



**HAL**  
open science

# Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons à l'officine

Camille Aillaud

► **To cite this version:**

Camille Aillaud. Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04154237

**HAL Id: dumas-04154237**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04154237v1>**

Submitted on 6 Jul 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

# THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE  
DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 23 JUIN 2023

PAR

**Mme AILLAUD Camille**

Née le 4 Février 2000 à Aix-en-Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**BON USAGE DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS A L'OFFICINE**

**JURY :**

Président : Docteur Catherine BADENS

Membres : Docteur Emmanuelle TONNEAU-PFLUG  
Docteur Édouard LAMY  
Docteur Damien CASTANER

Membre d'honneur : Docteur Michel AILLAUD



# THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE  
DEVANT LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 23 JUIN 2023

PAR

**Mme AILLAUD Camille**

Née le 4 Février 2000 à Aix-en-Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**BON USAGE DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS A L'OFFICINE**

**JURY :**

Président : Docteur Catherine BADENS

Membres : Docteur Emmanuelle TONNEAU-PFLUG  
Docteur Édouard LAMY  
Docteur Damien CASTANER

Membre d'honneur : Docteur Michel AILLAUD

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

#### **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

#### **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

#### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

## **MAITRES DE CONFERENCES**

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI  
Mme Muriel MASI

## **ENSEIGNANT CDI**

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## **A.H.U.**

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## **PROFESSEURS**

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN  
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER  
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD  
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE  
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU  
Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

M. Jérôme JOUVE  
Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

Mme Sok Siya BUN

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

*« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*

## REMERCIEMENTS

**A Madame le Docteur Catherine BADENS**, merci pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury, je vous adresse mes sincères remerciements. Je vous serai éternellement reconnaissante.

**A Monsieur le Docteur Édouard LAMY**, maître de conférence à la faculté de pharmacie de Marseille, pour m'avoir fait l'honneur d'être présent dans mon jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

**A Madame le Docteur Emmanuelle TONNEAU-PFLUG**, pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Merci pour vos conseils et votre accompagnement durant cette rédaction. Soyez assurée de ma gratitude et reconnaissance.

**A Monsieur le Docteur Damien CASTANER**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. C'est un immense plaisir de t'avoir à mes côtés pour un jour si important.

**A Monsieur le Docteur Michel AILLAUD**, papa, tu es l'exemple du pharmacien que je souhaite être. Tu as su m'apprendre tous les aspects de ce métier, travailler et apprendre avec toi est une chance et un privilège. Je serai toujours reconnaissante de tout ce que tu as fait pour moi et ce que tu m'as transmis. Tu m'as toujours encouragé et soutenu dans mes études. Merci pour ta générosité et l'amour que tu me portes. J'espère te rendre fière.

**A ma Maman**, pour écouter mes moindres doutes et angoisses, merci. Tu m'as toujours accompagné et conseillé. Résumer notre relation est impossible, tu es ma personne de confiance, mon modèle, et la personne que j'appelle plus de deux fois par jour. Merci pour être toujours très attentionnée envers moi. Je suis très reconnaissante de t'avoir comme maman. Merci pour avoir corrigé toutes les fautes d'orthographe, et il y en avait beaucoup, j'espère que tu seras fière de ce travail.

**A mon papa et ma maman**, pour avoir été présent à chaque instant et pour toute la gentillesse et l'amour que vous m'accordez. Pour m'avoir rassuré les nombreuses fois où le stress m'a fait pleurer. Je ne vous remercierai jamais assez, je vous aime fort.

**A mes Sœurs**, Claire et Juliette, merci de m'avoir guidé et aidé durant toutes mes études. Pour l'amour que vous m'apportez, la sécurité et la confiance que vous me donnez merci. Vous êtes mes traductrices et les personnes qui me comprennent le mieux. Vous êtes des personnes extraordinaires. On ne peut pas espérer de meilleures sœurs que vous, être votre petite sœur est une chance immense. Je vous aime très fort.

**A ma grande sœur Claire**, le premier Docteur de notre fratrie, tu es un exemple de réussite et d'excellence. Merci d'être ma « maman de substitution », tu es toujours de bon conseil et disponible à n'importe quelle heure pour moi. Je suis tellement heureuse que l'on soit aussi proche, merci d'avoir relu chaque paragraphe de ce travail, tu as été d'une aide indéniable. J'espère que tu es fière de cette thèse, je t'aime très fort.

**A ma grande sœur Juliette**, Ju, le deuxième Docteur de notre fratrie, pour le soutien que tu m'apportes chaque jour merci. Comme me disait Peto « tout pareil », tu as toujours été mon modèle. Nos années d'études ensemble sont des souvenirs que je garderai toute ma vie. Merci pour ta bienveillance et ta présence auprès de moi. Tu es ma sœur, ma meilleure amie et tu me connais tellement que tu choisis à ma place quand j'hésite trop. J'aurai aimé que tu traduises à quel point tu es importante dans ma vie. Je t'aime très fort.

**A mes grands-parents paternels Georges et Suzanne**, mémé le premier Docteur de la famille, les fondateurs de la pharmacie AILLAUD, j'aurai aimé que vous soyez présent aujourd'hui. J'espère vous avoir rendu fière, vous me manquez.

**A mes grands-parents maternels Peto et Maminette**, pour avoir été présent depuis mon enfance merci. Peto, j'espère que de là-haut tu me souhaites un « M ». Maminette tes mots rassurants, tes gâteaux aux galettes, nos Skype et tes conseils me manquent. Je suis la plus chanceuse d'avoir eu des grands-parents aussi aimants. Il n'y a pas un jour ou je ne pense pas à vous.

**A Agnese Pesce**, ma tatie Annie, pour m'avoir appris la peinture sur soie, pour me raconter ton enfance en Sicile avec Peto dès que tu en as l'occasion merci. Je suis plus qu'heureuse de partager des moments avec toi, je t'aime très fort.

**A Elsa**, pour être l'amie sur qui je peux le plus compter merci. Tu es la meilleure rencontre de mes années étudiantes, merci pour tous ces fous rires, ces soirées et tous ces brunchs à l'appart. Notre « coloc » à Marseille me manque mais la distance n'a rien changé. Merci pour la gentillesse que tu as envers moi. Tu es une personne merveilleuse, je me languis de créer encore pleins de nouveaux souvenirs avec toi.

**A Charlotte**, ma fan numéro 1, pour l'attention et la bienveillance que tu me portes. Pour tous les mardis soir passés ensemble, je suis très heureuse de t'avoir parmi mes amies. J'espère que tu viendras me voir chez toi en Corse cet été. Des bises à Daddy.

**A Léa**, pour être team sensible comme moi. Merci de toujours m'encourager, m'écouter et me conseiller. Tu étais mon orga et tu es devenue mon amie, j'apprécie tous les moments que l'on a passé ensemble et je me languis des prochains.

**A Laurie**, pour avoir été ma binôme pendant le stage à l'hôpital. Pour tous les goûters après le stage et repas à bagel corner (évidemment), merci. J'apprécie tous les conseils que tu me donnais et j'espère que tu vas t'épanouir à Paris (même si j'aurai aimé que tu restes à Marseille !!!!).

**A Nans et Andréa**, pour être les meilleurs grands-parents orga !! Nans merci pour être aussi attentionné même quand tu chantes en hébreux, Andréa pour ton élégance sans faille et ta douceur merci.

**A Nadir**, wokay wokay, entre « dys... » on se comprends. Merci pour toutes les sorties sunset à 200 km/h sur sakak, les oraux en groupe même si tu débarquais en survêtement. Merci pour être disponible quand on a besoin, et peut être à notre futur association parceque quand même « buisness is buisness ».

**A Célie**, ou plutôt devrais-je dire hibiscus ou peut être Lunes, pour ton naturel et ton humour, merci. Une soirée avec toi est toujours une soirée réussie. A nos prochains restaurants à St Tropez avec hibiscus.

**A Marina, Logan, Axel et Jeremy**, merci de m'avoir toujours conseillé, rassuré, et fait rire pendant les nombreuses soirées à l'appart. Mention spéciale pour Chichi, merci d'avoir toujours cru en moi.

**A Lucie**, merci pour ta bonne humeur, et ton humour toujours présent.

**A Lorraine et Pauline**, pour les retrouvailles ou anniversaires au Môme. Lorraine pour jamais oublier les dates importantes et être la première à souhaiter bonne chance ou bon anniversaire, merci. Pauline, merci pour ta gentillesse, je rêve que tu sois ma styliste personnelle.

**A Amandine, Yan, Dorian, Clara et Géraud**, merci d'être présent à la Canithèse. J'ai adoré tous les moments passés ensemble et je me languis des prochains, une croisière au Mexique pour le nouvel an ? Géraud, j'ai encore espoir que tu m'acceptes comme filleule.

**A Marina**, pour avoir été ma binôme de TP et avoir été présente pendant des années à mes côtés, merci. On a passé de beaux moments ensembles, et je suis sûre que de nouveaux souvenirs nous attendent.

**A Paul et Zélie**, pour m'avoir remise à niveau en pharmaco, merci. Vous êtes ma plus belle rencontre de cette année, travailler avec vous est une chance et je rêverai que ça se reproduise, cette fois-ci je garde l'appart en haut de la pharma. J'ai hâte de vous retrouver en Gwada, Paul ne pêche pas tous les poissons des Caraïbes s'il te plaît.

**A l'équipe de la pharmacie**, pour m'avoir aidé, conseillé et appris tout au long de mes études merci. Vous avez toutes été toujours disponible pour toutes mes questions, et on sait qu'elles peuvent être nombreuses et difficiles à comprendre parfois !

**A la famille Casta**, merci d'être présent aujourd'hui ça me touche énormément. Je me souviens encore des après-midi à la Voile tous ensemble à jouer aux Monopoly pendant des heures. Vous m'avez vu grandir et je suis heureuse de vous avoir aujourd'hui. Pour Ulysse, pouet pouet camembert tsoin tsoin.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>Introduction .....</b>	<b>4</b>
<b>Partie I : les Inhibiteurs de la Pompe à Protons (IPP).....</b>	<b>6</b>
I.    DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE .....	7
1.    Définition.....	7
2.    Quelques chiffres.....	9
II.   MECANISME D'ACTION .....	11
1.    Physiologie de la sécrétion acide.....	11
a.    Structure de la muqueuse gastrique.....	11
b.    Physiologie de l'acidité gastrique .....	13
2.    Pharmacologie et pharmacodynamie des inhibiteurs de la pompe à protons.....	16
a.    Absorption .....	16
b.    Distribution .....	17
c.    Métabolisme.....	18
d.    Élimination.....	18
e.    Mécanisme d'action des IPP .....	20
f.    Pharmacodynamie.....	21
3.    Délais et durée d'action .....	22
4.    Formes galéniques disponibles et médicament sur le marché.....	22
III.  INDICATION DANS L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ .....	24
1.    Reflux gastro-œsophagien (RGO) et œsophagite par RGO .....	24
a.    Symptômes et diagnostics .....	25
b.    Étiologie.....	26
c.    Traitements .....	31
2.    Lésions gastriques induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	33
a.    Symptômes .....	33
b.    Étiologies .....	34
c.    Traitements .....	36
3.    Ulcères gastriques et éradication d' <i>Helicobacter Pylori</i> .....	36
a.    Symptômes .....	40
b.    Étiologies .....	40
c.    Traitements .....	42
4.    Syndrome de Zollinger Ellison .....	44
a.    Symptômes .....	45
b.    Étiologies .....	45
c.    Traitements .....	46
<b>Partie II : Évolution du plan de prise des IPP.....</b>	<b>47</b>
I.    POSOLOGIE INITIALE A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ .....	48
II.   POSOLOGIE ACTUELLEMENT RECOMMANDÉE.....	53
<b>Partie III : Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi.....</b>	<b>55</b>
I.    IPP ET ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES .....	56
II.   IPP ET ANTICOAGULANT.....	59
III.  PRECAUTIONS D'EMPLOI .....	60
<b>Partie IV : Effets indésirables des IPP .....</b>	<b>63</b>
I.    EFFETS INDESIRABLES A COURT TERME .....	64
II.   EFFETS INDESIRABLES A LONG TERME .....	66
1.    Perturbation du bilan métabolique.....	66
a.    Vitamine B12 .....	66
b.    Magnésium .....	68
2.    Effet indésirable osseux.....	70

3.	<i>Effets indésirables rénaux</i> .....	73
4.	<i>Effets indésirables infectieux</i> .....	75
	a. Pneumonies communautaires aiguës .....	75
	b. Infection gastro-intestinale à <i>clostridium difficile</i> .....	76
5.	<i>Effets indésirables cancéreux</i> .....	77
6.	<i>Effets indésirables psychologiques : démence</i> .....	78
III.	EFFET REBOND .....	<b>81</b>
IV.	LA SUR-PRESCRIPTION DES IPP .....	<b>83</b>
1.	<i>Chiffre</i> .....	83
2.	<i>Mésusage</i> .....	83
3.	<i>Coût pour la sécurité sociale</i> .....	87
<b>Partie V : Solutions pour une meilleure prise en charge</b> .....		<b>88</b>
I.	DEPRESCRIPTION .....	<b>89</b>
II.	ALTERNATIVES AUX IPP .....	<b>96</b>
1.	<i>Phytothérapie</i> .....	96
	a. <i>Aloe Vera</i> .....	96
	b. <i>Guimauve</i> .....	98
	c. <i>Orme rouge</i> .....	99
	d. <i>Réglisse</i> .....	100
	e. <i>Mauve</i> .....	101
2.	<i>Probiotiques</i> .....	103
3.	<i>Bicarbonate de sodium</i> .....	105
4.	<i>Mélatonine</i> .....	106
5.	<i>Homéopathie</i> .....	108
III.	FICHE DE DELIVRANCE .....	<b>109</b>
<b>Conclusion</b> .....		<b>112</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

<b>Illustration 1 : schéma représentatif de l'appareil digestif humain (9).....</b>	<b>11</b>
<b>Illustration 2 : Schéma de la structure anatomique de l'estomac (10).....</b>	<b>12</b>
<b>Illustration 3 : schéma récapitulatif de la régulation de l'acidité gastrique (12). ....</b>	<b>15</b>
<b>Illustration 4 : Modifications des paramètres pharmacocinétiques des IPP (14). ....</b>	<b>19</b>
<b>Illustration 5: Modifications des paramètres pharmacocinétiques chez les populations particulières (14).....</b>	<b>20</b>
<b>Illustration 6: schéma du mécanisme d'action des inhibiteurs de la pompe à protons (14). ....</b>	<b>21</b>
<b>Illustration 7 : tableau résumant les spécialités d'IPP disponible en France, leurs formes galéniques ainsi que leurs date d'obtention d'AMM (23). ....</b>	<b>23</b>
<b>Illustration 8 : image comparant l'estomac physiologique avec un estomac souffrant du reflux gastro-œsophagien (25). ....</b>	<b>24</b>
<b>Illustration 9 : Image résumant les physiopathologie du reflux gastroœsophagien (33). ....</b>	<b>27</b>
<b>Illustration 10 : image représentant la position de l'angle de His (34).....</b>	<b>28</b>
<b>Illustration 11 : image représentant les deux types d'hernies hiatales (36).....</b>	<b>29</b>
<b>Illustration 12 : prise en charge du reflux gastro-œsophagien chez l'adulte (30). ....</b>	<b>32</b>
<b>Illustration 13 : physiopathologie des lésions gastrique induite par les AINS (41).....</b>	<b>36</b>
<b>Illustration 14 : Représentation des lésions induite par l'ulcère gastrique à H. Pylori (43). ....</b>	<b>37</b>
<b>Illustration 15 : représentation d'Helicobacter Pylori dans l'estomac (48).....</b>	<b>38</b>
<b>Illustration 16 : Actions et représentation d'Helicobacter Pylori (50).....</b>	<b>39</b>
<b>Illustration 17 : Physiopathologie de l'ulcère gastrique infecté par Helicobacter Pylori (53). ....</b>	<b>41</b>
<b>Illustration 18 : Prise en charge de l'ulcère gastrique causé par Helicobacter Pylori (54). ....</b>	<b>43</b>
<b>Illustration 19 : Schéma récapitulatif du syndrome Zollinger Ellison (58). ....</b>	<b>44</b>
<b>Illustration 20 : tableau récapitulatif des dosages des inhibiteurs de la pompe à protons (63). ....</b>	<b>49</b>
<b>Illustration 21 : Mécanismes d'action de l'interaction inhibiteur de la pompe à protons et Clopidogrel (79).....</b>	<b>58</b>
<b>Illustration 22 : évolution de la vitamine B12 dans le tube digestif (93). ....</b>	<b>67</b>
<b>Illustration 23 : pharmacologie du magnésium (100). ....</b>	<b>69</b>
<b>Illustration 24 :diminution de l'absorption intestinal du magnésium (102).....</b>	<b>70</b>
<b>Illustration 25 : remodelage de tissus osseux (107). ....</b>	<b>71</b>
<b>Illustration 26 :conséquence de la prise d'IPP dans la régulation osseuse (97).....</b>	<b>73</b>
<b>Illustration 27 : Action des IPP dans l'apparition d'un cancer gastrique (111). ....</b>	<b>78</b>
<b>Illustration 28 : Lésions de la maladie d'Alzheimer (131).....</b>	<b>79</b>
<b>Illustration 29 : Physiopathologie des IPP et la maladie d'Alzheimer (129). ....</b>	<b>80</b>
<b>Illustration 30 : algorithme de renouvellement d'un IPP (141). ....</b>	<b>85</b>
<b>Illustration 31 : Liste des différents traitements plus ou moins justifiés (142).....</b>	<b>86</b>
<b>Illustration 32 : Coût d'un traitement journalier par molécules d'IPP (143).....</b>	<b>87</b>
<b>Illustration 33 : algorithme de déprescription des IPP (146). ....</b>	<b>93</b>
<b>Illustration 34 : Coupe latéral de la feuille d'Aloe Vera (152). ....</b>	<b>96</b>
<b>Illustration 35 : Image d'Althaea officinalis (155). ....</b>	<b>98</b>
<b>Illustration 36 : Malva Sylvestris (167) ....</b>	<b>102</b>
<b>Illustration 37 : formule chimique du bicarbonate de sodium (178).....</b>	<b>107</b>

# Introduction

Les Inhibiteurs de la Pompe à Protons, IPP, représentent une classe de médicaments d'utilisation courante et prononcée pour limiter l'acidité gastrique. En France, il existe cinq molécules ayant l'autorisation de mise sur le marché : le pantoprazole, l'oméprazole, le lansoprazole, le rabéprazole et l'ésoméprazole. Ces produits sont arrivés sous forme de princeps par ordre chronologique suivant : Ogast® (1990) ; Mopral® (1996) ; Inipomp® (1999) ; Pariet® (2000) ; Inexium® (2000).

