



HAL
open science

Les risques liés à l'usage abusif des inhibiteurs de la pompe à protons : enquête à l'officine

Clara Boulouis

► **To cite this version:**

Clara Boulouis. Les risques liés à l'usage abusif des inhibiteurs de la pompe à protons : enquête à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03937210

HAL Id: dumas-03937210

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03937210v1>

Submitted on 13 Jan 2023

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.



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2022

N°

THESE D'EXERCICE
Pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le lundi 20 juin 2022

par

Clara BOULOUIS

**LES RISQUES LIES A L'USAGE ABUSIF DES
INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS :
ENQUETE A L'OFFICINE**

Directeur de thèse : **Mme Laurence TERRAIL**

Jury :

Président : **Mme Laurence TERRAIL** Docteur en Pharmacie,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **M. Pascal COUDERT** Docteur en Pharmacie,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

M. Cristophe MALLET Maître de Conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Stéphanie ROQUELAURE Pharmacien Officinal,
Pharmacie Roquelaure, Estaing



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2022

N°

THESE D'EXERCICE
Pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le lundi 20 juin 2022

par

Clara BOULOUIS

**LES RISQUES LIES A L'USAGE ABUSIF DES
INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS :
ENQUETE A L'OFFICINE**

Directeur de thèse : **Mme Laurence TERRAIL**

Jury :

Président : **Mme Laurence TERRAIL** Docteur en Pharmacie,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **M. Pascal COUDERT** Docteur en Pharmacie,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

M. Cristophe MALLET Maître de Conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Stéphanie ROQUELAURE Pharmacien Officinal,
Pharmacie Roquelaure, Estaing

Remerciements

A ma directrice de thèse, Mme Laurence Terrail,

Je vous remercie énormément d'avoir acceptée d'être ma directrice de thèse, et de m'avoir accordée du temps afin de me prodiguer vos précieux conseils qui m'ont permis d'aboutir mon travail.

A mon jury de thèse, M. Pascal Coudert et M. Christophe Mallet,

Veillez recevoir mes remerciements pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse, et de m'avoir apporté vos connaissances tout au long de mes études.

A mes parents, à mon frère Benjamin,

Un immense merci de m'avoir soutenue, de ma première année jusqu'à aujourd'hui. Vous avez toujours été là pour moi, aussi bien dans les bons moments que dans les mauvais. Sans vous, jamais je n'en serais arrivée là aujourd'hui. Vous m'avez permis de réaliser les études que je désirais, qui me permettent aujourd'hui de m'épanouir professionnellement. Je vous en serais éternellement reconnaissante.

A mon amour, Nicolas,

Merci d'être là, tous les jours, à mes côtés. Malgré mon fort caractère, tu as été d'un soutien sans faille durant mes études. Aujourd'hui est le début d'une nouvelle vie avec toi, je t'aime.

A Stéphanie Roquelaure,

Veillez recevoir ma profonde reconnaissance pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous remercie de m'avoir fait confiance dès le début, et de continuer à me faire confiance. Grâce à vous, j'ai appris le métier de pharmacien, et je continue encore aujourd'hui à l'apprendre à vos côtés.

A toute l'équipe de la pharmacie, Cathy, Sabine, Noémie et Laurène,

Un très grand merci de m'avoir accueillie parmi vous, de m'avoir formée du début à la fin. Sans votre participation à l'enquête, je n'aurais pas pu aboutir à ce travail aujourd'hui. Je suis heureuse de faire maintenant partie de votre équipe et de travailler tous les jours à vos côtés.

A ma belle-famille, Martine et Bernard, Pauline et Julien, Miminou,

Merci de m'avoir accepté parmi vous, et de m'avoir soutenue durant mes études,

A mes collègues de promo,

J'ai passé six années merveilleuses à la fac. Je me suis amusée, j'ai rigolé, pleurée et travaillée avec vous. Un merci particulier à Candice, on s'est soutenue dans les bons moments comme dans la galère. Voilà la fin d'une belle période qui restera gravée dans ma tête.

Table des matières

Liste des abréviations	7
Liste des figures	8
Liste des annexes.....	10
Liste des tableaux	11
PARTIE I : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	12
1. Introduction	13
2. Physiopathologie de la sécrétion acide.....	14
2.1 Rappels sur la physiologie du système digestif.....	14
2.1.1 Généralités sur le système digestif	14
2.1.2 La bouche	15
2.1.3 Le pharynx.....	17
2.1.4 L'œsophage	17
2.1.5 L'estomac	18
2.1.6 L'intestin grêle	21
2.1.7 Le gros intestin	21
2.1.8 Le rectum.....	21
2.2 Physiologie de la sécrétion gastrique	22
2.2.1 Déroulement de la sécrétion gastrique	22
2.2.1.1 Phase céphalique.....	22
2.2.1.2 Phase gastrique	22
2.2.1.3 Phase intestinale	22
2.2.2 Phase gastrique de la sécrétion gastrique	23
2.3 Dérégulations de la sécrétion acide	25
2.3.1 Reflux gastro-œsophagien / Œsophagite par reflux gastro-œsophagien	26
2.3.1.1 Définition.....	26
2.3.1.2 Symptômes	26
2.3.1.3 Étiologies	27
2.3.1.4 Complications.....	27
2.3.1.5 Diagnostic.....	28

2.3.1.6	Traitements	28
2.3.2	Ulcère gastro-duodéal	29
2.3.2.1	Définition.....	29
2.3.2.2	Symptômes	30
2.3.2.3	Etiologies	31
2.3.2.4	Complications.....	33
2.3.2.5	Diagnostic	34
2.3.2.6	Traitements	35
2.3.3	Syndrome de Zollinger-Ellisson.....	40
2.3.3.1	Définition.....	40
2.3.3.2	Etiologie	40
2.3.3.3	Symptômes	40
2.3.3.4	Complications.....	41
2.3.3.5	Diagnostic	41
2.3.3.6	Traitements	41
3.	Traitements pharmacologiques de l'ulcère gastroduodéal, du reflux gastro-œsophagien et du syndrome de Zollinger-Ellison	42
3.1	Pharmacologie des alginates et des anti-acides.....	42
3.2	Pharmacologie des antihistaminiques H2	43
3.3	Pharmacologie des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)	44
3.3.1	Epidémiologie	45
3.3.2	Structures chimiques	46
3.3.3	Mécanisme d'action	47
3.3.4	Pharmacocinétique	49
3.3.5	Indications	49
3.3.6	Effets indésirables	50
3.3.6.1	Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	50
3.3.6.2	Affections du rein et des voies urinaires	53
3.3.6.3	Colite microscopique.....	55
3.3.6.4	Infection du système digestif par des bactéries	56
3.3.6.5	Pneumonie communautaire	59
3.3.6.6	Démence	60

4.	Alternatives aux IPP.....	62
4.1	Compléments alimentaires	62
4.1.1	Probiotiques.....	62
4.1.2	Phytothérapie.....	63
4.2	Chirurgie.....	64
4.2.1	Chirurgie du reflux gastro-oesophagien.....	64
4.2.2	Chirurgie de l'ulcère gastro-duodéal.....	65
5.	Focus sur le lien entre IPP et COVID-19	68
PARTIE II : ENQUETE A L'OFFICINE.....		69
1.	Objectif.....	70
2.	Matériel et méthodes	70
2.1	Lieu.....	70
2.2	Méthodes	70
2.3	Analyse des résultats	71
2.3.1	Résultats généraux.....	71
2.3.2	Conformité des prescriptions selon les pathologies	74
2.3.2.1	Eradication de Helicobacter pylori.....	76
2.3.2.2	Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës	76
2.3.2.3	Prévention et traitement des pathologies du reflux	77
2.3.2.4	Prévention et traitement de la maladie ulcéreuse	78
2.3.3	Compliance du patient.....	79
2.3.3.1	Effets indésirables.....	79
2.3.3.2	Connaissances des effets au long terme	80
2.3.3.3	Ressenti des patients.....	81
3.	Discussion	84
Conclusion		87
Bibliographie.....		88
Annexes		101

Liste des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoires non stéroïdiens
ATP : Adénosine triphosphate
BMP : Bilan de Médication Partagé
CCK : Cholécystokinine
CH : Centre Hospitalier
Cellule ECL : Cellule Entérochromaffine-Like
Cellule G : Cellule sécrétant de la gastrine
CH : Centre Hospitalier
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
COX : Cyclooxygénase
DFASP2 : Diplôme de Formation Approfondie au Sciences Pharmaceutiques 2
Récepteur H2 : Récepteur histaminergique de type 2
ILK 1 : Interleukine 1
IPP : Inhibiteur de la pompe à protons
IV : Intraveineuse
PGE₂ : Prostaglandine E₂
PGF_{2α} : Prostaglandine F_{2α}
PGG₂ : Prostaglandine G₂
PGH₂ : Prostaglandine H₂
PGI₂ : Prostaglandine I₂
pH : Potentiel Hydrogène
RGO : Reflux gastro-œsophagien
RT-PCR : Reverse Transcripase Polymerase Chain Reaction
SMR : Service Médical Rendu
TNF α : Tumor Necrosis Factor α
TxA₂ : Thromboxanes A₂
TxB₂ : Thromboxane B₂
UGD : Ulcère gastroduodéal

Liste des figures

Figure 1	Organes du tube digestif (2).....	15
Figure 2	Cavité buccale (3).....	15
Figure 3	Glandes salivaires (5).....	16
Figure 4	Phénomène de péristaltisme (10).....	17
Figure 5	Anatomie interne et externe de l'estomac (10).....	18
Figure 6	Histologie des couches de l'estomac (10).....	19
Figure 7	Muqueuse gastrique, ses glandes et ses cellules (1).....	20
Figure 8	Régulation de la sécrétion acide de l'estomac (20).....	23
Figure 9	La sécrétion acide au sein d'une cellule pariétale (10).....	24
Figure 10	Pompe à proton sur la membrane gastrique (23).....	25
Figure 11	Ulcère gastrique (28).....	29
Figure 12	Ulcère duodéal (28).....	29
Figure 13	Représentation de la physiopathologie de l'ulcérogenèse induite par <i>Helicobacter pylori</i> (8)	31
Figure 14	Métabolisme de l'acide arachidonique et voie de la cyclooxygénase (2).....	32
Figure 15	Conduite à tenir en cas de suspicion d'une infection à <i>Helicobacter pylori</i> (60).	35
Figure 16	Traitement probabiliste de l'UGD (60).....	37
Figure 17	Traitement guidé de l'UGD (61).....	38
Figure 18	HELIKIT®	38
Figure 19	Protocole de prélèvement de HELIKIT® (62).....	39
Figure 20	Action des traitements inhibant la sécrétion d'acide chlorhydrique (76).....	43
Figure 21	Structure des IPP (79).....	46
Figure 22	Structures moléculaires des IPP disponibles sur le marché français (80).....	46
Figure 23	Mécanisme d'action des IPP (82).....	48
Figure 24	Effets systémiques des IPP dans l'augmentation du risque de fracture osseuse (92)	51
Figure 25	Colonisation de <i>Clostridium difficile</i> dans le tube digestif (116).....	56
Figure 26	Algorithme diagnostique en 2 étapes d'une infection à <i>Clostridium difficile</i> (122)	58

Figure 27	Algorithme diagnostique en 1 étape d'une infection à Clostridium difficile (122)	58
Figure 28	Différents microbiotes humains (145).....	62
Figure 29	Schéma d'une fundoplicature terminée(156)	65
Figure 30	a) Technique de suture sans patch - b)c)d) Technique de suture avec patch	66
Figure 31	Vagotomie unilatérale (160).....	66
Figure 32	Vagotomie bilatérale (160).....	66
Figure 33	Gastrectomie (161).....	67
Figure 34	Répartition selon le sexe	71
Figure 35	Répartition des inhibiteurs de pompe à protons au sein des prescriptions.....	72
Figure 36	Répartition des prescriptions des inhibiteurs de pompe à protons en fonction de leur dose de prescription (simple et double dose)	73
Figure 37	Durée de prise des IPP	73
Figure 38	Répartition des prescriptions selon les différentes indications	74
Figure 39	Dosage des prescriptions d'inhibiteurs de pompe à protons dans l'éradication d'Helicobacter pylori.....	76
Figure 40	Répartition des prescriptions dans les pathologies du reflux	77
Figure 41	Durée de prise des inhibiteurs de pompe à protons dans le traitement du reflux gastro-œsophagien.....	77
Figure 42	Dosage des IPP dans la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les patients à risque	79
Figure 43	Effets indésirables des inhibiteurs de pompe à protons ressentis chez les patients ayant participé à l'enquête.....	80
Figure 44	Connaissance des risques au long cours des inhibiteurs de pompe à protons.....	80
Figure 45	Moyens d'information concernant les risques au long cours des inhibiteurs de pompe à protons	81
Figure 46	Perception des patients sur le risque au long cours de l'usage des IPP	81
Figure 47	Part des patients prêts à arrêter leur traitement par IPP	82
Figure 48	Raisons à l'origine du refus d'arrêt de traitement	82
Figure 49	Raisons à l'origine d'arrêt de traitement par IPP	83

Liste des annexes

Annexe 1 : Classification de Los Angeles (179)	101
Annexe 2 : Résumé des recommandations du traitement du reflux gastro-œsophagien de l'adulte (180).....	102
Annexe 3 : Méthodes diagnostiques de l'infection par <i>Helicobacter pylori</i> (181)	103
Annexe 4 : Résumé des recommandations du traitement de l'ulcère gastroduodéal de l'adulte (182)	104
Annexe 5 : Posologie des IPP par indications (183).....	105
Annexe 6 : Questionnaire	106
Annexe 7 : Bon usage du médicament – Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte (184)	108

Liste des tableaux

Tableau 1 : Inhibiteurs de pompe à proton listés sur le marché (77) (70).....	45
Tableau 2 : Etiologie des néphrites interstitielles aiguës, prouvées par biopsie (105).....	54
Tableau 3 : Exposition aux IPP chez les patients et les témoins atteints de colite microscopique (112)	55
Tableau 4 : Facteurs de risque d'infection à <i>Clostridium difficile</i> (118).....	57
Tableau 5 : Etiologies les plus courantes de pneumonie communautaire (129)	59
Tableau 6 : Indication du traitement par IPP chez les utilisateurs incidents d'âge adulte (≥ 18 ans) dans l'enquête de l'ANSM (166)	75

PARTIE I :

PARTIE

BIBLIOGRAPHIQUE

1. Introduction

Depuis la mise sur le marché en 1987 du premier inhibiteur de pompe à protons (IPP), leur consommation n'a cessé d'augmenter au fil des années.

Lors mon stage hospitalier réalisé au sein de la Pharmacie à Usage Intérieur du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Estaing à Clermont-Ferrand durant ma formation pour l'obtention du Diplôme de Formation Approfondie en Sciences Pharmaceutiques 2 (DFASP2), j'ai constaté que la plupart des patients avaient des prescriptions d'IPP.

Les conciliations médicamenteuses réalisées avec les pharmaciens hospitaliers m'ont fait prendre conscience que la plupart du temps, les prescriptions d'IPP n'avaient pas d'indication valable.

Devant ce constat, je me suis donc posée la question des risques liés à l'usage abusif de cette classe médicamenteuse.

Dans un premier temps, nous évoquerons la physiopathologie de la sécrétion acide.

Nous aborderons ensuite la pharmacologie des IPP, en insistant sur les différents effets indésirables connus et référencés des IPP au long cours, et ceux portant encore à débat.

Dans un deuxième temps, sera présentée l'enquête réalisée durant mon stage de professionnalisation de sixième année en officine auprès des patients prenant des IPP sur la connaissance de leur traitement et des effets que celui-ci peut avoir sur leur santé.

2. Physiopathologie de la sécrétion acide

2.1 Rappels sur la physiologie du système digestif

2.1.1 Généralités sur le système digestif

Le système digestif est composé de différents organes qui participent à la digestion, de la mise en bouche des aliments à l'évacuation des déchets par les selles. La digestion permet la transformation des aliments consommés en énergie et nutriments (1). La digestion se fait soit de façon mécanique, soit de façon chimique. Il faut donc distinguer différents éléments dans le système digestif. Il est possible de le diviser en deux grandes parties (Figure 1) :

- Les organes du tube digestif :
 - La bouche ;
 - L'œsophage ;
 - L'estomac ;
 - L'intestin grêle ;
 - Le gros intestin ;
 - Le rectum ;
 - Le canal anal.
- Les organes annexes nécessaires à la digestion :
 - Les dents ;
 - Les glandes salivaires ;
 - La vésicule biliaire ;
 - Le pancréas ;
 - Le foie.

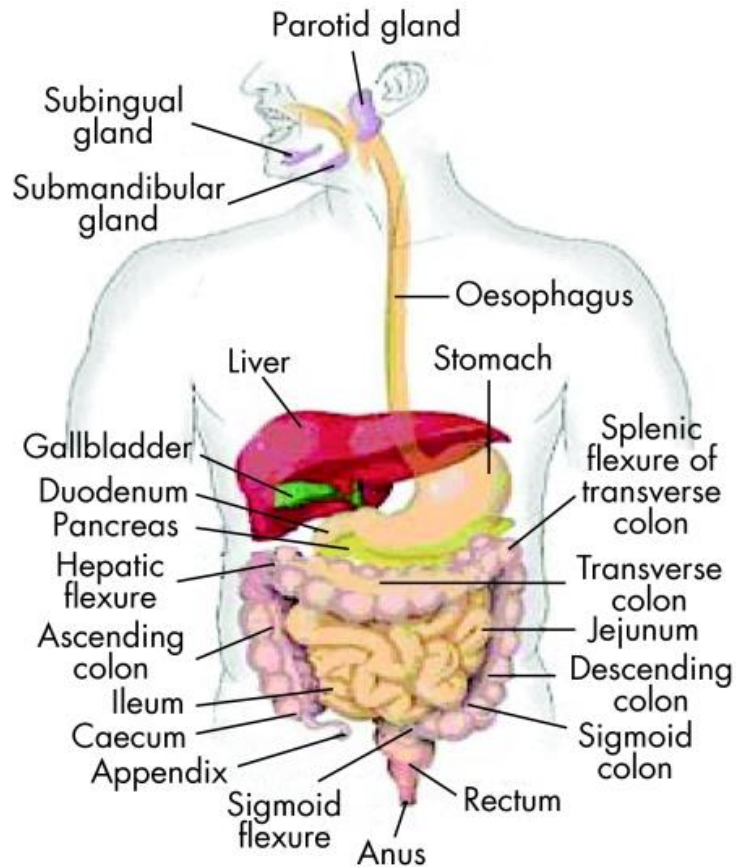


Figure 1 Organes du tube digestif (2)

2.1.2 La bouche

La bouche, ou cavité orale, est la première partie du tube digestif. Elle est composée des joues, du palais mou et du palais osseux et de la langue (1) (Figure 2).

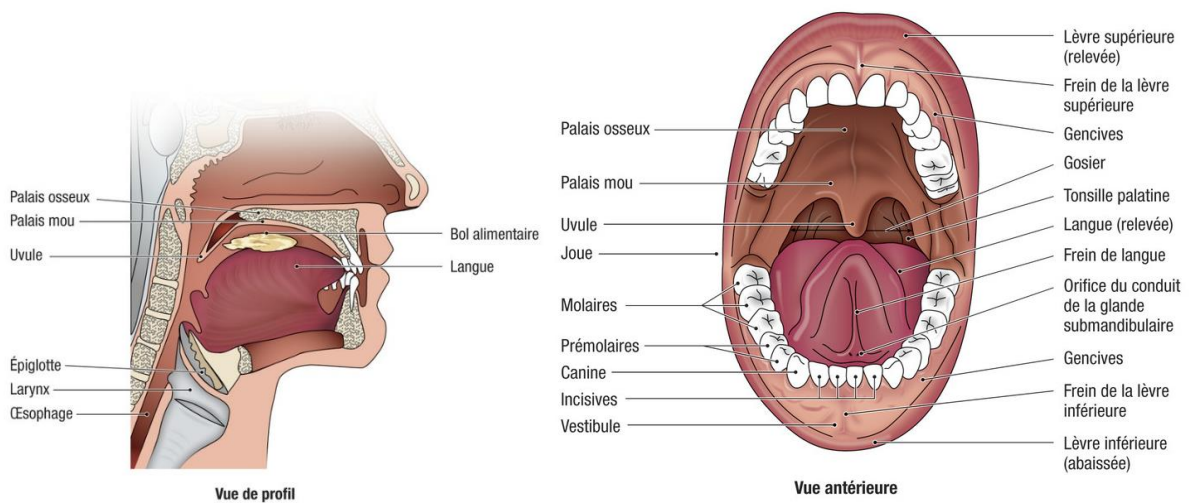


Figure 2 Cavité buccale (3)

Les dents, présentes dans la bouche, sont des organes annexes du système digestif. Elles sont théoriquement au nombre de 32 chez un adulte. Elles assurent la digestion mécanique *via* le phénomène de mastication, qui vise à préparer les aliments à avaler (4).

Au sein de la bouche se trouvent également les glandes salivaires (Figure 3).

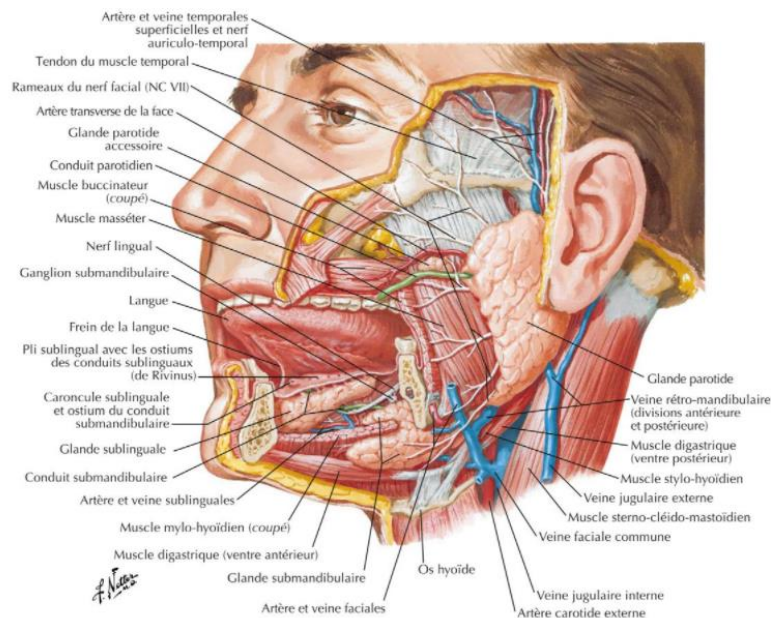


Figure 3 Glandes salivaires (5)

Les glandes salivaires sont des cellules qui libèrent une sécrétion dans la cavité buccale : environ 750 ml de salive par 24 heures. La salive a plusieurs fonctions (6) :

- La digestion par la formation du bol alimentaire ;
- L'élocution ;
- La protection de la muqueuse buccale et des dents.

Le potentiel hydrogène (pH) de la salive varie entre 5,5 et 6,4 selon la localisation des glandes sécrétrices. Il variera plus selon l'âge de la personne et le moment de la journée (prise alimentaire, sommeil) (7).

2.1.3 Le pharynx

Le pharynx se situe entre la bouche et l'œsophage. Il a à la fois une fonction respiratoire et une fonction digestive. La déglutition est un mécanisme qui se déroule au niveau des régions buccale, pharyngée et œsophagienne. Elle permet le passage du bol alimentaire de la bouche dans l'œsophage puis dans l'estomac (8) grâce au phénomène du péristaltisme, qui est caractérisé par des ondes de contraction musculaire d'un organe tubulaire, se propageant et faisant avancer le contenu de l'organe (9).

2.1.4 L'œsophage

L'œsophage est un tube creux d'environ 25 cm de long, qui relie le pharynx à l'estomac, et qui permet la suite de la déglutition des aliments vers l'estomac (Figure 4) (8).

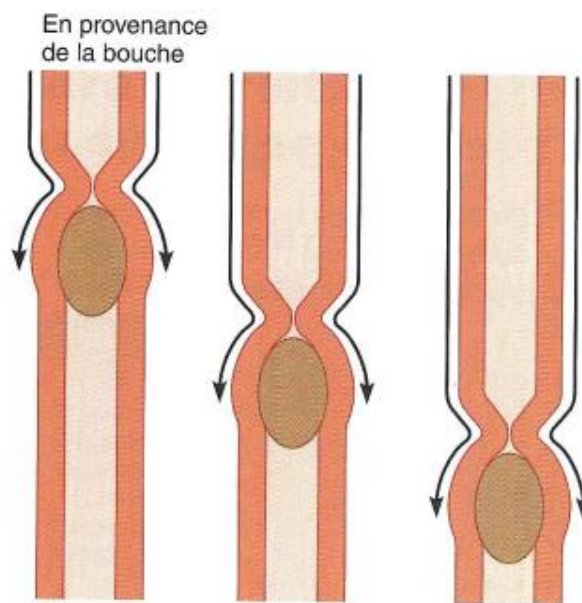


Figure 4 Phénomène de péristaltisme (10)

Il est composé de deux sphincters (1) :

- Le sphincter œsophagien supérieur, présent à l'entrée de l'œsophage ;
- Le sphincter œsophagien inférieur, présent juste avant l'estomac.

Lorsque l'œsophage n'est pas en activité, ces sphincters se ferment afin d'éviter remontée de nourriture et d'acide gastrique dans la bouche.

2.1.5 L'estomac

L'estomac correspond à une portion dilatée du tube digestif qui forme une poche. Sa taille varie d'un individu à l'autre. Il se situe entre l'œsophage et l'intestin.

Il est composé de 2 parties :

- L'estomac proximal est séparé de l'œsophage par le sphincter inférieur de l'œsophage. Cette partie de l'estomac permet le stockage des aliments. Elle possède également une activité sécrétoire. L'estomac proximal est composé de plusieurs parties :
 - Le cardia, qui se situe entre l'estomac et l'œsophage, et possède un sphincter cardiaal évitant au bol alimentaires de remonter dans l'œsophage ;
 - Le fundus, qui se situe sous le diaphragme.
- L'estomac distal est composé du corps, de l'antré, et du pylore. Le corps assure la désintégration des aliments en particule de 3 mm grâce à des contractions de fortes amplitudes (11). L'antré assure le stockage des aliments désintégrés et permet leur passage au niveau du duodénum (première partie de l'intestin grêle qui assure la communication entre l'estomac et l'intestin). Un sphincter pylorique retient le passage du chyme dans le duodénum, et la remontée du contenu du duodénum dans l'estomac. Le chyme correspond à la nourriture partiellement digérée, avec de l'eau, des acides et des enzymes de la digestion.

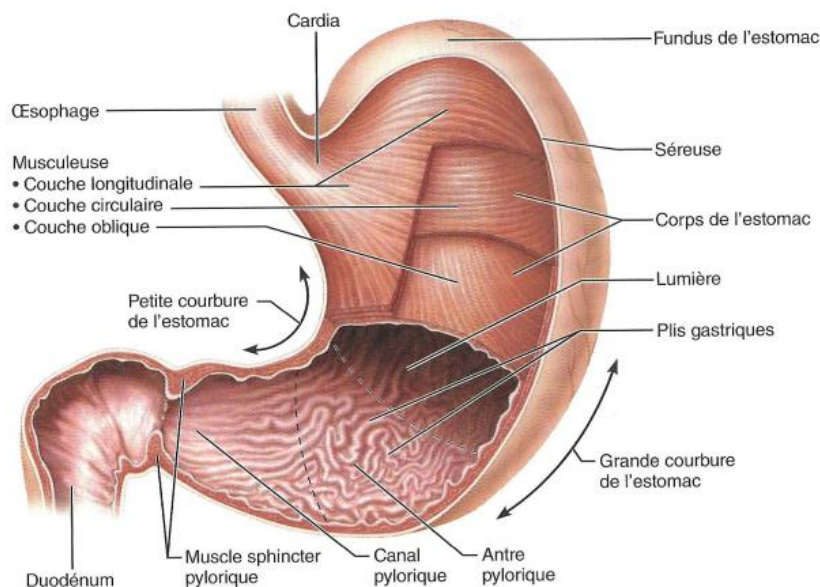


Figure 5 Anatomie interne et externe de l'estomac (10)

La paroi gastrique est composée de plusieurs couches (de la face luminale à la face cellulaire) (Figure 6) :

- La muqueuse est composée d'un épithélium soutenu par un tissu conjonctif appelé chorion. Elle comporte des glandes gastriques formant les cryptes de l'estomac, et se termine par une couche musculaire lisse ;
- La sous-muqueuse est constituée de tissu conjonctif contenant des vaisseaux sanguins, un réseau de nerfs et des glandes ;
- La musculouse est composée d'une couche musculaire oblique, d'une couche musculaire circulaire, et d'une couche musculaire longitudinale ;
- La séreuse correspond à l'enveloppe externe de la paroi gastrique.

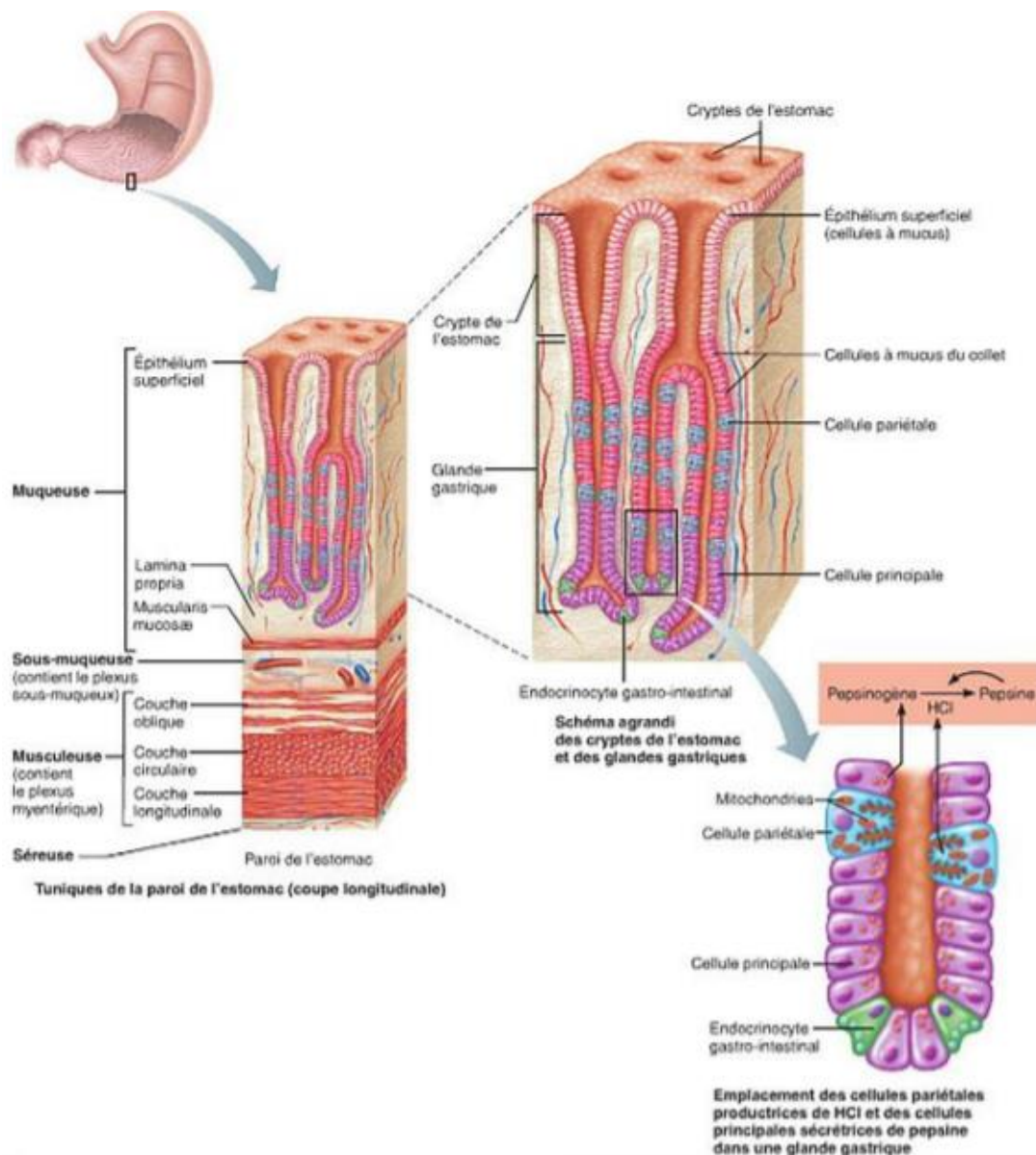


Figure 6 Histologie des couches de l'estomac (10)

Au niveau de la muqueuse de l'estomac, et plus particulièrement de la glande gastrique, différentes cellules sont intercalées (Figure 7) (12) :

- Les cellules à mucus, produisant du mucus ;
- Les cellules principales sécrétant le pepsinogène (forme inactive de la pepsine) à l'origine de la digestion des protéines ;
- Les cellules pariétales sécrétant l'acide chlorhydrique (HCl) à l'origine du pH acide de l'estomac
- Les cellules endocrines, telles que les cellules G sécrétant la gastrine ;
- Les cellules Entérochromaffine-Like (ECL), synthétisant l'histamine.

