculaire Fibrillation ventriculaire ou flutter ventriculaire Syndrome de repolarisation précoce Arythmie ventriculaire de réentrée Syndrome de dysfonctionnement sinusal Maladie du sinus ou sino-auriculaire Torsades de pointes Bigéminisme ou trigéminisme Radiofréquence, thermocoagulation ou électrocoagulation</p>
Valvulopathie	<p>Maladie valvulaire cardiaque</p>



	<p>Rétrécissement aortique ou insuffisance aortique Rétrécissement mitral ou insuffisance mitrale Rétrécissement tricuspide ou insuffisance tricuspide Rétrécissement pulmonaire ou insuffisance pulmonaire</p>
Prothèse valvulaire	<p>Prothèse valvulaire cardiaque Implant valvulaire prothétique ou bioprothèse Valve cardiaque prothétique Remplacement valvulaire ou plastie valvulaire Transplantation valvulaire prothétique Valve prothétique mécanique ou valve prothétique biologique</p>
Trouble de la conduction (non appareillé)	<p>Trouble de la conduction C7 Bloc de branche gauche ou bloc de branche droit Bloc sino-auriculaire, bloc sino-atrial, maladie d'Adams-Stokes, maladie de Morgagni- Stokes-Adam ou drop attack Bloc auriculo-ventriculaire (BAV) (bloc de type Luciani-Wenckebach, bloc de type Mobitz, autre bloc) Bloc fasciculaire gauche ou droit Bloc bifasciculaire ou trifasciculaire Bloc intra ventriculaire ou maladie de Lenègre Bloc du faisceau de His Dissociation auriculo-ventriculaire ou conduction auriculo-ventriculaire dissociée Syndrome de Wolff-Parkinson-White ou syndrome de Lown-Ganong-Levine</p>
Pacemaker ou autre sonde d'entraînement	<p>Défibrillateur automatique implantable (DAI) Stimulateurs cardiaques Sonde de stimulation cardiaque temporaire Sonde d'entraînement électrosystolique Assistance cardiaque mécanique Assistance cardio-circulatoire Dispositif rythmique implantable</p>
Choc (hors septique), collapsus, défaillance multiviscérale ou arrêt cardio-respiratoire	<p>Choc anaphylactique Dress syndrome Œdème de Quincke Choc hypovolémique Choc hémorragique Choc cardiogénique Choc anesthésique Collapsus circulatoire ou vasculaire (hors cérébral) Insuffisance circulatoire périphérique Arrêt respiratoire, arrêt cardiaque ou arrêt cardio-respiratoire No-flow Insuffisance cardio-respiratoire Défaillance cardio-respiratoire ou défaillance multiviscérale</p>
Hypertension artérielle pulmonaire	



Antécédents vasculaires et HTA :

Accident vasculaire cérébral	Accident vasculaire cérébral ischémique ou infarctus cérébral Accident vasculaire cérébral hémorragique Accident ischémique transitoire (AIT) Accident vasculaire cérébral constitué (AIC) Anévrisme cérébral rompu Aphasie motrice ou sensitive, paraphasie Hémi-parésie ou hémiplégie post-AVC (hors contexte tumoral ou neuro-dégénératif) Apoplexie Hémorragie intra-cérébrale, hémorragie intra-cranienne ou hémorragie méningée Hémorragie sous-arachnoïdienne Dissection artérielle cérébrale
Artérite ou artériopathie	Athérosclérose, artériosclérose ou artériolosclérose (hors coronaire) Athérome ou athéromatose Médiocalcose Calcification artérielle Macroangiopathie Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) Amputation (hors diabète ou traumatisme) Sténose artérielle Syndrome de Leriche Dissection artérielle (hors cérébrale) Maladie vasculaire artérielle périphérique Anévrisme artériel (hors cérébral rompu) ou ectasie artérielle Maladie des embolies de cholestérol Ischémie ou angor sur territoire vascularisé (mésentérique, rénal, des membres ou autre) Infarctus artériel hors cérébral ou cardiaque (infarctus mésentérique, rénal, des membres supérieurs ou inférieurs ou autre) Endartérite ou endartériectomie Angioplastie ou stent (hors coronaire, hors FAV) Pontage artériel (hors coronaire, hors FAV) Prothèse vasculaire ou endoprothèse artérielle (hors FAV)
Hypertension artérielle	Hypertension essentielle primitive V3 Néphroangiosclérose Cardiopathie hypertensive Néphropathie hypertensive Encéphalopathie hypertensive Hypertension secondaire