Cette classe thérapeutique est la plus utilisée pour traiter les troubles de la sécrétion acide, notamment en cas de reflux gastroœsophagien ou prévention des lésions en association à la prise d'anti-inflammatoire.

Les prescriptions d'IPP ont largement pris l'avantage par rapport aux prescriptions de la classe thérapeutique initialement utilisée en raison de leur très bonne tolérance, les anti histaminiques 2. Au début de leur utilisation, les IPP semblaient dépourvus d'effets indésirables, ce qui a entraîné une recrudescence de leur prescription. Or, il s'avère qu'aujourd'hui des effets indésirables au long cours ont été étudiés et recensés, ce qui a amené à une réévaluation du bon usage de ces médicaments.

A l'officine, les IPP représentent une des classes de médicament que nous rencontrons le plus régulièrement lors de la délivrance, aussi bien sur prescription qu'en conseil ou demandes spontanées. Effectivement, certains inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être délivrés sans ordonnance, en automédication. La population est donc exposée à de nombreux effets indésirables lors de la prise non encadrée d'IPP.

La commercialisation de ces produits au cours des vingt dernières années a pu être étudiée afin d'améliorer les règles de bon usage. Il a été constaté, lors des récentes évaluations par les instances, un mésusage source d'effets indésirables et de conséquences économiques.

Le pharmacien d'officine a un rôle crucial dans ces problématiques, dans les échanges avec les professionnels pour optimiser la prescription et auprès du patient afin de garantir le bon usage et/ou l'accompagner dans des solutions alternatives.

Tout au long de ce travail nous allons chercher à comprendre la causalité entre la prise d'IPP et l'apparition des effets indésirables, les sources potentielles de mésusage des IPP, et les différentes solutions qui peuvent être apportées pour favoriser le bon usage.

**Partie I :**

**Les Inhibiteurs de la**

**Pompe à Protons**

**(IPP)**

# **I. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE**

## **1. Définition**

Les Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont une famille thérapeutique découverte et ayant eu une autorisation de mise sur le marché en 1987 (1).

Avant cette découverte, des traitements et des chirurgies pour les maladies ulcéreuses étaient déjà présents. On pouvait retrouver des médicaments contenant des alcalins ou des sels alcalins ayant pour objectif d'augmenter le pH de l'estomac. En ce qui concerne les chirurgies, la plupart du temps il s'agissait de couper une partie du nerf vague ou bien enlever une partie de l'estomac (2). Mais depuis la découverte des inhibiteurs de la pompe à protons on retrouve une meilleure efficacité et moins d'effets indésirables en comparaison aux anciennes méthodes.

En effet, le mécanisme d'action de ces médicaments consiste à inhiber la pompe à protons aussi nommée pompe  $H^+$ ,  $K^+$ -ATP<sub>ase</sub>. Cette pompe se situe au niveau de l'espace inter membranaire des cellules et a pour but de produire de l'énergie au niveau cellulaire. Au cours de cette production d'énergie de nombreux protons sont relargués du milieu intra canalaire vers la lumière gastrique. Les protons étant acides, cela a pour conséquence de diminuer le pH. A l'échelle de l'organisme, ce surplus d'acidité peut entraîner des signes cliniques tels que reflux gastrique, sensation de brûlures, toux etc ...

Ainsi, ces médicaments sont depuis fréquemment prescrits dans les indications du reflux gastro-œsophagien (RGO) ou les maladies ulcéreuses tel que Helicobacter Pylori. Ils sont également prescrits lors de la prise d'anti inflammatoires non stéroïdiens afin de prévenir des effets indésirables ulcérogènes de ces derniers et dans le syndrome de Zollinger-Ellison, un syndrome lié à la présence de tumeurs au niveau des îlots de Langerhans qui produisent en excès de la gastrine (3). Il s'agit d'une hormone qui stimule la sécrétion d'acide au niveau du fundus gastrique (4).

A l'origine, ces pathologies étaient prises en charge la plupart du temps par des antihistaminiques (antagoniste des récepteurs de type deux à l'histamine) tels que la cimétidine, famotidine, nizatidine, ranitidine. Le mécanisme de ces derniers passait par l'inhibition sélective des récepteurs H2 à l'histamine se trouvant dans les cellules pariétales. Mais ils présentent des effets indésirables non négligeables et très hétérogènes en fonction des patients. Une autre classe thérapeutique, les analogues de la prostaglandine, était utilisée dans ces indications. Ces molécules agissent en augmentant la production de mucus et d'ions bicarbonates et en réduisant la sécrétion d'acide ce qui protège la barrière de la muqueuse intestinale. Malheureusement les dérivés de la prostaglandines E1 ont une tolérance bien inférieure aux autres classes thérapeutiques ce qui a limité leur utilisation (3).

En comparaison, l'usage des IPP apparaît moins contraignant pour les patients, et, les prescriptions des autres molécules (anti h2 et dérivé de la prostaglandine) ont largement diminué au profit de la prescription d'IPP. Ces médicaments ont une action dose-dépendante.

La classe thérapeutique des inhibiteurs de la pompe à protons contient actuellement cinq molécules :

- Oméprazole (Mopral<sup>®</sup>) (10 et 20 mg)
- Ésoméprazole (Inexium<sup>®</sup>) (20 et 40 mg)
- Pantoprazole (Inipomp<sup>®</sup>) (20 et 40 mg)
- Lansoprazole (Ogast<sup>®</sup>) (15 et 30 mg)
- Rabéprazole (Pariet<sup>®</sup>) (10 et 20 mg).

Ces médicaments sont commercialisés en France et prescrits chez l'adulte. Cependant, seulement l'ésooméprazole et l'oméprazole peuvent être utilisés chez l'enfant à partir d'un an (1). Chez la population pédiatrique ces substances actives sont indiquées dans le reflux gastro-œsophagien et l'œsophagite à éosinophile et se présentent sous la forme galénique de sachet (5).

## **2. Quelques chiffres**

Environ 16 millions de patients se sont vus prescrire des IPP en 2015 en France (6).

Il s'agit d'un quart de la population française et parmi ces personnes, pour 8 millions, il s'agissait d'une première prescription faite, la plupart du temps, par un médecin généraliste (6).

L'absence d'initiation de traitement par un spécialiste suggère que, dans certains cas, l'utilisation des IPP pourrait se révéler inappropriée. En effet idéalement le diagnostic est fortement corrélé à un examen d'imagerie tel qu'une endoscopie. La non-réalisation de cet examen et, sans consultation d'un spécialiste, la prescription par défaut d'IPP par le généraliste peut se révéler parfois inutile ou non adapté au patient et sa pathologie.

En parallèle, en 2015 une étude a mis en évidence que 70% des prescriptions étaient réalisées en dehors de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ce qui peut être une des étiologies des nombreux effets indésirables des IPP. (1) Une prescription hors AMM engage la responsabilité du médecin qui la réalise et également la responsabilité du pharmacien qui la délivre. Cela sous-entend que le médicament est utilisé en dehors des indications, effets indésirables, contre-indications et précautions d'emplois décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) inscrits dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et validés par les instances Agence Nationale de Santé et Médicaments (ANSM) et la Haute Autorité de Santé (HAS).

En terme d'âge et de sexe, selon une étude datée de 2015 (7), l'âge moyen des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons était de 49 ans. Parmi la cohorte de patient étudiée, plus de 50 % des prescriptions étaient destinées à des femmes.

Les molécules les plus employées étaient :

- Oméprazole qui se retrouvait dans 44% des ordonnances,
- Ésoméprazole qui se retrouvait dans 30% des ordonnances,
- Pantoprazole qui se retrouvait dans 14% des ordonnances (7)

L'oméprazole est d'ailleurs le quatrième générique le plus vendu en quantité dans les officines de l'hexagone en 2013 et l'ésooméprazole pointe à la sixième place (8).

La place des IPP dans ce classement démontre que ces médicaments ont une place majeure dans le système de santé. Encore récemment, en 2019, une augmentation de 13% de leur volume de consommation depuis les 5 dernières années a été constaté (1).

Leur surveillance est donc un enjeu principal des organismes de santé.

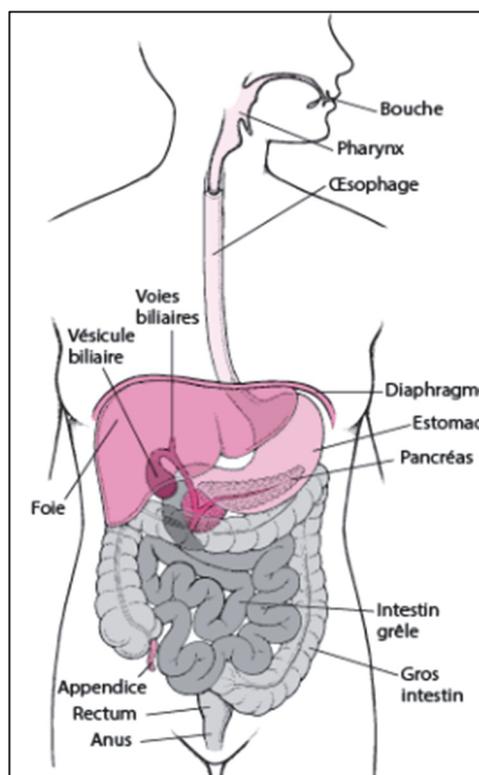
## II. Mécanisme d'action

### 1. Physiologie de la sécrétion acide

#### a. Structure de la muqueuse gastrique

L'appareil digestif permet la transformation, la digestion ainsi que la dégradation des aliments afin qu'ils puissent être assimilés par l'organisme. Ce tube digestif est composé de plusieurs organes :

- La bouche,
- Le pharynx,
- L'œsophage,
- L'estomac,
- L'intestin grêle,
- Le gros intestin,
- Le rectum,
- L'anus.



*Illustration 1 : schéma représentatif de l'appareil digestif humain (9).*

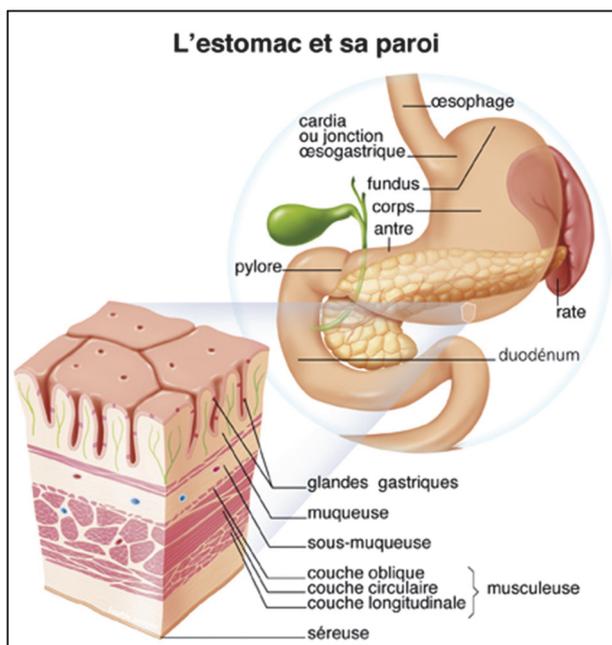
L'estomac est un organe ayant une action majeure dans la digestion. Il se trouve au niveau de la région épigastrique de l'abdomen, en dessous du foie, devant le pancréas et à côté de la rate. Il s'agit d'un organe ayant une forme de poche, de vingt-cinq centimètres de longueur environ et onze centimètres de largeur environ, la taille pouvant varier d'une personne à l'autre. Anatomiquement, l'estomac se trouve au bout de l'œsophage. Le lien entre les deux organes se nomme « jonction œsogastrique ». Cette jonction assure la communication entre ces deux organes.

L'estomac se compose de trois parties ayant chacune des fonctions spécifiques :

- Le fundus : stockage des aliments qui ne sont pas encore assimilés,
- Le corps de l'estomac : lieu où la nourriture est stockée,
- L'antrum : zone où se déroule le brassage du bol alimentaire.

Dans ces trois parties, la paroi est composée de quatre couches que l'on peut se décrire de la façon suivante :

- L'adventice : il s'agit de la couche la plus extérieure,
- La musculuse : composé de plusieurs couches de muscle, elle permet le brassage du bol alimentaire grâce à sa contraction et son expansion,
- La sous-muqueuse : tissu innervé et avec un réseau vasculaire,
- La muqueuse : il s'agit de la partie la plus profonde de l'estomac, elle permet la formation de mucus (substance visqueuse qui lutte contre l'acidité gastrique) (10), d'acide chlorhydrique et d'enzymes.



*Illustration 2 : Schéma de la structure anatomique de l'estomac (10)*

L'estomac est également constitué de différents types de cellules. Un des principaux rôles de cet ensemble cellulaire est de sécréter quotidiennement du suc gastrique. Le volume peut atteindre 2 litres chaque jour. L'objectif de cette sécrétion de suc gastrique est de digérer les aliments ingérés.

Les principales cellules constituant l'estomac sont :

- Les cellules à mucus du collet : ces cellules ont pour rôle de produire un mucus tout autour de la muqueuse gastrique. Cette sécrétion va agir comme un véritable bouclier contre l'acidité produite par l'estomac (contenu gastrique),
- Les cellules pariétales : situées au niveau du corps de l'estomac, elles sont responsables de la production d'acide gastrique (HCl). Grâce à cette acidité, le pH de l'estomac varie entre 1,5 à 3,5 ce qui est idéal pour permettre la digestion des aliments. Un élément important dans ces cellules est la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$   $\text{ATP}_{\text{ase}}$  car elle participe à la production de l'acide gastrique en permettant la sortie d'un ion sodium et l'entrée d'un ion potassium au niveau de la cellule et ainsi contribuer à la production d'acide chlorhydrique. *Nous détaillerons ces étapes ultérieurement.*
- Les cellules principales : elles produisent plusieurs enzymes dont une majoritairement « le pepsinogène » qui permet notamment l'absorption des protéines .
- Les cellules endocrines (11) : elles sont à l'origine de la production de nombreux facteurs de signalisation tel que la gastrine, l'histamine et la somatostatine. A travers ces facteurs de signalisations, les cellules endocrines permettent de contrôler, réguler l'appareil gastro-intestinal.

Selon les différentes parties de l'estomac étudiées, certaines cellules peuvent se retrouver majoritaires ou au contraire absentes.

## **b. Physiologie de l'acidité gastrique**

Le volume de l'acidité gastrique varie au cours de la journée, en fonction des repas. Plusieurs rôles sont corrélés à cette production d'acide, on peut noter :

- Une action protectrice en éliminant les micro-organismes,
- Modification du microbiote intestinal,
- Digestion,
- Absorption du calcium, vitamine B12 et du fer (sous sa forme  $\text{Fe}^{2+}$ ).

La faim, l'envie de manger, l'odorat ou bien le goût sont les premiers stimulants de la production de l'acidité gastrique. Celle-ci est régulée par des stimulants comme l'histamine, la gastrine et l'acétylcholine qui vont agir afin d'augmenter le volume d'acide produit. A l'inverse, la somatostatine est un inhibiteur majoritaire de la production d'acidité gastrique.

Toutes ces substances ont une action sur les cellules pariétales principalement. (2)

La membrane des cellules pariétales contient les éléments suivants :

- Un récepteur spécifique à chacune des substances régulatrices,
- Une pompe  $\text{ATP}_{\text{ase}}$  qui permet l'échange entre un proton  $\text{H}^+$  (qui est expulsé au niveau de la lumière digestive) et un ion potassium  $\text{K}^+$ ,
- Un échange entre un bicarbonate qui sort de la cellule quand un chlore entre,
- Un canal perméable au chlore qui fait sortir un chlore  $\text{Cl}^-$ .

Un autre élément important est le nerf vague ou nerf X qui se trouve au niveau de l'abdomen. Lorsque nous mangeons, notre cerveau va lui envoyer des informations afin d'augmenter ou diminuer le volume d'acidité gastrique. Il peut stimuler la cellule pariétale en fixant son neurotransmetteur qui est l'acétylcholine à son récepteur.

Il peut également stimuler un autre neurotransmetteur, le gastrin-releasing-peptide (GRP) qui va activer des cellules, les G-cells qui se trouvent dans l'antrum de l'estomac qui vont produire de la gastrine. Il s'agit d'une hormone qui va passer dans le sang et venir se fixer sur son récepteur membranaire au niveau de la cellule pariétale et donc stimuler la sécrétion d'acide.

La gastrine peut également se fixer sur un autre type de cellule : les cellules enterochromaffine-like (ECL), vont libérer de l'histamine qui va se fixer sur son récepteur spécifique au niveau membranaire de la cellule pariétale.

Ces trois mécanismes vont permettre d'activer la pompe  $\text{ATP}_{\text{ase}}$  afin de produire de l'acide chlorhydrique. A contrario, le récepteur à prostaglandine va avoir une action inhibitrice sur la pompe ATPase (2).

Un autre moyen de diminuer l'acidité gastrique se met en place grâce à un rétrocontrôle négatif. En effet, la somatostatine qui est une hormone va être libérée par les cellules D de l'antrum de l'estomac lorsque le pH au niveau de cet organe est abaissé. Leur libération va permettre l'inhibition de la gastrine et par cette action le pH de l'estomac va augmenter.

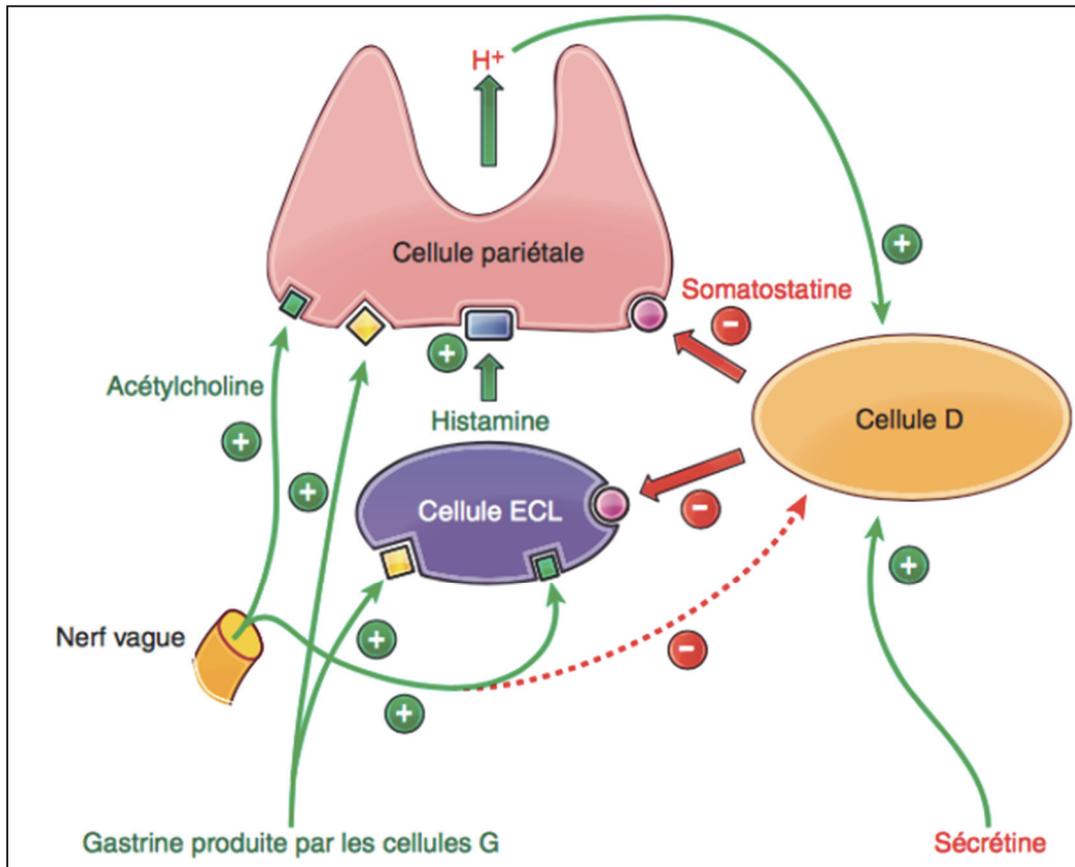


Illustration 3 : schéma récapitulatif de la régulation de l'acidité gastrique (12).