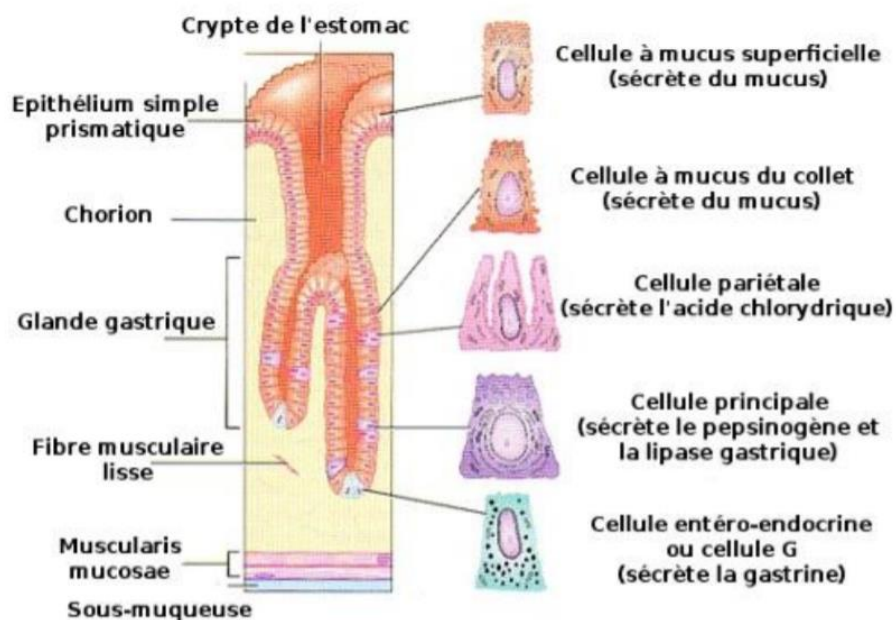


Figure 7 Muqueuse gastrique, ses glandes et ses cellules (1)

L'estomac a plusieurs fonctions (13) :

- Il a une fonction motrice, en dégradant les aliments ingérés ;
- Il a une fonction sécrétoire exocrine, en produisant de l'acide chlorhydrique et du pepsinogène et en assurant la sécrétion de gastrine.

2.1.6 L'intestin grêle

L'intestin grêle fait suite à l'estomac, et se situe dans la partie basse de l'abdomen. Il mesure environ 3 mètres et comprend plusieurs parties (1) :

- Le duodénum, débuté par un bulbe ;
- Le jéjunum ;
- L'iléon.

L'intestin grêle est le principal lieu d'absorption des nutriments. Sa muqueuse est composée de nombreuses villosités, ce qui augmente énormément la surface de l'épithélium permettant l'absorption des nutriments. L'absorption des nutriments est un phénomène actif pour les glucides et les protéines. Pour les lipides, la solubilisation en micelles par les acides biliaires est nécessaire à leur absorption, qui se fait par diffusion passive (14).

2.1.7 Le gros intestin

Le gros intestin se situe entre l'intestin grêle et le rectum et mesure environ 1,5 mètre.

Il se divise en deux parties (1) :

- Le côlon proximal constitué du caecum, du côlon droit et de la moitié du côlon transverse permet l'absorption de l'eau et des électrolytes ;
- Le côlon distal constitué de l'autre moitié du côlon transverse, du côlon gauche et du sigmoïde permet le stockage des déchets de l'alimentation.

2.1.8 Le rectum

Le rectum est la dernière partie du système digestif. Il mesure environ 20 cm. L'arrivée des matières fécales dans l'ampoule rectale est à l'origine de deux phénomènes : la perception de plénitude rectale et le réflexe d'échantillonnage. En fonction de l'environnement, l'individu va pouvoir satisfaire ou non son besoin de défécation. Ce réflexe entraîne un relâchement des sphincters internes et externes de l'anus, afin de permettre l'élimination des déchets de l'alimentation (15).

2.2 Physiologie de la sécrétion gastrique

2.2.1 Déroulement de la sécrétion gastrique

La sécrétion gastrique se fait en trois temps :

- La phase céphalique ;
- La phase gastrique ;
- La phase intestinale.

2.2.1.1 Phase céphalique

La sécrétion gastrique commence avant même l'ingestion d'un aliment. Les récepteurs sensoriels sont stimulés par la vue, l'odeur, le goût et l'idée de nourriture. Le cortex cérébral envoie un influx au nerf vague (nerf X ou X^{ème} paires de nerfs crâniens) qui envoie des *stimuli* au niveau des cellules de la muqueuse gastrique. A ce moment, les sécrétions au niveau digestif sont augmentées (16).

2.2.1.2 Phase gastrique

Lorsque le bol gastrique arrive au niveau de l'estomac, il distend les parois de l'estomac. Cet étirement enclenche les mécanorécepteurs de la paroi qui stimulent les cellules gastriques. De plus, lors de l'arrivée du bol gastrique, le pH élevé de celui-ci active les chimiorécepteurs de la paroi, qui comme les mécanorécepteurs, stimulent la sécrétion gastrique des cellules pariétales, principales et cellules à mucus. Ces différents *stimuli* amorcent la phase gastrique, longue de 3 à 4 heures (16).

2.2.1.3 Phase intestinale

Contrairement aux phases précédentes, la phase intestinale diminue cette sécrétion gastrique. Lorsque le chyme arrive dans l'intestin grêle, les acides gras et le glucose qu'il contient stimulent les cellules endocrines (16). Ces cellules libèrent :

- La sécrétine, qui diminue la sécrétion acide ;
- La cholésystokinine (CCK), qui diminue le passage du chyme de l'estomac vers l'intestin grêle.

2.2.2 Phase gastrique de la sécrétion gastrique

Lorsque le bol alimentaire arrive au niveau de l'estomac, les cellules de la muqueuse gastrique sécrètent différents éléments afin d'apporter une réponse à cette prise alimentaire : il s'agit du suc gastrique. Le suc gastrique est composé de plusieurs éléments (17) :

- L'acide chlorhydrique HCl est sécrété par les cellules pariétales ;
- La pepsine est sécrétée sous forme de pepsinogène par les cellules principales ;
- Le mucus est produit par les cellules épithéliales.

Lors de la prise d'un repas, le nerf vague est stimulé par l'ingestion et la stimulation des mécanorécepteurs et des chimiorécepteurs. Ces changements enregistrés au niveau du système digestif entraînant la libération d'un neurotransmetteur : l'acétylcholine. L'acétylcholine va directement activer la sécrétion de gastrine par les cellules G. La gastrine, produite en quantité après une prise alimentaire va se fixer sur les récepteurs CCKB (18) des cellules ECL, à l'origine de l'exocytose de l'histamine. L'histamine se fixe sur les récepteurs H2 des cellules pariétales, stimulant la sécrétion d'HCl (19).

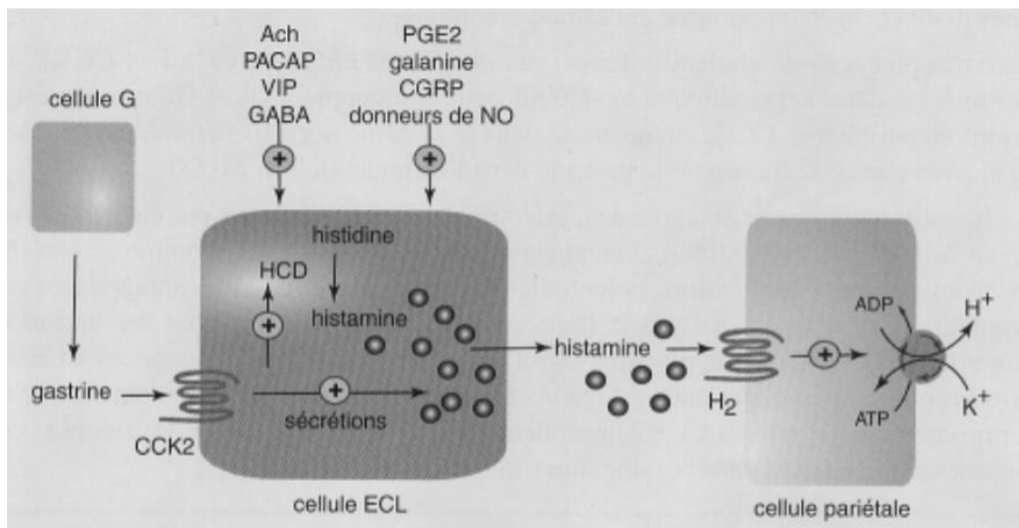


Figure 8 Régulation de la sécrétion acide de l'estomac (20)

Formation de HCl au sein des cellules pariétales : (20)

De manière physiologique, le dioxyde de carbone CO_2 présent dans les cellules pariétales se dissout dans l'eau H_2O pour former l'acide carbonique H_2CO_3 . Afin de répondre au pH alcalin amené par les aliments présent dans la lumière de l'estomac, les ions H^+ sont pompés massivement dans la lumière de l'estomac par la pompe H^+/K^+ -ATPase, qui en échange fait entrer des ions K^+ dans les cellules pariétales (cf. Figure 9). Afin de respecter l'équilibre

électrique au sein de la lumière de l'estomac, les cellules pariétales envoient *via* un transporteur des ions chlorure Cl^- . Ces ions Cl^- sont issus du plasma sanguin et intègrent les cellules pariétales par un antiport qui envoie dans le plasma sanguin l'ion bicarbonate HCO_3^- , issu de la séparation des ions H^+ de l'acide carbonique H_2CO_3 . Au sein de la lumière de l'estomac, les ions H^+ et Cl^- s'assemblent pour former l'acide chlorhydrique qui réglera le pH gastrique (19) (21).

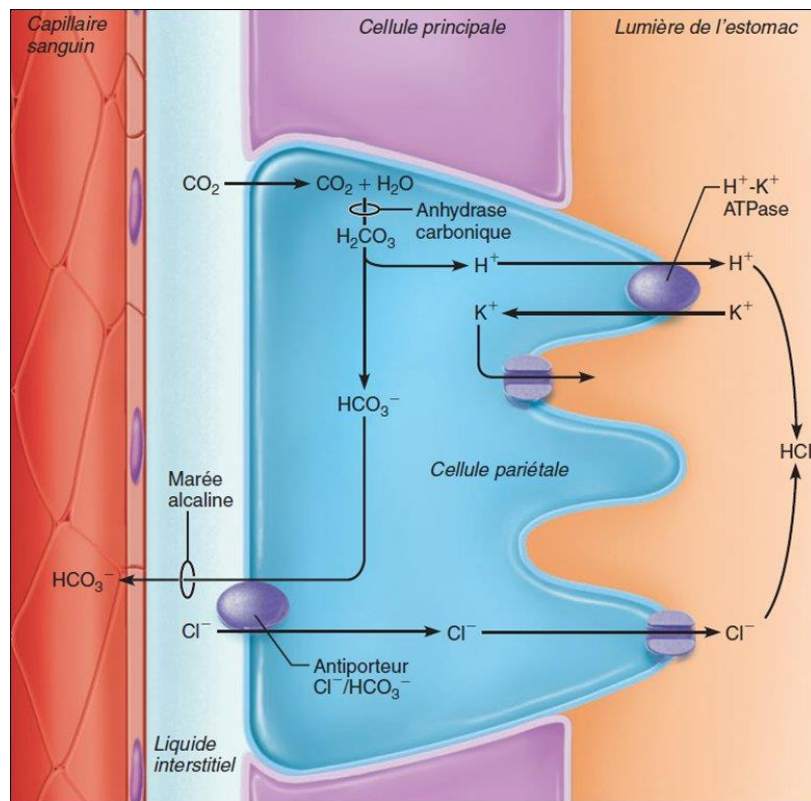


Figure 9 La sécrétion acide au sein d'une cellule pariétale (10)

La pompe à protons : (20)

La pompe à proton H^+/K^+ -ATPase, appelée pompe à protons, se situe au niveau de la face luminale des cellules pariétales des microvillosités de l'estomac. Il s'agit d'une protéine transmembranaire, composée de 2 sous-unités α et β (Figure 10) :

- La sous-unité α est composée de 10 hélices transmembranaires ;
- La sous-unité β est composée d'une seule hélice transmembranaire, avec une terminaison NH_2 au niveau cytoplasmique et six ou sept sites de glycosylations au niveau gastrique.

Grâce à un mécanisme énergivore de phosphorylation, l'ion H^+ se lie au site catalytique de la pompe H^+/K^+ -ATPase au niveau cytoplasmique pour être libéré au niveau gastrique. Le site qui

liait l'ion H^+ va capter l'ion K^+ qui sera ensuite libérée au niveau cytoplasmique grâce à une déphosphorylation (22).

La pompe à proton H^+/K^+ -ATPase assure la formation et le maintien des gradients d'ions H^+ et K^+ de part et d'autre de la membrane plasmatiche. L'hydrolyse d'une molécule d'ATP fournit l'énergie nécessaire au transport des protons vers la lumière de l'estomac pour l'acidifier, contre un influx d'ions K^+ (23).

Les IPP agissent au niveau de la boucle de la face luminale entre les domaines transmembranaires 5 et 6 de la sous-unité α (22).

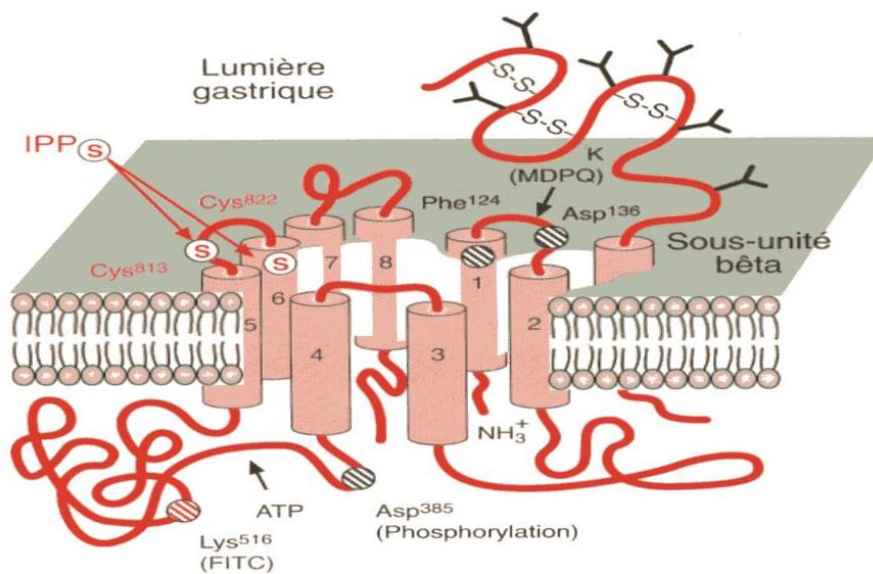


Figure 10 Pompe à proton sur la membrane gastrique (23)

2.3 Dérégulations de la sécrétion acide

La sécrétion acide est physiologiquement régulée par différents mécanismes. Mais dans certaines situations, des dysfonctionnements des systèmes mécaniques ou chimiques peuvent être à l'origine de diverses pathologies digestives.

2.3.1 Reflux gastro-œsophagien / Œsophagite par reflux gastro-œsophagien

2.3.1.1 Définition

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) désigne le passage, à travers le cardia, d'une partie du contenu gastrique dans l'œsophage, en dehors de tout effort de vomissement (24).

Après les repas, ce reflux est présent chez tous les sujets et est physiologique. En revanche, dans certains cas, ce reflux est pathologique. En effet, il s'accompagne de symptômes, avec une fréquence plus importante.

Epidémiologie :

Les données épidémiologiques concernant le RGO sont à prendre avec du recul. En effet, elles sont basées sur les deux symptômes suivants : le pyrosis et/ou la régurgitation. D'autre part, beaucoup de français ne consultent pas de professionnel de santé malgré la présence de symptôme. Une étude française effectuée en 2008 a montré que 31% de la population française souffrirait de RGO, mais seulement 7,8% souffrirait de RGO fréquents c'est-à-dire avec au moins un symptôme par semaine (25). Une autre étude montre quant à elle que la fréquence de la population souffrant de RGO de manière hebdomadaire est inférieure à 10% (26).

A priori, aucun lien ne serait établi entre le sexe, le tabac, l'obésité et le RGO (25) (26).

Cependant, la fréquence des RGO augmenterait considérablement à partir de 50 ans (25).

Facteurs de risque :

La défaillance de la barrière anti reflux œsogastrique n'est pas le seul facteur de risque possible au RGO. La stase gastrique ainsi que l'hypertension abdominale due à une surcharge pondérale, à des efforts de toux ou à des efforts sportifs à glotte fermée peuvent être à l'origine d'un RGO (27).

2.3.1.2 Symptômes

Les symptômes du RGO sont soit digestifs, soit extra-digestifs (28).

Les symptômes digestifs typiques retrouvés sont pyrosis et/ou régurgitation acide. Mais ils peuvent être plus atypiques comme le hoquet, la nausée, les éructations ou les douleurs épigastriques. Les symptômes extra-digestifs atypiques retrouvés dans le RGO sont la toux, dyspnée, enrouement, douleur précordiale, gingivite, érosions dentaires, troubles du sommeil (28).

Certains symptômes tels que l'hématémèse, l'amaigrissement, l'anémie doivent alerter le médecin.

2.3.1.3 Étiologies

Cette anomalie est dans la grande majorité des cas due à un relâchement du sphincter inférieur de l'œsophage. En cas de stase gastrique (non évacuation du chyme dans l'intestin) entraînant un remplissage de l'estomac, le sphincter inférieur abdominal peut également s'ouvrir afin d'évacuer du suc gastrique (24).

La principale complication de la hernie hiatale, correspondant à une partie de l'estomac remontée dans le thorax, est le RGO (29). En effet, 10 à 15% de la population ayant des signes de RGO ont une hernie hiatale.

2.3.1.4 Complications

Néanmoins, il faut être vigilant avec cette pathologie car le RGO peut entraîner des lésions au niveau de l'œsophage, dues à l'acidité du suc gastrique. La première complication du RGO est l'œsophagite, marquée par une inflammation de la muqueuse œsophagienne. Le niveau de gravité de l'œsophagite est classé par la classification des œsophagites peptidiques de Los Angeles (Annexe 1 :) selon la dimension des lésions (30).

Une œsophagite non traitée peut évoluer en ulcère de l'œsophage, où la perte de substance atteint la musculature. Ces ulcérations, si elles ne sont pas traitées, peuvent entraîner des problèmes plus graves, comme une hémorragie digestive ou une sténose œsophagienne

L'endobrachyoesophage, aussi appelée œsophagite de Barret, est une des complications possible du RGO s'il n'est pas traité. Cet état précancéreux augmente le risque d'adénocarcinome de l'œsophage. En cas d'œsophagite de Barret, la muqueuse œsophagienne malpighienne normale est remplacée par une muqueuse glandulaire (31).

2.3.1.5 Diagnostic

Afin de diagnostiquer un RGO, le médecin doit réaliser un interrogatoire clinique complet. Si le tableau clinique est évident, et que le patient ne présente pas de complication particulière, le médecin peut affirmer le diagnostic, et prescrire un traitement si nécessaire (32) (33). En revanche, si les symptômes sont plus particuliers et moins évidents ou si le patient présente d'éventuelles complications, il est nécessaire d'orienter le patient vers un spécialiste afin d'effectuer des examens complémentaires.

L'endoscopie oeso-gastro-duodénale est l'examen de première intention en cas de suspicion de RGO avec symptômes atypiques ou résistants au traitement. Elle permet de détecter une éventuelle œsophagite et ses complications.

En la présence de symptômes atypiques et devant l'absence d'œsophagite à l'endoscopie, il sera nécessaire de réaliser une exploration fonctionnelle avec la réalisation d'une pHmétrie œsophagienne afin d'analyser l'exposition de l'œsophage à l'acidité (34) (35).

La manométrie œsophagienne ne permet pas le diagnostic du RGO mais la mise en évidence de trouble moteur de l'œsophage. Elle est souvent utilisée un bilan pré-opératoire d'un trouble moteur de l'œsophage (34) (35).

2.3.1.6 Traitements

Le but des traitements est de soulager les symptômes, de cicatriser des lésions et de prévenir des récives.

Dans un premier temps, il est nécessaire d'indiquer au patient quelques règles hygiéno-diététiques à suivre qu'il devra adapter selon le moment de survenue du reflux (36) :

- Eviter les vêtements comprimant l'abdomen ;
- Eviter les activités nécessitant une antéflexion prolongée (ménage, jardinage, etc) ;
- Surélever la tête du lit ;
- Laisser un délai de 3 heures entre un repas et le moment de se coucher ;
- Evincer les aliments acides, épicés, ou bien l'alcool ou les médicaments ;
- Rééquilibrer son poids, en cas de surcharge pondérale.

Une fois le diagnostic posé et selon le stade de la maladie, différentes recommandations sont envisagées (Annexe 2 :) (37) :

- Les anti-acides et les alginates, qui soulagent les symptômes intermittents (cf § 3.1.) ;
- Les anti-histaminiques H2, qui soulagent les symptômes et les lésions de l'œsophagite (cf § 3.2.) ;
- Les IPP, qui soulagent les symptômes, traitent les lésions et préviennent des rechutes (cf § 3.3.).

En cas de résistance aux traitements, la chirurgie sera nécessaire (cf § 5.3.).

2.3.2 Ulcère gastro-duodéal

2.3.2.1 Définition

L'ulcère gastrique ou duodéal se caractérise comme une perte de substance au niveau de la paroi, atteignant la musculuse. Il peut être aigu ou chronique, avec la présence d'une composante inflammatoire (28). Il s'agit d'un déséquilibre entre les facteurs agressifs et les facteurs protecteurs (38).



Figure 11 *Ulcère gastrique (28)*



Figure 12 *Ulcère duodéal (28)*

L'ulcère peut se situer au niveau de l'estomac, il s'agit d'un ulcère gastrique. Il se situe en général au niveau de l'antrum. Des biopsies sont systématiquement réalisées, en raison du risque de cancer. L'ulcère peut également se situer au niveau du bulbe du duodénum, il s'agit d'un ulcère duodénal. Dans ce cas-là, les biopsies ne sont pas nécessaires, il n'y a pas de risque de cancérisation à ce niveau-là.

Epidémiologie :

En France, 90 000 nouveaux cas d'ulcères gastroduodénaux (UGD) sont diagnostiqués chaque année par endoscopie, soit 0,2% de la population française (39). Parmi ces nouveaux cas, environ 22% sont découverts au stade de complications, et environ 70-80% de ces ulcères sont dus à la bactérie *Helicobacter pylori* (39).

Facteurs de risque :

Les facteurs de risques de l'UGD sont nombreux (24). Ils sont principalement exogènes : infection de la muqueuse gastrique par la bactérie *Helicobacter pylori*, prise d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS), consommation de tabac (40). Mais certains phénomènes endogènes peuvent être la cause d'un ulcère ; c'est le cas de la maladie de Crohn, du syndrome de Zollinger Ellison, des situations de stress biologique notamment chez les malades en réanimation avec une ou plusieurs défaillances viscérales, du terrain génétique, du stress psychologique.

2.3.2.2 Symptômes

Les symptômes peuvent être typiques, avec la présence de crampe abdominale, calmée par la prise alimentaire ou d'un traitement. Ces crampes sont rythmées par la prise des repas (24).

D'autres douleurs seront dites atypiques, avec une douleur au niveau du siège sous-costal, et non rythmée par la prise alimentaire. Le diagnostic sera moins évident.

L'UGD peut être diagnostiqué par des examens demandés suite à des symptômes indiquant une complication de l'ulcère, comme une hémorragie, une perforation, des vomissements postprandiaux.

2.3.2.3 Etiologies

L'origine d'un ulcère réside en un déséquilibre entre les mécanismes de défenses qui sont la sécrétion de mucus, et la régulation de l'acidité avec la formation d'acide chlorhydrique. Certains facteurs augmentent le risque d'ulcère, en plus de ce déséquilibre entre les facteurs de défense et les facteurs d'agression (38).

2.3.2.3.1. Infection à *Helicobacter pylori*

Près de la moitié de la population mondiale serait infectée par la bactérie *Helicobacter pylori* (40). En France, 15 à 30 % de la population a contracté une infection avec la bactérie *Helicobacter pylori* qui se développe au niveau gastrique et résiste à l'acidité. Cette bactérie entraîne une gastrite érosive, qui à terme peut entraîner un ulcère si elle n'est pas traitée (12). La contamination est interhumaine, et particulièrement augmentée en cas de promiscuité. Cette bactérie Gram négatif, de forme hélicoïdale facilitant sa motilité, sécrète de l'uréase qui transforme l'urée gastrique en ammoniacque NH_3 , qui tamponne les ions H^+ , créant un environnement au niveau gastrique peu acide, favorable à la bactérie (8). Les bactéries colonisent les glandes gastriques (41).

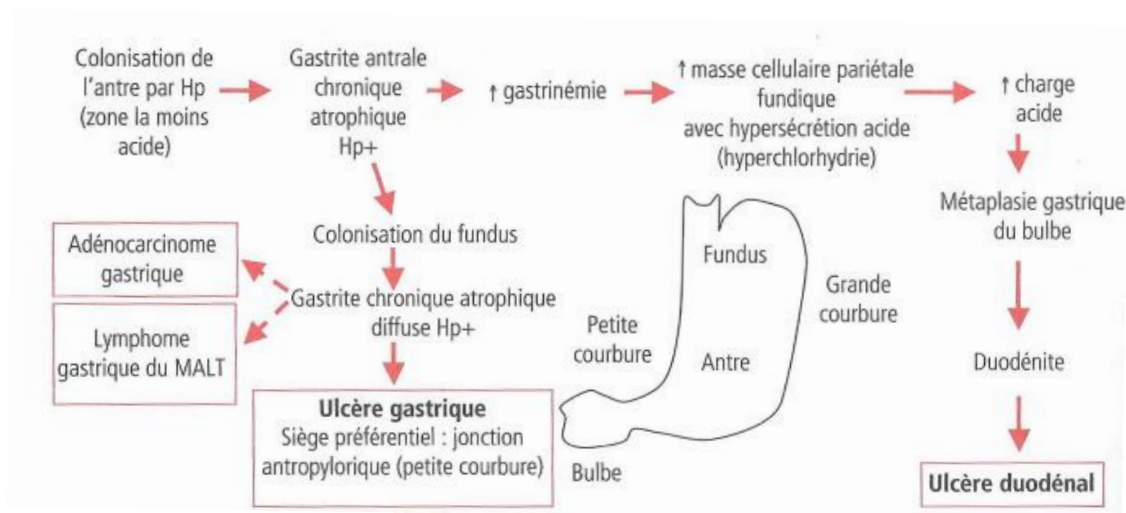


Figure 13 Représentation de la physiopathologie de l'ulcérogenèse induite par *Helicobacter pylori* (8)

Helicobacter pylori va induire dans un premier temps une gastrite qui passera inaperçue généralement. Cette gastrite va devenir chronique. La bactérie va se développer au niveau du fundus pour être à l'origine de l'ulcère gastrique. Si cet ulcère n'est pas traité, il pourra évoluer vers un adénocarcinome gastrique ou un lymphome gastrique de type MALT (42).

La gastrinémie va également augmenter entraînant une augmentation de l'acidité au niveau du duodénum, à l'origine de l'ulcère duodéal (8).

2.3.2.3.2. UGD lié aux antiinflammatoires non stéroïdiens

La prise d'antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut être à l'origine d'un ulcère gastro-duodéal. Le risque d'ulcère est multiplié par 3 à 4 sous AINS. Ils sont également responsables d'un tiers des complications ulcéreuses (hémorragies, perforations). Il y a 2% de risque de complication ulcéreuse sous AINS (39).

Les AINS inhibent les cyclooxygénase 1 et 2 (COX 1 et 2) pour exercer leur activité anti-inflammatoire. La COX 1 est constitutive, et présente dans l'ensemble des cellules de l'organisme. La COX 2 est inductible. La transcription de son gène est stimulée par de nombreux médiateurs inflammatoires (Tumor Necrosis Factor α (TNF α) et l'interleukine 1 (IL-1).

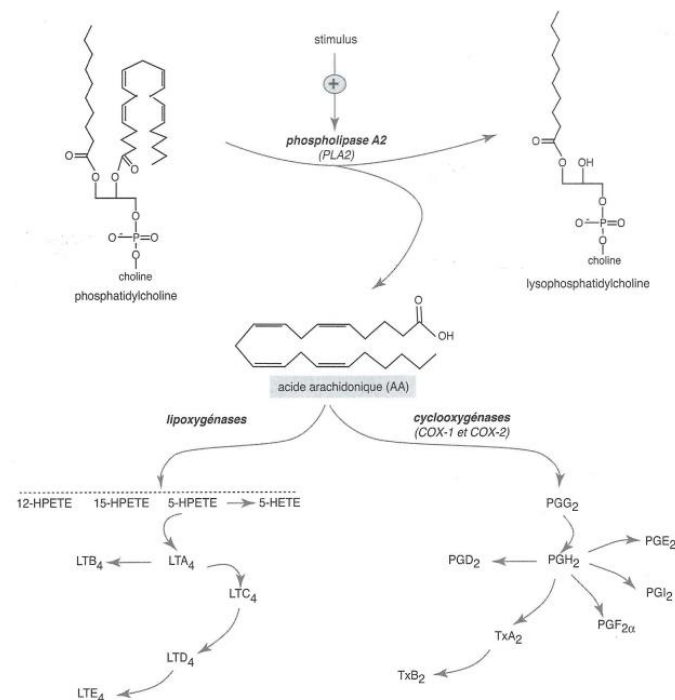


Figure 14 Métabolisme de l'acide arachidonique et voie de la cyclooxygénase

(2)

Ces enzymes COX permettent la transformation de l'acide arachidonique, issu de l'alimentation ou de la production endogène, en prostaglandine (PG), dont certaines (principalement PGE₂ et PGI₂ (43)) à l'origine d'une protection de la muqueuse gastrique.