Annexe 2 : Complications infectieuses

Bactériémie, Virémie	
Infections cardiaques	Endocardite Infection de prothèse valvulaire Médiastinite Myocardite Péricardite
Infections cutanées	Abcès cutané Dermohypodermite Gingivostomatite Infection génitale
Infections digestives et hépatiques	Colite Infection des voies biliaires et cholecystite Péritonite Abcès hépatique Hépatite
Infections gynécologiques	Endométrite Salpingite
Infections oculaires et ORL	Kératite, rétinite, uvéite Otite et sinusite
Infections ostéo-articulaires	Infection de prothèse Ostéoarthrite
Infections pulmonaires	Abcès pulmonaire Pleurésie Pneumopathie
Infections du système nerveux central	Abcès cérébral Méningoencéphalite Méningoradiculite
Infections urologiques	Infection de la loge du greffon Infection du liquide de conservation Infection du rein natif Néphrite Orchi-épididymite Prostatite Pyélonéphrite Virémie asymptomatique
Infections vasculaires	Anévrysme mycotique Fistule artérioveineuse Infection de cathéter Infection prothèse vasculaire Thrombophlébite septique



Annexe 3 : Caractéristiques des patients exclus vs inclus

	Ensemble des patients (n=2915)			Patients exclus (n=536)			Patients inclus (n=2379)			p-value
	NA	n	%	NA	n	%	NA	n	%	
Année de transplantation :	0			0			0			<0,0001
2000-2006		874	29,98		207	38,62		667	28,04	
2007-2013		981	33,65		185	34,51		796	33,46	
2014-2020		1060	36,36		144	26,87		916	38,50	
Sexe masculin	0	1824	62,57	0	334	62,31	0	1490	62,63	0,8907
Retransplantation	0	690	23,67	0	159	29,66	0	531	22,32	0,0003
Traitement de suppléance :	2			0			2			<0,0001
Transplantation préemptive		492	16,89		41	7,65		451	18,97	
Dialyse péritonéale		254	8,72		33	6,16		221	9,30	
Hémodialyse		2167	74,39		462	86,19		1705	71,73	
Reprise retardée du greffon	110	971	34,62	90	313	70,18	20	658	27,89	<0,0001
Antécédent de diabète	0	476	16,33	0	103	19,22	0	373	15,68	0,0453
Antécédent d'HTA	0	2628	90,15	0	471	87,87	0	2157	90,67	0,0497
Antécédent cardiovasculaire	0	1316	45,15	0	296	55,22	0	1020	42,88	<0,0001
Antécédent d'ulcère	0	208	7,14	0	50	9,33	0	158	6,64	0,029
Donneur décédé	0	2526	86,66	0	527	98,32	0	1999	84,03	<0,0001
Donneur à critères élargis	397	1115	44,28	12	291	55,53	385	824	41,32	<0,0001
Mismatch HLA-A-B-DR > 4	1	561	19,25	0	118	22,01	1	443	18,63	0,0725
Mismatch ABO	3	47	1,61	0	1	0,19	3	46	1,94	0,0037
Induction déplétante	3	1469	50,45	2	296	55,43	1	1173	49,33	0,0108
Traitement d'entretien avec antiprolifératifs	3	2853	97,97	2	519	97,19	1	2334	98,15	0,1553
CNI	3	2877	98,80	2	516	96,63	1	2361	99,29	<0,0001
mTOR	3	45	1,55	2	16	3,00	1	29	1,22	0,0026
Corticoïdes	3	2474	84,96	2	427	79,96	1	2047	86,08	0,0004
Antiagrégants plaquettaires	536	476	20,01	536	0	0,00	0	476	20,01	1,0000
Anti-vitamine K	536	111	4,67	536	0	0,00	0	111	4,67	1,0000
Anticoagulants injectables	536	30	1,26	536	0	0,00	0	30	1,26	1,0000
	NA	m	SD	NA	m	SD	NA	m	SD	
Âge du receveur (années)	0	51,89	14,45	0	56,22	14,38	0	50,92	14,29	<0,0001
IMC du receveur (kg/m²)	3	24,47	4,52	1	25,27	5,00	2	24,28	4,39	<0,0001
Temps d'ischémie froide (heures)	1	17,17	10,25	1	22,07	9,34	0	16,07	10,12	<0,0001



Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

[Empty box for stamp and signature of the Jury President]

Pr Tamara MATYSIAK BUDNIK

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

[Empty box for stamp and signature of the Thesis Director]

Dr Christophe MASSET

Vu, le Doyen de la Faculté,

[Empty box for stamp and signature of the Faculty Dean]

Professeur Pascale JOLLIET



NOM : IMBERT

PRENOM : Astrid

Titre de Thèse : RAPPORT BÉNÉFICE-RISQUE DE L'UTILISATION DES INHIBITEURS DE POMPE À PROTONS DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE AU C.H.U. DE NANTES DE 2000 À 2020

RESUME

Introduction : Les Inhibiteurs de Pompe à Protons (IPP) sont fréquemment utilisés au décours de la transplantation rénale, et souvent maintenus au long cours. Pourtant, de plus en plus d'études rapportent de potentielles complications à long terme du traitement par IPP en population générale. Peu d'études portent sur l'impact des IPP spécifiquement dans la population des patients transplantés rénaux.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective monocentrique des patients transplantés rénaux au CHU de Nantes entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2020. La prise d'IPP était évaluée selon la prescription du patient à J15+/- 7 jours, puis considérée en Intention de Traiter pour la durée du suivi. Nos critères de jugements principaux étaient : la survie patient, la survie greffon et la survie patient-greffon. Nos critères de jugements secondaires étaient la survenue d'un rejet aigu, d'une infection toute cause et d'une complication gastro-intestinale peptique. L'analyse de l'association des IPP avec les différents critères de jugements reposait sur un modèle de Cox multivarié.

Résultats : 2379 patients ont été inclus, 1401 dans le groupe traité par IPP et 978 dans le groupe sans IPP. La durée médiane de suivi était de 6,2 années. En analyse multivariée, la prise d'IPP n'a pas été mise en évidence comme significativement associée au risque de perte du greffon (HR 0,86 IC95% 0,69 ; 1,06), décès du patient (HR 1,00 IC95% 0,82 ; 1,21), rejet aigu (HR 1,24 IC95% 0,95 ; 1,60) ou infections toutes causes (HR 1,13 IC95% 1,00 ; 1,29). Il n'y avait pas de différence de survenue de complications gastro-intestinales peptiques entre les groupes avec ou sans IPP (HR 1,12 IC95% 0,75 ; 1,69).

Conclusion : Nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre le traitement par IPP et la survenue d'effets délétères (perte du greffon, décès du patient, rejet aigu, infection) ou bénéfiques (prévention des complications gastro-intestinales). Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer l'impact des IPP sur le long terme en population transplantée rénale.

MOTS-CLES

Inhibiteurs de Pompe à Protons, Transplantation rénale, Effets secondaires, Mortalité, Perte du greffon, Rejet, Infection, Maladie peptique