Par ces mécanismes de production d'acide chlorhydrique, l'estomac est un lieu avec un pH acide avoisinant 1,5 à 3,5 et cette acidité est spécifique de cet organe.

Maintenant que nous avons expliqué la physiologie de l'acidité gastrique nous pouvons comprendre le mécanisme d'action des inhibiteurs de la pompe à protons. Ce mécanisme se traduit par leur pharmacologie qui se divise en quatre phases : absorption, distribution, métabolisation et élimination.

## **2. Pharmacologie et pharmacodynamie des inhibiteurs de la pompe à protons**

### **a. Absorption**

Les inhibiteurs de la pompe à protons se prennent par voie orale. Cette voie d'administration oblige le médicament à passer à travers la barrière digestive ainsi que la paroi capillaire.

La phase d'absorption correspond au passage des inhibiteurs de la pompe à protons de leur site d'administration (la voie oral) en direction de la circulation générale. D'une manière globale, cette première étape d'absorption du médicament dure entre trois et six heures (13). Les IPP, une fois avalés, sont absorbés au niveau de l'intestin grêle proximal.

Ce sont des pro médicaments bases faibles qui subissent une transformation en milieu acide (pH proche de deux) au niveau des cellules pariétales pour devenir des composés actifs sulfénamides (14). Cette étape d'activation va se dérouler dans les canules sécrétoires des cellules pariétales. L'activation des composés sulfénamides est indispensable pour permettre l'activation des molécules d'IPP car elle rend possible la fixation des IPP sur une sous unité de la pompe H<sup>+</sup>/ATPase, lieu clé du mécanisme d'action de ces médicaments.

Ces médicaments sont liposolubles et très vite détruits lorsqu'ils se retrouvent en milieu acide. Cette dernière caractéristique explique pourquoi ces médicaments sont commercialisés sous forme de gélules gastro résistantes. Cette forme galénique favorise une meilleure biodisponibilité et permet aux IPP de traverser l'estomac afin d'arriver à leur site d'absorption, l'intestin grêle, sans être dégradés. La biodisponibilité correspond à la proportion de médicaments qui atteint la circulation sanguine sous sa forme inchangée (15). La forme inchangée correspond à la forme absorbée de la substance active du médicament, forme qui n'a pas subi de modification. De façon générale, la biodisponibilité des IPP est plutôt correcte.

Cette biodisponibilité peut être influencée par de nombreux facteurs :

- La molécule utilisée,
- L'alimentation : ce facteur engendre peu de modifications à l'exception du lansoprazole qui présente une biodisponibilité réduite si le médicament est pris en concomitance avec de la nourriture,
- Fréquence de prise : une administration répétée augmente la biodisponibilité,
- Le pH : l'augmentation de pH induite par les IPP permet d'augmenter la biodisponibilité de ces derniers,
- Les actions mécaniques sur les gélules : il ne faut pas ouvrir, mâcher ou écraser la gélule pour préserver la protection antiacide et préserver la bonne biodisponibilité du produit,
- L'âge : à cause du vieillissement et notamment des insuffisances hépatiques la biodisponibilité augmente. Ce qui incite à surveiller de près les personnes âgées sous IPP ou bien à diminuer leur concentration.

## **b. Distribution**

Une fois l'inhibiteur de la pompe à proton absorbé, il va être distribué par le flux sanguin au niveau des tissus : c'est la phase de distribution.

Cette étape ne peut se faire sans la présence des protéines qui vont se lier avec les IPP et permettre de les transporter dans le flux sanguin. D'une manière générale, la liaison aux protéines plasmatiques pour cette classe de médicament est relativement élevée puisqu'elle est aux alentours de 98% (16).

Un autre paramètre important qui résume la distribution d'un médicament au niveau de l'organisme est le Volume de distribution. Il correspond à l'intensité de la diffusion de médicament dans l'organisme (17). Il est utilisé afin de déterminer le dosage bénéfique pour un patient. Pour les inhibiteurs de la pompe à protons, ce volume de distribution (Vd) correspond à 0,15 L/Kg (16). Cette valeur traduit une diffusion tissulaire faible et une concentration sanguine élevée. Ce qui signifie que ces médicaments atteignent rapidement leur lieu d'action et leur élimination est facilitée par un faible stockage tissulaire.

### **c. Métabolisme**

Une fois distribuées, les molécules d'IPP vont subir une étape de biotransformation. Cette étape a pour objectif de transformer par des réactions enzymatique des molécules liposolubles en molécules hydrosolubles afin de faciliter leur élimination de l'organisme (18). Ces biotransformations sont réalisées au niveau hépatique.

On retrouve deux étapes : l'étape de fonctionnalisation et/ou l'étape de conjugaison.

L'étape de fonctionnalisation, métabolisme de phase 1, permet de transformer des médicaments lipophiles en médicaments hydrophiles par des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse (18).

L'étape de conjugaison, métabolisme de phase 2, a pour objectif de rendre des métabolites hydrosolubles afin de faciliter leur élimination par voie rénale grâce aux enzymes cytosoliques (18).

Pour les inhibiteurs de la pompe à protons, il existe deux voies métaboliques principales :

- La déméthylation par le CYP2C19 qui consiste à enlever un radical méthyl ( $\text{CH}_3$ ) dans la structure chimique du médicament. Par un rétrocontrôle négatif, les IPP sont des inhibiteurs des CYP2C19.
- L'oxydation par le CYP3A4 (16) qui est une réaction chimique qui fait perdre un ion ou un électron à la molécule.

### **d. Élimination**

Une fois métabolisés, les IPP vont être éliminés de l'organisme par deux voies : rénale, qui est majoritaire, et hépatobiliaire.

La voie rénale d'élimination se fait soit par filtration glomérulaire soit par sécrétion tubulaire. Lors de la filtration glomérulaire ce sont des molécules de bas poids moléculaire ou celles non liées à des protéines plasmatiques qui sont éliminées. Pour la sécrétion tubulaire, il s'agit d'un phénomène qui a besoin de transporteurs et d'énergie, et peut donc être saturable, c'est pour cette raison qu'il est possible que certaines molécules entrent en compétition (19).

La voie d'élimination hépatobiliaire met en jeu le cycle entérohépatique qui permet de remettre un médicament dans la circulation sanguine. Dans cette voie, les médicaments sont éliminés lorsque le cycle entérohépatique n'est pas complet.

La demi-vie d'élimination est un paramètre important qui nous informe sur le temps nécessaire pour que la concentration du médicament au niveau plasmatique diminue de moitié (20). Elle peut être modifiée en fonction de l'état de santé et de l'âge du patient. En effet, lors d'insuffisance hépatique la demi-vie est allongée. Pour les inhibiteurs de la pompe à protons, la demi-vie est d'environ une heure mais elle varie en fonction des molécules (16).

	Oméprazole	Ésoméprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabéprazole
Biodisponibilité	35-60%	50-68%	70-80%	70-77%	52%
Effet de l'alimentation	Aucun	Diminution	Diminution	Aucun	Aucun
Liaison aux protéines plasmatiques	95%	97%	98%	98%	97%
Volume de distribution	0,34 L/Kg	0,22L/Kg	0,3 - 0,50 L/Kg	0,15 L/kg	0,62L/Kg
Demi-vie d'élimination	0,7-0,87 h	0,73-0,99 h	1, 3-1,7 h	0,9-1,9 h	0,7-1,5 h

*Illustration 4 : Modifications des paramètres pharmacocinétiques des IPP (14).*

Les données présentées dans le tableau ci-dessus sont des données pouvant être retrouvées chez un sujet adulte sain, sans comorbidités particulières pouvant affecter la pharmacocinétique des IPP.

Le tableau présenté ci-après présente l'évolution de la demi-vie des différents IPP chez les populations atteintes de comorbidités, pathologie ou un état physiopathologique modifié pouvant modifier la demi vie des médicaments.

	Oméprazole	Ésoméprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabéprazole
Insuffisant hépatique	Prolongée	Prolongée	Prolongée	Prolongée	Prolongée
Insuffisant rénal	Inchangée	Inchangée	Inchangée	Inchangée	Inchangée
Sujet âgé	Inchangée	Inchangée	Faiblement prolongée	Faiblement prolongée	Prolongée

*Illustration 5: Modifications des paramètres pharmacocinétiques chez les populations particulières (14).*

#### **e. Mécanisme d'action des IPP**

Les inhibiteurs de la pompe à protons possèdent un mécanisme d'action pratiquement identique d'une molécule à l'autre malgré quelques différences pharmacocinétiques. Ils agissent progressivement et leur action dépend de la dose administrée (21).

Les IPP appartiennent à la famille des benzimidazoles. Ce sont des pro drogues et bases faibles qui ont besoin d'une transformation pour être actives. Cette transformation s'effectue en milieu acide au niveau des canalicules sécrétoires des cellules pariétales. C'est un clivage de la molécule qui permet d'obtenir un composé actif sulfénamides (14).

Une fois la forme active disponible, ces médicaments vont venir se lier de manière covalente et irréversible à la pompe  $H^+/K^+ ATP_{ase}$ . *Pour rappel, cette pompe correspond à la dernière étape avant la sécrétion d'acide chlorhydrique.* Les IPP, une fois fixés, vont avoir une action inhibitrice et empêcheront la libération de proton dans la lumière gastrique.

Les protons étant indispensables dans ce milieu pour produire de l'acide chlorhydrique (HCl), le blocage de la libération des protons va donc permettre d'augmenter le pH. *L'acide chlorhydrique se forme grâce à la libération d'un  $H^+$ , par la pompe  $H^+/K^+ ATP_{ase}$ , et d'un  $Cl^-$  par le canal chlore, au niveau de la lumière digestive.* En agissant sur la pompe  $H^+/K^+ ATP_{ase}$ , les inhibiteurs de la pompe à protons inhibe l'acidité gastrique quel que soit le stimulus (16).

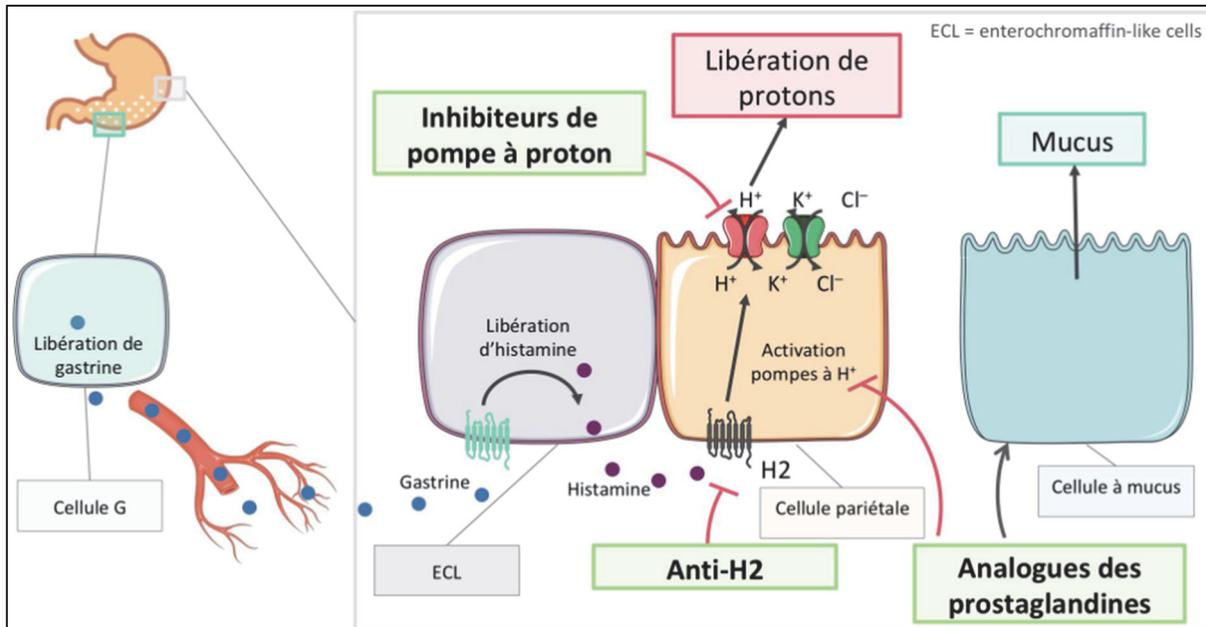


Illustration 6: schéma du mécanisme d'action des inhibiteurs de la pompe à protons (14).

## f. Pharmacodynamie

Les effets pharmacodynamiques des IPP sont tous liés à l'inhibition de la pompe  $H^+/K^+$  ATPase. L'inhibition se fait de façon irréversible, dure environ 24h, ce qui permet une prise quotidienne de la molécule d'IPP. L'effet maximal est obtenu au bout de quatre jours de traitement environ. Le principal effet pharmacodynamique est donc bien le blocage de la sécrétion acide.

Chez un patient souffrant d'ulcère gastroduodénale, une diminution de 80 % de l'acidité intra gastrique peut être observée après une seule prise d'oméprazole 20mg.

La réduction de cette acidité est dose dépendante et permet également de réduire l'exposition de l'œsophage à l'acidité de l'estomac chez les patients souffrant de RGO (22).

Au cours de traitements chroniques, la diminution de la sécrétion acide peut être corrélée à une augmentation du risque d'infection à *Helicobacter Pylori* par élévation du nombre de bactéries dans le tractus gastro-intestinal (notamment *Salmonella* ou *Campylobacter*).

La présence de kystes glandulaires gastriques a pu être observée sous traitement longue durée avec des IPP. Ces kystes sont bénins et réversibles dans la majorité des cas.

Enfin, l'hypochlorhydrie ou l'achlorhydrie engendrées par la prise prolongée d'IPP peut conduire à une diminution de l'absorption de la vitamine B12, cyanocobalamine. Une surveillance ou supplémentation peut être mise en place en fonction de l'état du patient traité.

### **3. Délais et durée d'action**

Les inhibiteurs de la pompe à protons ont un délai d'action qui est assez court, leur demi-vie plasmatique étant brève. L'effet maximal est cependant atteint après environ quatre prises soit quatre jours.

Cependant leur action une fois commencée a une durée relativement longue (environ 24h), ce qui rend possible une seule prise d'IPP quotidiennement (14). Cette prise quotidienne est également corrélée à un renouvellement de la pompe à protons toutes les 18h.

### **4. Formes galéniques disponibles et médicament sur le marché**

Ces médicaments existent actuellement sous plusieurs formes galéniques.

On retrouve :

- Des comprimés gastro résistants,
- Des comprimés orodispersibles,
- Des gélules gastrorésistantes,
- Des gélules,
- Des granulés pour suspension buvable en sachet,
- Des poudres pour solution injectable (23).

Les formes principalement utilisées sont les comprimés et gélules gastrorésistantes. Dans de rares cas lorsque la voie orale est impossible d'accès, nous pouvons utiliser la forme intraveineuse des IPP.

En ce qui concerne le médicament disponible sur le marché nous avons cinq molécules disponibles.

*Tableau sur la page suivante*

DCI	Spécialités	Date de l'AMM initiale
Esomeprazole	INEXIUM 20 mg comprimé gastrorésistant	12/09/2000
	INEXIUM 40 mg comprimé gastrorésistant	12/09/2000
	INEXIUM 40mg poudre pour solution injectable	17/05/2004
Lansoprazole	OGAST 15mg gélule gastrorésistante	22/04/1996
	OGAST 30mg gélule gastrorésistant e	11/12/1990
	OGASTORO 15mg comprimé orodispersible	25/07/2005
	OGASTORO 30mg comprimé orodispersible	25/07/2005
	LANZOR 15mg gélule gastrorésistante	22/04/1996
	LANZOR 30mg gélule gastrorésistante	11/12/1990
	Et génériques de lansoprazole	Depuis 2007
Oméprazole	MOPRAL 10 mg gélule gastrorésistante	13/03/1996
	MOPRAL 20 mg gélule gastrorésistante	15/04/1987
	MOPRAL 40mg lyophilisat parentérale IV	31/07/1996
	ZOLTUM 10 mg gélule	13/03/1996
	ZOLTUM 20 mg gélule	06/05/1991
	Et génériques d'oméprazole	Depuis 2003
Pantoprazole	INIPOMP 20mg comprimé gastrorésistant	25/01/1999
	INIPOMP 40 mg comprimé gastrorésistant	08/02/1995
	INIPOMP 40mg poudre pour solution injectable IV	24/02/1998
	EUPANTOL 20mg comprimé gastrorésistant	25/01/1999
	EUPANTOL 40mg comprimé gastrorésistant	08/02/1995
	EUPANTOL 40mg poudre pour solution injectable IV	24/02/1998
Rabéprazole	PARIET 10mg comprimé gastrorésistant	25/11/1998
	PARIET 20mg comprimé gastrorésistant	25/11/1998

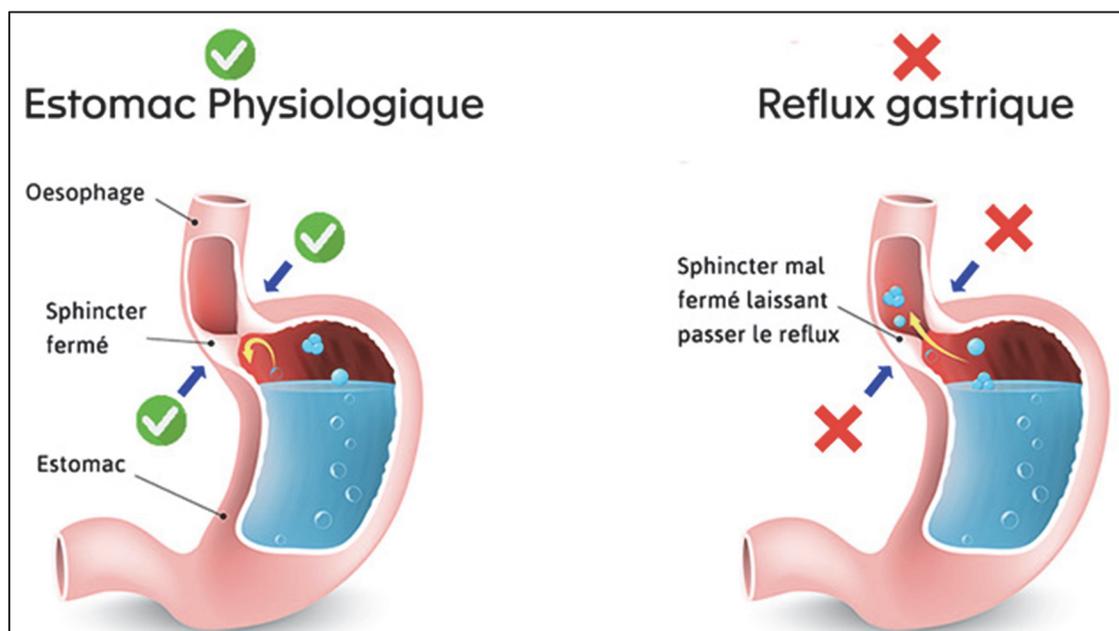
*Illustration 7 : tableau résumant les spécialités d'IPP disponible en France, leurs formes galéniques ainsi que leurs date d'obtention d'AMM (23).*

### III. Indication dans l'autorisation de mise sur le marché

#### 1. Reflux gastro-œsophagien (RGO) et œsophagite par RGO

Le reflux gastro-œsophagien est une maladie motrice souvent chronique et le plus régulièrement sans gravité. En France, environ 3,5 millions de personnes adultes souffrent de RGO (24).