Elles vont d'abord produire des enteroperoxydes inactifs : la prostaglandine G₂ (PGG₂) et la prostglandine H₂ (PGH₂) (44). Il s'agit des précurseurs des prostaglandines actives :

- La prostaglandine E₂ (PGE₂), agit au niveau gynécologique (action sur les contractions utérines), au niveau de la vasodilatation et de la protection de la muqueuse gastrique (45) ;
- La prostaglandine I₂ (PGI₂), a un rôle antiagrégant et vasodilatateur (46) ;
- La prostaglandine F_{2α} (PGF_{2α}), a une action principalement lutéolytique (47) et anti glaucomateux (48) ;
- La thromboxanes A₂ (TxA₂), a un effet agrégant plaquettaire et vasoconstricteur (49) ;
- La thromboxane B₂ (TxB₂), métabolite inactif issu de de la dégradation du thromboxane A₂.

2.3.2.3.2. Autres étiologies

D'autres facteurs tels que le tabagisme ou encore les antécédents familiaux représentent des facteurs de risque de cette pathologie (50). Les patients en réanimation peuvent présenter des « ulcères de stress ». Ce stress est un stress biologique dû à une défaillance d'un ou plusieurs organes (51). Une part de facteur psychologique peut être également à l'origine d'un ulcère (52).

2.3.2.4 Complications

Il est nécessaire de diagnostiquer suffisamment tôt l'ulcère afin de pouvoir le traiter et éviter les complications.

- L'hémorragie digestive haute (œsophage, estomac et duodénum) est la complication la plus fréquente. Elle peut être découverte par la présence d'une anémie, ou lors d'un choc hypovolémique. En cas d'hémorragie, les médecins doivent faire une hémostase endoscopique (53).
- La perforation ulcéreuse est diagnostiquée en général par l'apparition brutale d'une douleur vive. L'endoscopie est contre-indiquée dans ces cas-là.

- La sténose ulcéreuse est la complication des ulcères pré-pyloriques. Elle est diagnostiquée suite à des vomissements post-prandiaux tardifs. Elle se traite par endoscopie.
- La cancérisation gastrique est possible à la suite d'un ulcère infecté par *Helicobacter pylori*, en raison d'une gastrite chronique atrophiant multifocale en condition pré-cancéreuse. Il est nécessaire de réaliser une biopsie à distance du traitement de l'éradication de la bactérie (54).

2.3.2.5 Diagnostic

Devant une symptomatologie typique ou moins typique, le médecin est amené à poser un diagnostic clinique en questionnant le patients sur la présence de symptôme (cf § 2.2.3.2.2.), la prise de gastrotoxiques médicamenteux comme les AINS ou d'autres comme le tabac, ou la présence de complications (55).

L'examen clé du diagnostic d'un UGD est la fibroscopie œsogastroduodénale, qui se réalise sous anesthésie locale du pharynx, ou bien sous anesthésie générale, afin de rechercher la présence d'un ulcère. L'examen se réalise chez un patient à jeun depuis au moins 6 heures.

L'endoscopie permet de décrire l'ulcère en déterminant le siège de l'ulcère et son aspect, de rechercher des signes évocateurs de malignité et des signes de complications. Au cours de l'examen, des biopsies sont réalisées pour rechercher la présence d'*Helicobacter pylori* et pour examen anatomopathologique (56) .

Plusieurs méthodes diagnostiques de l'infection par *Helicobacter pylori* sont possibles (cf Annexe 3 :) (Figure 15) (57) :

- Chez les patients sans symptôme digestif : une sérologie recherchant la bactérie doit être réalisée. Si le résultat est positif (ou douteux), la sérologie doit être confirmée par une biopsie.
- Chez les patients avec des symptômes digestifs, il est nécessaire de réaliser soit :
 - Des tests invasifs sur les biopsies gastriques réalisées lors de l'endoscopie : des tests rapides à l'uréase (58), un examen anatomopathologique, une mise en culture bactériologique suivie d'un antibiogramme, ou la technique de Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) (59) ;
 - Des tests non invasifs réalisés en dehors de l'endoscopie : un test respiratoire à l'urée marquée au carbone, une sérologie.

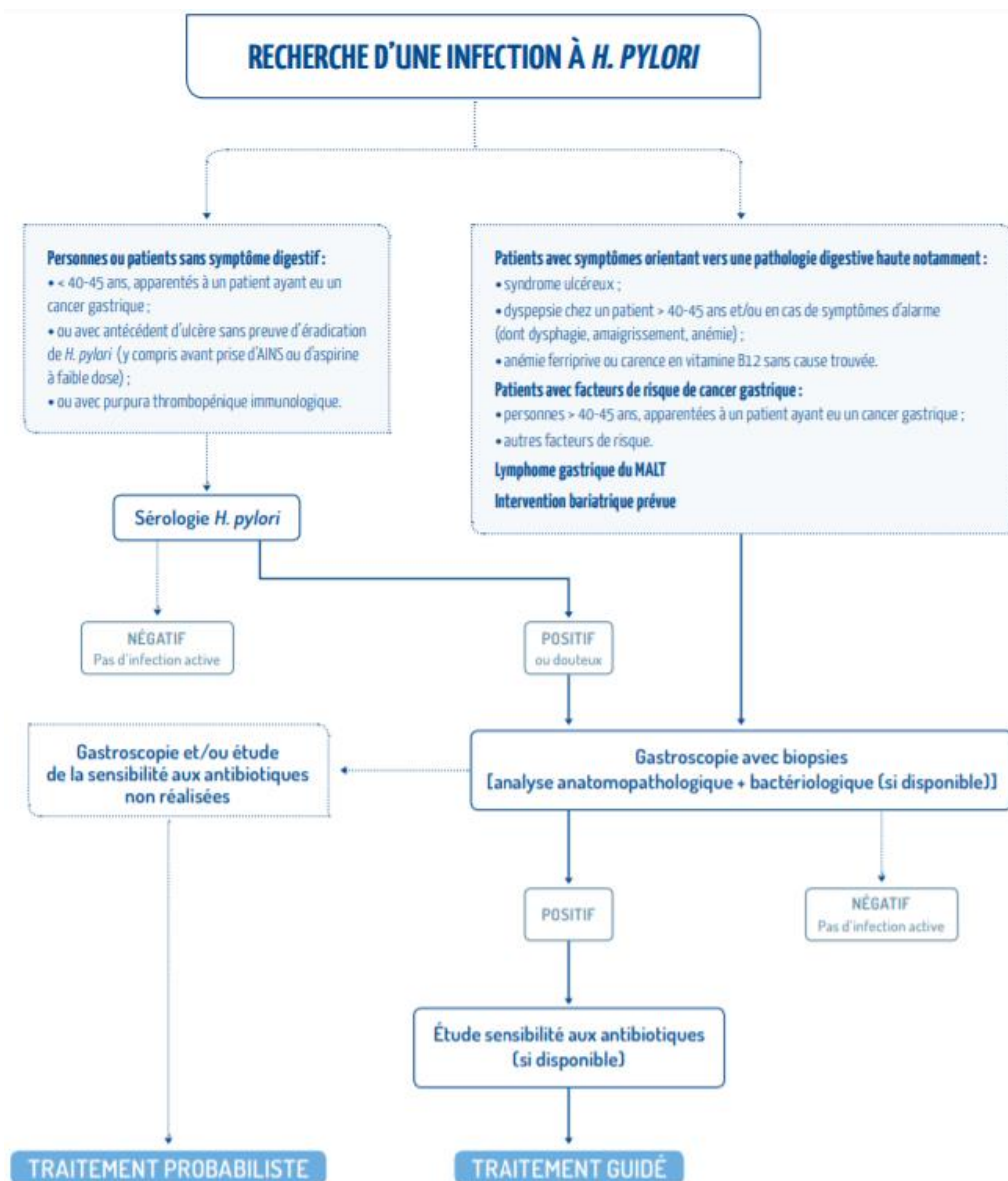


Figure 15 Conduite à tenir en cas de suspicion d'une infection à *Helicobacter pylori* (60)

2.3.2.6 Traitements

Lors du diagnostic d'un ulcère, en l'absence de la bactérie *Helicobacter pylori* (UGD non compliqué), il est nécessaire de mettre en place des mesures hygiéno-diététiques si nécessaire :

- Mettre en place un sevrage tabagique ;
- Arrêter les médicaments gastro-toxiques ;
- Favoriser la consommation d'aliments doux (laitage, pâte, légume cuits, volailles, etc) ;
- Limiter la consommation de boissons alcoolisées, d'aliments acides ou épicés ;

- Favoriser les activités relaxantes, afin de limiter le stress.

Pour traiter un UGD non compliqué, le patient doit prendre un IPP double dose pendant 4 semaines. Si l'ulcère persiste, un traitement d'entretien (au long cours) par IPP simple dose sera mis en place (Annexe 4 :) (60).

Lors d'un diagnostic d'UGD compliqué par une infection à *Helicobacter pylori*, il est nécessaire de distinguer deux types de traitement : le traitement guidé mis en place lorsqu'une étude de la sensibilité aux antibiotiques de la bactérie a été réalisée et le traitement probabiliste lorsque l'étude n'a pas été faite.



En l'absence de biopsie et/ou d'analyse bactériologique, le traitement mis en place sera probabiliste et repose sur des quadrithérapies :

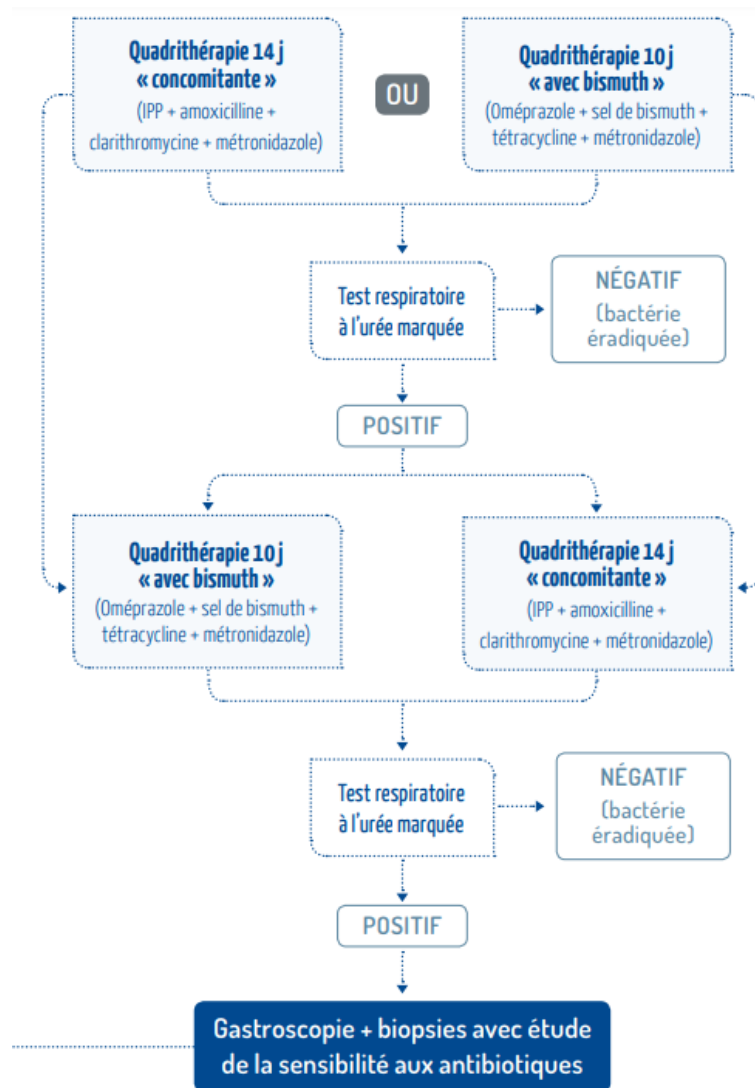


Figure 16 Traitement probabiliste de l'UGD (60)

Le traitement guidé dépend de la sensibilité de la souche aux antibiotiques, notamment à la clarithromycine. La détermination de la sensibilité de la souche de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques repose sur la culture des biopsies gastriques avec antibiogramme permettant d'évaluer la sensibilité à tous les antibiotiques et de guider leur choix (60).

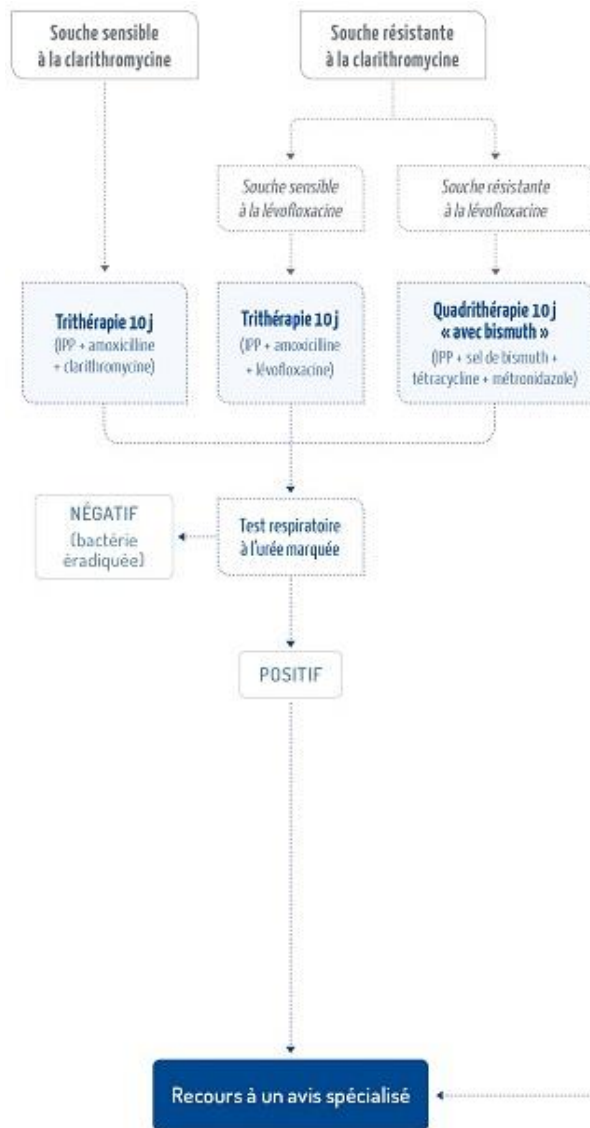


Figure 17 Traitement guidé de l'UGD (61)

Actuellement, le test respiratoire à l'urée marquée disponible est HELIKIT®.



Figure 18 HELIKIT®

Il est indiqué dans le diagnostic *in vivo* de l'infection à *Helicobacter pylori*, notamment pour le contrôle de l'éradication. Le test est réservé uniquement à l'adulte, et doit être réalisé chez des patients à jeun (pas de boisson, d'aliments et de tabac dans les 12 heures précédant le test).

Certains traitements peuvent perturber les résultats du test, il est donc nécessaire de stopper leur prise un certain temps avant le test (62):

- Les antibiotiques : arrêter 4 semaines avant le test ;
- Les IPP : arrêter 2 semaines avant le test ;
- Les alginates et anti-acides : 24 heures avant le test.

Dans un laboratoire d'analyse médicale, le patient doit suivre un protocole de prélèvement strict (cf. Figure 19).

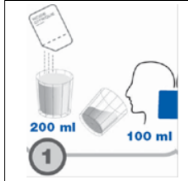
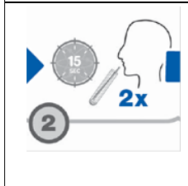
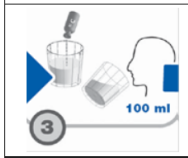
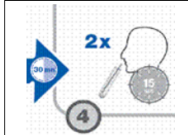
 <p>200 ml 100 ml 1</p>	<p>Ouvrir le sachet d'acide citrique et le dissoudre dans 200 ml d'eau. Demander au patient de boire 100 ml de cette solution et conserver le reste.</p>
 <p>15 2x 2</p>	<p>Recueillir l'air expiré dans 2 tubes identiques identifiés T 0 : Retirer le bouchon de l'un des tubes T 0 et placer le bout de la paille au fond du tube. Après avoir demandé au patient d'inspirer profondément, faites-le souffler dans la paille pendant 15 secondes jusqu'à ce qu'une condensation apparaisse au fond du tube. Demander au patient de continuer à souffler et retirer la paille. Reboucher rapidement le tube jusqu'à ressentir une légère résistance. Ne pas serrer trop fortement, l'opercule ne doit pas être déformé. Renouveler l'opération dans l'autre tube T 0.</p>
 <p>100 ml 3</p>	<p>Dissoudre l'urée ¹³C dans les 100 ml de solution d'acide citrique restante et demander au patient de la boire en totalité. Puis déclencher le chronomètre.</p>
 <p>15 2x 4</p>	<p>30 minutes après ingestion de la solution d'urée ¹³C, recueillir de nouveau l'air expiré dans 2 tubes identiques et identifiés T 30, selon le même protocole qu'à T 0.</p>

Figure 19 Protocole de prélèvement de HELIKIT® (62)

L'uréase bactérienne produite dans l'estomac par *Helicobacter pylori* hydrolyse l'urée en ammonium et en bicarbonate. Sous l'influence de l'acidité gastrique, les bicarbonates vont être transformés en majeure partie en gaz carbonique qui sera absorbé, transporté aux poumons puis expiré. L'ingestion d'urée marquée chez un patient infecté par *Helicobacter pylori* permet de mesurer cet isotope stable dans le gaz carbonique expiré (63).

La chirurgie sera nécessaire en cas de complications (64).

- En cas d'hémorragie ulcéreuse, il est nécessaire de diriger le patient vers la réanimation pour réaliser un remplissage vasculaire, une transfusion de concentrés globulaires, une correction de l'hémostase et des troubles hydroélectrolytiques, de réaliser une hémostase endoscopique et d'injecter des IPP à fortes doses par voie intraveineuse (IV) ;

- En cas de perforation ulcéreuse et de péritonite, il est nécessaire d'orienter le patient vers la chirurgie et la réanimation ;
- En cas de sténose, la prise en charge de première intention sera le rééquilibrage hydro électrolytique, la réhydratation et la renutrition, l'injection d'IPP par voie IV, et l'intervention par endoscopie ou chirurgie en dernier recours.

2.3.3 Syndrome de Zollinger-Ellisson

2.3.3.1 Définition

Les gastrinomes sont des tumeurs endocrines de localisation duodénale ou pancréatique, sécrétant de la gastrine, qui génère une hypersécrétion acide, responsable du syndrome de Zollinger-Ellisson (65).

2.3.3.2 Etiologie

A l'origine de ce syndrome se trouve un gastrinome. Il s'agit d'une tumeur, généralement présente au niveau du pancréas, qui sécrète de la gastrine en grande quantité, ce qui induit une augmentation de l'acidité gastrique. Cette forte acidité gastrique attaque la muqueuse et entraîne la formation d'ulcère (65).

2.3.3.3 Symptômes

Les symptômes sont ceux de l'ulcère. Ils peuvent être typiques, avec la présence de crampes abdominales, calmées par la prise alimentaire ou d'un traitement. Ces crampes sont rythmées par la prise des repas. D'autres douleurs seront dites atypiques, avec une douleur au niveau du siège sous-costal, et non rythmée par la prise alimentaire. Le diagnostic sera moins évident.

L'UGD peut être diagnostiqué par des examens demandés suite à des symptômes indiquant une complication de l'ulcère : une hémorragie, une perforation, des vomissements postprandiaux. D'autres symptômes peuvent être associés : une œsophagite par reflux gastro-œsophagien, des diarrhées chroniques, un syndrome tumoral (66).

2.3.3.4 Complications

Les complications sont identiques à celles de l'ulcère ; ce sont notamment des hémorragies, des perforations ou sténoses, engageant le pronostic vital à court terme. Dans le syndrome de Zollinger Ellison, un risque de cancérisation est associé. Le pronostic vital est engagé à moyen terme par l'évolution tumorale en cas de gastrinome malin (67).

2.3.3.5 Diagnostic

Devant un tableau clinique d'ulcère résistant à tout traitement, le gastrinome est recherché.

Deux examens sont réalisés (68) :

- Le taux de gastrine sérique, afin de rechercher une éventuelle augmentation
- Un scanner, afin de repérer et de localiser un éventuel gastrinome.

2.3.3.6 Traitements

Les ulcères retrouvés dans le syndrome de Zollinger Ellison sont traités par de fortes voire très fortes doses d'IPP (cf. Annexe 5 :) (69). Il est nécessaire de traiter le carcinome avec une chimiothérapie et/ou une chirurgie. La recherche d'autres tumeurs est très importante, l'évolution métastatique des gastrinomes étant élevée (69).

3. Traitements pharmacologiques de l'ulcère gastroduodéal, du reflux gastro-œsophagien et du syndrome de Zollinger-Ellison

3.1 Pharmacologie des alginates et des anti-acides

Les antiacides et pansements digestifs actuellement sur le marché sont les suivants (70) :

- Alginate de sodium / Bicarbonate de sodium GAVISCON®
- Aluminium / Gomme Guar / magnésium hydroxyde MOXYDAR®
- Aluminium PHOSPHALUGEL®
- Aluminium / Magnésium MAALOX® XOLAAM®
- Carbonate de calcium et de magnésium RENNIE®
- Diméticone POLYSILANE®
- Mmontmorillonite beidellitique / Aluminium / Magnésium GELOX®

Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique d'appoint des douleurs des affections oeso-gastro-duodénales. Il s'agit d'un traitement adjuvant au traitement antisécrétoire dans l'ulcère gastro-duodéal et les œsophagites par reflux, quand les douleurs sont incomplètement calmées (71).

Les alginates forment un gel surnageant à la surface du contenu gastrique avec un effet de barrière physique, réduisant le nombre et la durée moyenne des épisodes de reflux gastro-œsophagien.

Les antiacides de contact diminuent le degré d'acidité de la sécrétion gastrique par leur pouvoir tampon et par neutralisation de l'acide chlorhydrique, dépourvus d'effet alcalinisant systématique. Il est important de noter que leur effet est bref, il dure de 30 à 60 minutes.

Les patients doivent prendre les pansements digestifs à distance des autres thérapeutiques (2 heures d'intervalle), afin de permettre leur absorption.

Les antiacides peuvent être à l'origine de trouble du transit (diarrhée, constipation) (70) et d'encéphalopathie en cas d'insuffisance rénale (72).

L'intérêt des antiacides et alginates est de soulager les symptômes, ils n'ont aucun effet cicatrisant. Le service médical rendu (SMR) de ces traitements apparaît comme faible uniquement dans le traitement des œsophagites par reflux gastro-œsophagien. Leur intérêt est donc limité (73).

3.2 Pharmacologie des antihistaminiques H₂

Les antihistaminiques actuellement sur le marché sont (74) :

- Cimétidine TAGAMET[®]
- Famotidine PEPDINE[®]

Les antihistaminiques H₂ se fixent au niveau des récepteurs H₂ des cellules pariétales, bloquant l'entrée d'ions H⁺ dans la cellule pariétale, ces ions H⁺ permettant la formation d'acide chlorhydrique sécrété dans la lumière de l'estomac (75).

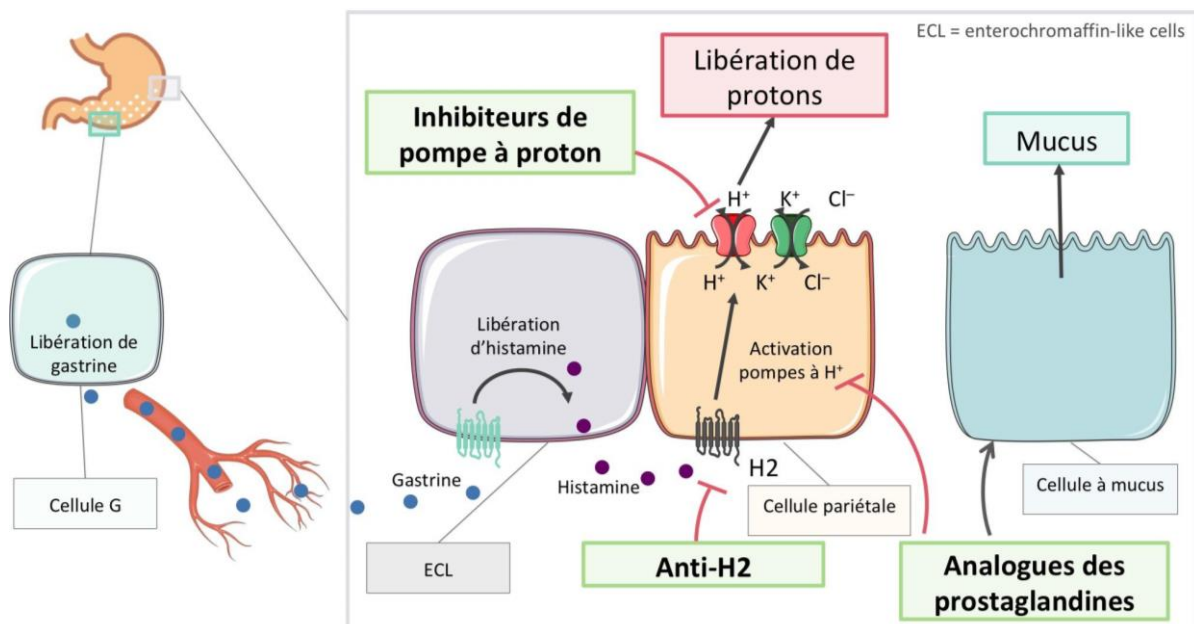


Figure 20 Action des traitements inhibant la sécrétion d'acide chlorhydrique (76)

Ils sont indiqués dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal non compliqué, de l'ulcère gastroduodéal résistant aux IPP, des œsophagites, du re reflux gastro-œsophagien et du syndrome de Zollinger Ellison (71).

Les antagonistes compétitifs des récepteurs H₂ ont une demie-vie de 2-3 heures mais bloquent les récepteurs H₂ pendant 24 heures, une seule prise journalière sera nécessaire.

La constipation, la diarrhée et la nausée, les céphalées et les myalgies et les effets anti-androgéniques (surtout pour la cimétidine) sont les principaux effets indésirables des antihistaminiques H₂ (72).

L'utilité des antihistaminiques H₂ reste faible voire insuffisante (71).

- La cimétidine possède un SMR faible dans le traitement d'entretien de l'ulcère chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori*, dans l'ulcère gastrique et duodéal évolutif, dans l'œsophagite secondaire au RGO et dans le syndrome de Zollinger-Ellison ;
- La famotidine possède SMR faible dans le traitement de l'ulcère gastrique et duodéal évolutif et dans l'œsophagite secondaire au RGO et un SMR insuffisant dans le traitement d'entretien de l'ulcère duodéal et dans le syndrome de Zollinger-Ellison ;

3.3 Pharmacologie des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)

Actuellement en France, cinq inhibiteurs de la pompe à protons sont disponibles : l'Esoméprazole, le Lansoprazole, l'Oméprazole, le Pantoprazole et le Rabéprazole.

Ci-dessous, le Tableau 1 : récapitule les différentes spécialités, les formes galéniques (gélules ou comprimés gastro-résistants) et les dosages.

Tableau 1 : Inhibiteurs de pompe à proton listés sur le marché (77) (70)

DCI	Spécialité	Simple dose		Double dose	
Esomeprazole	INEXIUM®	20 mg/j		40 mg/j	
		Gélule gastro-résistante	Comprimé gastro-résistant	Gélule gastro-résistante	Comprimé gastro-résistant
		Boite de 7, 14 et 28	Boite de 28	Boite de 14, 28	Boite de 28
Lansoprazole	LANZOR®	15 mg/j		30 mg/j	
	OGASTORO®	Gélule gastro-résistante	Comprimé orodispersible	Gélule gastro-résistante	Comprimé orodispersible
		Boite de 15, 30	Boite de 14, 28	Boite de 14, 28	Boite de 14, 28
Oméprazole	MOPRAL®	10 mg/j		20 mg/j	
		Gélule gastro-résistante		Gélule gastro-résistante	
		Boite de 14, 28		Boite de 7, 14 et 28	
Pantoprazole	EUPANTOL®	20 mg/j		40 mg/j	
	INIPOMP®	Comprimé gastro-résistant		Comprimé gastro-résistant	
		Boite de 7, 14		Boite de 7, 14 et 28	
Rabéprazole	PARIET®	10 mg/j		20 mg/j	
		Comprimé gastro-résistant		Comprimé gastro-résistant	
		Boite de 14, 28		Boite de 28	

3.3.1 Epidémiologie

Actuellement, en France, 16 millions de patients sont traités avec des inhibiteurs de pompe à protons, soit presque un quart de la population française (la population française étant autour de 67 millions en 2020), avec une progression de consommation de 13 % sur les 5 dernières années. (71). En 2015, l'âge moyen des patients ayant reçu une prescription pour des IPP est de 49 ans. Il est important de noter que ce sont les femmes qui consomment le plus d'IPP avec 61,2% des IPP (78).

3.3.2 Structures chimiques

Les IPP sont formés par un squelette de base formé par un groupement benzimidazolé substitué par un groupement sulfinyl relié à une pyridine (Figure 21).

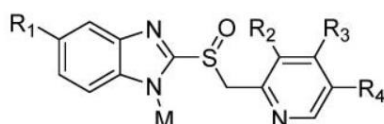


Figure 21 Structure des IPP (79)

Les formules des différentes molécules commercialisées en France sont précisées dans la Figure 22.

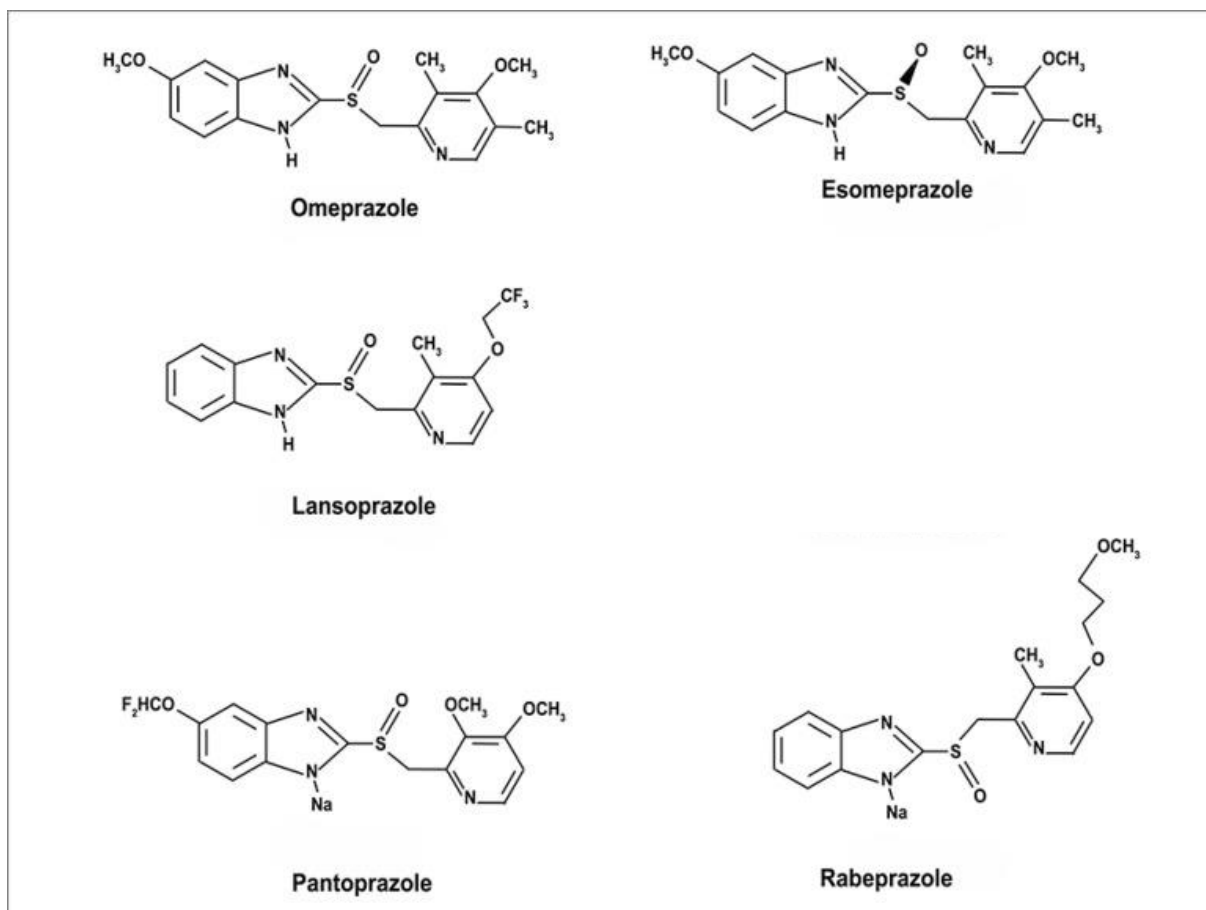


Figure 22 Structures moléculaires des IPP disponibles sur le marché français (80)

3.3.3 Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de pompe à proton sont administrés sous forme de pro-drogues. Les IPP sont des bases faibles ayant un pKa d'environ 4. L'estomac ayant un pH inférieur à 4, est le seul endroit du corps où peuvent s'accumuler ces bases faibles qui auront besoin d'un milieu acide pour être activées (81). Le mécanisme réactionnel est schématisé sur la Figure 23. En milieu acide, il va se produire deux réactions de protonation afin d'activer le promédicament, avec une attaque du doublet de l'azote sur le carbone. La double liaison partira sur l'azote, ce qui sera associé à un départ du proton qui formera un ammonium quaternaire en même temps qu'un carbone spiranique (un carbone C commun à deux cycles). L'intermédiaire n'étant pas stable, la fonction sulfoxyde va donc se réduire. Il va ensuite se produire une réaction entre -SOH et -NH. Des ponts disulfures vont se former entre un atome de soufre issu du résidu de cystéine de la sous-unité α de la pompe à proton et l'atome de soufre de l'IPP, ce qui bloque la pompe de manière irréversible et empêche la sécrétion acide.

La synthèse de nouvelles protéines (pompes H^+/K^+ ATPase) sera nécessaire pour réactiver la sécrétion acide (82).

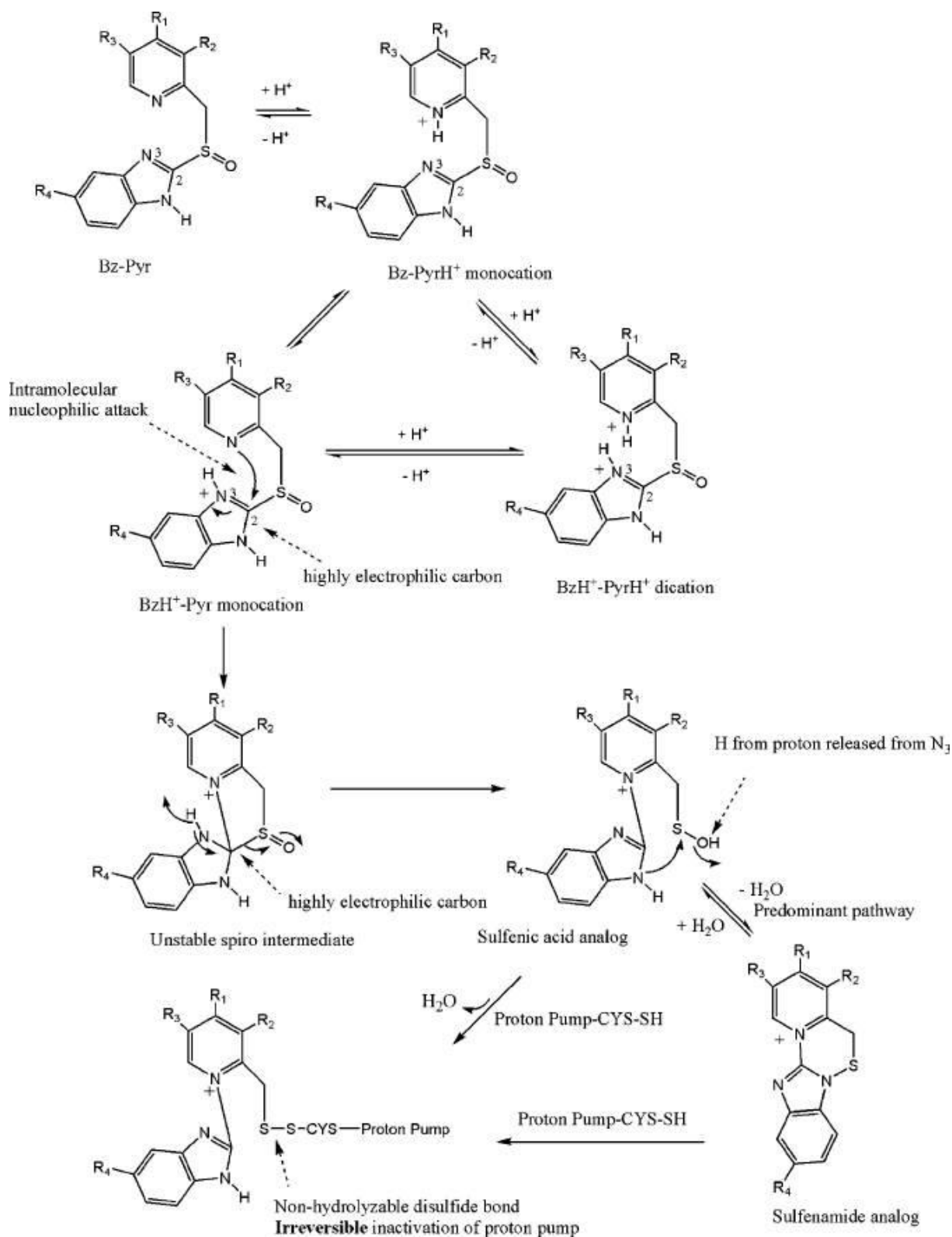


Figure 23 Mécanisme d'action des IPP (82)

3.3.4 Pharmacocinétique

Les inhibiteurs de la pompe à protons se lient fortement aux protéines sériques et sont largement métabolisés par la famille d'enzymes CYP450 au niveau hépatique (82). La demi-vie des IPP varie en fonction de chaque molécule mais est inférieure à 1 heure ; cependant, une prise journalière est suffisante puisque les IPP se lient de façon irréversible à la pompe à proton (82).

3.3.5 Indications

Les inhibiteurs de pompe à proton sont utilisés dans plusieurs indications (71) :

- Traitement des pathologies du reflux : reflux gastro-œsophagien, œsophagite ;
- Traitement d'entretien des pathologies du reflux : reflux gastro-œsophagien, œsophagite ;
- Traitement de la maladie ulcéreuse : ulcère gastroduodéal, lésion gastroduodénale dues aux AINS chez les patients à risque ;
- Traitement d'entretien de la maladie ulcéreuse : ulcère gastroduodéal, lésion gastroduodénale dues aux AINS chez les patients à risque ;
- Eradication de *Helicobacter pylori* ;
- Syndrome de Zollinger Ellison.

De nombreuses prescriptions d'IPP sont faites hors AMM (71) ; c'est le cas par exemple dans la dyspepsie fonctionnelle (sauf si un RGO est associé) ou la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque (moins de 65 ans, sans antécédent ulcéreux et n'étant traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïde).

3.3.6 Effets indésirables

3.3.6.1 Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

3.4.6.1.1 Epidémiologie

Le traitement par IPP au long cours serait à l'origine de nombreuses fractures ostéoporotiques.

Une étude a démontré que 1,5 millions d'américains souffriraient de fractures ostéoporotiques (83). Parmi ces fractures, celle de la hanche est la plus répandue. Une étude a fait une projection sur l'évolution du nombre de fractures de la hanche dans les pays occidentaux, qui passerait de 1,66 million en 1990 contre 6,26 millions en 2050. L'augmentation des fractures de la hanche dans les autres parties du monde sera identique à celle des pays occidentaux, au vue du vieillissement de la population mondiale (84).

3.4.6.1.2 Risque de fractures chez les utilisateurs d'IPP

Durant les dernières années, le risque de fractures chez les personnes traitées par IPP au long cours a été exploré dans de nombreuses études (83) (86).

L'étude de Freedberg (87) a étudié le risque de fracture chez l'enfant et le jeune adulte (de 4 à 29 ans) utilisant des IPP (plus de 180 doses cumulées d'IPP). Cette étude montre un Odds Ratio (OR) de 1,39 chez le jeune adulte contre 1,13 chez l'enfant (< 18 ans). L'utilisation d'IPP serait bien associée à un risque de fracture chez le jeune adulte, mais pas chez l'enfant, les preuves étant insuffisantes.

Une étude de cohorte canadienne (88) a étudié pendant 10 ans les fractures non traumatiques chez les utilisateurs d'IPP. Le risque relatif de fracture est de 1,40. Même si le risque reste faible, il est important de le prendre en compte vu le nombre de consommateurs d'IPP.

Beaucoup d'études s'intéressent plus particulièrement au risque de fractures chez les femmes âgées ménopausées. En effet, lorsque les effets indésirables des IPP rapportés à la Food and Drug Administration sont étudiées (89), il est possible d'observer un nombre de fractures significativement élevé chez les utilisateurs d'IPP, et particulièrement chez les femmes âgées, avec un ratio homme/femme de 3,4/1 et un âge moyen de 65,3 ans. Une étude (90) montre que la prise d'IPP chez les patients ayant un RGO est associée à un risque accru d'ostéoporose avec un Hazard Ratio (HR) de 1,50. Le risque de chute lié à une fracture chez la personne âgée est

de 2,17 mais aucune association entre la prise d'IPP au long terme et l'altération de la structure osseuse n'est associée. En revanche, certaines mesures telles que la limitation des activités extérieures et intérieures, l'engourdissement des pieds et les étourdissements sont significativement altérées chez ces personnes (91).

D'autres études n'ont en revanche trouvé aucun lien entre IPP et fracture. C'est le cas d'une étude réalisée au sein de la population taïwanaise (85) et d'une étude cas-témoin réalisée en Espagne (86). Ce résultat suggère la présence de certains facteurs protecteurs environnementaux limiteraient les risques de fractures.

3.4.6.1.3 Mécanismes d'action

Deux phénomènes seraient à l'origine des fractures osseuses suite à la prise d'IPP sur une longue période : l'hypergastrinémie et l'hypochlorhydrie.

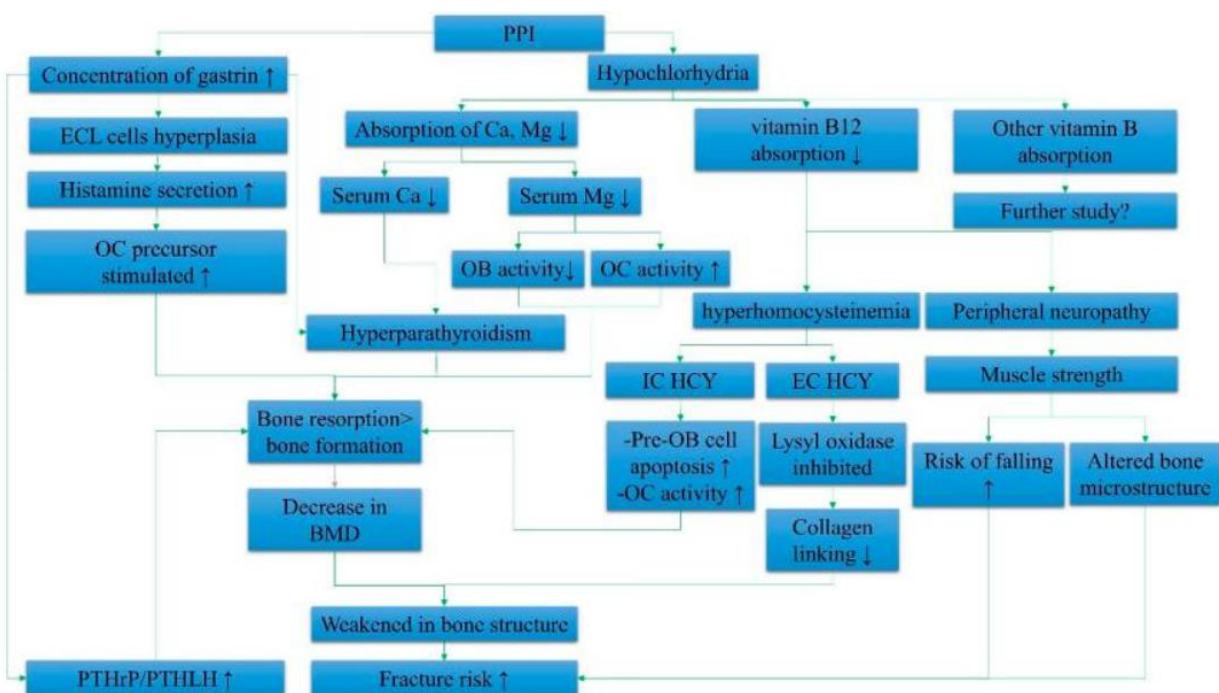


Figure 24 Effets systémiques des IPP dans l'augmentation du risque de fracture osseuse (92)

L'hypergastrinémie

Lors de la prise d'un IPP, la diminution du nombre d'ions hydrogènes dans l'estomac est à l'origine de l'augmentation du pH. Pour faire face à ce pH, les cellules G sont stimulées afin de libérer de la gastrine, qui stimulera à son tour la libération d'histamine par les cellules ECL (cf. Figure 8). La liaison des IPP à l'enzyme étant irréversible, les cellules G sécrètent en quantité excessive de la gastrine et de l'histamine (92). Au niveau du système osseux, l'histamine augmente la résorption osseuse à la fois par des effets directs sur les précurseurs des ostéoclastes et les ostéoclastes, et indirectement, en augmentant l'expression du ligand RANKL dans les ostéoblastes (93).

L'hypochlorhydrie

Hypocalcémie

Les IPP sont à l'origine d'une hypochlorhydrie, à l'origine d'une diminution de l'absorption intestinale du calcium. Différentes études montrent que le calcium est mieux absorbé sous forme de citrate plutôt que de carbonate de calcium chez les patients souffrant d'hypo/achlorhydrie, étant donné que le carbonate a besoin d'un milieu acide pour être absorbé (94). La diminution de l'absorption intestinale du calcium entraîne un bilan calcique négatif, une augmentation de l'ostéoporose, le développement d'une hyperparathyroïdie secondaire, une augmentation de la perte osseuse et une augmentation des fractures (95).

Hypomagnésémie

A priori, même si le mécanisme est encore mal connu, les IPP pourraient également diminuer l'absorption du magnésium en affectant son transport à travers les cellules intestinales. Le magnésium peut être absorbé soit de manière passive, soit de manière active *via* les récepteurs potentiels transitoires à la mélastine TRPM « Transient Receptor Potential Melastine » de type TRPM 6 et 7, couplés généralement à une enzyme de type protéine kinase. En augmentant le pH dans la lumière intestinale, les IPP modifieraient la solubilité des sels de magnésium au sein de la lumière intestinale, diminuant ainsi son absorption (96). D'autre part, les IPP bloqueraient l'absorption intestinale du magnésium en perturbant l'enzyme couplée aux TRPM 6 et 7 (97). Les IPP entrent en interaction avec le récepteur et bloquent la réabsorption du magnésium au

niveau rénal (98). Une carence en magnésium est préjudiciable à l'os en induisant la formation de gros cristaux d'hydroxyapatite qui diminuent la rigidité osseuse, diminuent l'activité ostéoblastique et augmentent le nombre d'ostéoclastes, tout en favorisant l'inflammation et le stress oxydatif (99).

Carence en vitamine B12

La vitamine B12, aussi appelée cobalamine, est liée aux protéines dans les aliments et est disponible pour l'absorption après avoir été séparée des protéines par l'acide chlorhydrique produit par la muqueuse gastrique (100). Il s'agit d'un co-facteur dans la réaction de méthylation de l'homocystéine en méthionine. En cas de carence en vitamine B12, il y aura une accumulation d'homocystéine pouvant avoir des conséquences sur le système squelettique (100). En effet, il semblerait que l'hyperhomocystéinémie soit à l'origine de l'activation des ostéoclastes, favorisant la résorption osseuse. L'homocystéine, lorsqu'elle est présente en trop grande quantité, se lie au collagène et empêche la liaison des protéines entre elles ce qui fragilise l'os (101).

Conclusion

De nombreuses études suggèrent un risque accru d'ostéoporose et de fracture de la hanche particulièrement en cas de prise prolongée d'IPP. Mais ces études, montrant un risque relativement faible néanmoins de fracture, sont à prendre avec du recul car de nombreux biais peuvent exister dans les études. Lors de la prescription d'IPP au long cours, il est donc nécessaire de surveiller régulièrement l'état osseux des patients, et de mettre en place si nécessaire une prophylaxie de l'ostéoporose.

3.3.6.2 Affections du rein et des voies urinaires

La néphrite interstitielle aigue est à l'origine de 5 à 15 % des hospitalisations pour insuffisance rénale aigue (102). Elle se caractérise par la présence d'un infiltrat cellulaire inflammatoire dans l'interstitium du rein. Les signes cliniques classiques et spécifiques sont la fièvre, l'éruption cutanée et les arthralgies mais sont rarement présents. Les patients atteints présentent plutôt des symptômes non spécifiques comme une oligourie, une anorexie, des nausées et des vomissements. Même si les signes cliniques peuvent être spécifiques, il est nécessaire de

réaliser une biopsie rénale afin de confirmer le diagnostic (103). Plusieurs causes peuvent être à l'origine de cette atteinte rénale : une origine infectieuse, une origine médicamenteuses, une origine auto-immune et une origine idiopathique (104).

Tableau 2 : Etiologie des néphrites interstitielles aiguës, prouvées par biopsie (105)

Drugs (> 75% of AIN)	Antibiotics: ampicillin, cephalosporins, ciprofloxacin, cloxacillin, methicillin, penicillin, rifampicin, sulfonamides, vancomycin. NSAIDs Other: allopurinol, acyclovir, famotidine, furosemide, omeprazole, phenytoin
Infections (5–10%)	Bacteria: <i>Brucella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Legionella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Yersinia</i> Viruses: cytomegalovirus, Epstein-Barr, hantavirus, human immunodeficiency virus, polyomavirus Other: <i>Leptospira</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Schistosoma</i> , <i>Toxoplasma</i>
Idiopathic (5–10%)	Anti-TBM TINU
Associated with systemic diseases (10–15%)	Sarcoidosis, Sjögren, systemic lupus erythematosus

Abbreviations: AIN, acute interstitial nephritis; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; TBM, tubular basement membrane; TINU, tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome.
Most commonly involved causative agents.

Parmi les causes iatrogènes, les IPP peuvent être à l'origine de néphrite interstitielle aiguë. Elle toucherait préférentiellement les personnes âgées, avec un âge moyen de 78 ans et serait favorisée par la polymédication et les comorbidités (106). Deux chercheurs (106) ont effectué des recherches dans la littérature de 1970 à 2006 sur les cas de néphrite interstitielle aiguë chez les patients exposés aux IPP. Soixante-quatre cas, dont 60 cas pour lesquels le diagnostic a été confirmé par une biopsie.

Les néphropathies interstitielles aiguës médicamenteuses semblent être des réactions d'hypersensibilité retardée de type IV. On retrouve des cellules mononucléées (lymphocytes, macrophages, éosinophiles) composant l'infiltrat dans l'interstitium du rein avec présence importante de lymphocytes CD4+ (107) (108). Mais le mécanisme d'action précis n'est pas encore précisément connu, et doit encore être défini.

La récupération de la fonction rénale sera totale et rapide chez la plupart des patients dès l'arrêt du traitement par IPP (s'il en est à l'origine). Chez certaines personnes, un traitement par corticoïdes sera nécessaire pour traiter l'insuffisance rénale, mais aucune étude n'a prouvé l'efficacité de cette thérapeutique sur la néphrite interstitielle aiguë (108).

3.3.6.3 Colite microscopique

La colite microscopique (MC) est une maladie inflammatoire chronique du côlon caractérisée par une diarrhée chronique, aqueuse et non sanglante. Elle réunit deux types de colites (109).

Sur le plan clinique, les symptômes sont identiques. Quant à la thérapeutique, elle reste la même quelle que soit la colite.

Afin de poser un diagnostic, il est nécessaire de réaliser une endoscopie gastro-intestinale inférieure avec analyse histologique des échantillons de biopsie (110).

En 2010, selon une étude (111) réalisée dans un comté aux Etats-Unis, la colite microscopique toucherait 219 cas pour 100 000 personnes. Cette pathologie toucherait en majorité les femmes (66 %) et son incidence augmenterait avec l'âge des personnes, avec un âge moyen de 58 +/- 1 ans (112).

L'origine de la colique microscopique reste inconnue mais certains troubles tels que les maladies auto-immunes, la polyarthrite ou les troubles thyroïdiens pourraient en être à l'origine. D'autres facteurs de risque pourraient également en être la cause comme le tabagisme ou l'exposition à certaines thérapeutiques comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou encore les IPP (113).

Une étude observationnelle réalisée au Pays-Bas montre que 38% des patients atteints de colite microscopique étaient exposés aux IPP, contre 13% seulement pour les témoins (personnes du même âge et du même sexe) (cf. Tableau 3 :)

Tableau 3 : Exposition aux IPP chez les patients et les témoins atteints de colite microscopique (112)

Médicament	Patients atteints de MC (%)	Les contrôles (%)	OU [IC à 95 %]
IPP	37,9	12,6	4,5 [2,0–9,5]
AINS	20,4	7,3	2,3 [0,8–6,5]
BDZ	12,8	8,4	1,2 [0,4–3,7]
Diurétiques	12,8	8,4	1,4 [0,5–4,4]
ACE-I	7,7	5,3	1,8 [0,5–4,4]
IPP + AINS	8,0	0	N / A

Devant un diagnostic de colite microscopique, il est nécessaire de supprimer en première intention tous les facteurs de risque tels que le tabagisme et les thérapeutiques pouvant en être la cause, comme les IPP. A l'heure actuelle, le seul traitement ayant été étudié dans la colite microscopique est le Budésonide (glucocorticoïde). Mais, lorsque les symptômes sont moins importants, des anti-diarrhéiques pourraient être suffisants (110).

3.3.6.4 Infection du système digestif par des bactéries

Clostridium difficile est une bactérie sporulante anaérobie à Gram positif, colonisant le tube digestif, et pouvant être responsable de (114) :

- Diarrhées infectieuses sans gravité avec des symptômes typiques tels que des diarrhées aqueuses (≥ 3 selles liquides / 24 heures) et une fièvre modérée ;
- Colites pseudomembraneuses, caractérisée par des diarrhées aqueuses (≥ 7 selles liquides / 24 heures), une fièvre, des douleurs abdominales et au niveau biologique une hyperleucocytose et un syndrome biologique inflammatoire.

Les porteurs sont généralement symptomatiques mais environ 3% des porteurs sont sains (115).

Cette bactérie peut avoir plusieurs formes, toxigène ou non toxigène, mais seules les formes toxigènes sont pathogènes. Les symptômes sont liés à la présence de toxine A (TcdA) ou de toxine B (TcdB) (114) sécrétées au niveau du colon (Figure 25).

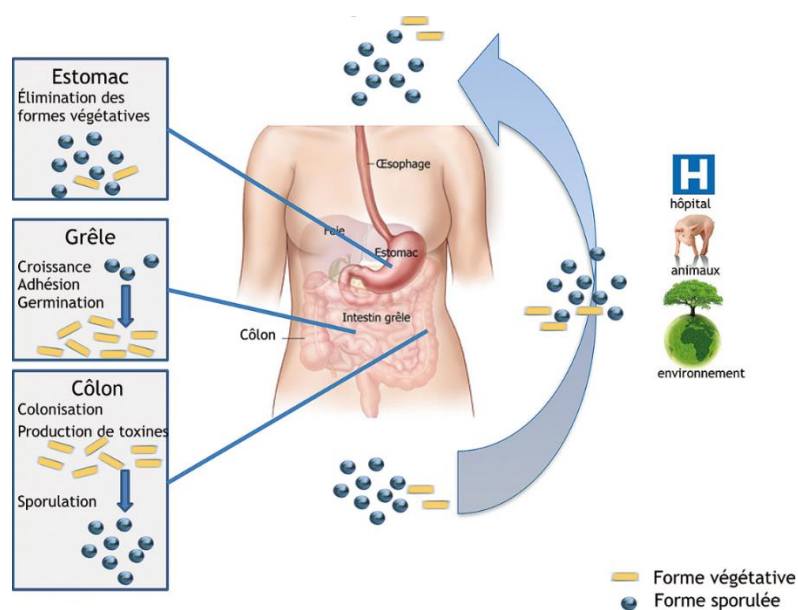


Figure 25 Colonisation de *Clostridium difficile* dans le tube digestif (116)

Du fait du mode de transmission par voie fécale-orale (114), cette infection est généralement contractée dans des établissements de santé (hôpital, établissement de soin de longue durée, EPHAD) par ingestion des spores transmis par les personnels soignants lorsque les mesures d'hygiène (lavage et désinfection des mains, nettoyage et désinfection des locaux) ne sont pas respectés par ces derniers (117).

Outre le fait qu'il s'agisse d'une infection nosocomiale, d'autres facteurs augmentent le risque d'infection du système digestif par cette bactérie (cf. Tableau 4 :).

Tableau 4 : Facteurs de risque d'infection à *Clostridium difficile* (118)

Exposition aux antibiotiques
Exposition au <i>C difficile</i>
Âge > 65 ans
Suppression de l'acide gastrique
Infection par le virus de l'immunodéficience humaine
Chimiothérapie
Manipulation du tractus gastro-intestinal (p. ex., alimentation par sonde entérique)
Chirurgie du tractus gastro-intestinal
Maladie du tractus gastro-intestinal (p. ex., maladie inflammatoire de l'intestin)
Exposition aux soins de santé (hospitalisation, établissements de soins de longue durée)

Les populations fragiles telles que les personnes âgées (au-delà de 65 ans) ou les personnes immunodéprimées sont des populations à risque plus important d'infection à *Clostridium difficile*.

La prise de certaines thérapeutiques peut également augmenter le risque d'infections. En effet, le principal facteur de risque d'infection à *Clostridium difficile* est la prise d'antibiotiques. Cette bactérie serait responsable de 10 à 25 % des diarrhées associées aux antibiotiques (119). En effet, la prise d'antibiotique peut être à l'origine d'une dysbiose (déséquilibre de la flore microbienne) au niveau intestinal, créant un milieu favorable à la colonisation du tube digestif par cette bactérie (118). Ces dernières années, plusieurs études ont montré un lien entre la prise d'IPP et l'infection à *Clostridium difficile*. Deux revues systématiques américaines ont conclu à une augmentation de 70 % du risque d'infections à *Clostridium difficile* lors la prise d'IPP (120).

Afin de poser un diagnostic d'infection à *Clostridium difficile*, il est nécessaire d'avoir un tableau clinique compatible et une preuve microbiologique. Pour cela, plusieurs méthodes diagnostiques (121) permettent de mettre en évidence l'infection sur un prélèvement de selles liquide. Il est en effet possible de chercher directement la bactérie ou bien de mettre en évidence les toxines au niveau génique et/ou protéiques.

Pour détecter la bactérie, on dispose de la culture toxigénique ou de la détection de la glutamate déshydrogénase (GDH), enzyme produite par les souches toxigènes et non toxigènes de *Clostridium difficile*. Pour détecter les toxines, on dispose du test de cytotoxicité ou du test immuno-enzymatique. Les gènes sont quant à eux mis en évidence par PCR ou par LAMP (Loop-mediated isothermal amplification).

Le diagnostic microbiologique repose sur la recherche de la preuve conjointe du germe et des toxines ou de ses gènes, en une (cf. Figure 27) ou deux étapes (cf. Figure 26) (122).