Le reflux gastro-œsophagien se décrit par une remonté du suc gastrique de l'estomac jusqu'à l'œsophage en passant par la jonction gastro-œsophagienne. Le suc gastrique, qui est composé d'aliments et d'acide chlorhydrique comme décrit précédemment, est une substance très acide. Il peut arriver cependant que ce suc gastrique remonte jusqu'à la bouche engendrant des sensations désagréables.



*Illustration 8 : image comparant l'estomac physiologique avec un estomac souffrant du reflux gastro-œsophagien (25).*

Par ailleurs, l'œsophagite dite « peptidique » constitue une complication du reflux gastro-œsophagien. Il s'agit d'une inflammation de la muqueuse de l'œsophage causée par une trop grosse fréquence des remontées acides (26) pouvant s'aggraver et engendrer un adénocarcinome.

D'autres complications du RGO peuvent survenir comme la sténose peptidique qui est une diminution du diamètre de l'œsophage. Dans 14% des patients atteints de RGO, une hémorragie digestive peut apparaître (27). Une dernière complication du RGO est l'endobrachyœsophage qui correspond à la modification de la muqueuse de l'œsophage afin de devenir une muqueuse gastrique.

Facteurs à éviter en cas de RGO :

- Prise de poids : car la masse graisseuse rend difficile la contraction du sphincter,
- Le tabac,
- Boissons gazeuses,
- Aliments gras, épicés, acides,
- Café,
- Alcool.

#### **a. Symptômes et diagnostics**

Le RGO peut se traduire par la présence d'un ou plusieurs symptômes, certains plus spécifiques que d'autres.

Les symptômes les plus fréquemment observés sont :

- Des sensations de brûlures retro-sternales ascendantes ou pyrosis : cette sensation de brûlure au niveau du thorax survient le plus régulièrement en période postprandial. Ces signes peuvent également apparaître lorsque le patient se trouve en position couchée ou penchée en avant (28).
- Des régurgitations acides ou bien alimentaires (28) : en l'absence de nausée ou d'effort de vomissement, le contenu gastrique acide remonte jusque dans le pharynx (29).

La présence de ces deux symptômes est généralement suffisante pour poser le diagnostic du reflux gastro-œsophagien.

Plus rarement, certains symptômes extradigestifs peuvent être observés dans des formes de RGO dites « atypiques » :

- Une toux chronique sans autres étiologies,
- Douleurs thoraciques pouvant évoquer une crise d'angor, laryngite, dyspnée asthmatiforme (30),
- Une dyspepsie : douleurs épigastriques accompagnées de nausée. Le patient se plaindra souvent d'une sensation de ballonnement et des difficultés à digérer.

Pour ces formes atypiques, en plus du diagnostic clinique, un autre outil peut être utilisé pour poser le diagnostic de RGO : la pHmétrie œsophagienne de 24 heures.

Cette méthode consiste à insérer par voie nasale une sonde qui est reliée à un boîtier et qui va aller jusqu'à l'estomac. Cet ensemble (sonde et boîtier) va permettre de mesurer l'acidité de l'estomac sur une journée. Par la suite les résultats obtenus seront analysés par un médecin (31).

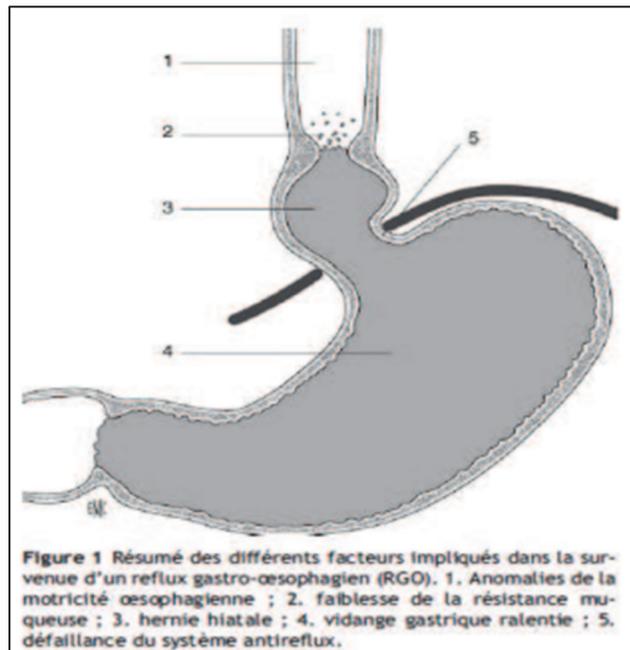
Un dernier outil de diagnostic peut être utilisé afin de détecter une complication du reflux gastro-œsophagien, comme « l'œsophage de Barrette » ou œsophagite peptidique, il s'agit de la fibroscopie œsogastroduodénale. Le but de cet examen est d'analyser l'état de la muqueuse gastrique.

Cet examen se fait sous anesthésie générale ou locale en fonction des patients. La réalisation de cet examen provoque une sensation désagréable mais non douloureuse. Le patient doit être à jeun avant de réaliser ce diagnostic (32).

Concrètement, on insère un fibroscope (appareil d'exploration visuel) dans la bouche du patient jusqu'à l'estomac afin d'avoir des images de l'état des muqueuses, rechercher la présence d'une tumeur ou d'autres anomalies.

## **b. Étiologie**

Il existe plusieurs étiologies physiopathologiques qui peuvent engendrer un reflux gastroœsophagien. N'importe qui peut souffrir de façon ponctuelle d'un épisode de reflux mais cela ne signifie pas pour autant que ces personnes sont atteintes de RGO (27).



*Illustration 9 : Image résumant les physiopathologie du reflux gastroœsophagien (33).*

Physiologiquement, le suc gastrique ne peut pas remonter jusqu'à l'œsophage. Les propriétés et la composition des muqueuses gastriques et œsophagiennes sont différentes. Lors de reflux gastrique, la sensation douloureuse ressentie résulte d'une incompatibilité de l'acidité de l'estomac et la muqueuse œsophagienne.

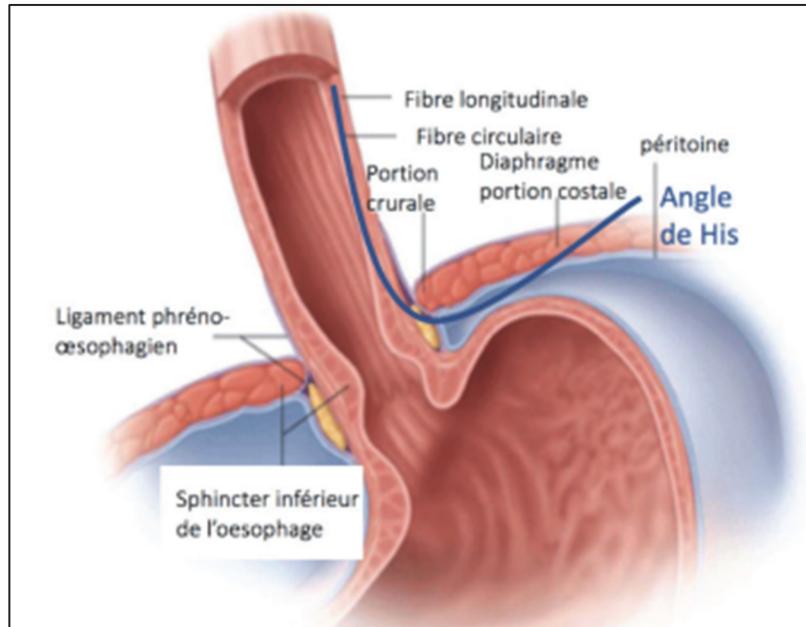
Anatomiquement, le diaphragme joue un rôle capital pour empêcher la remontée des sucs gastriques et ainsi préserver la muqueuse œsophagienne.

Il s'agit du muscle respiratoire le plus puissant du corps humain. Il va agir en se contractant lors des inspirations et en se relâchant à l'expiration. Il se situe au niveau de la jonction œsophage-estomac, jonction œsogastrique, entre le thorax et l'abdomen.

Lors de sa contraction, la force exercée sur les parois de l'œsophage au niveau de la jonction gastroœsophagienne va permettre la formation d'un sphincter aussi nommé « sphincter inférieur de l'œsophage ». Ce rétrécissement de la lumière œsophagienne va permettre d'empêcher la remonter du contenu gastrique.

Morphologiquement, la position de l'œsophage et celle de l'estomac s'articulent de façon à créer un angle aigu, appelé angle de His comme décrit sur l'illustration ci-dessous.

Ce sphincter agit grâce à sa contraction et à « l'angle de His ». Le bon positionnement de ces deux organes en respectant l'angle de His participe au blocage de la remontée de suc gastrique dans l'œsophage.



*Illustration 10 : image représentant la position de l'angle de His (34).*

Les étiologies du reflux gastro-œsophagien peuvent être multiples :

- Inefficacité de la barrière anti-reflux

Une insuffisance de tonicité musculaire et/ou une pression abdominale augmentée vont conduire à un relâchement du sphincter inférieur de l'œsophage.

Physiologiquement, en période post prandiale ou la nuit, le sphincter se contracte, la pression augmente. A l'inverse, en période de jeûne ou au cours de la journée, la pression diminue et le sphincter se relâche. L'objectif de cette relaxation musculaire est le passage du bol alimentaire permis grâce aux contractions œsophagiennes (27).

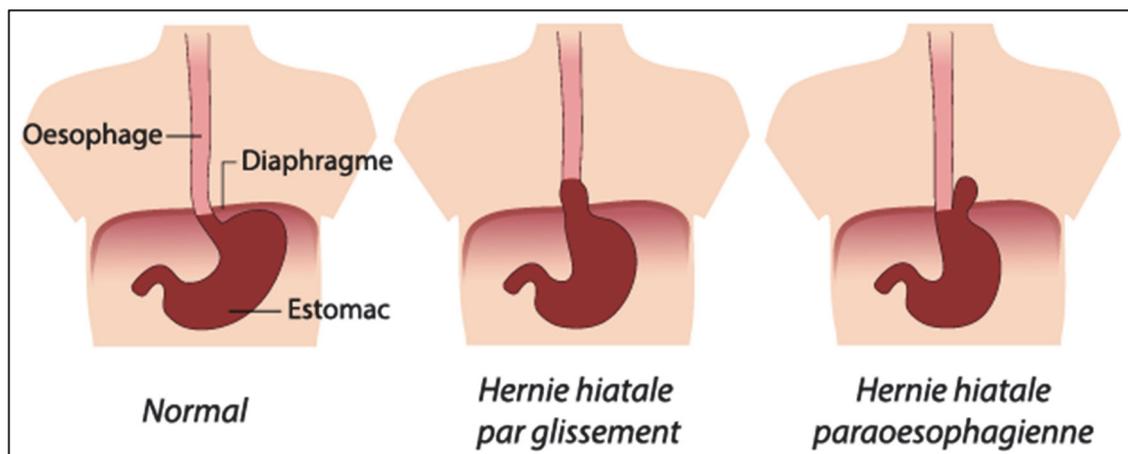
Une hypotonie, diminution du tonus musculaire, du sphincter œsophagien va donc induire des relâchements anormaux du sphincter et avoir pour conséquence la remontée du contenu gastrique jusqu'à l'œsophage.

- Présence d'une hernie hiatale : il s'agit surtout d'un facteur aggravant.

Une hernie hiatale est le passage d'une partie de l'estomac au niveau du thorax. Il existe deux types de hernie hiatale. On distingue les hernies hiatales par glissement des hernies hiatales par roulements.

Lorsque le bout d'estomac remonte et « glisse » le long de l'œsophage au-dessus de la jonction œsogastrique, on parle d'hernie hiatale « par glissement ».

Lorsque la partie de l'estomac se déplace et se retrouve à côté de la jonction, on parle alors d'hernies hiatales « par roulement » ou « para œsophagienne » (35).



*Illustration 11 : image représentant les deux types d'hernies hiatales (36).*

Dans le cas d'une hernie hiatale « par glissement », cette modification anatomique limite l'action de la barrière anti reflux, composée du diaphragme et du sphincter inférieur de l'œsophage. Ceci va avoir pour conséquence un passage du contenu gastrique de l'estomac au niveau de l'œsophage, un reflux gastroœsophagien.

Lors d'une hernie hiatale « paraœsophagienne », les symptômes du RGO sont engendrés par la présence d'un volume du suc gastrique trop important au niveau de l'œsophage. Le passage du contenu acide de l'estomac est donc facilité vers l'œsophage ce qui engendre des symptômes du RGO.

- Une relaxation momentanée de l'œsophage.

Une diminution inexplicée de la pression au niveau du sphincter inférieur de l'œsophage peut conduire à des reflux gastriques. Il s'agit d'un phénomène physiologique qui apparaît également chez le sujet sain. Le lien entre les RGO et cette relaxation n'est pas réellement établi. On sait par ailleurs que leur survenue fait suite à un réflex vasovagale (27).

- Déficience de la défense œsophagienne

En cas de reflux gastrique, afin de préserver au maximum la muqueuse de l'œsophage, des mécanismes de défense sont naturellement mis en place par l'organisme afin de limiter le temps d'exposition à l'acidité des sucs.

Il existe deux mécanismes de défense : le péristaltisme œsophagien et les sécrétions salivaires (27). Nous pouvons distinguer le péristaltisme classique dit « primaire », participant à la digestion des aliments d'un péristaltisme plus ponctuel dit « secondaire », utilisé qu'en cas de besoin afin de protéger la muqueuse œsophagienne.

De façon physiologique, le péristaltisme œsophagien « primaire » permet la contraction de l'œsophage à chaque déglutition afin d'amener les aliments à l'estomac.

En cas de besoin, un second type de péristaltisme se met en place, le péristaltisme « secondaire », il agit en dehors de toutes déglutitions, lorsqu'il y a une exposition à de l'acidité trop longtemps ou bien lorsque l'œsophage se relaxe de manière trop importante (27). Ces péristaltismes permettent, d'une manière générale, de faire « descendre » les sécrétions salivaires qui vont pouvoir faire remonter le pH du contenu de l'estomac.

Les sécrétions salivaires peuvent alors participer à la lutte contre l'acidité des sucs gastriques. Elles sont bicarbonatées avec un pH qui est aux alentours de 7,8 à 8. Lorsque l'œsophage est soumis à l'acidité du contenu gastrique, les sécrétions salivaires entre en jeu, leur volume augmente, afin d'agir comme tampon et de faire augmenter le pH de la muqueuse œsophagienne.

Il arrive, lors d'un reflux gastroœsophagien, que l'action des péristaltismes soit diminuée, les sécrétions salivaires étant moins nombreuses, elles ne pourront pas agir et faire remonter le pH du suc gastrique ce qui engendre des symptômes typiques de cette maladie.

- Diminution de la vitesse de la vidange gastrique

Il s'agit d'un mécanisme peu fréquent dans les reflux gastro-œsophagiens. Le ralentissement de la vitesse de la vidange gastrique engendre un volume du contenu gastrique. Le volume étant plus important, cela crée une « opportunité » au contenu gastrique de remonter vers l'œsophage (27).

### c. Traitements

L'objectif principal de ces traitements va être de soulager le patient en diminuant les symptômes, en permettant de faire cicatriser les lésions ou en empêchant les rechutes (30).

Les premiers traitements qui vont être mis en place sont les mesures hygiéno-diététiques.

En effet, les principaux conseils donnés aux patients souffrant de RGO :

- Éviter tout aliment acide,
- Éviter les repas trop gras,
- Les facteurs aggravants cités plus haut,
- Certains médicaments tels que l'ibuprofène... Il faut rappeler aux patients de demander conseil à leur pharmacien dans le cas d'une automédication,
- Expliquer l'importance des règles posturales (25) : attendre trois heures avant de s'allonger en post prandiale, éviter de se pencher en avant, préférer les vêtements larges aux vêtements serrés à la taille.
- De perdre du poids si la personne a un IMC trop élevé car la pression de la masse graisseuse sur l'abdomen favorise un RGO.

Si ces règles sont appliquées mais insuffisantes, l'instauration d'un traitement médicamenteux peut s'avérer nécessaire.

Plusieurs types de traitements sont disponibles :

- Les **pansements gastriques et antiacides** : ils ont pour but de soulager les symptômes et sont utilisés seulement sur une période de courte durée. Il est conseillé de les prendre au moins deux heures après les repas pour que leur efficacité soit maximale (25).

Ils sont associés plutôt à un traitement « aigu » des symptômes du RGO.

- **Les inhibiteurs de la pompe à protons et les anti-H<sub>2</sub>** : leur objectif est d'augmenter le pH du contenu gastrique de l'estomac. Ils sont majoritairement pris le soir afin d'éviter d'avoir les symptômes du RGO pendant la nuit, ces douleurs étant favorisées par la position allongée et l'absence d'alimentation. Ces traitements sont plutôt des traitements de fonds du RGO.

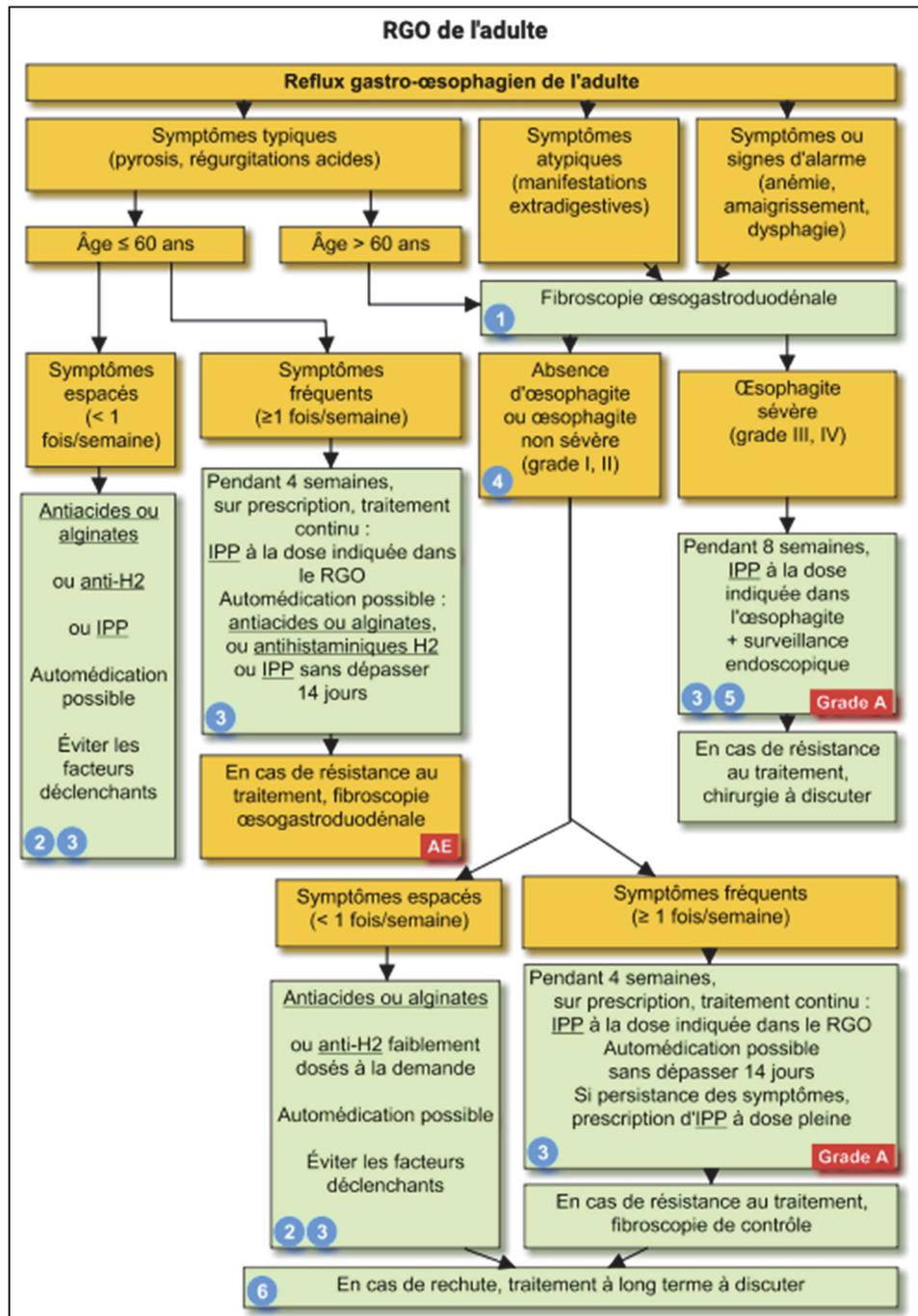


Illustration 12 : prise en charge du reflux gastro-œsophagien chez l'adulte (30).

## **2. Lésions gastriques induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, AINS, sont des médicaments possédant des propriétés anti-inflammatoires comme indiqué dans le nom, antipyrétiques et antalgiques. Ils sont utilisés dans un grand nombre d'indications pour lutter contre la douleurs, la fièvre et les céphalées entre autre (37).

Ils sont disponibles en vente libre, sans ordonnance, ou sur prescription. De nombreuses molécules sont disponibles sous des formes galéniques différentes (comprimés, gélules, injectable, libérations immédiates, libération prolongée...). Ces médicaments sont souvent utilisés en automédication par les patients malgré les effets indésirables fréquents qu'ils peuvent causer et qui sont généralement sous-estimés par les consommateurs. Ils sont à l'origine notamment de 40% des symptômes digestifs chez l'adulte (38).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens agissent en bloquant la synthèse des prostaglandines par l'inhibition de la cyclo-oxygénase qui les produit. Les prostaglandines sont des molécules dites « pro inflammatoire » et participent à toute la chaîne d'activation des mécanismes de l'inflammation. Au niveau des cellules pariétale gastriques présentent, il y a un récepteur à la prostaglandine dont l'activation permet d'inhiber la pompe  $H^+/K^+ ATP_{ase}$  et donc d'empêcher la libération d'acide chlorhydrique.

En cas de prise d'AINS, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines va donc avoir pour conséquence une production plus importante d'acide chlorhydrique au niveau de l'estomac, une acidification du contenu gastrique et engendrer des lésions de l'estomac.

### **a. Symptômes**

Les symptômes majeurs des lésions gastriques induites par les AINS sont les brûlures d'estomac, une digestion difficile et lente. Il n'y a pas de symptômes spécifiques, il s'agit plutôt d'un ensemble de manifestations plus ou moins douloureuses.

En bloquant la synthèse des prostaglandines, les AINS vont avoir un champ d'action sur l'ensemble de l'appareil digestif, chaque organe possédant plus ou moins des récepteurs aux prostaglandines. En fonction de l'organe étudié, les symptômes peuvent plus ou moins varier. Premièrement, les anti-inflammatoires non stéroïdiens peuvent conduire à des complications œsophagiennes de type ulcère. Cliniquement, cela se traduit par des sensations de brûlures, des crampes parfois des nausées et vomissements.

Ensuite, au niveau de l'estomac, les lésions seront plutôt de type œdémateux avec présence de nausées, vomissements ainsi qu'une douleur épigastrique communément appelée « brûlure d'estomac ».

Au niveau intestinal, la prise d'AINS va conduire à une augmentation de la perméabilité de la muqueuse et conduire à une érosion de celle-ci jusqu'à l'ulcère. Les signes cliniques les plus fréquemment décrits sont des diarrhées, douleur avec sensation de brûlure.

Enfin, au niveau du colon, les principaux symptômes rencontrés sont de type colites. La présence de fistules ou d'hémorragies n'est pas rare non plus.

## **b. Étiologies**

Les lésions causées par les AINS sont principalement des lésions gastriques, au niveau de l'estomac.

Ces médicaments agissent précisément par l'inhibition des deux isoenzymes de la cyclooxygénase (COX), COX 1 et COX 2. La cyclo-oxygénase est une enzyme qui permet de produire les prostaglandines qui parmi leurs nombreuses caractéristiques sont vasodilatatrices. La cyclo-oxygénase 1 se retrouve physiologiquement au niveau de l'appareil digestif ou elle agit au niveau de la synthèse du mucus et du débit sanguin permettant le maintien d'un équilibre fonctionnel des muqueuses gastriques (39). La cyclo-oxygénase se retrouve dans les zones inflammatoires au niveau des macrophages principalement (39).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau des cellules de l'estomac va conduire à une diminution du flux sanguin muqueux.

Physiologiquement, le flux sanguin muqueux agit comme protecteur de la muqueuse en permettant à la cellule de stabiliser son pH (40). Les prostaglandines ont une action inflammatoire en inhibant la migration des polynucléaires et l'adhésion des plaquettes (39).

La conséquence de l'inhibition de la production des prostaglandines va être la présence de lésions endothéliales qui engendrent également une réduction du flux sanguin et qui stimulent le mécanisme inflammatoire de la muqueuse de l'estomac.

La réduction du flux sanguin et les lésions endothéliales causées par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines vont participer à la survenue d'un mécanisme inflammatoire qui lui-même est à l'origine du mécanisme ulcérogène des AINS. Ce mécanisme inflammatoire passe par une migration de globules blancs (leucocytes et polynucléaires principalement) et la production de cytokine pro-inflammatoire de type TNF alpha. Le transport des polynucléaires est réalisé sous l'influence de la cyclo-oxygénase 2 (39).

C'est la concomitance des deux phénomènes, réduction du flux et adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales qui sont à l'origine des effets indésirables décrits. En présence de lésions endothéliales, des facteurs vont être produits dans le milieu, notamment le marqueur endothéline 1 qui est un agent vasoconstricteur et pro inflammatoire. La présence de ces facteurs va permettre aux polynucléaires neutrophiles de migrer dans la muqueuse gastrique. Ces derniers vont augmenter la production de TNF alpha et entraîner une augmentation des apoptoses de cellules endothéliales et épithéliales. La stimulation des cytokines pro inflammatoires sur les cellules épithéliales va également conduire à une augmentation de l'activité de la No synthétase et ainsi augmenter les taux de monoxyde d'azote, substance cytotoxique.

D'autres mécanismes lésionnels ont été décrits après administration d'AINS. La réduction de production du mucus, par inhibition de COX1, accentue la toxicité liée à la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène produit par les polynucléaires neutrophiles. Ces radicaux libres sont physiologiquement captés par le mucus, puissant chélateur. Les AINS interviennent également en augmentant la perméabilité cellulaire rendant les cellules plus vulnérables face aux agents lésionnels, ions H<sup>+</sup> notamment (41).

L'ensemble de ces phénomènes participe à une altération des cellules endothéliales et épithéliales modifiant la structure de la muqueuse en la rendant plus fragile.

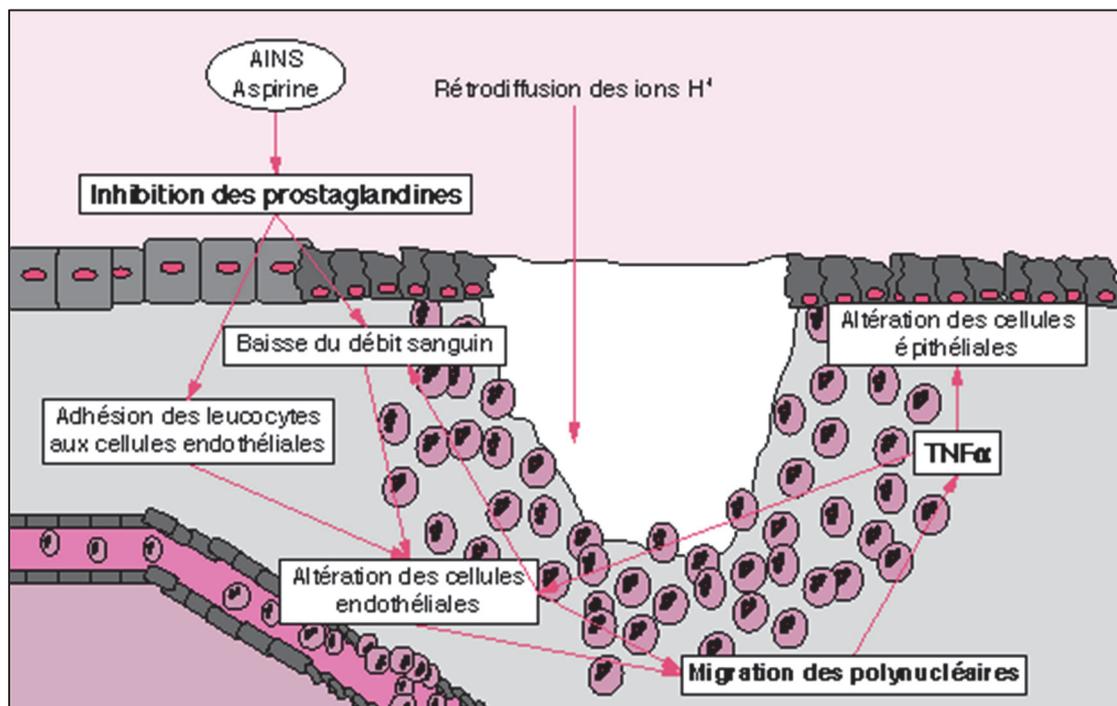


Illustration 13 : physiopathologie des lésions gastrique induite par les AINS (41).

### c. Traitements

A l'heure actuelle, les recommandations de la Haute Autorité de Santé concernant les AINS sont très précises.

En prévention, lorsque le terrain du patient est fragile : âge supérieur à 65 ans, on préconise la prise d'inhibiteur de la pompe à protons en simultanée de la prise d'AINS. Il n'y a pas de recommandations de traitement préventif systématique élargis à l'ensemble des patients traités par AINS.

Pour les patients chez qui une prescription d'IPP n'est pas faite systématiquement en concomitance avec les AINS, en cas de lésions gastriques ou effets indésirables, l'HAS recommande d'arrêter l'AINS et de débiter un traitement par antiacide.

### 3. Ulcères gastriques et éradication d'*Helicobacter Pylori*

L'ulcère gastrique est une maladie chronique, à l'origine de symptômes douloureux, désagréables pour le patient et parfois non évocateurs de la maladie (13). Il se décrit par une plaie profonde qui se forme dans la paroi interne de l'estomac ou dans la première partie de l'intestin appelée duodénum. Il résulte d'une inflammation chronique de cette paroi (42).

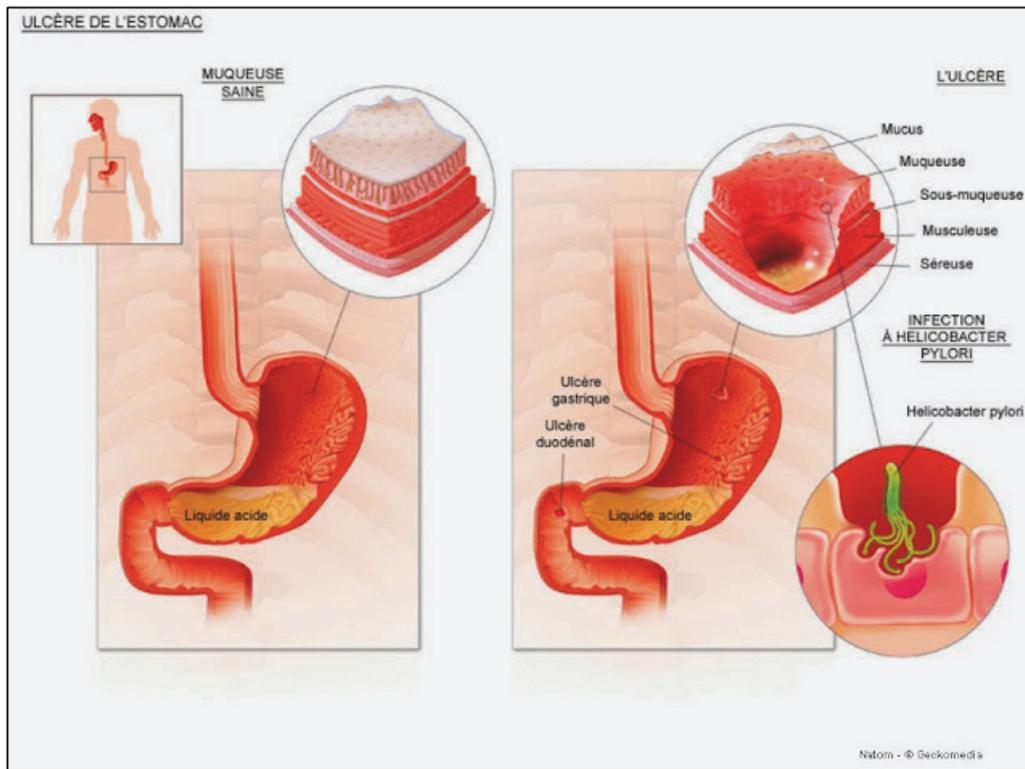


Illustration 14 : Représentation des lésions induite par l'ulcère gastrique à *H. Pylori* (43).

La prévalence des ulcères est de 10% dans la population occidentale (44) mais celle-ci peut être sous-estimée de par la symptomatologie peut spécifique.

Les symptômes de cette maladie récidivante surviennent généralement chez les patients âgés de 65 ans (44).

On retrouve deux ulcères différents : l'ulcère gastrique et l'ulcère duodénal. *Nous détaillerons dans notre travail l'ulcère gastrique principalement.*

L'ulcère gastrique se définit par une lésion de la muqueuse de l'estomac qui a des difficultés de cicatrisation. Les causes des lésions sont diverses et multiples : AINS, alimentations acides, contenus gastriques trop acides, tabac, stress...

En France, 40% des ulcères gastriques sont causés par l'infection à *Helicobacter Pylori* (44) et 10% des personnes infectées par *H. Pylori* développent un ulcère gastrique (45).

Il s'agit d'une bactérie dont le lien avec l'ulcère gastrique fut découvert en 1982 par Robin Warren et Barry Marshall qui leur a permis d'avoir le prix Nobel de physiologie et de médecine en 2005 (46). *Helicobacter pylori*, H. Pylori, appartient à la famille des bacilles gram-, elle a une forme en spirale et deux à six filaments mobiles (47). Ces caractéristiques lui permettent de se déplacer au niveaux du mucus de la paroi gastrique (47).

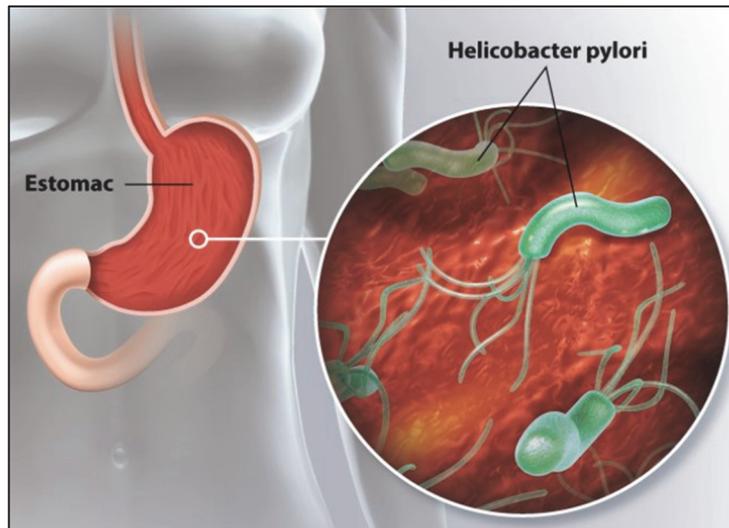


Illustration 15 : représentation d'*Helicobacter Pylori* dans l'estomac (48).

Cette bactérie se développe dans l'estomac et c'est d'ailleurs une des seules bactéries capables de vivre dans un tel environnement acide. *H. Pylori* produit une enzyme « l'uréase » qui la protège de cet environnement particulier. En plus du gaz carbonique, cette réaction va libérer de l'ammoniaque, substance toxique pour les muqueuses qui va induire l'inflammation et participer à l'ulcère (45) d'après la formule chimique suivante :



La plupart du temps, cette bactérie est acquise dès l'enfance, elle se propage par contact direct avec les liquides de l'estomac, vomissements et régurgitations (45).