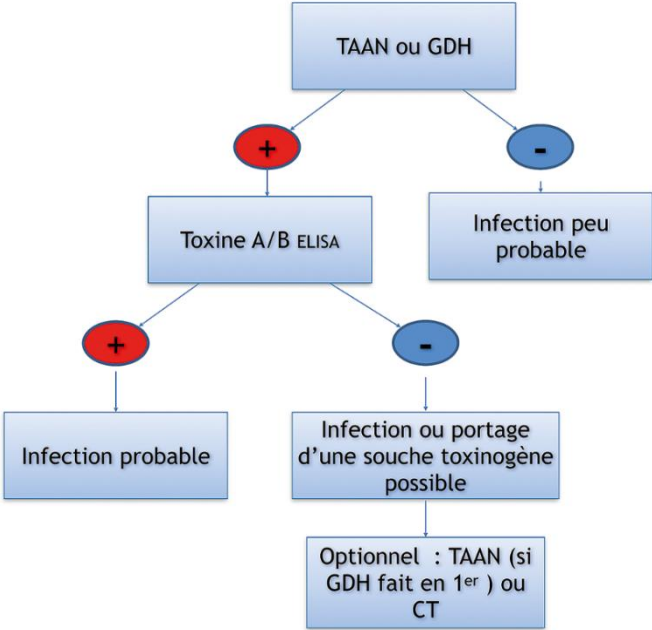


Figure 26 Algorithme diagnostique en 2 étapes d’une infection à *Clostridium difficile* (122)

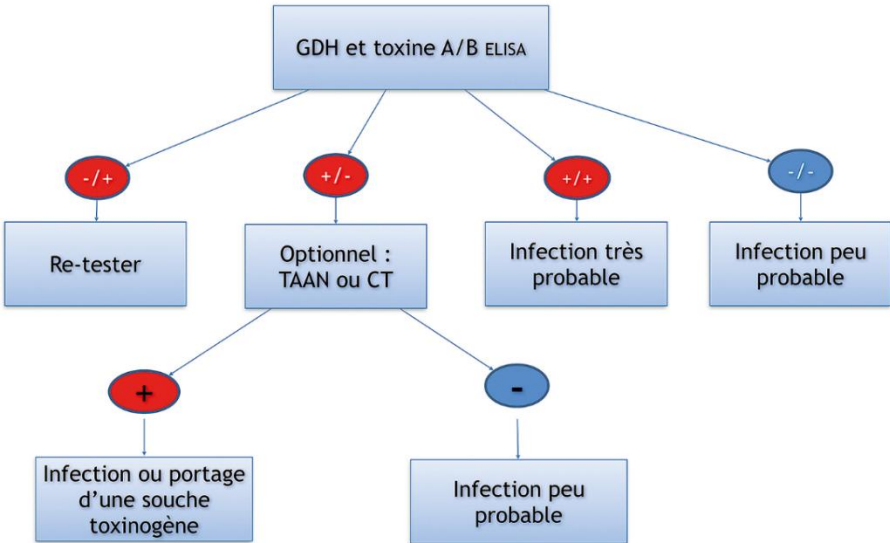


Figure 27 Algorithme diagnostique en 1 étape d’une infection à *Clostridium difficile* (122)

Le traitement varie selon le tableau clinique, les comorbidités, le nombre de récurrences. Il n'est pas nécessaire de traiter les porteurs sains (116). La première chose est de supprimer les facteurs de risques tels que les antibiotiques ou les IPP.

Lors d'un premier épisode sans gravité, les traitements de référence utilisés en première intention sont la vancomycine et la fidaxomicine (moins utilisée car elle a un coût élevé) (123). Le métronidazole n'est indiqué qu'en deuxième intention, seul ou en association avec la vancomycine, ou en première intention cas de contre-indication à la vancomycine et à la fidaxomicine (124).

En cas de complication de la colite pseudomembraneuse, un traitement chirurgical sera nécessaire en réalisant une colectomie (125).

D'autres traitements alternatifs sont parfois utilisés :

- Certains antibiotiques en développement (ridinilazole, surotomycine) (126)
- Les anticorps monoclonaux anti-toxine A et B (127)
- La transplantation du microbiote fécal (128)

3.3.6.5 Pneumonie communautaire

La pneumonie communautaire est par définition une infection du parenchyme pulmonaire. De nombreux agents viraux peuvent être à l'origine de l'infection, mais les plus fréquents sont le virus de la grippe, le virus respiratoire syncytial, l'adénovirus, le virus *parainfluenza* et le virus corona. Ces infections peuvent également être provoquées ou compliquées par des agents pathogènes microbiens (129).

Tableau 5 : Etiologies les plus courantes de pneumonie communautaire (129)

Patients ambulatoires	Hôpital non-USI	Grave (USI)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Staphylocoque doré</i>
<i>C. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>Legionella</i> spp.
Virus respiratoires ^{un}	<i>Legionella</i> spp.	Bacilles à Gram négatif
	Aspiration Virus respiratoires ^a	<i>H. influenzae</i>

^a Grippe A et B, adénovirus, virus respiratoire syncytial, parainfluenza.

Une méta analyse regroupant six études observationnelles montre que le risque de pneumonie communautaire est deux fois plus élevé chez les utilisateurs d'IPP par rapport aux personnes n'utilisant pas d'IPP (130). Cependant, une hétérogénéité entre les études a limité l'interprétation du risque.

Aucun mécanisme physiopathologique n'a encore été établi mais plusieurs hypothèses ont été émises. La principale cause serait la baisse du pH gastrique, favorisant la colonisation du tractus digestif par différentes bactéries pathogènes (131) (132). Ces bactéries pathogènes présentes dans le tractus digestif seraient ré-aspirées au niveau pulmonaire, causant par la suite des infections du parenchyme pulmonaire (133). D'autre part, les IPP pourraient être à l'origine d'un déséquilibre de la flore microbienne. La dysbiose est à l'origine de l'affaiblissement du système immunitaire, qui est alors moins actif pour lutter contre les agents pathogène (134).

3.3.6.6 Démence

Ces dernières années, la prévalence de la démence au sein de la population augmente de manière importante. Les mécanismes physiopathologiques de la démence étant complexes et encore mal connus pour certains, la démence a été classée en plusieurs catégories : la maladie d'Alzheimer, la démence à corps de Lewy, la démence fronto-temporale, la démence vasculaire et les démences mixtes (135).

Actuellement, de nombreuses études analysent le risque de démence chez les utilisateurs d'IPP au long cours. Entre 2000 et 2003, une étude (136) réalisée au sein de la population taïwanaise a montré un risque accru de démence chez les utilisateurs d'IPP. Au contraire, une méta-analyse (137) regroupant 6 études suggère qu'il n'y a pas d'association entre prise d'IPP et démence.

Des études ont étudié les mécanismes physiopathologiques dans lesquels les IPP (138) pourraient être impliqués dans la dégénérescence des neurones.

Le premier phénomène serait la production de plaque amyloïde- β au niveau cérébral. Ce mécanisme est déjà bien connu dans la maladie d'Alzheimer. Les IPP augmenteraient leur production. Comme en témoigne les travaux réalisés chez des souris ayant reçu un traitement par lansoprazole (139).

Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, la protéine Tau phosphorylée va être présente en agrégats aux niveaux des neurones. De manière physiologique, la protéine Tau se

lie à la Cystéine de la Vitamine B12 pour avoir une configuration correcte. Comme vu précédemment, les IPP pris au long cours peuvent bloquer l'absorption de vitamine B12, entraînant ainsi une carence. Or une carence en vitamine B12 peut modifier le fonctionnement de la protéine Tau, et être à l'origine d'agrégats de protéines Tau au niveau cérébral (140).

4. Alternatives aux IPP

4.1 Compléments alimentaires

4.1.1 Probiotiques

Le corps humain renferme une grande population microbienne. Il existe différents microbiotes (cf. Figure 28) : celui du nez/bouche/pharynx (141), de la peau (142), du système digestif (143) et vaginal (144).

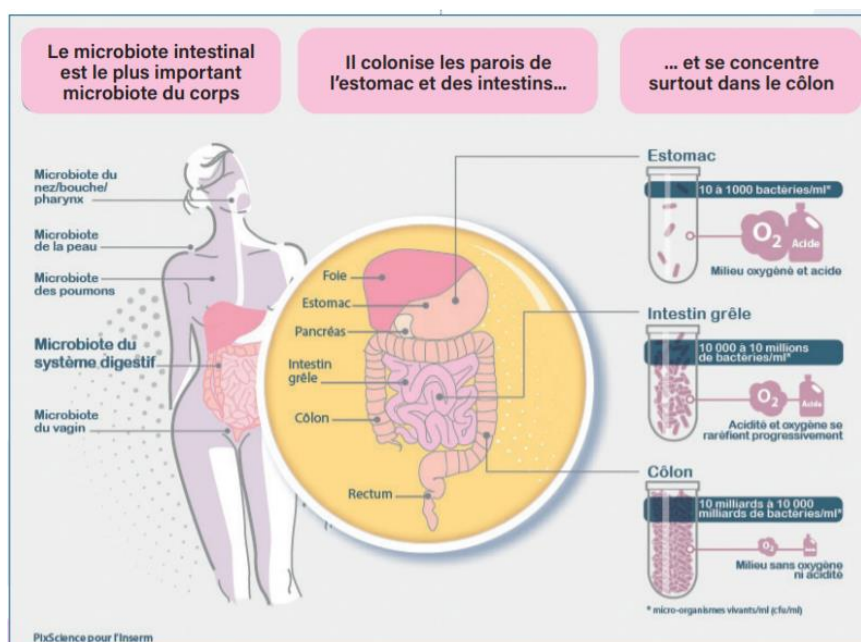


Figure 28 Différents microbiotes humains (145)

Au niveau du système digestif, il est possible de distinguer un microbiote différent entre les différents intestins et l'estomac. Étant donnée la présence de l'acidité gastrique en condition physiologique, la flore microbienne au niveau de l'estomac est moins importante qu'au niveau de l'intestin (146). En effet, on retrouve 10 à 1000 bactéries/ml dans l'estomac contre 10 milliards à 10 000 milliards de bactéries/ml au niveau du côlon. Les principales classes de bactéries présentes au niveau de la flore de l'estomac sont les *Firmicutes*, les *Actinobacteria*, les *Bacteroidetes*, et *Proteobacteria*, et les genres caractéristiques sont *Lactobacillus*, *Streptococcus* et *Propionibacterium* (147).

Certains laboratoires ont donc développé des probiotiques, ne présentant aucun effet indésirable, afin de renforcer la flore microbienne de l'estomac, et ainsi proposer une alternative aux IPP. Certains laboratoires ont montré que la prise de probiotiques améliore l'éradication de certaines bactéries pathogènes telles que *Helicobacter pylori* (148).

Exemple : ERGYPHILUS® GST



ERGYPHILUS® GST est un complément alimentaire constitué d'une synergie unique de 5 souches vivantes. Il contient des lactobacilles et bifidobactéries de type *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus pentosus* et *Bifidobacterium bifidum*.

Son dosage est de 16 milliards de bactéries pour 2 gélules. Les souches utilisées sont similaires à celles naturellement présentes dans l'organisme, donc tolérantes à l'acidité gastrique pour une survie des bactéries dans l'estomac.

4.1.2 Phytothérapie

Certaines plantes permettent de combattre l'acidité, en régulant le pH gastrique ainsi que les sécrétions gastriques (149), comme le Lithothamne (*Phymatolithon calcareum*), la Papaye (*Carica papaya*), la Réglisse (*Glycyrriza glabra*).

D'autres plantes vont, quant à elle, protéger la muqueuse de l'estomac. Il s'agit du Curcuma (*Curcuma longa*), qui grâce à son activité antimicrobienne, va protéger l'estomac de la colonisation par des bactéries pathogènes.

D'autres plantes vont faciliter la digestion. C'est le cas de la Marjolaine (*Origanum majorana*), de la Matricaire (*Matricaria chamomilla*), de la Mélisse (*Melissa officinalis*) et de l'Origan (*Origanum vulgare*).

Exemple : DIGEBIANE RFX®



DIGESBIANE RFX® est composé de :

- Vitamine B2, qui participe au maintien des membranes des muqueuses (146, 147) ;
- La réglisse, qui grâce à ses composants actifs (glycyrrhizine, un saponoside triterpénique), inhibe la sécrétion de gastrine (152) ;
- La mélisse, grâce à l'acide rosmarinique, exerce une activité antispasmodique au niveau digestif (153) ;
- Le carbonate de calcium et le bicarbonate de sodium qui possèdent un pouvoir tampon et neutralise l'acide chlorhydrique ;

4.2 Chirurgie

4.2.1 Chirurgie du reflux gastro-oesophagien

La chirurgie du reflux gastro-œsophagien est réalisée dans des cas particuliers (154), après avoir vérifié la présence réelle du RGO avec une pHmétrie, et l'absence d'autres pathologies pouvant être à l'origine des symptômes (155).

La chirurgie est réalisée chez les patients jeunes dont les reflux sont stoppés par les inhibiteurs de la pompe à proton, mais récidivant à l'arrêt des thérapeutiques médicamenteuses et non

désireux d'un traitement à long terme, ou chez des patients non soulagés par les traitements médicamenteux.

La fundoplicature par laparoscopie est la chirurgie de référence dans le RGO (155). Lors de cette opération, le chirurgien enveloppe la partie basse de de l'œsophage avec le fundus de l'estomac afin de renforcer la fermeture du sphincter inférieur de l'œsophage (Figure 29). Elle peut être totale (fundoplicature de Nissen), c'est-à-dire que le fundus entoure totalement l'œsophage (360°C), ou bien partielle.



Figure 29 Schéma d'une fundoplicature terminée(156)

4.2.2 Chirurgie de l'ulcère gastro-duodéal

Lors d'un diagnostic d'ulcère et en l'absence de complication, il est nécessaire de mettre en place une thérapeutique médicamenteuse dans un premier temps. Le traitement chirurgical de l'ulcère gastroduodéal n'est réalisé que dans certaines situations spécifiques (157) :

- Les ulcères réfractaires malgré un traitement médicamenteux d'une durée de 8 à 12 semaines, avec une bonne observance ;
- Les ulcères récidivants ;
- Les complications de l'ulcère : hémorragie, perforation ;
- Les aggravations de l'ulcère qui nécessitent une chirurgie particulière : une cancérisation gastrique, les sténoses.

Différentes méthodes de chirurgie peuvent être envisagées (154, 155), selon les caractéristiques de l'ulcère et des complications :

- En cas de perforation, le chirurgien peut réaliser une simple suture ;

- Pour l'ulcère duodénal, le chirurgien peut réaliser une vagotomie ;
- Pour l'ulcère gastrique, le chirurgien peut réaliser une gastrectomie ;

En cas d'urgence, pour traiter un ulcère perforé, la suture des marges de la perforation est la technique la plus classique (Figure 30). Elle peut être associée avec l'apposition d'un patch.

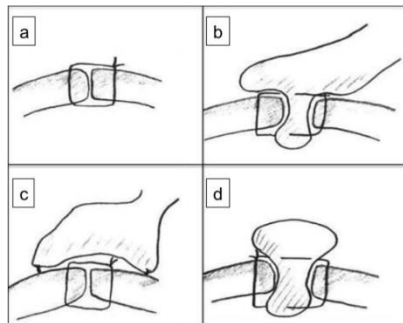


Figure 30 a) Technique de suture sans patch - b)c)d) Technique de suture avec patch

La vagotomie correspond à une section totale (Figure 32) ou partielle (Figure 31), du nerf vague, qui a pour but de supprimer la sécrétion d'acide chlorhydrique de l'estomac, dans le cas des ulcères duodénaux (160).

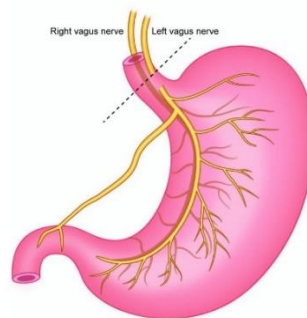


Figure 31 Vagotomie unilatérale (160)

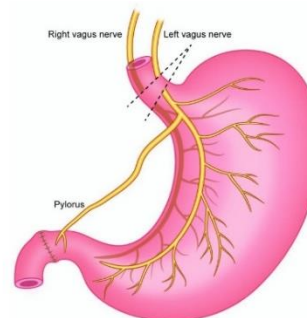


Figure 32 Vagotomie bilatérale (160)

La gastrectomie correspond à l'ablation totale ou partielle de l'estomac, réalisée en cas d'ulcère gastrique compliqué (Figure 33) (157). Actuellement, cette intervention est la plupart du temps réalisée uniquement en cas de cancérisation gastrique.

Lors d'une gastrectomie, la première section se fait au niveau du duodénum, après le pylore.

La deuxième section, peut se faire à différents niveaux :

- En cas de gastrectomie partielle : la section peut se faire à des niveaux variables ;
- En cas de gastrectomie totale la section proximale porte sur le cardia.

Après avoir retiré tout ou partie de l'estomac, il faut rétablir la continuité du tube digestif. Le raccordement peut se faire entre :

- L'estomac résiduel et la section duodénale : il s'agit de la technique dite de Péan.
- L'estomac et l'intestin grêle en fermant le moignon duodénal : il s'agit de la technique de Finsterer.

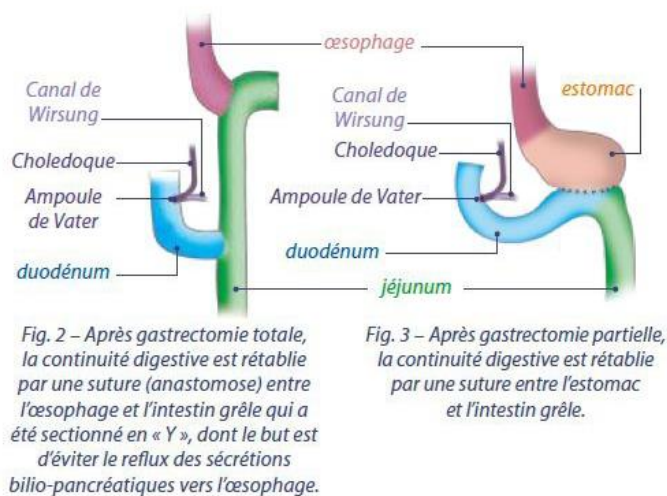
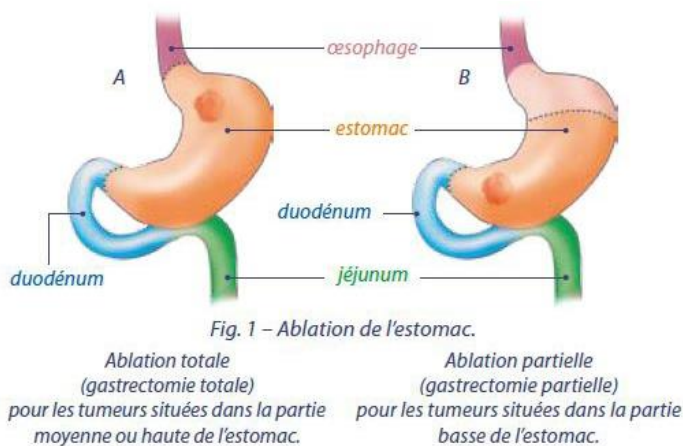


Figure 33 Gastrectomie (161)

5. Focus sur le lien entre IPP et COVID-19

En 2019, un nouveau coronavirus SARS-CoV-2, aussi appelé COVID-19, a fait son apparition en Chine et est à l'origine d'une pandémie mondiale. Il se caractérise généralement par une maladie respiratoire légère à sévère (162).

Même si elles sont encore contradictoires, de nombreuses études ont analysé le lien entre la prise d'IPP et la gravité de l'infection au SARS-CoV-2.

La transmission du SARS-CoV-2 se fait principalement par voie orale. Mais elle peut également se faire par voie oro-fécale, comme le montre une étude (163) dans laquelle de l'ARN viral a été retrouvé dans des écouvillonnages rectaux alors qu'il n'était plus détecté dans les prélèvements naso-pharyngés. Étant donné que les IPP suppriment l'acidité gastrique, ils favorisent la survie du virus au niveau du tractus digestif et lui permet de se développer de manière plus importante. La charge virale étant élevée, le nombre de cytokines sera beaucoup plus important, rendant l'issue de l'infection moins favorable (164).

Les IPP étant à l'origine d'une dysbiose du microbiote intestinal, les bactéries colonisant le tube digestif peuvent être ré-aspirées lors des troubles gastriques (reflux gastro-œsophagien) et être à l'origine d'une infection pulmonaire secondaire lors de l'infection au SARS-CoV-2, entraînant un syndrome de détresse respiratoire (165).

Comme vu précédemment, la prise d'IPP au long cours peut être à l'origine de nombreuses carences en vitamines et oligo-éléments et de nombreuses pathologies telles que la néphrite interstitielle, les colites, etc, rendant les patients atteints fragiles et plus sensibles à une infection par le coronavirus.

PARTIE II :

ENQUETE A

L'OFFICINE

1. Objectif

Afin d'illustrer mon travail bibliographique, j'ai souhaité réaliser une enquête dans une officine sur les connaissances des patients à l'officine sur les inhibiteurs de pompe à protons durant mon stage de professionnalisation en sixième année.

Le premier objectif de cette étude est d'évaluer la durée du traitement par IPP des patients au sein d'une même officine, afin d'analyser si les recommandations par rapport aux indications sont respectées.

Le deuxième objectif est d'étudier la connaissance des patients sur les risques au long cours de ce traitement et leur motivation ou non à arrêter le traitement.

2. Matériel et méthodes

2.1 Lieu

Pour répondre aux objectifs de l'étude, l'enquête a été réalisée dans une officine rurale durant six mois chez tous les patients se présentant à l'officine avec une prescription pour un IPP.

L'enquête a été réalisée au sein de l'officine d'Estaing, village situé dans le Nord de l'Aveyron, en région Occitanie. La clientèle est plutôt âgée et polypathologique. Dans le secteur de l'officine, plusieurs médecins généralistes exercent. A environ 35 km, se trouve également le Centre Hospitalier de Rodez. L'équipe officinale est composée de trois pharmaciennes et de trois préparatrices. Les activités au sein de l'officine sont variées mais les principales sont la délivrance d'ordonnance et le matériel médical.

2.2 Méthodes

L'enquête a été réalisée du 30 janvier au 26 juin 2021. Toutes les personnes délivrant des ordonnances ont été formées pour réaliser le questionnaire (Annexe 6 :) à toutes les personnes se présentant au comptoir avec une prescription pour des IPP. Une liste des personnes ayant répondu au questionnaire a été établie afin de ne pas avoir de doublons. L'enquête a été réalisée chez 51 personnes.

Le personnel expliquait à chaque patient l'intérêt du questionnaire (réalisé dans le cadre d'une thèse d'exercice), précisait que celui-ci était réalisé de manière anonyme et qu'il portait sur un de leur traitement prescrit sur l'ordonnance.

Après accord explicite du patient, les questions suivantes lui ont été posées :

- Quelle molécule est prescrite ?
- A quel dosage est-elle prescrite ?
- Dans quelle indication est-elle prescrite ?
- Depuis combien de temps le traitement est-il prescrit ?
- Le traitement lui paraît-il efficace ?
- Y a-t-il eu des effets indésirables ?
- Le médicament peut-il être nocif pour sa santé ?
- L'arrêt du traitement est-il envisagé ?
- Y a-t-il des risques à la prise au long cours de ce médicament ?

2.3 Analyse des résultats

2.3.1 Résultats généraux

Durant ces deux mois, 51 questionnaires ont été récoltés.

L'âge moyen des personnes ayant répondu au questionnaire est de 63 ans, avec des patients ayant entre 24 ans pour le plus jeune et 87 ans pour le plus âgé. Le ratio Hommes/Femmes est de 65% *versus* 35% (Figure 34).

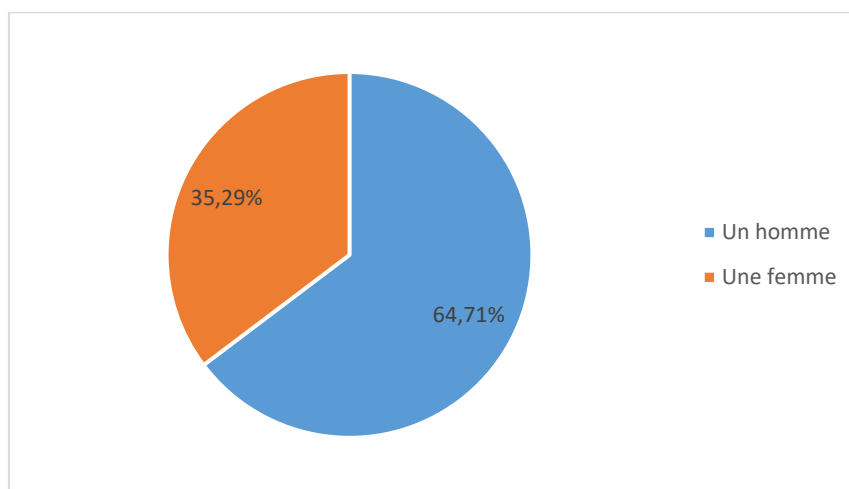


Figure 34 Répartition selon le sexe

Les cinq IPP disponibles sur le marché français sont prescrits de manière équivalente pour l'Esoméprazole (29%), l'Oméprazole (27%) et le Lansoprazole (20%), le Rabéprazole (12%) et le Pantoprazole (12%) étant quant à eux un peu moins prescrits (Figure 35).

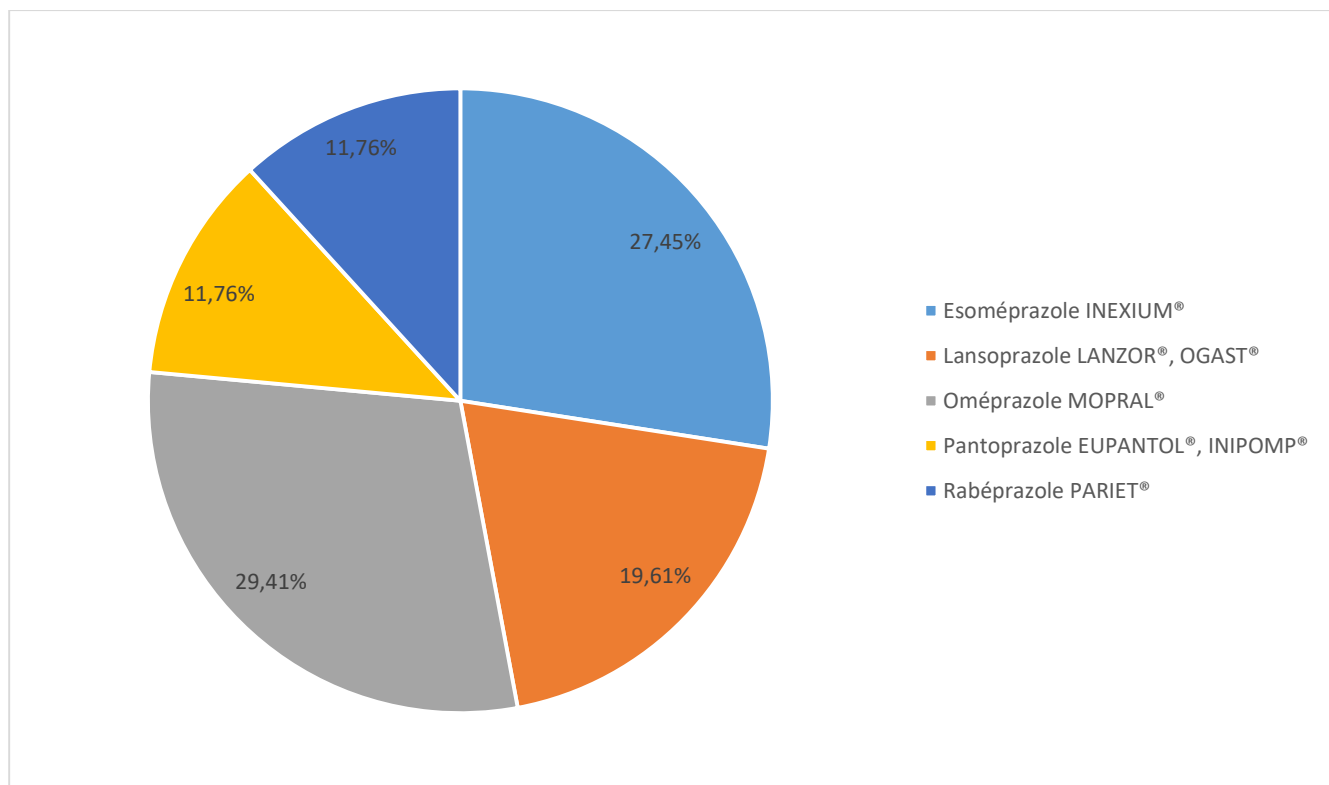


Figure 35 Répartition des inhibiteurs de pompe à protons au sein des prescriptions

Parmi les prescriptions, certains IPP sont prescrits dans plus de 50% des cas à double dose tels que l'Oméprazole, le Rabéprazole, ou l'Esoméprazole, alors que le Lansoprazole et le Pantoprazole sont très majoritairement prescrits à simple dose (Figure 36).

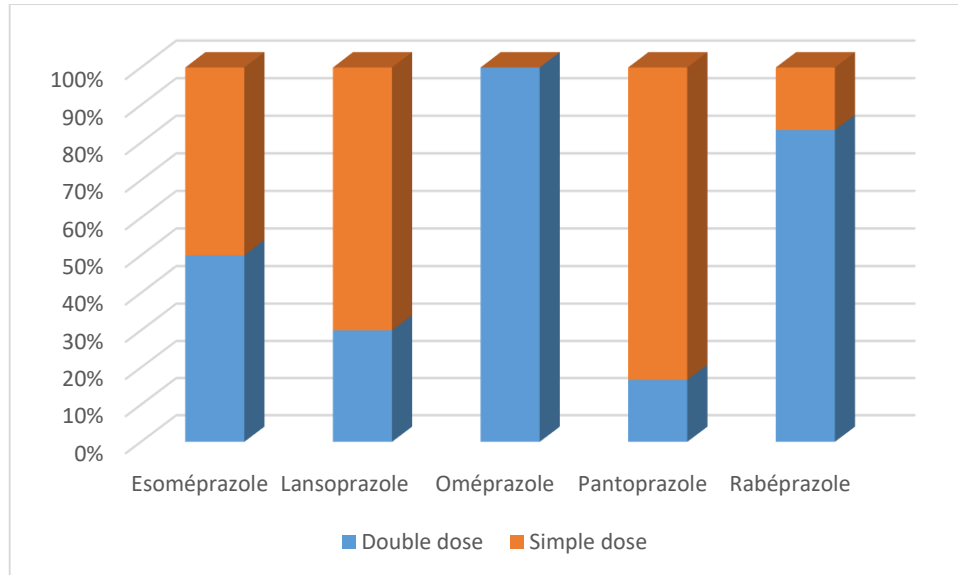


Figure 36 Répartition des prescriptions des inhibiteurs de pompe à protons en fonction de leur dose de prescription (simple et double dose)

Concernant la durée des traitements, la grande majorité des patients prennent des IPP sur une longue durée (plus d'1 an pour 62% des patients) (Figure 37).

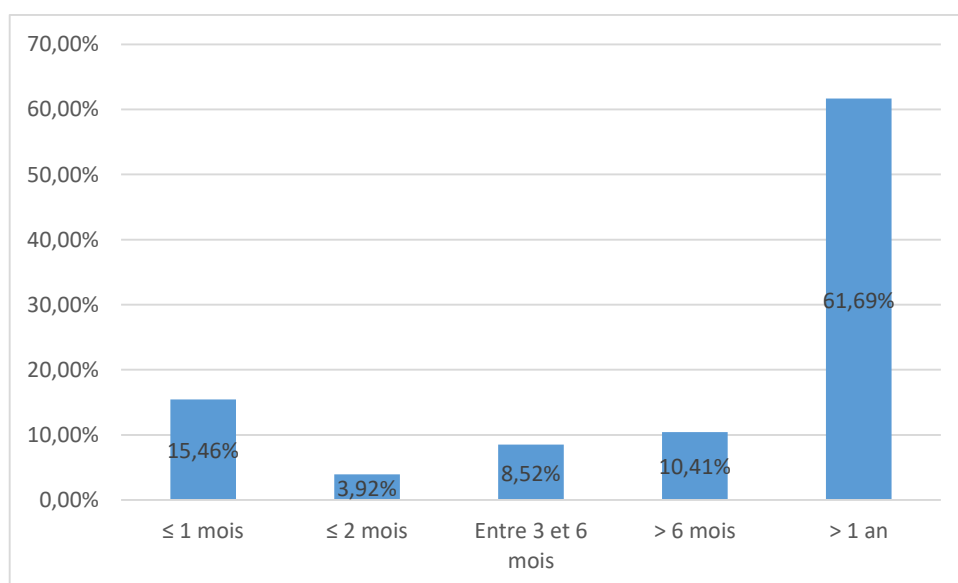


Figure 37 Durée de prise des IPP

2.3.2 Conformité des prescriptions selon les pathologies

Les indications réelles dans lesquelles les IPP peuvent être prescrits sont les suivantes :

- Traitement des pathologies du reflux (Reflux gastro-œsophagien, œsophagite) ;
- Prévention des récurrences des pathologies du reflux (Reflux gastro-œsophagien, œsophagite) ;
- Traitement de la maladie ulcéreuse (Ulcère gastroduodénal, lésion gastroduodénale dues aux AINS) ;
- Prévention des récurrences de la maladie ulcéreuse (Ulcère gastroduodénal, lésion gastroduodénale dues aux AINS) ;
- Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez les patients à risque ;
- Eradication de *Helicobacter pylori* ;
- Syndrome de Zollinger Ellison.