L'action principale d'*H. Pylori* est de conduire à une inflammation de la muqueuse à cause de l'ammoniaque produit par son uréase. Cette inflammation sera à l'origine des lésions gastriques et des complications éventuelles. La bactérie reste souvent silencieuse pendant de nombreuses années après infection et c'est lors d'apparition des symptômes que sont découvertes les lésions et complications qui peuvent parfois aller jusqu'à la perforation gastrique. En effet, l'infection à *Helicobacter pylori* correspond à la 1<sup>ère</sup> infection bactérienne associée à un développement de cancer chez l'Homme (49).

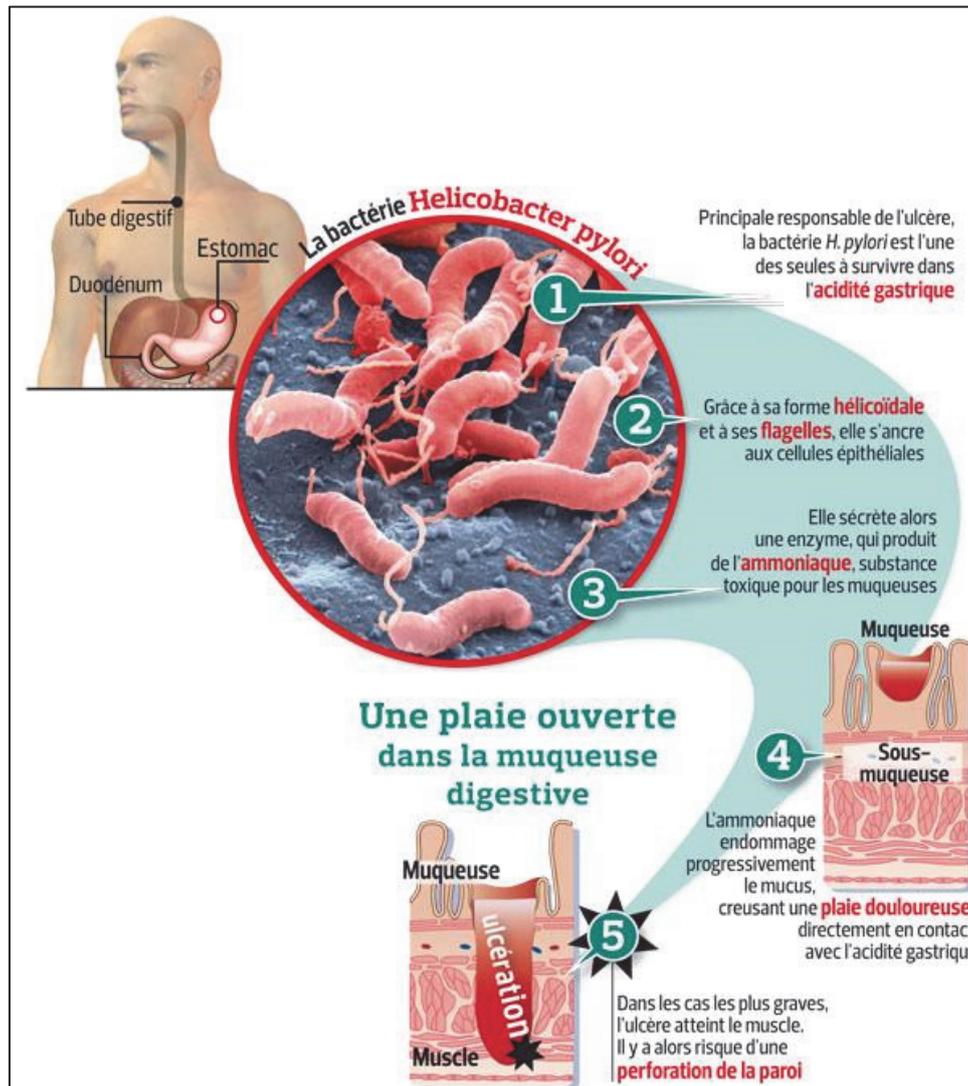


Illustration 16 : Actions et représentation d'*Helicobacter Pylori* (50).

L'examen permettant de poser le diagnostic d'ulcère gastrique causé par *H. Pylori* est la fibroscopie qui sera prescrite par un médecin généraliste et réalisé par un gastroentérologue.

Le traitement principal sera la prise d'antibiotique, ajoutée à la prise d'inhibiteur de la pompe à protons.

Un examen basé sur la production de l'uréase est nécessaire pour confirmer l'éradication d'*H. Pylori*, il s'agit du test respiratoire à l'urée marquée connu sous le nom d'Hélikit® (45). Le patient doit boire une solution à l'urée marquée puis il doit expirer profondément. L'air expiré est récolté et analysé afin d'y rechercher la présence de gaz carbonique marqué. Si ce gaz est retrouvé, cela signifie que la bactérie est toujours présente car l'uréase qu'elle produit aura transformé l'urée marquée en gaz carbonique marqué.

## **a. Symptômes**

L'infection à *Helicobacter Pylori* peut rester pendant un long moment asymptomatique. C'est souvent à l'âge adulte qu'apparaissent des douleurs gastriques, des difficultés à la digestion en lien avec l'inflammation de la muqueuse gastrique causée par la bactérie (45).

Lorsque cette inflammation se complique en ulcère gastrique, les symptômes les plus courant sont des crampes au niveaux de la région épigastrique, des sensations de faim douloureuses qui apparaissent quelques heures après un repas ou la nuit (51). Parfois ce sont certains symptômes plus atypiques qui sont retrouvés comme des douleurs au niveaux des côtes (51).

Certains ulcères sont asymptomatiques et leur découverte est fortuite.

## **b. Étiologies**

L'ulcère gastrique est le résultat de plusieurs facteurs agressifs envers une zone de la muqueuse de l'estomac et d'un mécanisme de protection et de cicatrisation défectueux. Il en résulte une inflammation aigue dans un premier temps qui évoluera le plus souvent vers une inflammation chronique appelée gastrite. Chez 10% de la population cette inflammation se compliquera en ulcère gastrique (45).

Les étiologies d'ulcères gastriques sont multiples : liées à une prise excessive et prolongée d'AINS, des facteurs de prédisposition génétique, syndrome de Zollinger-Ellison (*nous le développerons dans la partie suivante*) mais la cause la plus fréquemment rencontrée est l'infection à *Helicobacter Pylori*, dans plus de 2/3 des cas.

Cette bactérie possède plusieurs propriétés et mécanismes ulcérogènes.

Premièrement, elle va affaiblir les agents protecteurs naturels de la muqueuse gastrique en produisant des cytokines pro-inflammatoires qui vont engendrer une gastrite.

Ensuite, *H. Pylori* va utiliser ses 3 facteurs de virulences : la toxine VacA, l'ensemble de pathogènes Cag et une protéine présente dans la membrane OipA.

Le facteur de virulence OipA est produit par la bactérie dans le but de la protéger contre les défenses naturelles de l'organisme humain et d'envahir les barrières de l'hôte.

Le facteur CagA code une protéine qui est extrêmement immunogène qui va engendrer une réponse inflammatoire très importante (52).

La toxine VacA va agir en instaurant une apoptose dans la zone où elle se situe et en empêchant l'activation des lymphocytes T impliqués dans la réponse immunitaire (52).

A ces facteurs de virulence, s'ajoute l'action de l'uréase qui va produire de l'ammoniaque substance toxique pour la muqueuse gastrique et un déséquilibre du pH de la muqueuse. La bactérie va également engendrer une diminution de la sécrétion de somatostatine (52). Pour rappel, la somatostatine agit en inhibant la sécrétion acide. *Helicobacter pylori* engendre par conséquent, une augmentation de l'acidité gastrique.

Tous ces mécanismes vont donc induire des lésions associées à une inflammation chronique de la muqueuse gastriques : un ulcère.

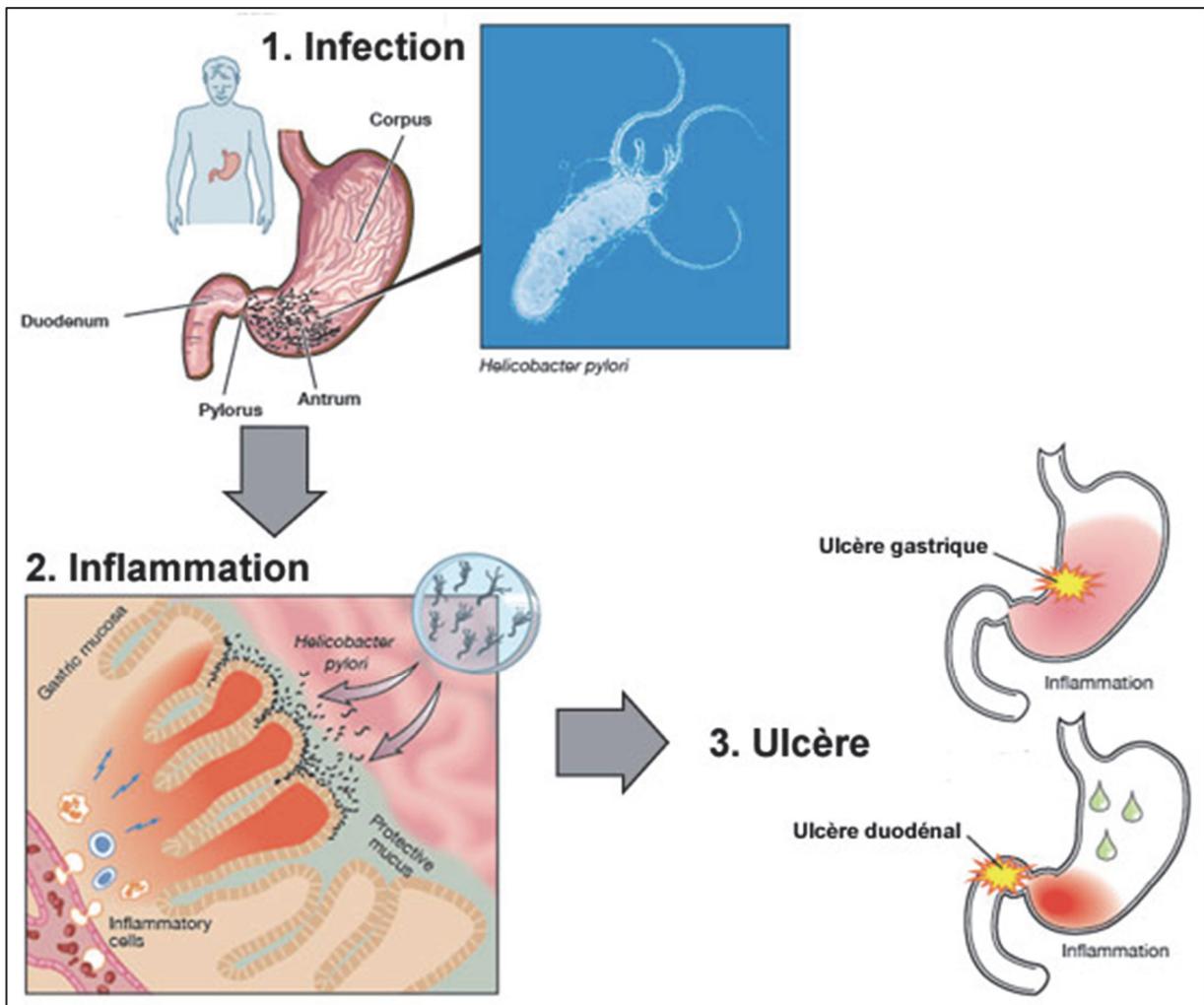


Illustration 17 : Physiopathologie de l'ulcère gastrique infecté par *Helicobacter Pylori* (53).

### c. Traitements

En fonction de l'étiologie de l'ulcère, la prise en charge thérapeutique va différer afin de s'adapter au mieux au contexte pathologique du patient.

En présence d'un ulcère gastrique non causé par *Helicobacter Pylori*, le traitement consiste à la prise d'antiacides pendant plusieurs semaines.

Si le patient souffre d'une infection à *H. Pylori*, la prise en charge thérapeutique consiste à éradiquer la bactérie d'une part et à permettre la cicatrisation des lésions gastriques d'autre part. Pour cela, il y aura prescription d'antibiotiques afin de détruire la bactérie associée à un traitement à base d'antiacide pour traiter les lésions de l'ulcère.

Généralement, il y a instauration d'une trithérapie composée de deux antibactériens et d'un inhibiteur de la pompe à protons.

Récemment un nouveau protocole de quadrithérapie a été validé par l'HAS. On rajoute à la trithérapie utilisée depuis plusieurs années un médicament qui est à la fois un antibactérien et un antiparasitaire : le métronidazole.

La prise en charge thérapeutique comprend en plus du traitement, des endoscopies de contrôle obligatoire en fin de traitement pour vérifier l'efficacité de ce dernier et s'assurer de la cicatrisation de l'ulcère.

En première intention, la quadrithérapie recommandée par l'HAS est :

- Béta lactamines : amoxicilline principalement sur une durée de 5 jours 1g matin et soir,
- Macrolides : clarithromycine 500 mg matin et soir,
- Métronidazole 500mg matin et soir,
- Inhibiteur de la pompe à protons

Les antibiotiques sont pris pendant 5 jours tandis que la prise d'inhibiteur de la pompe à protons doit se faire sur les 10 jours (54).

Si la disparition de la bactérie et la cicatrisation sont validées alors un traitement d'entretien n'est pas nécessaire (54).

Si l'endoscopie révèle une cicatrisation de l'ulcère mais une présence d'*H. Pylori* alors une deuxième quadrithérapie pendant 10 jours est disponible :

- Inhibiteur de la pompe à protons souvent prolongé après les 10 jours de traitement,
- Métronidazole,
- Antibiotique appartenant à la famille des cyclines : tétracycline,

- Sel de bismuth (54) : le mécanisme d'action n'est pas encore bien défini mais il en ressort principalement une inhibition de l'enzyme uréase d'*Helicobacter Pylori*.

Une endoscopie sera nécessaire pour vérifier l'état de la muqueuse gastrique et confirmer l'éradication de la bactérie.

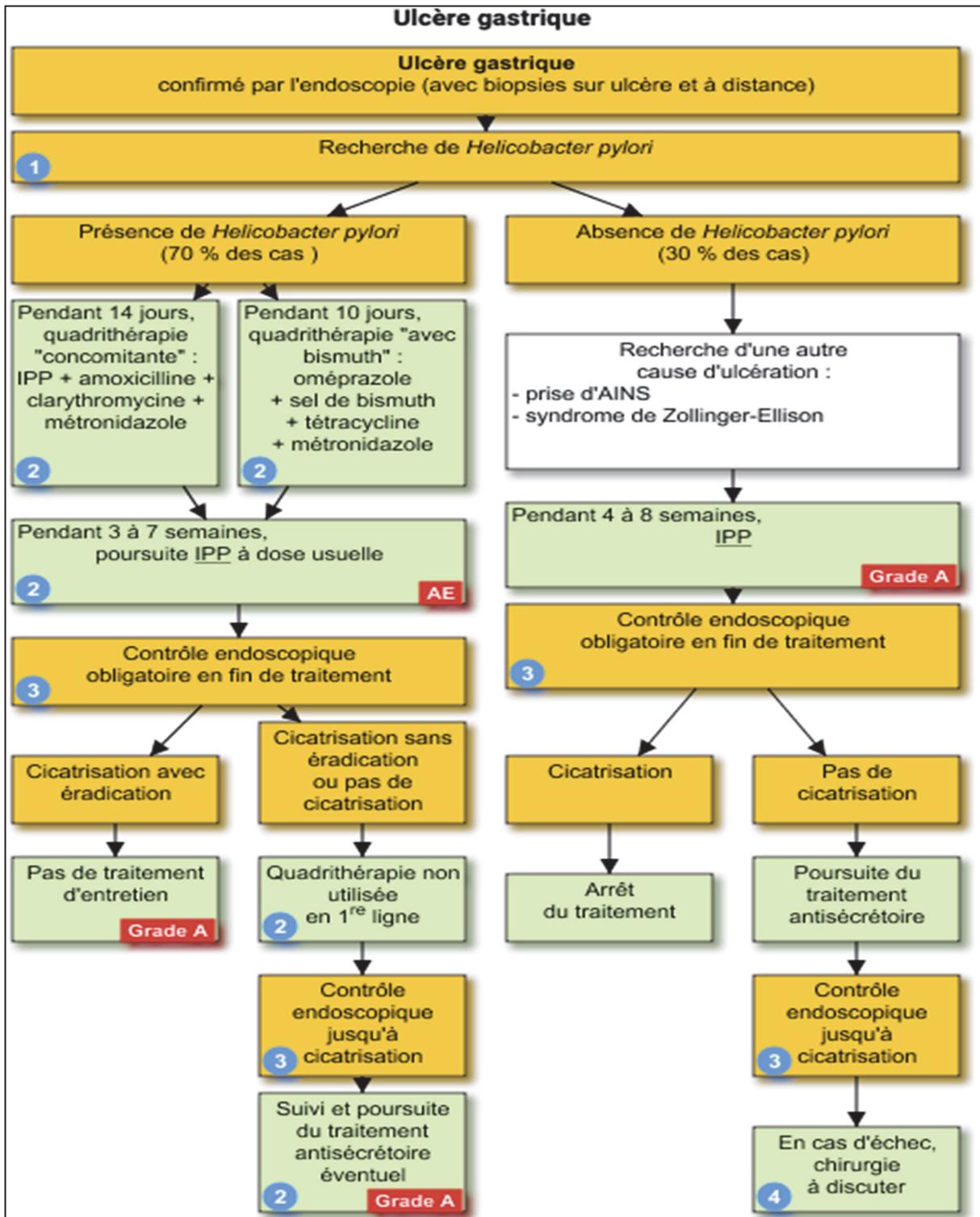


Illustration 18 : Prise en charge de l'ulcère gastrique causé par *Helicobacter Pylori* (54).

#### 4. Syndrome de Zollinger Ellison

Le syndrome de Zollinger Ellison, SZE, est une maladie qui touche 1 personne sur 1000000 (55) découverte en 1955 par deux chirurgiens : le docteur Robert Zollinger et le docteur Edwin Ellison (56).

Ce syndrome apparaît principalement de façon sporadique, dans deux tiers des cas environ, mais dans un tiers des cas à une maladie génétique type NEM1 (Néoplasie endocrinienne multiple 1) qui prédispose à développer des tumeurs neuroendocrines dans plusieurs organes (55).

Cette tumeur neuroendocrine qui se nomme **gastrinome** se trouve au niveau du pancréas ou au niveau du duodénum le plus souvent (56) et est bénigne environ une fois sur deux (57). Cette maladie survient généralement à l'âge adulte et touche un peu plus les femmes (55).