D'autres indications ne nécessitent pas la prescription associée d'IPP comme la prise d'AINS en aigu chez les personnes sans risque. Mais ces recommandations ne sont pas toujours respectées. Comme nous pouvons le constater sur la Figure 38, environ 4% des prescriptions d'IPP sont concomitantes à celles d'AINS dans le cadre d'affections aiguës.

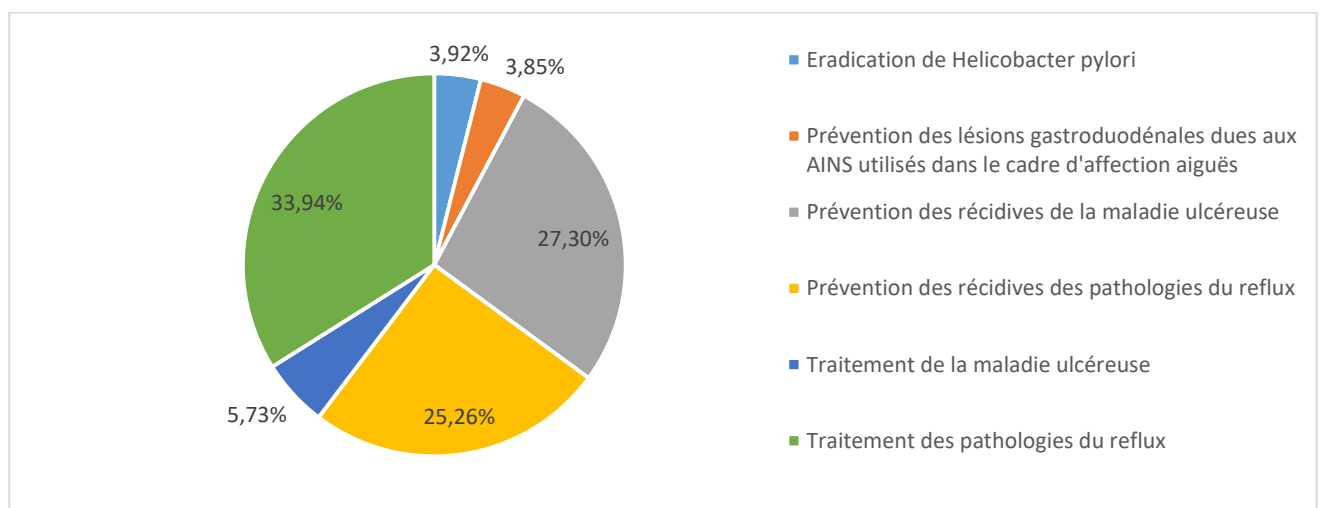


Figure 38 Répartition des prescriptions selon les différentes indications

En comparant notre enquête (Figure 38) à l'enquête nationale réalisée par l'ANSM en 2015 (Tableau 6 :, il est possible de constater que les répartitions des prescriptions des IPP selon les pathologies ont évolué. L'enquête nationale a montré que la majorité (53,5 %) des patients étaient traités par un IPP pour prévenir ou traiter les lésions gastroduodénales dues aux AINS alors qu'ils ne représentent que 4% dans notre enquête. Concernant les pathologies du reflux, la prévention et le traitement de celles-ci représentent 59% au sein de notre enquête contre seulement 2,5% dans l'enquête de l'ANSM, même s'il est possible de constater que 32% des participants à l'enquête nationale avaient une indication indéterminée. Dans ces 2,5%, sont également comptées toutes les pathologies de la maladie ulcéreuse, qui représentaient 33% à elles seules dans notre enquête. Ces différences pourraient montrer une évolution des prescriptions entre 2015 et 2021 avec un respect des indications.

Tableau 6 : Indication du traitement par IPP chez les utilisateurs incidents d'âge adulte (≥ 18 ans) dans l'enquête de l'ANSM (166)

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

2.3.2.1 Eradication de *Helicobacter pylori*

Afin d'éliminer la bactérie *Helicobacter pylori*, il est nécessaire de traiter selon le schéma recommandé (Figure 16 et 17), avec des IPP prescrits à double-dose (Annexe 5 :).

Dans notre population, nous constatons que les recommandations de dosage sont respectées avec 100% des prescriptions conformes (Figure 39).

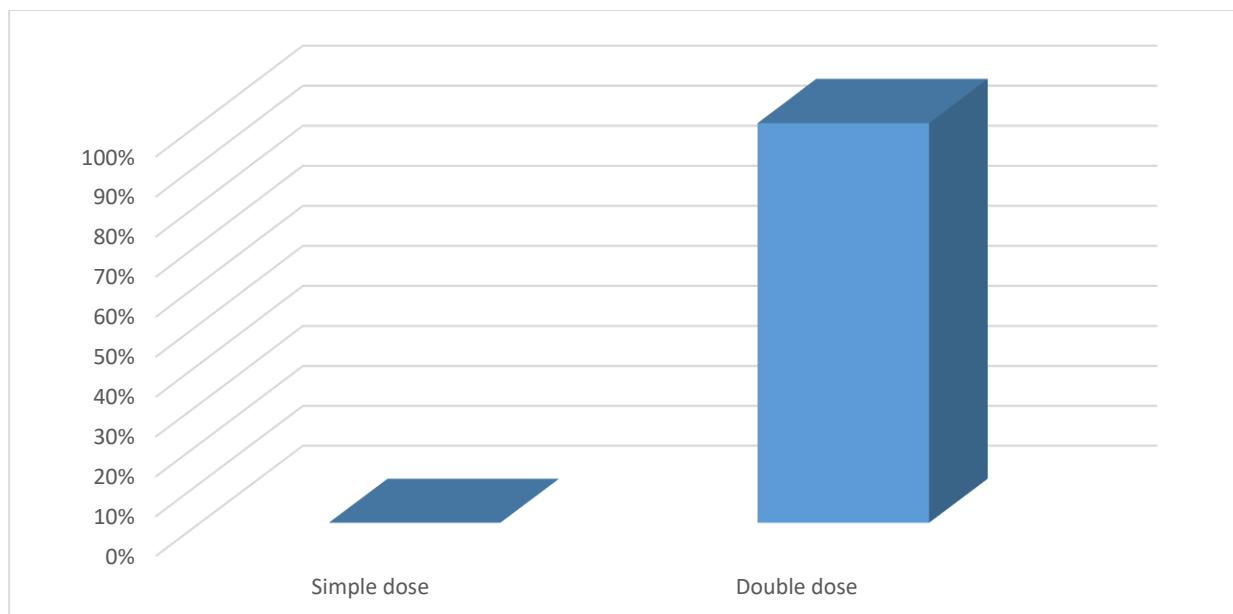


Figure 39 Dosage des prescriptions d'inhibiteurs de pompe à protons dans l'éradication d'Helicobacter pylori

Concernant les durées recommandées du traitement, elles sont relativement courtes, pouvant aller de 10 jours (pour la simple quadrithérapie « avec bismuth ») à 24 jours maximum (quadrithérapie « concomitante » de 14 jours inefficace suivie de la quadrithérapie « avec bismuth » de 10 jours (Figure 16).

2.3.2.2 Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës

Les recommandations actuelles indiquent que la prescription associée d'IPP n'est pas nécessaire dans le cadre de prescriptions d'AINS. Comme l'indique la Figure 38, certains médecins prescrivent encore des IPP afin d'assurer une protection gastrique lors de la prescription d'AINS.

2.3.2.3 Prévention et traitement des pathologies du reflux

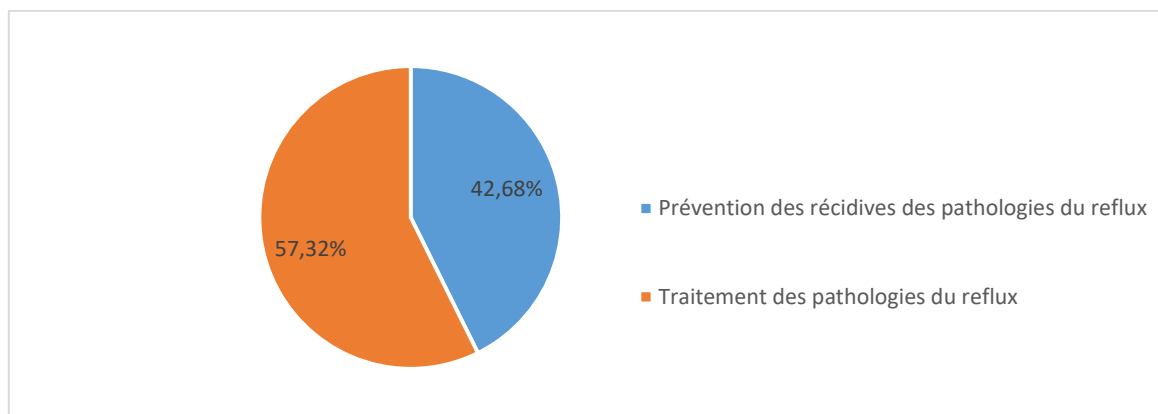


Figure 40 Répartition des prescriptions dans les pathologies du reflux

Prévention et traitement du reflux gastro-œsophagien :

La durée recommandée du traitement gastro-œsophagien est comprise entre 2 et 8 semaines, quelle que soit la molécule utilisée, à simple ou double dose selon l'IPP. Dans le cas où les symptômes réapparaissent, il est possible de prendre ponctuellement un IPP au-delà de la durée recommandée. Lors de notre enquête, une partie des patients (10 %) prenait le traitement depuis moins d'un mois mais la grande majorité des participants (64 %) prend cette thérapeutique au long cours, depuis plus d'un an (Figure 41).

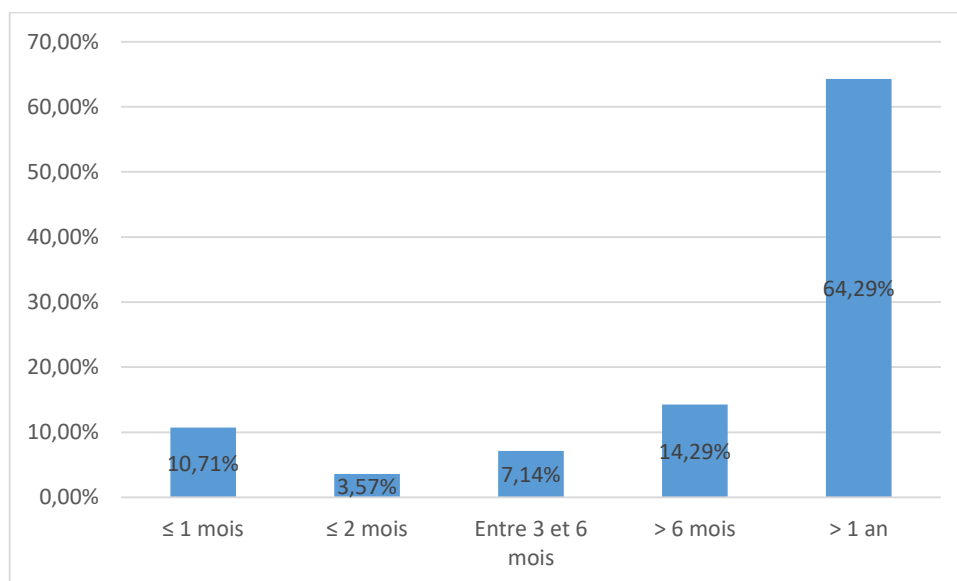


Figure 41 Durée de prise des inhibiteurs de pompe à protons dans le traitement du reflux gastro-œsophagien

Prévention et traitement de l'œsophagite :

Le traitement de l'œsophagite consiste en une prise d'un IPP à double dose pendant 4 à 8 semaines. Par la suite, le traitement d'entretien consistera, sans durée précise à la prise d'un IPP à simple dose.

Dans l'enquête, une seule personne était traitée pour une œsophagite, depuis une durée inférieure à deux mois, avec un IPP à double dose. Dans le cas de ce patient, les recommandations de prescriptions étaient respectées.

2.3.2.4 Prévention et traitement de la maladie ulcéreuse

Prévention et traitement de l'ulcère gastroduodéal :

Le traitement de l'ulcère gastroduodéal consiste en la prise d'un IPP double dose pendant 4 à 12 semaines, selon la molécule utilisée et le type d'ulcère (gastrique ou duodéal). Les patients ayant un ulcère gastroduodéal, et dont l'éradication de la bactérie *Helicobacter pylori* n'est pas possible, peuvent être traité par Oméprazole à simple dose au long cours.

Dans l'enquête, 2 patients traités par IPP pour un ulcère gastroduodéal prennent un IPP simple dose depuis moins d'un mois. Deux autres patients prennent un traitement d'entretien pour l'ulcère depuis plus de 12 semaines. Les deux personnes sont traitées par Esoméprazole simple dose.

Prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS :

Le traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS consiste en la prise d'un IPP (Lansoprazole, Ompérazole et Esoméprazole uniquement) double dose pendant 4 à 8 semaines. La prévention des ulcères gastroduodénales dues aux AINS chez les patients à risque consiste en la prise d'un IPP (Lansoprazole, Ompérazole, Esoméprazole, Pantoprazole) simple dose pendant toute la durée de prescription de l'AINS.

Dans notre enquête, 27% des prescriptions d'IPP correspondent à cette indication (prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS). La majorité des IPP (87,5 %) prescrits dans cette indication sont utilisés à simple dose, comme recommandé (Figure 42).

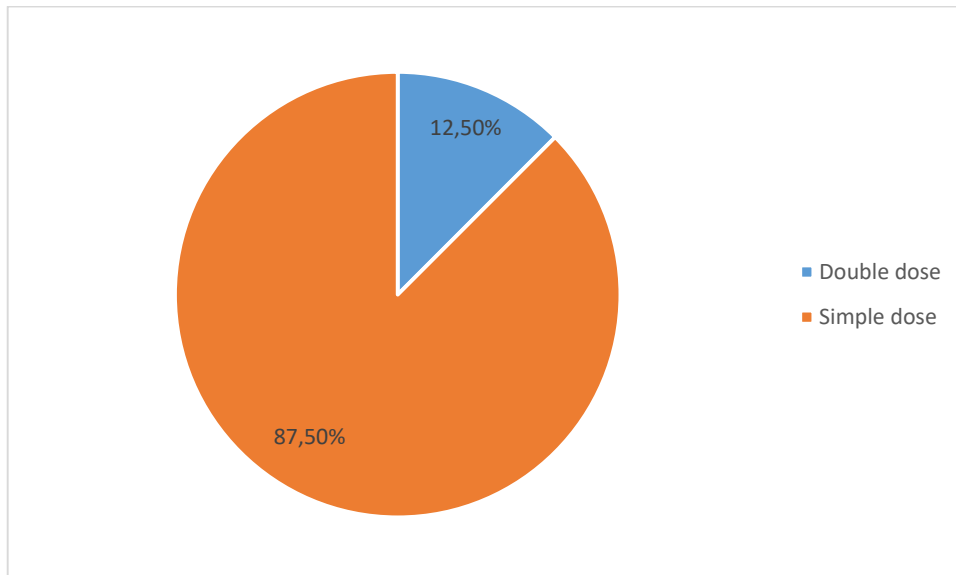


Figure 42 Dosage des IPP dans la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les patients à risque

2.3.3 Compliance du patient

2.3.3.1 Effets indésirables

Parmi les 25,59 % des personnes affirmant avoir déjà ressenti un effet indésirable au cours d'un traitement par IPP, l'effet indésirable majoritairement déclaré est une affection gastro-intestinale (Figure 43).

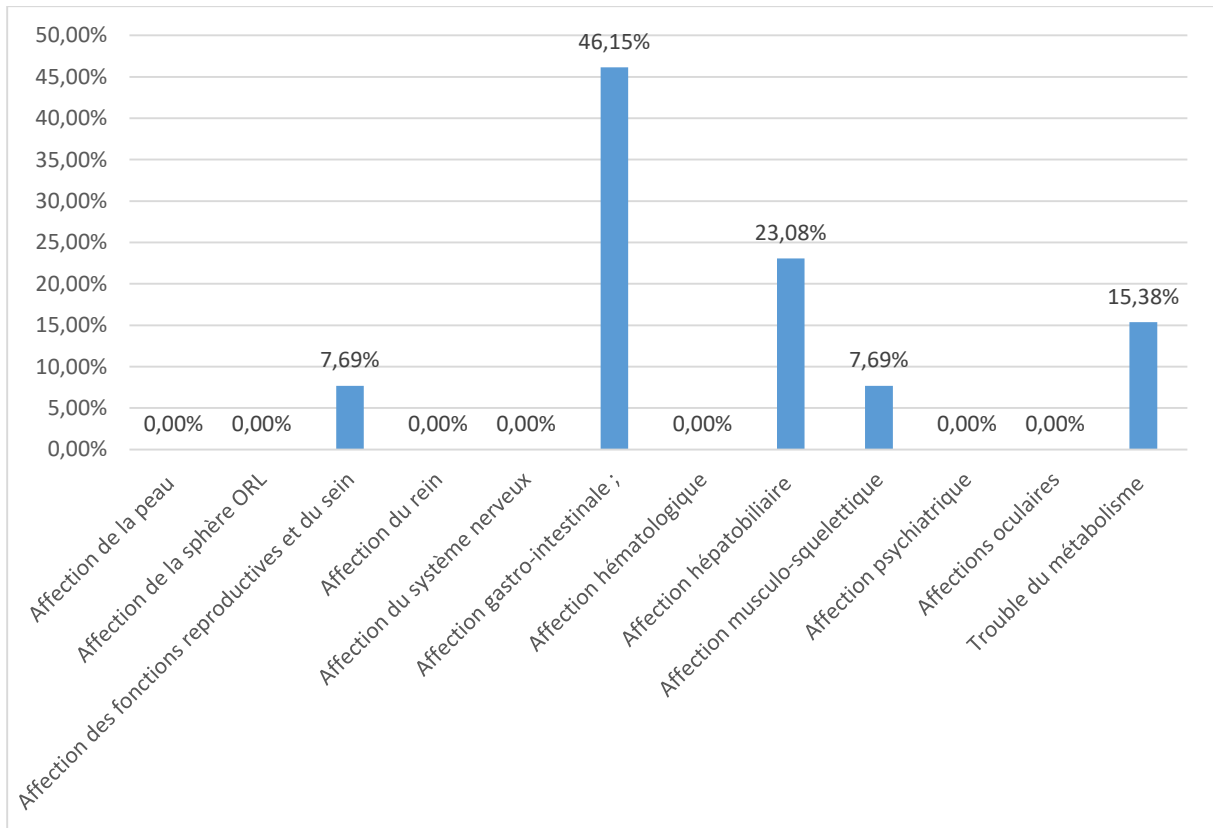


Figure 43 Effets indésirables des inhibiteurs de pompe à protons ressentis chez les patients ayant participé à l'enquête

2.3.3.2 Connaissances des effets au long terme

Grâce à cette enquête, il est possible de constater qu'une grande majorité (83 % environ) des consommateurs d'IPP ne sont pas informés des possibles effets indésirables que ce traitement peut avoir sur l'organisme (Figure 44).

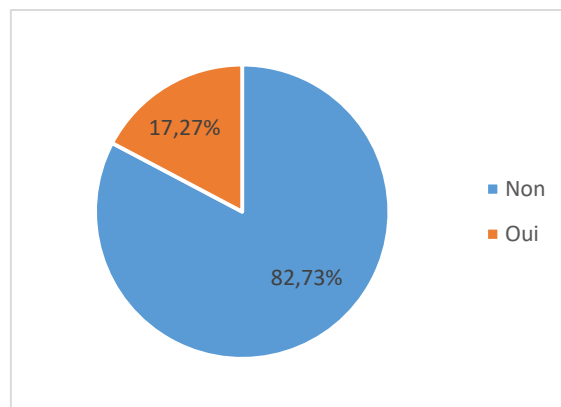


Figure 44 Connaissance des risques au long cours des inhibiteurs de pompe à protons

Parmi les 17% de personnes ayant entendu parler de problèmes au long cours concernant la prise de cette classe médicamenteuse, la plupart avait été informé par leur pharmacien (Figure 45).

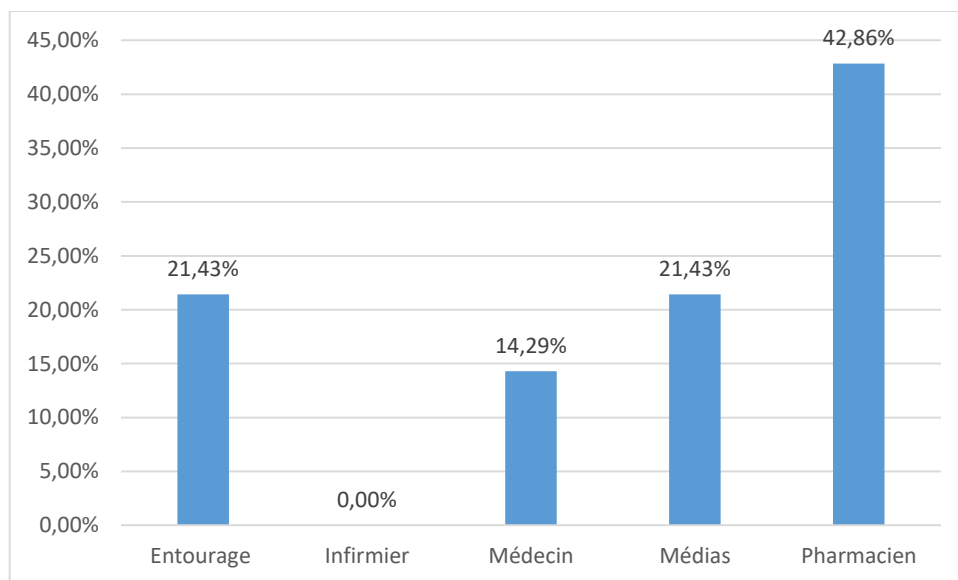


Figure 45 Moyens d'information concernant les risques au long cours des inhibiteurs de pompe à protons

2.3.3.3 Ressenti des patients

La majorité des patients sont conscients que ce traitement pourrait avoir un effet négatif sur leur santé lors d'un usage au long cours (Figure 46).

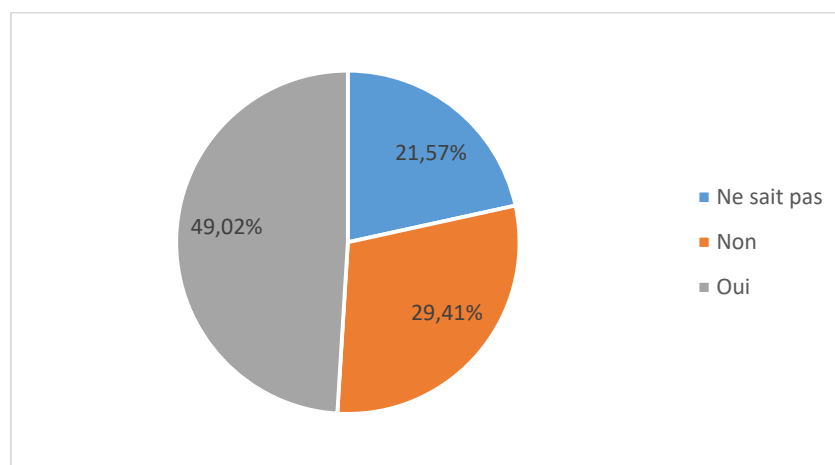


Figure 46 Perception des patients sur le risque au long cours de l'usage des IPP

En revanche, malgré le fait que la majorité des patients soient conscients des risques de l'usage au long cours des IPP, plus de la moitié des patients ne se sentent pas prêts à arrêter le traitement (Figure 47).

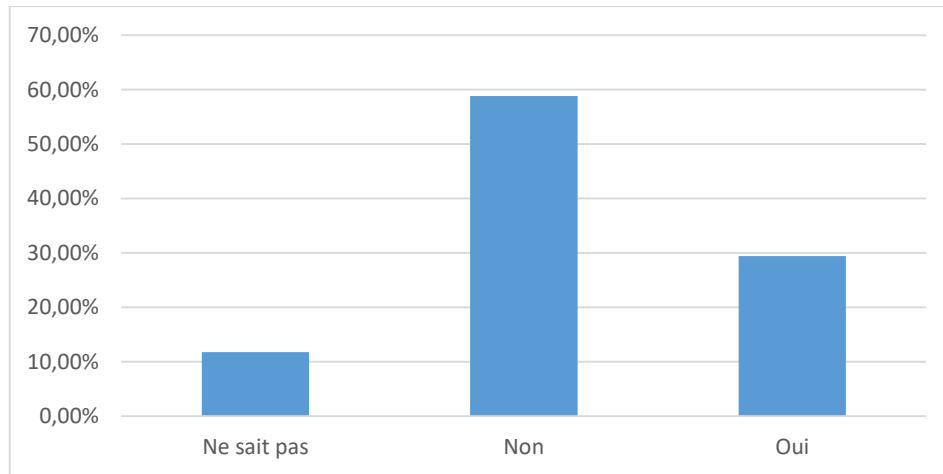


Figure 47 Part des patients prêts à arrêter leur traitement par IPP

La principale raison évoquée par les patients pour laquelle ils refuseraient l'arrêt de leur IPP est le rebond d'acidité (37 %), suivi par l'absence de thérapeutique efficace autre que les IPP (20 %), puis du traitement d'entretien de la pathologie (17 %), une dépendance (14 %) ; enfin, ils évoquent une rechute après une première tentative d'arrêt de leur IPP pour 11 % d'entre eux (Figure 48).

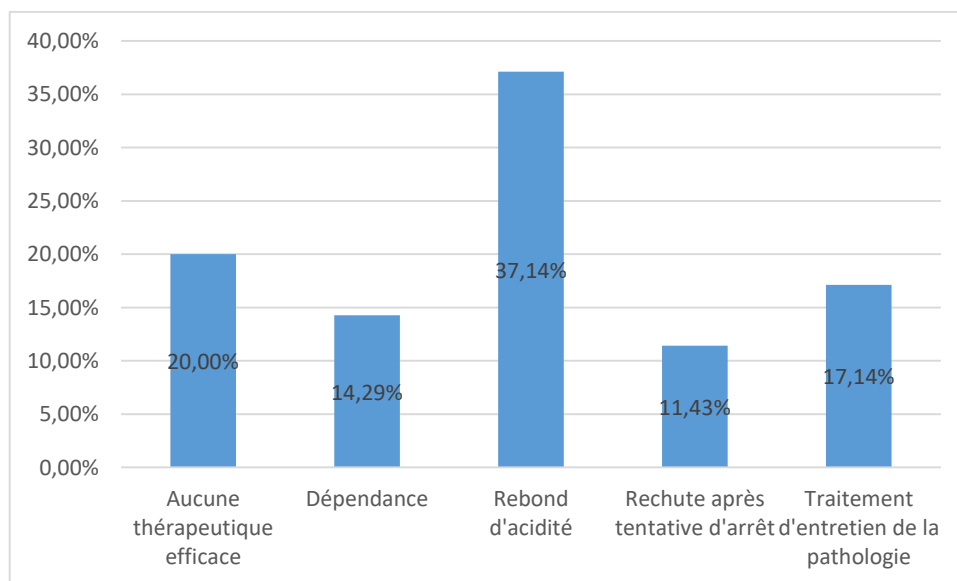


Figure 48 Raisons à l'origine du refus d'arrêt de traitement

En revanche, la principale motivation des 30% de personnes prêtent à arrêter leur traitement par IPP est la dangerosité de prendre une thérapeutique au long cours (64 %) (Figure 49). D'autres évoquent le fait qu'il ne s'agit pas d'une méthode naturelle (21%) ou bien qu'ils ont déjà ressenti des effets indésirables (7 %) ou une sensation de dépendance (7%).

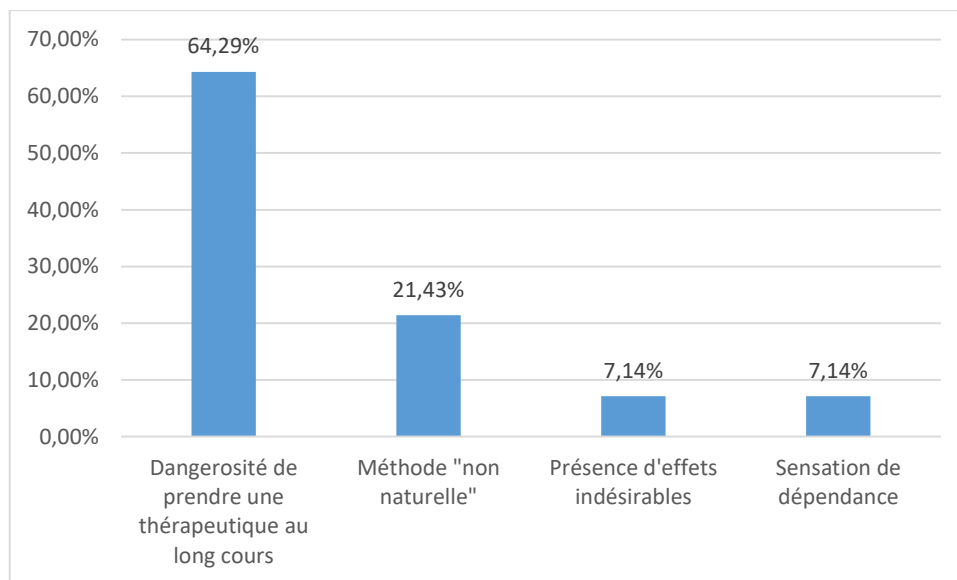


Figure 49 Raisons à l'origine d'arrêt de traitement par IPP

3. Discussion

En 2015, l'ANSM a mené pendant un an une enquête sur l'utilisation des IPP (166). Cette enquête permettra de comparer les résultats de notre enquête à des résultats généraux, afin de valider nos résultats. La majorité des consommateurs d'IPP sont des femmes, avec une moyenne d'âge de 62 ans. Notre moyenne d'âge correspond à la moyenne d'âge des utilisateurs nationaux d'IPP (63 ans dans notre enquête contre 62 ans dans l'enquête de l'ANSM). Concernant la répartition des prescriptions au sein de la classe des IPP, l'Esoméprazole était légèrement plus prescrit que l'Oméprazole dans notre enquête contrairement à l'enquête nationale. Dans notre enquête, le Pantoprazole est l'IPP le moins prescrit, précédé par le Lansoprazole, à l'inverse de l'enquête nationale. Devant ces différences de taux de prescription entre les différents IPP, il est logique de se questionner sur l'efficacité des différents IPP les uns par rapport aux autres.