La principale action de cette tumeur va être de sécréter en permanence et en grande quantité de la gastrine. On retrouve donc la majorité du temps un ulcère gastrique associé. Pour rappel, la gastrine est une hormone qui passe dans le sang et se fixe sur ses récepteurs présents dans la membrane des cellules pariétales de l'estomac dans le but de stimuler la pompe  $H^+/K^+ATP_{ase}$  et de produire de l'acide chlorhydrique. Le gastrinome va donc engendrer une hypergastrinémie secondaire qui elle-même conduit à une hypersécrétion d'acidité gastrique (55).

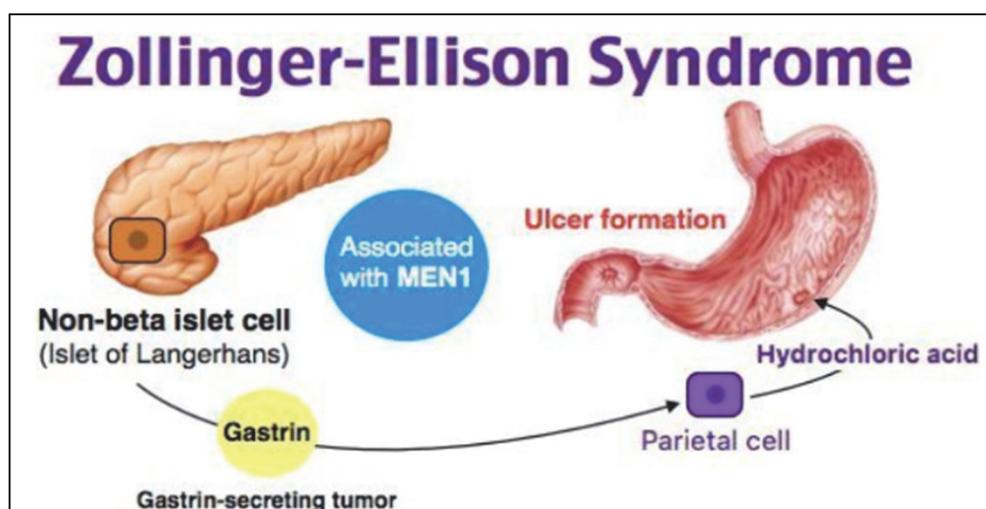


Illustration 19 : Schéma récapitulatif du syndrome Zollinger Ellison (58).

Plusieurs diagnostics mettent évidence la présence d'un gastrinome :

- Diagnostic clinique,
- Dosage du taux de gastrine dans le sang à jeun : augmentée en présence du SZE,
- L'imagerie : scanner, échographie pour visualiser la tumeur,

La découverte d'un SZE est relativement longue de par les symptômes peu spécifiques qui conduisent à la prise d'antiacides qui vont masquer la clinique de ce syndrome et permettre un diagnostic souvent tardif.

### **a. Symptômes**

Le syndrome de Zollinger Ellison est très souvent accompagné d'un ulcère gastrique. On retrouve plusieurs symptômes la plupart douloureux et qui rendent le quotidien du patient difficile :

- Ulcère gastrique : douleurs à l'estomac, sensation de brûlure, de crampes,
- Diarrhées : représentent le premier symptôme qui apparait chez les patients,
- Nausée, vomissement,
- Perte de poids,
- Reflux gastro-œsophagien (59),

L'état général du patient est perturbé, la fatigue est présente et la difficulté de s'alimenter à cause des symptômes douloureux et la difficulté de digérer rendent les patients très fragiles.

### **b. Étiologies**

Dans 80% des cas, le syndrome de Zollinger Ellison est d'apparition sporadique, irrégulière et inattendue (56). Minoritairement, il est lié dans 20% des cas à une néoplasie endocrinienne multiple de type 1, NEM1 (59). Il s'agit d'une maladie génétique rare et héréditaire conduisant à l'apparition de tumeurs des glandes endocrines la plupart du temps non malignes. Le gène concerné est le gène MEN1, codant pour la synthèse d'une protéine appelée « menine », protéine suppresseur de tumeur. La mutation est une mutation inactivatrice.

Pour diagnostiquer cette maladie, un test génétique est disponible dont le but est de mettre en évidence une mutation du gène concerné dans ce syndrome (60). Lorsque des parents sont porteurs de ce gène, un diagnostic prénatal peut être réalisé.

### **c. Traitements**

Les objectifs de ces traitements vont être de :

- Stopper l'acidité gastrique : par l'utilisation d'inhibiteur de la pompe à protons la plupart du temps la prise dure jusqu'à la résection de la tumeur. Il s'agit du traitement de première intention
- Enlever chirurgicalement le gastrinome : uniquement possible si le gastrinome est localisé dans un seul endroit uniquement. Elle est indiquée chez les patients dont l'étiologie de survenue du SZE n'est pas une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 car dans cette maladie rare, les tumeurs sont généralement multiples et les métastases atteignent souvent les ganglions lymphatiques (55).
- Chimiothérapie si il y a des métastases (57) : utilisation d'une association d'un agent alkylant, streptozocine, avec un antimétabolite, le 5 fluorouracile.

Le pronostic est la plupart du temps favorable du moment qu'il n'y a pas de métastase hépatique présente (57). Il est plus défavorable chez les patients portant la mutation génétique.

**Partie II :**

**Évolution du plan  
de prise des IPP**

## **I. Posologie initiale à l'autorisation de mise sur le marché**

Les inhibiteurs de la pompe à proton sont une découverte majeure qui a permis de changer la prise en charge des maladies gastro-intestinales. Les IPP étaient utilisées premièrement pour lutter contre l'œsophagite induite par les reflux mais très vite leur utilisation a permis de traiter d'autres maladies causées par une sécrétion acide trop importante.

Les 5 molécules appartenant à la famille des IPP ne sont pas différenciables en terme de tolérance qui reste très bonne. Leur effets indésirables, à court terme, sont par ailleurs relativement rares, *nous détaillerons dans la partie V ces caractéristiques (61)*. Ces deux « avantages » ont incité à une prescription importante de ces médicaments et à une augmentation progressive de leur dosage (62). Cette classe pharmacologique s'est donc rapidement imposée dans la prise en charge des différentes indications déjà décrites. Ils ont d'ailleurs relégué les anti-H2, comme traitement de référence. (62).

Les anti-H2 (la cimétidine, la ranitidine, la nizatidine et la famotidine) ont subi de longues ruptures et ne sont aujourd'hui, pour la plupart, plus commercialisés, leurs tolérances étaient bonnes mais leurs indications étaient plus restreintes par rapport aux IPP. Les prescriptions se sont faites de plus en plus rares jusqu'au retrait des différentes molécules anti-H2.

Les cinq molécules appartenant à la classe des IPP se prescrivent à des dosages différents. On peut retrouver des doses standard dites « pleine-dose » ou « demi-dose » qui correspondent à l'utilisation recommandée et validée par la haute autorité sanitaire. Les « demi-doses » sont utilisées en pratique afin de mieux convenir aux patients (63).

Les demi-doses sont principalement utilisées en présence de symptômes typiques et rapprochés, en cas de symptomatologie peu sévère, ou en prévention des lésions endoscopiques.

Dans certaines indications, ou en présence d'une symptomatologie sévère, les IPP peuvent être utilisés à dose pleine.

Certains protocoles recommandent également de débiter un traitement court sur 4 semaines à demi-dose et en fonction de l'évolution, de passer à dose pleine si insuffisance du premier traitement.

IPP	Pleine dose	Demi-dose
<b>Esomeprazole</b>	40mg/j	20mg/j
<b>Lansoprazole</b>	30mg/j	15mg/j
<b>Oméprazole</b>	20mg/j	10mg/j
<b>Pantoprazole</b>	40mg/j	20mg/j
<b>Rabéprazole</b>	20mg/j	10mg/j

*Illustration 20 : tableau récapitulatif des dosages des inhibiteurs de la pompe à protons (63).*

**L'ésomeprazole ou Inexium®** est indiqué chez l'adulte dans le traitement de quatre maladies :

- Reflux gastro-œsophagien

La prise en charge de cette maladie se fera avec une posologie de 40mg une fois par jour pendant 4 semaines (64). Si la cicatrisation n'est pas entièrement terminée, et que des symptômes sont encore présents, la durée de prise de l'ésoméprazole se prolongera de 4 semaines.

Le traitement symptomatique sera la prise de 20mg une fois par jour lorsqu'il y a absence d'œsophagite (64).

Un traitement d'entretien et de prévention des récurrences sera mis en place, consistant à prendre une fois par jour de l'ésoméprazole à un dosage de 20mg (64).

- Zollinger Ellison

La dose recommandée est 40mg matin et soir, mais elle peut être augmentée jusqu'à 80mg deux fois par jour, la durée est en fonction du besoin et de la clinique du patient (64).

- Lésions induites par les AINS

En prévention des lésions, la prise d'ésoméprazole sera de 20mg une fois par jour, le mieux étant de le prendre à jeun avant le premier repas de la journée (64).

En phase de cicatrisation de lésions existantes, la dose sera également de 20mg une fois par jour sur une durée de 4 à 8 semaines (64).

- Ulcère induit par H. Pylori

L'ésoméprazole sera prescrit pour une durée de 7 jours à un dosage de 20mg (65).

**Le lansoprazole ou Ogast®** traite quatre maladies :

- Ulcère gastrique

Il est conseillé de prendre 30mg une fois par jour pendant 4 semaines (66). Si les symptômes persistent et que l'ulcère n'est pas guéri entièrement, on peut prolonger de 4 semaines le traitement.

Lorsque l'ulcère est induit par H. Pylori, la dose est de 30mg deux fois par jour mais sur une durée de 7 jours (66).

- Reflux gastrique

La posologie indiquée est de 30mg une fois par semaine sur une période de 4 semaines qui peut être prolongée de 4 semaines si la cicatrisation n'est pas complète (66).

En prévention de l'œsophagite induite par reflux, le dosage sera divisé par deux, 15mg une fois par jour (66).

- Lésion induite par les AINS

En prévention des lésions, la dose sera de 15mg une fois par jour.

Si des lésions sont induites, la dose augmentera et passera à 30mg par jour sur une période de 4 semaines (66).

- Syndrome de Zollinger Ellison

Premièrement, la dose sera de 60mg une fois par jour ,et on pourra aller jusqu'à 180mg, dans ce cas la prise sera en deux fois par jour mais cela dépendra du patient et de sa clinique (66).

**L'oméprazole ou Mopral®** traite quatre maladies :

- Ulcère gastrique

La dose indiquée est 20mg une fois par jour pendant 4 semaines, on peut prolongée encore de 4 semaines selon le patient (67).

- Lésions induites par les AINS

La dose indiquée en prévention, et pour traiter les lésions, est 20mg une fois par jour sur une durée de quatre à huit semaines en fonction du patient (67).

- Reflux gastrique

La dose est dépendante du patient.

D'une manière générale, elle est de 20mg par jour, mais 10mg peuvent suffire chez certaines personnes (67).

- Syndrome de Zollinger Ellison

La posologie est équilibrée en fonction du patient, la plupart du temps la dose est de 60mg par jour mais cela peut varier de 20mg à 120mg.

Lorsque la dose dépasse les 80mg la prise est matin et soir (67).

**Le pantoprazole ou Inipomp®** traite plusieurs maladies :

- Ulcère gastrique

La dose indiquée est 20mg une fois par jour (68).

- Lésions induites par les AINS

La dose indiquée en prévention et pour traiter les lésions est 20mg une fois par jour (68).

- Reflux gastrique

La dose est dépendante du patient.

D'une manière générale, elle est de 20mg par jour, sur une durée de 4 semaines et suivant la réponse du patient, la durée peut se prolonger jusqu'à 8 semaines.

Une fois la cicatrisation terminée, la dose préventive sera de 20mg en une prise par jour.

En cas de récurrence la posologie sera de 40mg par jour (68).

**Le rabéprazole ou Pariet®** traite plusieurs maladies :

- Ulcère gastrique

La dose indiquée est 20mg une fois par jour le matin pendant 4 semaines, on peut prolonger encore de 4 semaines selon le patient (69).

Lorsque l'ulcère est induit par H. Pylori, la posologie recommandée est de 20mg deux fois par jour (69).

- Reflux gastrique

La dose est dépendante du patient.

D'une manière générale elle est de 10mg par jour (69).

- Syndrome de Zollinger Ellison

La posologie recommandée est de 60mg en une prise, il est possible d'aller jusqu'à 120mg, dans ce cas la prise se fera en deux fois par jour (69).

Le rabéprazole n'a pas d'autorisation de mise sur le marché dans l'indication des lésions induites par des AINS.

## II. Posologie actuellement recommandée

D'après le rapport de réévaluation des IPP de l'HAS publié en 2020 (70), les posologies de ces antiacides dans leurs indications validées par l'AMM n'ont pas changé, ce sont leurs prescriptions trop nombreuses qui sont souvent injustifiées.

Il existe différentes posologies des IPP selon les pathologies pour lesquelles ils ont été prescrits. Dans le cadre de l'éradication H. Pylori, ils peuvent être pris aussi bien le matin que le soir. Dans les autres indications, notamment en cas de RGO, il est recommandé de prendre les IPP le matin à jeun afin de maximiser leur action. En effet, la plus longue période de jeûne dans la journée correspond à la période nocturne, la prise d'IPP au commencement de la journée permet d'avoir la valeur du pH gastrique voulu sur 24 heures. De plus, d'après les études les IPP ont une difficulté à réguler l'acidité nocturne.

Il est recommandé de prendre les IPP « à jeun » car il existe une possible interférence entre le bol alimentaire et l'absorption des inhibiteurs de la pompe à protons (71).

Dans 70% des prescriptions, les inhibiteurs de la pompe à protons ne respectent pas les indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché (70). Le plus souvent la prescription hors AMM survient en cas de prévention de lésions gastriques induites par les AINS (70). Pour rappel, l'indication validée par l'AMM, est la prescription d'IPP uniquement s'il y a des facteurs de risque de lésions gastriques :

- Patient âgé de 65 ans ou plus,
- Antécédent d'ulcères ou de lésions gastriques,
- Association à un antiagrégant plaquettaire et/ou un anticoagulant et/ou un corticoïde (72).

Un autre problème, rencontré régulièrement, est le renouvellement des IPP qui est la plupart du temps injustifié. Tout renouvellement d'un inhibiteur de la pompe à protons doit faire l'objet d'une réévaluation complète de la pertinence de la prescription (72). En cas d'inefficacité du traitement court, généralement 4 semaines, la réévaluation du traitement peut comprendre la prescription d'examen type endoscopie digestive haute pour vérifier l'état du tractus digestif avant de prescrire un nouveau traitement avec IPP.

Si l'intérêt d'un renouvellement n'est pas justifié, il faudra déprescrire ce médicament *nous verrons la déprescription plus en détail dans la partie V.*

Le problème majeur de ces prescriptions hors AMM non justifiées est l'apparition d'effets indésirables qui au long court peuvent être graves, surtout s'ils surviennent chez des personnes âgées déjà fragilisées (70).

**Partie III :**

**Interactions**

**médicamenteuses et**

**précautions d'emploi**

## **I. IPP et antiagrégants plaquettaires**

Les antiagrégants plaquettaires, AP, sont des médicaments très souvent prescrits dans les maladies thrombotiques. La prescription ne cesse d'augmenter en lien avec des nouvelles techniques, pose de stent notamment, ou dans les indications de prévention de maladies thromboemboliques. Ils agissent comme anti-thrombotiques, c'est-à-dire qu'ils empêchent la formation d'un caillot dans le sang (73).

Physiologiquement, lors d'une coupure de la peau, un mécanisme naturel se met en place pour permettre la cicatrisation. Ce mécanisme peut se décrire en trois étapes :

- L'hémostase primaire, qui permet la formation d'un clou plaquettaire
- La coagulation, qui permet la formation d'un réseau de fibrine
- La fibrinolyse qui permettra ensuite de dissoudre le caillot de fibrine

Lors de cette hémostase, une des étapes importantes est la formation d'un thrombus qui va permettre l'activation et l'agrégation des plaquettes sur la zone ouverte. Les antiagrégants plaquettaires vont agir lors de l'étape d'homéostasie primaire en inhibant l'activation et l'agrégation des plaquettes par différents mécanismes (73).

Cette famille de médicaments se divise en quatre classes, avec des mécanismes d'action propres à chacune :

- Les dérivés salicylés, inhibiteur irréversible de la cyclooxygénase : Aspirine du Rhône®, Aspro®, Kardegic®, Aspegic®, Aspirine protect®, Resitune®.
- Les inhibiteurs de récepteurs plaquettaires à l'ADP P2Y<sub>12</sub> : Plavix®, Eficent®, Brilique®, Kengrexal®.
- Les antagonistes du récepteurs GPIIb/IIIa : Reopro®, Integrilin®, Agrastat®.
- Les inhibiteurs des phosphodiastérase (73) : Persantine®, Asasantine®.

Ces antiagrégants plaquettaires empêchent la formation du clou plaquettaire dont le but est de stopper une hémorragie. Par conséquent, de leur mécanisme d'action découle l'effet indésirable principal qui est un allongement du temps de saignement et un risque hémorragique (73).

A l'officine, il est très courant de rencontrer une prescription concomitante d'IPP et d'antiagrégants plaquettaires. Généralement prescrit pour prévenir des effets ulcérogènes des antiagrégants plaquettaires, cette co-prescription n'est pas sans risque car il y existe une interaction au niveau du métabolisme principalement.

Le danger de cette interaction est le plus souvent représenté lors de l'association « oméprazole-clopidogrel » et se manifeste par une diminution de l'effet pharmacologique de l'antiagrégant plaquettaire (74).

#### Mécanisme d'action de l'interaction :

Le clopidogrel fait partie de la sous famille des thiénopyridines, il subit les quatre étapes pharmacologiques : absorption, distribution, métabolisme et élimination. D'après les études, il en ressort que l'interaction avec les IPP, principalement l'oméprazole, pourrait se faire lors de deux étapes : absorption et/ou métabolisme (73).

Lors de l'étape d'absorption du clopidogrel, le pH influence la phase d'absorption et la quantité de médicament qui serait absorbé au niveau intestinal. (75) Il semblerait que la diminution d'acidité causée par la prise d'oméprazole diminuerait son absorption. Cette interaction n'est encore pas clairement démontrée et validée (76).

Cependant, lors de son métabolisme, le clopidogrel est une prodrogue qui subit une biotransformation au niveau hépatique réalisée par deux étapes oxydatives dans le but d'être actif (74). La première étape est permise grâce aux enzymes estérases qui vont hydrolyser en métabolite acide inactif (76). La deuxième étape permet de transformer le métabolite inactif en métabolite actif et est permise grâce aux cytochromes : CYP3A4, CYP2C19 *c'est celui qui nous intéresse*, CYP1A2 et CYP2B6 (76).