En 2016, une équipe a montré en Turquie (167) la différence d'efficacité des IPP dans le traitement du reflux gastro-œsophagien. L'Esoméprazole est apparu comme le traitement ayant l'action la plus rapide suivi du Lansoprazole et du Rabéprazole. Quant au Pantoprazole, il s'agit de l'IPP le moins efficace dans cette indication.

Concernant l'éradication d'*Helicobacter pylori*, l'Oméprazole était à l'origine le principal IPP utilisé en association aux antibiotiques. Actuellement, l'ensemble des IPP sont utilisés à double dose afin d'éradiquer la bactérie. En 2006, une enquête a été réalisée afin d'étudier la différence d'efficacité des différents IPP dans l'éradication d'*Helicobacter pylori*. (168) Les résultats montrent que, quel que soit l'IPP utilisé, les résultats sont identiques. En revanche, lorsque les patients étaient traités par Esoméprazole, le taux d'effets indésirables était supérieur.

Concernant la prévention et le traitement de l'ulcère gastro duodéal, aucune différence significative d'efficacité entre les IPP n'a été mise en évidence (169).

Il est important de noter que de nombreuses prescriptions d'IPP ne correspondent pas aux indications ayant une AMM valable. La première correspond à la prescription d'IPP dans le cadre d'une prescription d'AINS lors d'une affection aiguë. Comme l'indique la HAS dans son communiqué de presse en 2020 (170), il n'est pas recommandé de prescrire un IPP en prévention des lésions gastroduodénales chez les patients non à risque. Un patient à risque correspond à une personne âgée de plus de 65 ans, avec des antécédents d'ulcère gastrique ou duodéal ou avec une prescription associée d'antiagrégant plaquettaire. La HAS (171) évoque également un mésusage lors de de coprescription systématique des IPP aux antiagrégants

plaquettaires pour prévenir leurs complications digestives. Cette indication est hors-AMM et non justifiée chez les patients à faible risque de complications. La Société Internationale (172) de Cardiologie justifie quant à elle ces coprescriptions par la diminution des accidents hémorragiques digestifs lorsqu'un IPP est associé à un antiagrégant plaquettaire. Enfin, de nombreux médecins prescrivent au cours des séjours en réanimation des IPP afin de prévenir l'ulcère de stress (173). Hors, à la sortie d'hospitalisation (que ce soit en prévention de l'ulcère de stress ou de la coprescription avec un antiagrégant plaquettaire), la prescription de l'IPP est rarement remise en question par les médecins lors des renouvellements de prescription. Une étude a montré que 24 % des prescriptions initialement faites en prévention de l'ulcère de stress était maintenue après la sortie de l'hôpital sans raison valable (174). Ces constatations nous amènent à nous demander si les médecins généralistes prennent le temps de réévaluer l'intérêt de ce traitement au long cours. L'enquête de l'ANSM a montré que seulement 4 à 10 % des utilisateurs d'IPP les utilisés depuis plus de 6 mois(166). Hors, dans notre enquête réalisée à l'officine, plus de la moitié des patients prenaient les IPP au long cours, c'est-à-dire depuis plus d'un an. C'est pourquoi une fiche du bon usage des IPP (Annexe 7 :) a été créée en 2009 afin d'aider les médecins dans leur pratique quotidienne. En revanche, cette fiche n'est plus à jour concernant l'ensemble des recommandations. En 2020, la HAS a donc rédigé une note de cadrage) afin de faciliter la réécriture de cette fiche du bon usage (171). En effet, comme nous avons pu le constater dans notre enquête, les généralistes n'informaient pas leurs patients sur les effets délétères que pouvaient avoir les IPP au long cours. Nous pouvons donc légitimement nous demander si ce manque d'information est dû à un manque de connaissance sur les risques au long des IPP de la part des médecins ou à une non croyance de ces effets délétères. Il est donc utile d'informer les médecins et de mettre à jour cette fiche du bon usage des IPP.

Etant donné les risques importants lors d'une utilisation longue des IPP, il est important de se poser la question d'une alternative à la prise quotidienne d'IPP sur une longue période. De nombreuses études ont été réalisées sur le principe des IPP « à la demande », notamment dans le cas du reflux gastro-œsophagien. Une enquête a montré que 38 % des patients prenaient des IPP de manière chronique pour traiter un RGO (175). En 2006, l'étude APOGEE a analysé les facteurs déterminants du recours des IPP « à la demande » (176). La prise d'IPP « à la demande » est, comme son nom l'indique, le patient qui prend l'IPP seulement au besoin, et non en prise quotidienne, cette prise étant suffisante pour les patients ayant une symptomatologie légère à modérée. Les gastroentérologues ont montré que les patients avaient une meilleure compliance de leur traitement avec cette prise à la demande en fonction des besoins.

Actuellement, il est nécessaire que les prescripteurs revoient leur manière de prescrire cette classe médicamenteuse, autant dans les indications que dans la durée. La place du pharmacien dans le parcours de santé des patients est également très importante. Il est nécessaire que les pharmaciens informent les patients sur leurs traitements, les indications et risques de ces derniers, mais également communiquent avec les médecins, en particulier avec les médecins généralistes afin de leur rappeler les indications exactes des traitements. Actuellement, le pharmacien a la possibilité de faire une analyse des traitements grâce au Bilan de Médication Partagé (BMP), et en communiquer ses résultats aux médecins traitants (177). L'Ordre des Pharmaciens a pour objectif de développer la place de la pharmacie clinique au sein des officines (178) en développant entre autres les relations pluriprofessionnelles, ainsi que la formation des étudiants en officine.

Conclusion

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont actuellement prescrits en grande quantité par les médecins en France. Il est possible de constater que la plupart des prescriptions ne respectent pas les indications, et les durées de prise sont beaucoup plus longues que celles recommandées. En effet, ces traitements sont souvent initiés et renouvelés sans questionnement sur leur réelle nécessité. Actuellement, de nombreuses études mettent en évidence les effets indésirables de la prise d'inhibiteurs de pompe à protons au long cours.

Lors de leur délivrance, le pharmacien doit réaliser une analyse pharmaceutique afin d'identifier l'indication de la prescription ; il doit donc informer le patient sur les risques si la durée de prise ne respecte pas les recommandations. Le pharmacien a pour rôle de proposer au patient des alternatives, si nécessaire, à ce traitement. Il a également un rôle de conseil, afin d'apporter au patients des mesures à mettre en place pour diminuer ses symptômes gastro-œsophagiens (alimentation, surélévation de la tête, poids, tabac, traitements anti-inflammatoires, etc.).

Grâce aux bilans partagés de médication, le pharmacien a la possibilité de faire un bilan sur les traitements des patients, et d'analyser leur nécessité ou non, tout en communiquant son analyse aux médecins afin qu'ils puissent améliorer leurs prescriptions. Ces nouvelles missions mettent en avant les connaissances des pharmaciens d'officine sur les différents traitements, et la plus-value qu'ils peuvent apporter dans le parcours de soin des patients.

Le pharmacien est donc un acteur essentiel jouant un rôle primordial dans la diminution des prescriptions et consommations des inhibiteurs de la pompe à protons.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,
Christiane FORESTIER

Le Président du Jury,
Laurence TERRAIL

Bibliographie

1. Tortora GJ, Grabowski SR, Boudreault F, Boyer M, Desorcy MC. Principes d'anatomie et de physiologie. 3e éd. française. Éditions du nouveau pédagogique; 2002.
2. Gastroenterology services in the UK. The burden of disease, and the organisation and delivery of services for gastrointestinal and liver disorders: a review of the evidence. *Gut*. 2007;56(Suppl 1):1-113.
3. TORRORA GJ, DERRICKSON B. Elements d'anatomie et de physiologie. Editions du nouveau pédagogique. 2009.
4. Van der Bilt A, Engelen L, Pereira LJ. Physiologie orale et mastication. Elsevier. 2006;89(1):22-7.
5. Netter FH. Atlas d'anatomie humaine. 7e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019.
6. Maladière E, Vacher C, Lezy JP. Débitimétrie salivaire globale. Evaluation de 3 techniques de mesure. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 1999;100(5):226-9.
7. Devoize L, Dallel R. Salivation. 2010 [cité 10 févr 2022]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/267094/salivation>
8. Shaker R, éditeur. Principles of deglutition: a multidisciplinary text for swallowing and its disorders. New York: Springer; 2013. 1017 p.
9. Desport JC, Jésus P, Fayemendy P, De Rouvray C, Salle JY. Évaluation et prise en charge des troubles de la déglutition. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2011;25(4):247-54.
10. Marieb EN, Hoehn K, Moussakova L, Lachaîne R. Anatomie et physiologie humaines. 5e éd. Montreuil: Pearson; 2015.
11. Ducrotte P, Leblanc I, Denis P. Conséquences motrices de la chirurgie gastrique. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 2000;4(1):11-9.
12. Schubert ML. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2017;33(6):430-8.
13. Ramsay PT, Carr A. Gastric Acid and Digestive Physiology. *Surgical Clinics of North America*. 2011;91(5):977-82.
14. Lecleire S. Digestion et absorption des nutriments. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2008;43(1):45-50.
15. Gallas S, Leroi AM. Physiologie de la défécation. *Pelvi Perineal*. 2010;5(3):166-70.
16. Vaysse N. Physiologie du pancréas exocrine. *EMC - Hépatogastroenterologie*. 2005;2(2):59-74.

17. Heda R, Toro F, Tombazzi CR. Physiology, Pepsin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537005/>
18. Shulkes A, Baldwin GS. Biology of gut cholecystokinin and gastrin receptors. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 1997;24(3-4):209-16.
19. Schubert ML, Shamburek RD. Control of acid secretion. *Gastroenterology Clinics North America*. 1990;19(1):1-25.
20. Pharmacologie - Des cibles à la pharmacologies. 4ème édition. Editions Dunod; Français. 495 p.
21. Kopic S, Murek M, Geibel JP. Revisiting the parietal cell. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 2010;298(1):C1-10.
22. Shin JM, Munson K, Vagin O, Sachs G. The gastric H^K-ATPase: structure, function, and inhibition. *Pflugers Archiv - European Journal of Physiology*. 2009;457(3):609-22.
23. Bado A, Sobhani I. Physiologie de la sécrétion gastrique. *EMC - Gastro-entérologie*. 2011;6(4):1-14.
24. Louvet A, Silvain C. Hépatogastro-entérologie: chirurgie digestive. 4e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2018. (Les référentiels des collègues).
25. Bretagne JF. Le reflux gastro-œsophagien dans la population générale française. *Elsevier Masson SAS*. 2008;35(1-C1):23-31.
26. Bruley Des Varannes S, Marek L, Humeau B, Lecasble M, Colin R. Gastroesophageal reflux disease in primary care. Prevalence, epidemiology and Quality of Life of patients. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2006;30(3):364-70.
27. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology journal*. 2018;154(2):267-76.
28. Aziz K, Bonnet D, Foppa B, Péron JM. Hépatogastro-entérologie, chirurgie digestive. 2e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012. (Cahiers des ECN).
29. Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J. Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of the American Medical Association*. 2020;324(24):2565.
30. Armstrong D. Endoscopic evaluation of gastro-esophageal reflux disease. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 1999;72(2-3):93-100.
31. Mukaisho KI, Kanai S, Kushima R, Nakayama T, Hattori T, Sugihara H. Barrett's carcinogenesis. *Pathology international*. 2019;69(6):319-30.
32. Alzubaidi M, Gabbard S. GERD: Diagnosing and treating the burn. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2015;82(10):685-92.
33. Kellerman R, Kintanar T. Gastroesophageal Reflux Disease. *Primary Care*. 2017;44(4):561-73.

34. Ang D, Lee YY, Clarke JO, Lynch K, Guillaume A, Onyimba F, et al. Diagnosis of gastroesophageal reflux: an update on current and emerging modalities. *Annals of the new york academy of Sciences*. 2020;1481(1):154-69.
35. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-62.
36. documents-reflux.pdf [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/wordpress/wp-content/uploads/2012/06/documents-reflux.pdf>
37. Recommandations RGO de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/rgo-de-l-adulte-1661.html>
38. Sivri B. Trends in peptic ulcer pharmacotherapy. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2004;18(1):23-31.
39. Ulcères de l'estomac et du duodénum | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/ulceres-de-lestomac-et-du-duodenum>
40. Narayanan M, Reddy KM, Marsicano E. Peptic Ulcer Disease and Helicobacter pylori infection. *Mo Med*. 2018;115(3):219-24.
41. Sgouras DN, Trang TTH, Yamaoka Y. Pathogenesis of Helicobacter pylori Infection. *Helicobacter*. 2015;20(S1):8-16.
42. Fischbach W, Malfertheiner P. Helicobacter Pylori Infection. *Deutsches Arzteblatt International*. 2018;115(25):429-36.
43. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and Gastric Mucosal Protection: Why Doesn't the Stomach Digest Itself? *Physiological Reviews*. 2008;88(4):1547-65.
44. Blain H, Jouzeau JY, Netter P, Jeandel C. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. Intérêt et perspectives. *La Revue de Médecine Interne*. 2000;21(11):978-88.
45. Sugimoto Y, Narumiya S. Prostaglandin E Receptors *. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(16):11613-7.
46. Kelton JG, Blajchman MA. Prostaglandin I2 (prostacyclin). *Canadian Medical Association Journal*. 1980;122(2):175-9.
47. Behrman HR, Luborsky-Moore JL, Pang CY, Wright K, Dorflinger LJ. Mechanisms of PGF2 alpha action in functional luteolysis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1979;112:557-75.
48. Giuffrè G. The effects of prostaglandin F2 α in the human eye. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1985;222(3):139-41.
49. Rucker D, Dharmoon AS. Physiology, Thromboxane A2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 16 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539817/>

50. Ma L, Chow JY, Cho CH. Effects of cigarette smoking on gastric ulcer formation and healing: possible mechanisms of action. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1998;27 Suppl 1:S80-86.
51. Sesler JM. Stress-related mucosal disease in the intensive care unit: an update on prophylaxis. *AACN Advanced Critical Care*. 2007;18(2):119-26; quiz 127-8.
52. Clere N. Stress et troubles digestifs. *Actualités Pharmaceutiques*. 2018;57(580):43-6.
53. Lesur G. Hémorragies digestives hautes. *EMC - Gastro-entérologie*. 2008;3(3):1-16.
54. Amieva M, Peek RM. Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology*. 2016;150(1):64-78.
55. Bak-Romaniszyn L, Wojtuń S, Gil J, Płaneta-Matecka I. [Peptic ulcer disease etiology, diagnosis and treatment]. *Pol Merkur Lekarski*. 2004;17 Suppl 1:128-32.
56. Cadranel S, Gottrand F. Faut-il pratiquer une endoscopie digestive pour faire le diagnostic (et le traitement) de l'infection à Helicobacter pylori chez l'enfant ? Le pour et le contre. *Archives de Pédiatrie*. 2003;10(3):256-9.
57. de Korwin JD. Nouvelles recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'infection à Helicobacter pylori. *La Presse Médicale*. 2013;42(3):309-17.
58. Perri F, Ghos Y, Hiele M, Andriulli A, Rutgeerts P. The urea breath test: a non-invasive clinical tool for detecting Helicobacter pylori infection. *Italian Journal of Gastroenterology*. 1995;27(2):55-63.
59. Rimbara E, Sasatsu M, Graham DY. PCR Detection of Helicobacter pylori in Clinical Samples. In: Wilks M, éditeur. *PCR Detection of Microbial Pathogens* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2013 [cité 23 nov 2021]. p. 279-87. (Methods in Molecular Biology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-60327-353-4_19
60. helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf [Internet]. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf
61. helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf [Internet]. [cité 16 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf
62. Notice patient [Internet]. [cité 16 févr 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0327033.htm>
63. ct-3810_helikit_.pdf [Internet]. [cité 16 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-3810_helikit_.pdf
64. Foppa B, Muscari F, Duffas JP. Ulcère gastroduodéal perforé : traitement laparoscopique. *Journal de Chirurgie*. 2005;142(3):165-7.
65. Hung PD, Schubert ML, Mihas AA. Zollinger-Ellison syndrome. *Current Treatment Options Gastroenterology*. 2003;6(2):163-70.

66. Dohil R, Hassall E. 27 - Gastritis, Gastropathy, and Ulcer Disease. In: Wyllie R, Hyams JS, éditeurs. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease (Fourth Edition)* [Internet]. Saint Louis: W.B. Saunders; 2011 [cité 23 nov 2021]. p. 277-292.e6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437707748100272>
67. Masson E. Prise en charge du gastrinome [Internet]. EM-Consulte. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1097762/prise-en-charge-du-gastrinome>
68. Ito T, Cadiot G, Jensen RT. Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult. *World Journal Gastroenterology*. 2012;18(39):5495-503.
69. Habbari B. Les gastrinomes : Diagnostic et Prise en Charge Thérapeutique. [Internet] [Thesis]. 2014 [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/14343>
70. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C. *Guide pratique des médicaments*. 36e éd. Paris: Maloine; 2017.
71. rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf [Internet]. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf
72. Bianchi V, El Anbassi S. *Médicaments*. 2e éd. Louvain-la-Neuve: De Boeck supérieur; 2018. (Prépa pharma).
73. rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf [Internet]. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf
74. Lipsy RJ, Fennerty B, Fagan TC. Clinical Review of Histamine2 Receptor Antagonists. *Archives of Internal Medicine*. 1990;150(4):745-51.
75. Jamet A, Botturi K, Diquet B, Mollimard M. Histamine : le rôle du médiateur. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 2006;46(5):474-9.
76. Anti-histaminiques H2 [Internet]. [cité 16 févr 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-histaminiques-h2>
77. ANSM. Répertoire des médicaments génériques [Internet]. 2022 [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/repertoire-des-medicaments-generiques>
78. Lassalle M, Le Tri T, Bardou M, Biour M, Kirchgesner J, Rouby F, et al. Étude d'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons en France, en 2015. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2018;66:S221.
79. Shin JM, Sachs G, Cho Y moon, Garst M. 1-Arylsulfonyl-2-(Pyridylmethylsulfinyl) Benzimidazoles as New Proton Pump Inhibitor Prodrugs. *Molecules*. 2009;14(12):5247-80.

80. Morschel CF, Mafra D, Eduardo JCC. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. *Brazilian Journal of Nefrology*. 2018;40(3):301-6.
81. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2013;19(1):25-35.
82. Roche VF. The Chemically Elegant Proton Pump Inhibitors. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 2006;70(5):101.
83. Clynes MA, Harvey NC, Curtis EM, Fuggle NR, Dennison EM, Cooper C. The Epidemiology of Osteoporosis. *British Medical Bulletin*. 2020;133(1):105-17.
84. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis International*. 1992;2(6):285-9.
85. Lai SW, Lin CH, Lin CL, Liao KF. Proton pump inhibitors therapy and the risk of hip fracture in older people in Taiwan. *European Geriatric Medicine*. 2018;9(2):169-74.
86. Reyes C, Formiga F, Coderch M, Hoyo J, Ferriz G, Casanovas J, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of fragility hip fracture in a Mediterranean region. *Bone*. 2013;52(2):557-61.
87. Freedberg DE, Haynes K, Denburg MR, Zemel BS, Leonard MB, Abrams JA, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: a population-based study. *Osteoporosis International*. 2015;26(10):2501-7.
88. Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD, CaMos Research Group. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporosis International*. 2013;24(4):1161-8.
89. Wang L, Li M, Cao Y, Han Z, Wang X, Atkinson EJ, et al. Proton Pump Inhibitors and the Risk for Fracture at Specific Sites: Data Mining of the FDA Adverse Event Reporting System. *Scientific Reports*. 2017;7:5527.
90. Chen CH, Lin CL, Kao CH. Gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitor use is associated with an increased risk of osteoporosis: a nationwide population-based analysis. *Osteoporosis International*. 2016;27(6):2117-26.
91. Lewis JR, Barre D, Zhu K, Ivey KL, Lim EM, Hughes J, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and falls and fractures in elderly women: a prospective cohort study. *Journal of Bone Mineral Research*. 2014;29(11):2489-97.
92. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved. *International Journal Environmental Research and Public Health*. 2019;16(9):1571.
93. Wiercigroch M, Folwarczna J. [Histamine in regulation of bone remodeling processes]. *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej*. 2013;67:887-95.
94. de Jonge HJM, Gans ROBR, Huls G. [Calcium supplementation for patients who use gastric acid inhibitors: calcium citrate or calcium carbonate?]. *Nederlands Tijdschr Geneeskunde*. 2012;156(34):A4343.

95. Ito T, Jensen RT. Association of Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and effects on Absorption of Calcium, Vitamin B12, Iron, and Magnesium. *Current gastroenterol reports*. 2010;12(6):448-57.
96. Gröber U. Magnesium and Drugs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(9):2094.
97. Venkatachalam K, Montell C. TRP channels. *Annual Review of Biochemistry*. 2007;76:387-417.
98. Lameris ALL, Hess MW, van Kruijsbergen I, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Omeprazole enhances the colonic expression of the Mg²⁺ transporter TRPM6. *Pflugers Archiv*. 2013;465(11):1613-20.
99. Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W, Maier JAM. Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions. *Nutrients*. 2013;5(8):3022-33.
100. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in Health and Disease. *Nutrients*. 2010;2(3):299-316.
101. Herrmann M, Peter Schmidt J, Umanskaya N, Wagner A, Taban-Shomal O, Widmann T, et al. The role of hyperhomocysteinemia as well as folate, vitamin B(6) and B(12) deficiencies in osteoporosis: a systematic review. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2007;45(12):1621-32.
102. Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *American Academy of Family Physicians*. 2003;67(12):2527-34.
103. Härmark L, van der Wiel HE, de Groot MCH, van Grootheest AC. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;64(6):819-23.
104. Raghavan R, Eknayan G. Acute interstitial nephritis - a reappraisal and update. *Clinical Nephrology*. 2014;82(3):149-62.
105. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney International*. 2010;77(11):956-61.
106. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2007;26(4):545-53.
107. Berney-Meyer L, Hung N, Slatter T, Schollum JB, Kitching AR, Walker RJ. Omeprazole-induced acute interstitial nephritis: a possible Th1-Th17-mediated injury? *Nephrology (Carlton)*. 2014;19(6):359-65.
108. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney International*. 2010;77(11):956-61.
109. Law EH, Badowski M, Hung YT, Weems K, Sanchez A, Lee TA. Association Between Proton Pump Inhibitors and Microscopic Colitis. *Annals of pharmacotherapy*. 2017;51(3):253-63.

110. Townsend T, Campbell F, O'Toole P, Probert C. Microscopic colitis: diagnosis and management. *Frontline Gastroenterology*. 2019;10(4):388-93.
111. Gentile NM, Khanna S, Loftus EV, Smyrk TC, Tremaine WJ, Harmsen WS, et al. The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population-based study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(5):838-42.
112. Keszthelyi D, Jansen SV, Schouten GA, De Kort S, Scholtes B, Engels LGJB, et al. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010;32(9):1124-8.
113. Park T, Cave D, Marshall C. Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(29):8804-10.
114. Burke KE, Lamont JT. Clostridium difficile Infection: A Worldwide Disease. *Gut Liver*. 2014;8(1):1-6.
115. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile infection. *The New England Journal of Medicine*. 2015;372(16):1539-48.
116. Seksik P. Colite à Clostridium difficile : quelle prise en charge en 2019 ? *Gastroenterology journal*. 2019;10.
117. Fernando SA, Gray TJ, Gottlieb T. Healthcare-acquired infections: prevention strategies. *International Medicine Journal*. 2017;47(12):1341-51.
118. Liubakka A, Vaughn BP. Clostridium difficile Infection and Fecal Microbiota Transplant. *Advanced Critical Care*. 2016;27(3):324-37.
119. Barbut F, Lalande V, Burghoffer B, Thien HV, Grimprel E, Petit JC. Prevalence and Genetic Characterization of Toxin A Variant Strains of Clostridium difficile among Adults and Children with Diarrhea in France. *Journal of Clinical Microbiology* [Internet]. 2002 [cité 22 déc 2021]; Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/abs/10.1128/JCM.40.6.2079-2083.2002>
120. Leontiadis GI, Miller MA, Howden CW. How much do PPIs contribute to C. difficile infections? *American Journal of Gastroenterology*. 2012;107(7):1020-1.
121. HAS. Modification de la nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de diagnostic biologique des infections à Clostridium difficile. 2016;71.
122. Gateau C, Couturier J, Coia J, Barbut F. How to: diagnose infection caused by Clostridium difficile. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24(5):463-8.
123. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *The New England Journal of Medicine*. 2011;364(5):422-31.
124. Ooijselaar RE, van Beurden YH, Terveer EM, Goorhuis A, Bauer MP, Keller JJ, et al. Update of treatment algorithms for Clostridium difficile infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24(5):452-62.

125. Delano MJ, Cuschieri J. Surgical Management of Clostridium difficile Infection: The Role of Colectomy. *Surgical Infections*. 2016;17(3):343-5.
126. Peng Z, Ling L, Stratton CW, Li C, Polage CR, Wu B, et al. Advances in the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infections. *Emerging Microbes & Infections*. 2018;7(1):15.
127. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(4):305-17.
128. Cheng YW, Fischer M. Fecal Microbiota Transplantation: Redefining Surgical Management of Refractory Clostridium difficile Infection. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2020;33(2):92-7.
129. Mandell LA. Community-acquired pneumonia: An overview. *Postgraduated Medical Journal*. 2015;127(6):607-15.
130. Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010;31(11):1165-77.
131. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2011;34(11-12):1269-81.
132. Laheij RJF, Sturkenboom MCJM, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BHC, Jansen JBMJ. Risk of Community-Acquired Pneumonia and Use of Gastric Acid-Suppressive Drugs. *JAMA*. 2004;292(16):1955-60.
133. Inglis TJJ, Sherratt MJ, Sproat LJ, Hawkey PM, Gibson JS. Gastroduodenal dysfunction and bacterial colonisation of the ventilated lung. *The Lancet*. 1993;341(8850):911-3.
134. Mazzeo G, Aronne L, Mariniello DF, Allocca V, Palma MI, Cerqua FS, et al. Which impact for proton pump inhibitors in SARS-COV-2 pneumonia. *Monaldi Archives for Chest Disease [Internet]*. 2021 [cité 11 janv 2022]; Disponible sur: <https://monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/1803>
135. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2016;36(1):172-86.
136. Tai SY, Chien CY, Wu DC, Lin KD, Ho BL, Chang YH, et al. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: A nationwide cohort study in Taiwan. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171006.
137. Li M, Luo Z, Yu S, Tang Z. Proton pump inhibitor use and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14422.
138. Ortiz-Guerrero G, Amador-Muñoz D, Calderón-Ospina CA, López-Fuentes D, Nava Mesa MO. Proton Pump Inhibitors and Dementia: Physiopathological Mechanisms and Clinical Consequences. *Neural Plasticity*. 2018;2018:5257285.

139. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter LM, Multhaup G, Lleó A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One*. 2013;8(3):e58837.
140. Rafiee S, Asadollahi K, Riazi G, Ahmadian S, Saboury AA. Vitamin B12 Inhibits Tau Fibrillization via Binding to Cysteine Residues of Tau. *ACS Chemical Neuroscience*. 2017;8(12):2676-82.
141. Arweiler NB, Netuschil L. The Oral Microbiota. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016;902:45-60.
142. Flowers L, Grice EA. The Skin Microbiota: Balancing Risk and Reward. *Cell Host and Microbe*. 2020;28(2):190-200.
143. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Reports*. 2006;7(7):688-93.
144. Mendling W. Vaginal Microbiota. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016;902:83-93.
145. ter-maquette-fiche-nutrition-copie.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.cregg.org/wordpress/wp-content/uploads/2021/02/ter-maquette-fiche-nutrition-copie.pdf>
146. Wu WM, Yang YS, Peng LH. Microbiota in the stomach: new insights. *Journal of Digestive Diseases*. 2014;15(2):54-61.
147. Yang I, Nell S, Suerbaum S. Survival in hostile territory: the microbiota of the stomach. *FEMS Microbiology Reviews*. 2013;37(5):736-61.
148. Sachdeva A, Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *European Journal of Gastroenterol Hepatology*. 2009;21(1):45-53.
149. Pierre M. La bible des plantes qui soignent. Vanves: Editions du chêne; 2017. 671 p.
150. Vitamine B2 - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b2-riboflavine.html>
151. NUT2012SA0103Ra-2.pdf [Internet]. [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>
152. El-Saber Batiha G, Magdy Beshbishy A, El-Mleeh A, M. Abdel-Daim M, Prasad Devkota H. Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, and Pharmacological and Toxicological Activities of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae). *Biomolecules*. 2020;10(3):352.
153. Miraj S, Rafieian-Kopaei, Kiani S. *Melissa officinalis* L: A Review Study With an Antioxidant Prospective. *Journal of Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017;22(3):385-94.

154. Niebisch S, Peters JH. Update on fundoplication for the treatment of GERD. *Current gastroenterology reports*. 2012;14(3):189-96.
155. Frazzoni M, Piccoli M, Conigliaro R, Frazzoni L, Melotti G. Laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(39):14272-9.
156. Lee SK, Kim EK. Laparoscopic Nissen Fundoplication in Korean Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *Yonsei Medical Journal*. 2009;50(1):89-94.
157. Gurusamy KS, Pallari E. Medical versus surgical treatment for refractory or recurrent peptic ulcer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;3:CD011523.
158. Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. *American Academy of Family Physicians*. 2007;76(7):1005-12.
159. Mouly C, Chati R, Scotté M, Regimbeau JM. Therapeutic management of perforated gastro-duodenal ulcer: Literature review. *Journal of Visceral Surgery*. 2013;150(5):333-40.
160. Rabben HL, Zhao CM, Hayakawa Y, Wang TC, Chen D. Vagotomy and Gastric Tumorigenesis. *Current Neuropharmacology*. 2016;14(8):967-72.
161. Kano Y, Ohashi M, Ida S, Kumagai K, Sano T, Hiki N, et al. Laparoscopic proximal gastrectomy with double-flap technique versus laparoscopic subtotal gastrectomy for proximal early gastric cancer. *BJS Open*. 2019;4(2):252-9.
162. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*. 2020;551:1-9.
163. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-1833.e3.
164. Dibner J. Fecal-oral transmission of COVID-19: Could hypochlorhydria play a role? *Journal of Medical Virology*. 2021;93(1):166-7.
165. Hariyanto TI, Prasetya IB, Kurniawan A. Proton pump inhibitor use is associated with increased risk of severity and mortality from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Digestive and Liver Disease*. 2020;52(12):1410-2.
166. ANSM. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) [Internet]. 2018 [cité 25 oct 2021]. 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>
167. Çelebi A, Aydın D, Kocaman O, Konduk BT, Şentürk Ö, Hülagü S. Comparison of the effects of esomeprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, and pantoprazole 40 mg on intragastric pH in extensive metabolizer patients with gastroesophageal reflux disease. *Turk J Gastroenterol*. 2016;27(5):408-14.

168. Choi HS, Park DI, Hwang SJ, Park JS, Kim HJ, Cho YK, et al. Double-dose, new-generation proton pump inhibitors do not improve *Helicobacter pylori* eradication rate. *Helicobacter*. 2007;12(6):638-42.
169. Vakil N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2003;18(6):559-68.
170. HAS. Les IPP restent utiles mais doivent être moins et mieux prescrits [Internet]. 2020 [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213773/fr/les-ipp-restant-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits#:~:text=Les%20inhibiteurs%20de%20la%20pompe,et%20des%20ulc%C3%A8res%20gastro%20duod%C3%A9naux.
171. [bon_usage_des_inhibiteurs_de_la_pompe_a_protons_note_de_cadrage_2020-12-02_12-01-0_843.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/bon_usage_des_inhibiteurs_de_la_pompe_a_protons_note_de_cadrage_2020-12-02_12-01-0_843.pdf) [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12-02_12-01-0_843.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/bon_usage_des_inhibiteurs_de_la_pompe_a_protons_note_de_cadrage_2020-12-02_12-01-0_843.pdf)
172. Mismetti P. Impact des inhibiteurs de la pompe à protons et antithrombotiques : trop ou pas assez ? *JMV-Journal de Médecine Vasculaire*. 2020;45:S13-4.
173. PEPTIC Investigators for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Alberta Health Services Critical Care Strategic Clinical Network, and the Irish Critical Care Trials Group, Young PJ, Bagshaw SM, Forbes AB, Nichol AD, Wright SE, et al. Effect of Stress Ulcer Prophylaxis With Proton Pump Inhibitors vs Histamine-2 Receptor Blockers on In-Hospital Mortality Among ICU Patients Receiving Invasive Mechanical Ventilation: The PEPTIC Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(7):616-26.
174. Wohlt PD, Hansen LA, Fish JT. Inappropriate continuation of stress ulcer prophylactic therapy after discharge. *Ann Pharmacother*. 2007;41(10):1611-6.
175. Jacobson BC, Ferris TG, Shea TL, Mahlis EM, Lee TH, Wang TC. Who is using chronic acid suppression therapy and why? *Am J Gastroenterol*. janv 2003;98(1):51-8.
176. Vallot T, Bolze JL, Jeanson E, Terpereau A. Reflux gastro-œsophagien : les facteurs déterminants du recours à un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) “à la demande”. L’étude APOGEE. 2006;(9):6.
177. Arrêté du 9 mars 2018 portant approbation de l’avenant 12 à la convention nationale du 4 mai 2012, organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d’officine et l’assurance maladie.
178. Ordre national des pharmaciens. La pharmacie clinique - Etat des lieux et perspectives d’une discipline en développement. 13^e éd. 2018;28.
179. Sami SS, Rangunath K. The Los Angeles Classification of Gastroesophageal Reflux Disease. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*. 2013;1(1):103-4.

180. Recommandations RGO de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/rgo-de-l-adulte-1661.html>
181. de Korwin JD. Nouvelles recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*. La Presse Médicale. 2013;42(3):309-17.
182. Recommandations Ulcère gastroduodéal [Internet]. VIDAL. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/ulcere-gastroduodenal-1498.html>
183. HAS. Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation [Internet]. HAS; 209avr. J.-C. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf
184. Bon usage du médicament - Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte [Internet]. HAS; 2009 [cité 12 déc 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf

Annexes

Annexe 1 : Classification de Los Angeles (179)

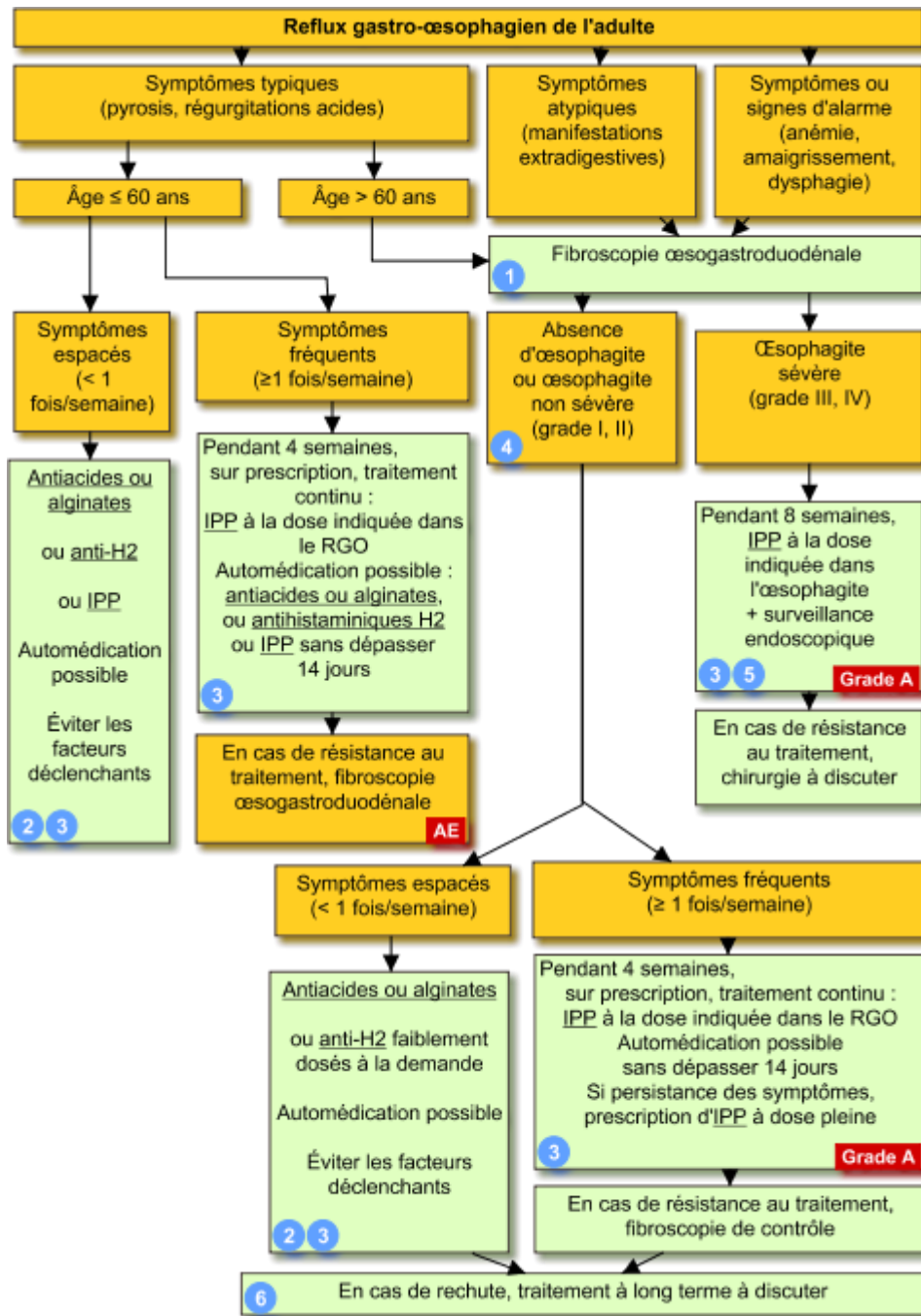
Stade A : Une ou plusieurs lésions de la muqueuse d'une longueur maximale de 5 mm, sans lésion muqueuse entre le sommet de deux plis

Stade B : Une ou plusieurs lésions de la muqueuse d'une longueur supérieure à 5 mm, sans lésion muqueuse entre le sommet de deux plis

Stade C : Lésions de la muqueuse s'étendant entre le sommet de deux plis ou plus, mais touchant moins de 75% de la circonférence de l'œsophage

Stade D : Lésions de la muqueuse touchant au moins 75% de la circonférence de l'œsophage

Annexe 2 : Résumé des recommandations du traitement du reflux gastro-œsophagien de l'adulte (180)



Annexe 3 : Méthodes diagnostiques de l'infection par *Helicobacter pylori* (181)

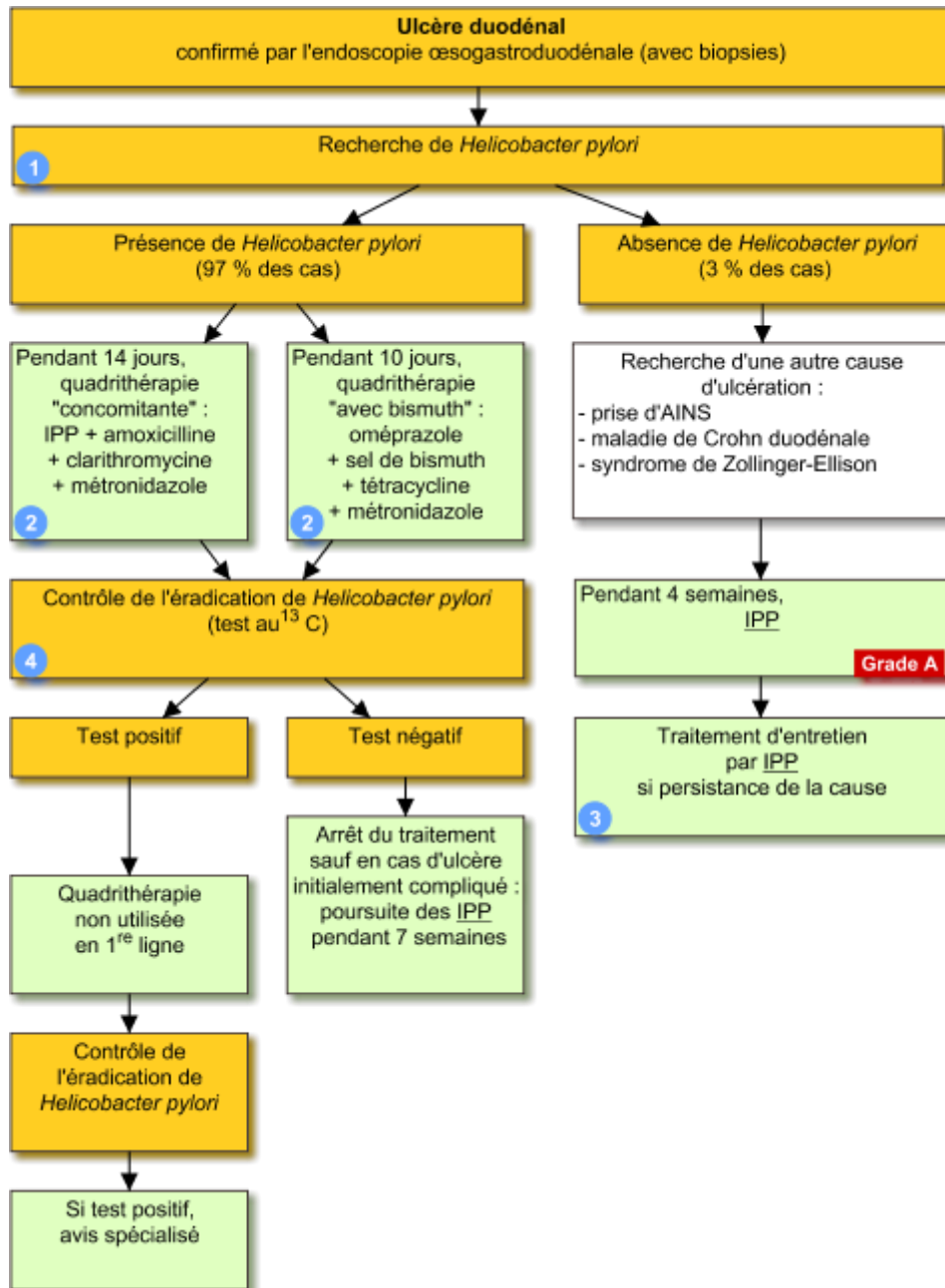
Méthodes diagnostiques de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> sur biopsies gastriques		
Tests biopsies gastriques	Avantages	Inconvénients
Anatomie pathologique	Test habituel Bonnes sensibilité, spécificité et disponibilité Typage de la gastrite	Relativement coûteux Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotiques, hémorragie...
Test rapide de l'uréase	Peu coûteux Résultat rapide (< 1 h) Très bonne spécificité	Non remboursé Sensibilité insuffisante surtout en post-éradication et si : IPP, antibiotiques, hémorragie...
Culture	Test de référence (spécificité 100 %) Possibilité d'antibiogramme et de recherche génotypique	Coûteux, centre spécialisé Milieu de transport Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotiques, hémorragie...
Amplification génique	Sensibilité et spécificité élevées Pas de milieu de transport particulier Détection mutations de résistance macrolides et quinolones	Centre spécialisé Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotiques, hémorragie

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons.

Méthodes diagnostiques de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> ne nécessitant pas de biopsies gastriques		
Tests sans endoscopie	Avantages	Inconvénients
Sérologie	Peu coûteuse, disponibilité Très bonne valeur prédictive négative Sensibilité conservée si : IPP, antibiotiques, hémorragie...	Valeur prédictive positive dépendante de la prévalence de <i>H. pylori</i> Non utilisable en post-éradication
Test respiratoire à l'urée ¹³C	Identifie infection active Excellentes valeurs prédictives négative et positive avant et après traitement d'éradication chez l'enfant et l'adulte	Remboursement si contrôle éradication Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotiques, hémorragie, estomac opéré
Détection antigénique dans les selles	Excellentes valeurs prédictives négative et positive avant et après traitement d'éradication chez l'enfant et l'adulte, si anticorps monoclonaux utilisés	Peu accessible en France Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotiques, hémorragie, estomac opéré

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons.

Annexe 4 : Résumé des recommandations du traitement de l'ulcère gastroduodénal de l'adulte (182)



Annexe 5 : Posologie des IPP par indications (183)

DCI et spécialités	Traitement symptomatique du RGO	Œsophagite par RGO	Traitement d'entretien de l'œsophagite par reflux	Prévention œsophagite par RGO	Éradication de <i>Helicobacter pylori</i>	Ulcère duodénal évolutif	Ulcère gastrique évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal	Traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS	Prévention des lésions GD dues aux AINS chez les sujets à risque	Syndrome de Zollinger-Ellison
Lansoprazole (15, 30 mg) LANZOR, OGAST, OGASTORO	« Reflux gastro-œsophagien symptomatique » 15 – 30 mg/j 4 à 8 sem.	« Traitement de l'œsophagite par reflux » 30 mg/j 4 à 8 sem.	« Traitement de l'œsophagite par reflux »	« Prévention de l'œsophagite par reflux » 15 – 30 mg/j	« Éradication de <i>Helicobacter pylori</i> par administration concomitante d'une antibiothérapie appropriée pour le traitement des ulcères associés à <i>Helicobacter pylori</i> » Pendant 7 jours: 2 x 30 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et : - soit amoxicilline 2g/j - soit métronidazole ou tinidazole 1 g/j	« Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique » 30 mg/j 2 sem + 2 sem	« Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique » 30 mg/j 4 à 8 sem.		« Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique bénin, induits par les AINS chez des patients nécessitant un traitement continu par AINS ». 30 mg/j 4 à 8 sem	« Prévention de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients à risque » 15 mg/j	« Syndrome de Zollinger-Ellison » Dose initiale : 60 mg/j
Oméprazole (10, 20 mg) MOPRAL, ZOLTUM	Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien 10 - 20 mg/j 4 à 6 sem.	« Traitement du reflux gastro-œsophagien associé ou non à une œsophagite » 20 mg/j 4 à 8 sem. 40 mg/j en cas d'œsophagite sévère résistante à une cure de 20 mg/j pendant 4 sem.	« Traitement d'entretien des œsophagites par reflux gastro-œsophagien » 10 – 20 mg/j		« En association à une antibiothérapie, éradication de <i>Helicobacter pylori</i> en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale. » Pendant 7 jours: 2 x 20 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et : - soit amoxicilline 2 g/j - soit métronidazole ou tinidazole 1g/j + puis 20 mg/j pendant 3 semaines en cas d'ulcère duodénal ou 3 à 5 semaines en cas d'ulcère gastrique	« Ulcère duodénal évolutif » 20 mg/j 4 sem.	« Ulcère gastrique évolutif » 20 mg/j 4 à 6 sem.	« Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par HP, ou chez qui l'éradication n'a pas été possible » 10 mg/j 20 mg/j après échec du traitement par anti-H2	« Traitement des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens lorsque la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable » 20 mg/j 4 à 8 sem.	« Traitement préventif des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients à risque (notamment âge supérieur à 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable » 20 mg/j	« Syndrome de Zollinger-Ellison » Dose initiale : 60 mg/j
Esoméprazole (20, 40 mg) INEXIUM	« traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien 20 mg/j 4 sem - puis à la demande après disparition des symptômes »	« traitement de l'œsophagite érosive par reflux » 40 mg/j 4 à 8 sem.	« traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien » 20 mg/j	« prévention des récurrences après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien »;	« En association à une antibiothérapie appropriée, éradication de <i>Helicobacter pylori</i> pour cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par <i>Helicobacter pylori</i> et prévention de la récurrence de l'ulcère gastroduodénal en cas d'infection par <i>Helicobacter pylori</i> ». Pendant 7 jours: 2 x 20 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et amoxicilline 2 g/j	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	« Patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi : cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS » 20 mg/j 4 à 8 sem	« prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque » 20 mg/j	« Syndrome de Zollinger-Ellison » Dose initiale : 80 mg/j
Pantoprazole (20-40 mg) EUPANTHOL, INIPOMP	« Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien et des symptômes (pyrosis, régurgitations, douleurs à la déglutition) » 20 mg/j 2 à 4 sem. - puis à la demande après disparition des symptômes	« Œsophagite légère » : 20 mg/j 2 à 4 sem. - puis à la demande en fonction des besoins après disparition des symptômes Œsophagite: 40 mg/j 4 à 8 sem.	« Traitement d'entretien et prévention des récurrences des œsophagites par reflux gastro-œsophagien » 20 mg/j 40 mg/j en cas de récurrence	« prévention des récurrences des œsophagites par reflux gastro-œsophagien »	Pendant 7 jours: 2 x 40 mg/j associé à clarithromycine 1g/j et : - soit métronidazole ou tinidazole 1 g/j - soit amoxicilline 2 g/j ou 2 x 40 mg/j associé à 2 g/j d'amoxicilline et	« Ulcère duodénal évolutif » 40 mg/j 4 sem	« Ulcère gastrique évolutif » 40 mg/j 4 à 6 sem	Non indiqué	Non indiqué	« Traitement préventif des ulcères gastroduodénaux induits par les anti-inflammatoires non sélectifs (AINS) chez les patients à risque pour lesquels un traitement anti-	« Traitement au Zollinger-Ellison » Dose initiale : 80 mg/j
	sem. - puis à la demande après disparition des symptômes	20 mg/j 4 à 8 sem.	10 - 20 mg/j		en association à une antibiothérapie adaptée » Pendant 7 jours 2 x 20 mg/j associé à clarithromycine 1g/j et amoxicilline 2 g/j						

Annexe 6 : Questionnaire

Connaissance des inhibiteurs de pompes à protons (IPP) par les patients à l'officine

Dans le cadre de ma thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie portant sur "Le bon usage des Inhibiteurs de Pompes à Protons", je réalise un questionnaire à l'officine sur les connaissances des patients ayant un traitement à base d'IPP.

1) Etes-vous :

- Un homme
 Une femme

2) Quel âge avez-vous ? ans

3) Quel inhibiteur de Pompe à Protons (IPP) prenez-vous ? A quel dosage ?

- | | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Esoméprazole INEXIUM® | <input type="checkbox"/> 20 mg | <input type="checkbox"/> 40 mg |
| <input type="checkbox"/> Lansoprazole LANZOR®, OGAST® | <input type="checkbox"/> 15 mg | <input type="checkbox"/> 30 mg |
| <input type="checkbox"/> Oméprazole MOPRAL® | <input type="checkbox"/> 10 mg | <input type="checkbox"/> 20 mg |
| <input type="checkbox"/> Pantoprazole EUPANTOL®, INIPOMP® | <input type="checkbox"/> 20 mg | <input type="checkbox"/> 40 mg |
| <input type="checkbox"/> Rabéprazole PARIET® | <input type="checkbox"/> 10 mg | <input type="checkbox"/> 20 mg |

4) Pour quelle indication prenez-vous ce médicament ?

- Traitement des pathologies du reflux :
 Reflux gastro-œsophagien Œsophagite
- Prévention des récurrences des pathologies du reflux :
 Reflux gastro-œsophagien Œsophagite
- Traitement de la maladie ulcéreuse :
 Ulcère gastroduodénal Lésion gastroduodénale dues aux AINS
- Prévention des récurrences de la maladie ulcéreuse :
 Ulcère gastroduodénal Lésion gastroduodénale dues aux AINS
- Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës
- Eradication de *Helicobacter pylori*
- Syndrome de Zollinger Ellison

5) Depuis quand prenez-vous ce traitement ?

- | | | |
|-----------------------------------|--|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> ≤ 1 mois | <input type="checkbox"/> ≤ 3 mois | <input type="checkbox"/> > 6 mois |
| <input type="checkbox"/> ≤ 2 mois | <input type="checkbox"/> Entre 3 et 6 mois | <input type="checkbox"/> > 1 an |

6) Le traitement vous paraît-il efficace ?

- Oui Non Ne sait pas

7) Avez-vous eu des effets indésirables liés à l'inhibiteur de pompe à protons ?

- Oui Non Ne sait pas

Si oui, lesquels ?

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Affection hématologique | <input type="checkbox"/> Trouble du métabolisme | <input type="checkbox"/> Affection psychiatrique |
| <input type="checkbox"/> Affection du système nerveux | <input type="checkbox"/> Affections oculaires | <input type="checkbox"/> Affection de la sphère ORL |
| <input type="checkbox"/> Affection gastro-intestinale | <input type="checkbox"/> Affection hépatobiliaire | <input type="checkbox"/> Affection de la peau |
| <input type="checkbox"/> Affection musculosquelettiques | <input type="checkbox"/> Affection du rein | |
| <input type="checkbox"/> Affection des fonctions reproductives et du sein | | |

8) Pensez-vous que ce médicament peut être nocif pour votre santé ?

- Oui Non Ne sait pas

9) Seriez-vous prêt à arrêter ce médicament ?

- Oui Non Ne sait pas

Si oui, quelles en seraient les raisons ?

- Présence d'effets indésirables Dangerosité de prendre une thérapeutique au long cours
 Sensation de dépendance Méthode « non naturelle »

Si non, quelles en seraient les raisons ?

- Rebond d'acidité Dépendance
 Traitement d'entretien de la pathologie Rechute après tentative d'arrêt
 Aucune autre thérapeutique efficace

10) Avez-vous entendu parler de problèmes à long terme concernant la prise de cette classe de médicaments ?

- Oui Non

Si oui, par quel biais ?

- Médias Entourage Infirmier
 Pharmacien Médecin

Si oui, lesquels ?

- Fracture Cancer Attente cardiaque
 Attente pulmonaire Démence Attente gastrique



Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte

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

- **Cinq molécules** sont actuellement disponibles, dont trois sont **généralisées**.
 - Ésoméprazole (Inexium®). *Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.*
 - Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Ogastoro® et génériques). *Demi-dose : 15 mg. Pleine dose : 30 mg.*
 - Oméprazole (Mopral®, Zoltum®, génériques). *Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.*
 - Pantoprazole (Eupantol®, Inipomp® et génériques). *Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.*
 - Rabéprazole (Pariet®). *Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.*
- **Les IPP ont trois indications principales¹** :
 - traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO ;
 - prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque ;
 - éradication d'*Helicobacter pylori* et traitement des ulcères gastroduodénaux.

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

L'ESSENTIEL

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

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

⚠ De nombreuses prescriptions injustifiées

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

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

1. Reflux gastro-œsophagien et œsophagite par reflux

- **Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (RGO) sans œsophagite**, à court terme (2 à 6 semaines) ou à long terme (entretien en cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement) : il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les IPP.

IPP	RGO sans œsophagite (dose quotidienne)
Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Ésoméprazole Rabéprazole	Demi-dose pendant 4 semaines (ou pleine dose en cas de réponse insuffisante pour le lansoprazole et l'oméprazole), puis, éventuellement, traitement à la demande (à long terme)

- **Traitement de l'œsophagite par RGO (cicatrisation)** : il n'y a pas en général de différence d'efficacité entre les IPP.

Dans une étude, 40 mg/j d'ésoméprazole ont été plus efficaces que 20 mg/j d'oméprazole sur la cicatrisation au bout de 4 semaines. Mais la différence est minime et sa pertinence clinique discutable. D'autant qu'après 4 semaines de traitement, il est recommandé de passer à 40 mg/j d'oméprazole en cas d'inefficacité. Aucune étude comparant directement cette posologie d'oméprazole à l'ésoméprazole n'est disponible.

IPP	Cicatrisation de l'œsophagite par RGO (dose quotidienne)
Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Ésoméprazole Rabéprazole	Pleine dose pendant 4 à 8 semaines <ul style="list-style-type: none"> ▶ pour l'oméprazole, en cas d'œsophagite sévère résistante au bout de 4 semaines, passer à double dose pendant 4 semaines ▶ pour le pantoprazole, demi-dose en cas d'œsophagite légère

- **Traitement d'entretien et prévention des récurrences de l'œsophagite par RGO** : après 6 mois de traitement, il n'y a pas en général de différence d'efficacité entre les IPP.

Des résultats discordants ont été rapportés :

- une plus grande efficacité de l'ésoméprazole (20 mg/j) que du lansoprazole (15 mg/j) ou du pantoprazole (20 mg/j) ;
- une non-infériorité du pantoprazole (20 mg/j) comparé à l'ésoméprazole (20 mg/j).

IPP	Prévention des récurrences d'œsophagite par RGO (dose quotidienne)
Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Ésoméprazole Rabéprazole	Demi-dose ou pleine dose au long cours (la dose minimale efficace doit être recherchée) <ul style="list-style-type: none"> ▶ pour le pantoprazole, toujours pleine dose en cas de récurrence ▶ pour l'ésoméprazole, toujours demi-dose

- **Les IPP n'ont pas d'AMM dans le soulagement de manifestations extradiigestives isolées pouvant être liées à un RGO**, telles que symptômes ORL, toux chronique, asthme ou douleurs thoraciques d'origine non cardiaque. Il n'y a pas d'intérêt à les prescrire dans ces situations, sauf en cas de RGO documenté (par pH-métrie par exemple), mais non en traitement d'épreuve ou test thérapeutique.

2. Lésions gastroduodénales dues aux AINS

- Dans la **prévention** et le **traitement des lésions digestives hautes induites par les AINS**, il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les IPP.

- **Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risque** (patients sous AINS de plus de 65 ans, ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal, ou traités par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde). Cette prévention doit être arrêtée en même temps que le traitement par AINS.

IPP	Prévention des lésions dues aux AINS (dose quotidienne)
Oméprazole	Pleine dose jusqu'à la fin du traitement par AINS
Lansoprazole Pantoprazole Ésoméprazole	Demi-dose jusqu'à la fin du traitement par AINS
	▶ Le rabéprazole n'a pas cette indication

- **Traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS** (chez les patients pour lesquels un traitement par AINS doit être poursuivi).

IPP	Traitement des lésions dues aux AINS (dose quotidienne)
Lansoprazole Oméprazole	Pleine dose pendant 4 à 8 semaines
Ésoméprazole	Demi-dose pendant 4 à 8 semaines
	▶ Le pantoprazole et le rabéprazole n'ont pas cette indication

3. Ulcère gastrique et duodéal

- **Éradication d'*Helicobacter pylori*** en association à une antibiothérapie appropriée, en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale avec infection par *H. pylori*.

Dans la **trithérapie de l'ulcère gastroduodéal associé à *Helicobacter pylori***, il n'a pas en général été montré de différence d'efficacité entre les IPP en termes d'éradication d'*H. pylori*.

Dans une étude sur l'éradication d'*H. pylori*, l'ésoméprazole (40 mg/j) a été plus efficace que le pantoprazole (40 mg/j), mais non différent de l'oméprazole (20 mg/j) ou du rabéprazole (40 mg/j).

IPP	Éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> (dose quotidienne)	
Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Rabéprazole	Pleine dose x 2/jour pendant 7 jours	Pour un ulcère duodéal compliqué (hémorragie, perforation) ou associé à un traitement par AINS, corticoïde ou antiagrégant, ou pour un ulcère gastrique (compliqué ou non), poursuivre le traitement à pleine dose (1/jour) pendant 3 à 7 semaines selon les symptômes (douleurs, saignements) et la taille de l'ulcère à l'endoscopie.
Ésoméprazole		

Antibiothérapie associée en première intention (7 jours de traitement)*	
Cas général	Clarithromycine 1 g/j et amoxicilline 2 g/j
Contre-ind. à la clarithromycine	Amoxicilline 2 g/j et métronidazole ou tinidazole 1 g/j
Contre-ind. aux bêtalactamines	Clarithromycine 1g/j et métronidazole ou tinidazole 1 g/j
* En cas d'échec du traitement initial, on recommande en seconde intention d'associer IPP, amoxicilline et imidazole pendant 14 jours.	

- Dans le traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal évolutif sans infection à *Helicobacter pylori*, il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les IPP.

IPP	Ulcère gastrique (dose quotidienne)
Lansoprazole	Pleine dose pendant 4 à 8 semaines
Oméprazole	▶ 4 à 6 semaines pour l'oméprazole
Pantoprazole	▶ 6 à 12 semaines pour le rabéprazole
Rabéprazole	
	▶ L'ésoméprazole n'a pas cette indication

IPP	Ulcère duodénal (dose quotidienne)
Lansoprazole	Pleine dose pendant 4 semaines
Oméprazole	▶ 2 semaines pour le lansoprazole si la cicatrisation est complète
Pantoprazole	▶ 4 à 8 semaines pour le rabéprazole
Rabéprazole	
	▶ L'ésoméprazole n'a pas cette indication

- Traitement d'entretien (au long cours) de l'ulcère duodénal chez les patients non infectés par *H. pylori*, ou chez qui l'éradication n'a pas été possible.
 - Oméprazole (seul à avoir l'AMM dans cette indication) : demi-dose ou pleine dose après échec d'un traitement par anti-H2.

4. Doses et coûts de traitement

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

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

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

HAS

Comme l'ensemble des publications de la HAS,
ce document est disponible sur www.has-sante.fr

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

-D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

-D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

-De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Résumé :

De nombreux français souffrent d'affections gastro-intestinales, telles que le reflux gastro-œsophagien et l'œsophagite, l'ulcère gastroduodénal ou le syndrome de Zollinger-Ellison, pour lesquelles des inhibiteurs de pompe à protons sont prescrits. Ces traitements peuvent, à long terme, entraîner de nombreux effets indésirables (fracture, démence, néphrite interstielle, hypergastrinémie, etc). C'est pourquoi le respect des indications des inhibiteurs de pompe à protons représente un enjeu important de santé publique. Après une analyse bibliographique, le but de ce travail est d'analyser les connaissances (indications, effets indésirables, risques) des patients sur leur traitement antisécrétoire au travers d'une enquête réalisée en officine

Mots clés :

- Inhibiteur de pompe à protons
- Sécrétion acide
- Ulcère gastro-duodénal
- Reflux gastro-œsophagien
- Risques au long cours
- Enquête à l'officine