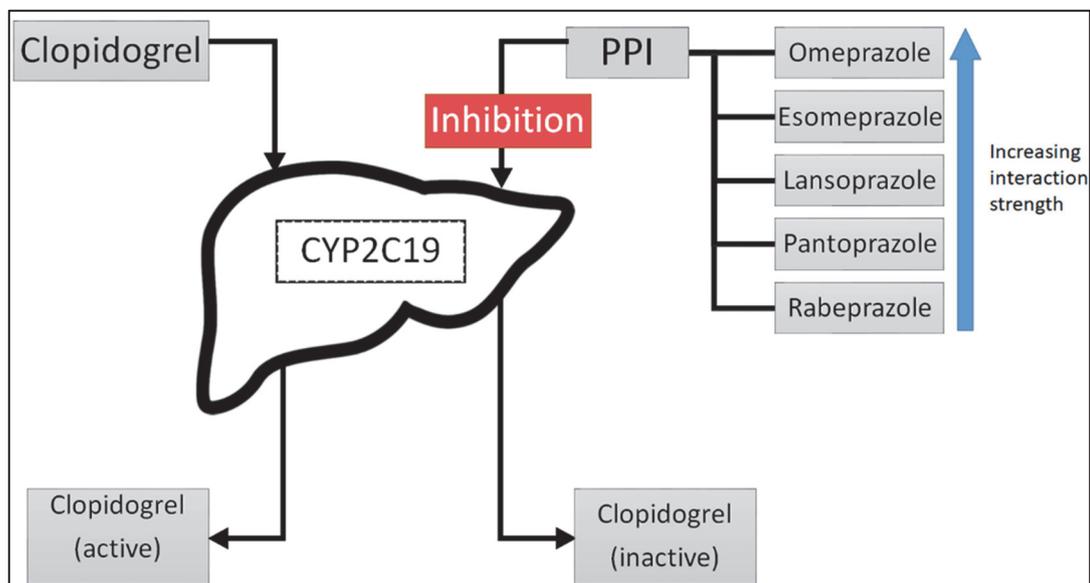
Or, on se souvient que l'oméprazole est métabolisé par le cytochrome 2C19 et qu'il est également un des inhibiteurs enzymatiques de ce cytochrome (77). Donc l'oméprazole pris en concomitance avec le clopidogrel va diminuer la formation du métabolisme actif de l'antiagrégant plaquettaire en inhibant le CYP2C19.

Cette inhibition va engendrer une augmentation du récepteur plaquettaire à l'ADP P2Y<sub>12</sub> et donc une agrégation des plaquettes. L'effet antiagrégant du Clopidogrel serait donc réduit.

En ce qui concerne les conséquences cliniques, les études donnent des résultats contradictoires quant à la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs (76). Par mesure de précaution cette association reste déconseillée (76).

Au comptoir, la délivrance de ces deux médicaments n'est pas interdite mais face à ces prescriptions, le pharmacien a un rôle à jouer sur l'organisation de leurs prises. Étant donnée leur demi vie courte il est conseillé de prendre ces médicaments à intervalle de minimum deux heures entre chaque prise (78). Par ailleurs il serait idéal que la prise de Clopidogrel et des IPP soit espacée de douze heures compte tenue du mécanisme de l'interaction (78).

Afin de limiter au maximum les risques d'interaction en cas de coadministration, il serait utile de proposer au patient et à son médecin la prise de l'inhibiteur de la pompe à protons le matin et la prise de l'antiagrégant plaquettaire le soir. Ces recommandations concernent surtout l'oméprazole (78).



*Illustration 21 : Mécanismes d'action de l'interaction inhibiteur de la pompe à protons et Clopidogrel (79).*

*PPI= inhibiteur de la pompe à protons.*

## II. IPP et anticoagulant

Les anticoagulants sont des médicaments dont l'action est de fluidifier le sang en évitant la formation d'un caillot (80). Ils sont utilisés comme traitement d'urgence ou au long cours.

Ces médicaments existent depuis 1935 (81), et se divisent en trois classes :

- Les anti vitamines K, AVK : ils agissent en empêchant l'activation de la vitamine K, nécessaire à la fabrication des facteurs de la coagulation (82). Ces traitements par AVK nécessitent un suivi régulier par une prise de sang afin de déterminer la valeur de l'INR. L'INR, ou rapport international normalisé, est une valeur cible déterminée en fonction du patient et de sa pathologie, il se situe en général entre 2 et 3 (82).
- Les anticoagulants oraux directs, AOD : ils inhibent l'activation des facteurs de la coagulation au niveau de la circulation sanguine (82). Pour ces traitements, le suivi est permis par la mesure du Temps de Céphaline Activée, TCA, lors d'un prélèvement sanguin.
- Les héparines : utilisées principalement en urgence ou après une opération.

A l'officine on peut rencontrer des prescriptions avec des anticoagulants et des inhibiteurs de la pompe à protons associés. L'oméprazole est l'IPP le plus souvent présent dans les interactions médicamenteuses à cause de sa forte affinité avec le CYP2C19 (83).

D'après une étude publiée en 2022, il ressort que l'association IPP-AVK engendrerait une modification de type augmentation de l'INR. Une augmentation de cette valeur traduit un surdosage en anticoagulants ayant pour conséquence un risque hémorragique plus important.

Plus spécifiquement, deux molécules sont principalement impliquées dans ce type d'interaction. Il s'agirait de la prescription concomitante d'oméprazole et de Warfarine, les quatre autres inhibiteurs de la pompe à protons n'ayant pas prouvé de changements (84).

Le mécanisme d'action de cette interaction n'est pas encore très bien élucidé mais il semblerait que l'inhibition enzymatique du CYP2C19, causée par l'oméprazole, augmenterait l'effet anticoagulant de la Warfarine (84). D'après les études, l'augmentation de l'INR ne serait pas significative cliniquement (84).

Il semblerait ne pas y avoir d'interaction entre les IPP et les AOD.

### **III. Précautions d'emploi**

Les inhibiteurs de la pompe à protons ne sont pas des molécules sans risque. Ces médicaments sont sur liste II et nécessitent donc un minimum de surveillance au comptoir. Les molécules sur liste II correspondent aux médicaments dont le renouvellement est autorisé par les prescripteurs (85).

Les principales précautions d'emploi liées à l'usage de cette classe pharmacologique sont en lien avec le mécanisme d'action des molécules ou de leurs incidences sur les cytochromes. Les IPP interagissent avec le cytochrome 2C19 principalement, lors de la délivrance d'ordonnance il faut donc être très vigilant sur la possibilité d'une interaction médicamenteuse.

En outre, les IPP diminuent le volume d'acidité gastrique dans l'estomac, ce qui peut diminuer l'absorption de certains médicaments.

En pratique, lors de la délivrance d'ordonnance et lors l'analyse pharmaceutique, le pharmacien se doit, lors de toutes ordonnances avec la présence d'inhibiteur de la pompe à protons, de vérifier :

- L'absence d'interactions médicamenteuses,
- L'absence d'effets indésirables qui pourrait perturber le patient,
- Une justification valide d'un prolongement de traitement (86).

Le gardien des drogues se doit également de conseiller le patient sur la prise d'IPP dans le but de maximiser l'effet thérapeutique :

- Prise à jeun : la prise doit se faire dans l'idéal le matin, 30 minutes avant le premier repas de la journée.
- Ne pas dépasser les doses prescrites
- Ne pas dépasser la durée de traitement prescrit
- Ne pas arrêter brutalement un traitement long : cela permet d'éviter le risque d'effet rebond après l'arrêt. L'arrêt doit suivre les recommandations et être progressif : une prise tous les deux jours ou diminution du dosage en prise quotidienne. Le choix de la méthodologie pour arrêter un IPP sera fait par les professionnels de santé. *L'arrêt des IPP sera détaillé dans la partie V.*

Avant l'instauration d'un traitement, il faut s'assurer que le patient est bien éligible à la prescription de ces molécules, et vérifier s'il a réalisé les examens permettant de valider le diagnostic.

En fonction du contexte physiopathologique du patient, une surveillance de la magnésémie et de la vitamine B12 peut être réalisés par dosages réguliers. (*Les valeurs sont perturbées à cause des IPP nous le verrons dans la partie IV*).

Concernant les précautions d'emploi liées aux risques tératogènes de ces molécules, l'utilisation des Inhibiteurs de la pompe à protons, lors de la grossesse, peut être faite quel que soit le terme et est possible au cours de l'allaitement, la quantité ingérée dans le lait reste très faible, de l'ordre de 1% (87).

Les IPP sont très souvent prescrit chez les personnes âgées qui sont régulièrement polymédiquées. En 2015, 46,4% des patients prenant des IPP étaient âgés (88). Une personne est considérée âgée à partir de 65 ans. La polymédication correspond à la prise régulière de plusieurs médicaments pour soigner plusieurs maladies chez une même personne (89).

Les prescriptions d'IPP concernent majoritairement les personnes âgées et les indications sont parfois peu justifiées. En effet, une étude a été réalisée en 2015 afin de montrer l'indication des nouveaux cas de prescription des IPP.

Il en ressort que chez les personnes de plus de 65 ans, 40,5% des prescriptions avaient pour indication de prévenir les lésions gastriques induite par les AINS (88). Le problème survient quand la mise en place d'un traitement préventif par IPP supposé à court terme devient chronique.

Dans cette étude, 30,7%, pratiquement la moitié des prescriptions avaient une « indication indéterminée »(88).

Ces personnes âgées possèdent souvent beaucoup de médicaments qui sont sources d'effets indésirables. Il est donc très important lors de la mise en place d'un traitement avec des IPP que l'indication soit justifiée et que la durée du traitement soit la plus courte possible.

Un outil a été créé en 2008 pour évaluer la pertinence des traitements médicamenteux chez la personne âgées : « l'outil START&STOP » (90). Cet outil a pour but de mettre en évidence des prescriptions injustifiées et donc d'arrêter la prise de ces traitements.

Start&Stop est composé d'une liste de 114 critères : 84 critères de prescription potentiellement inappropriée et 34 critères de prescription appropriée (90). Tous les critères associent un médicament à une condition médicale dans lequel le médicament doit être évité, STOP, ou utilisé, START (90).

Cet outil est utilisable par tous les professionnels de santé et met en avant la communication pluriprofessionnelle dont le but commun est la santé du patient.

**Partie IV :**

**Effets indésirables  
des IPP**

## **I. Effets indésirables à court terme**

Les inhibiteurs de la pompe à protons ont une fréquence d'apparition d'effets indésirables à court terme relativement faible puisqu'elle s'approche de 5% (91).

A ce jour de nombreuses études mettent en avant l'apparition d'effets indésirables qui surviennent lors de la prise d'IPP au long court. Ces effets secondaires à la prise de ces médicaments sont relativement graves (*nous les détaillerons dans le II-*) et ont permis une remise en question de la pertinence des prescriptions et du mésusage des IPP.

Concernant cette classe de médicaments, il existe trois types d'effets indésirables :

- A court terme
- Conséquence d'un effet rebonds / symptômes de sevrage
- A long terme.

Sont recensés, après la prise d'IPP à court termes, des symptômes tels que :

- Céphalées : environ deux tiers sont des céphalées de tension pour un tiers de migraines, la physiopathologie d'apparition des migraines sous IPP n'est pas encore clairement élucidée (92).
- Diarrhée : il semblerait qu'elle soit la conséquence de la diminution de l'acidité du contenu gastrique qui engendre une modification de la flore bactérienne intestinale (91)
- Constipation
- Flatulences
- Douleurs abdominales
- Nausée
- Réaction cutanée : signe d'une réaction allergique qui entrainera l'arrêt du traitement.

Par ordre croissant de fréquence d'apparition, on retrouve les réactions cutanées, les céphalées, les nausées et les troubles digestifs.

Ces effets indésirables qui surviennent quelques heures ou quelques jours après la prise d'IPP sont passagers, disparaissent rapidement après l'arrêt du traitement, et sont très rarement sévères. Le traitement n'est généralement pas stoppé malgré l'apparition de ces effets indésirables.

## **II. Effets indésirables à long terme**

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont souvent prescrits sans respecter les recommandations actuelles, on retrouve donc de plus en plus d'études qui démontrent l'apparition d'effets indésirables potentiellement graves lors de leurs utilisations prolongées.

Cette classe de médicaments, découverte depuis une trentaine d'années, possède des effets indésirables à court terme relativement rares, et la plupart du temps sans conséquence, faisant penser qu'elle possède une bonne tolérance. La mise en avant de cette bonne tolérance a participé à l'augmentation des prescriptions, et ensuite a incité à se questionner sur les effets indésirables potentiels au long cours.

### **1. Perturbation du bilan métabolique**

#### **a. Vitamine B12**

La vitamine B12, aussi appelée cobalamine, est une vitamine hydrosoluble qui est principalement apportée par l'alimentation. Les besoins journaliers de cette vitamine sont compris entre 2 et 5 µg. Elle est retrouvée dans les aliments suivants : viande, poisson, champignon, œuf et produits laitiers (93).

Cette vitamine est indispensable au développement des globules rouges, au bon fonctionnement du système nerveux, et dans la synthèse des acides nucléiques, de l'ADN (93).

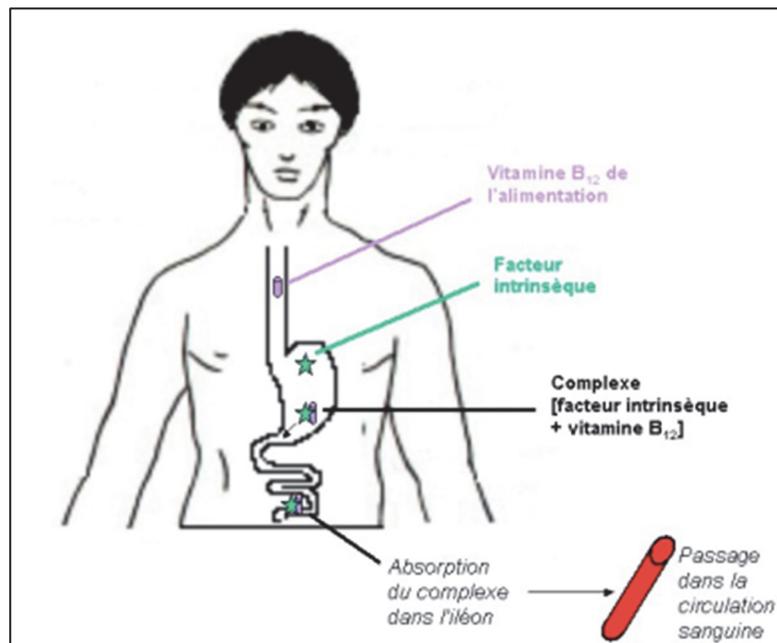
La vitamine B12 est majoritairement apportée grâce aux protéines alimentaires. Les protéines, une fois arrivées dans l'estomac, subissent une hydrolyse par l'acide chlorhydrique et la pepsine ce qui va entraîner la libération de la vitamine B12. Dans l'estomac, la vitamine va se lier aux « protéines salivaires R » et c'est au niveau du duodénum que les protéases pancréatiques viendront dissocier les protéines et la vitamine.

Une fois dissociée des protéines R, la vitamine B12 va pouvoir former un complexe avec le facteur intrinsèque ce qui va permettre l'absorption de la vitamine (94). La vitamine B12 est absorbée dans l'intestin grêle au niveau de l'iléon terminal.

Pour pouvoir être absorbée, cette vitamine doit se lier à un facteur intrinsèque qui est une protéine produite dans l'estomac (95). Le facteur intrinsèque est une glycoprotéine qui est sécrétée par les cellules pariétales de l'estomac et qui va se lier avec la vitamine B12 (96).

Le complexe formé sera conduit directement à l'iléon pour être absorbé grâce à des récepteurs spécifiques. Puis la vitamine, une fois le complexe avec le facteur intrinsèque détruit, va pouvoir passer dans la circulation sanguine pour former un nouveau complexe.

Ce nouveau complexe, vitamineB12-transcobalamineII, se forme afin de pouvoir aller dans le foie où la vitamine sera stockée en grande quantité (96).



*Illustration 22 : évolution de la vitamine B12 dans le tube digestif (93).*

#### Physiopathologie de l'interaction avec les IPP :

La prise d'inhibiteur de la pompe à protons serait corrélée avec une diminution de l'absorption de la vitamine B12, apportée par l'alimentation. La conséquence principale de cette diminution est l'anémie centrale, car la vitamine B12 intervient dans la production de globules rouges. La survenue de cette anémie peut être plus ou moins tardive en fonction des stocks hépatiques de vitamine B12 chez les différents patients.

Un environnement acide et la pepsine sont nécessaires à la protéase pancréatique pour permettre le clivage de la vitamine B12 des protéines R salivaires afin de pouvoir former le complexe avec le facteur intrinsèque. L'inhibition de la sécrétion acide consécutive à la prise d'IPP, va donc influencer sur la dissociation vitamine B12 et protéines R.

Le complexe facteur intrinsèque-vitamine B12 est nécessaire pour protéger la vitamine B12 du catabolisme bactérien iléal. De plus, la multiplication de ces bactéries est favorisée par l'achlorhydrie, conséquence de la prise d'IPP.

Ainsi, l'augmentation de pH lors de la prise d'IPP peut également être un facteur modifiant l'absorption de notre vitamine. La modification du pH empêche la protection de la vitamine B12 contre le catabolisme bactérien iléal ce qui diminue la quantité de vitamine B12 pouvant être stockée au niveau hépatique.

Il y a donc de réels risques de diminution d'absorption de la vitamine B12 lors de la prise d'inhibiteur de la pompe à protons (97).

## **b. Magnésium**

Le magnésium,  $Mg^{2+}$ , est le 4<sup>ème</sup> cation le plus abondant dans l'organisme humain (98). Cet oligoélément intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques, diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire, joue un rôle dans la contraction musculaire et la régulation cardiaque (99).

A l'officine, lors de la lecture d'un bilan biologique, nous devons reconnaître une valeur anormale du magnésium qui traduirait une hypomagnésémie,  $<1,8\text{mg/dL}$  ou une hypermagnésémie qui est plus rare,  $>2,6\text{mg/dL}$  (98). La concentration normale de magnésium dans le plasma va de 1,8 à 2,6 mg/dL (98). Les valeurs du magnésium restent stables grâce à l'apport alimentaire et la capacité du rein et de l'intestin à réabsorber le magnésium déjà présent dans l'organisme (98).

La moitié du  $Mg^{2+}$  se trouve dans les os (98) le reste se trouve à l'intérieur des cellules. Une partie du magnésium sera filtré par le rein, tandis que le reste restera lié aux protéines plasmatiques. Cette liaison aux protéines est notamment dépendante du pH (98).

L'absorption se fait principalement au niveau de l'intestin, et semble être perturbée lors de la prise d'IPP.

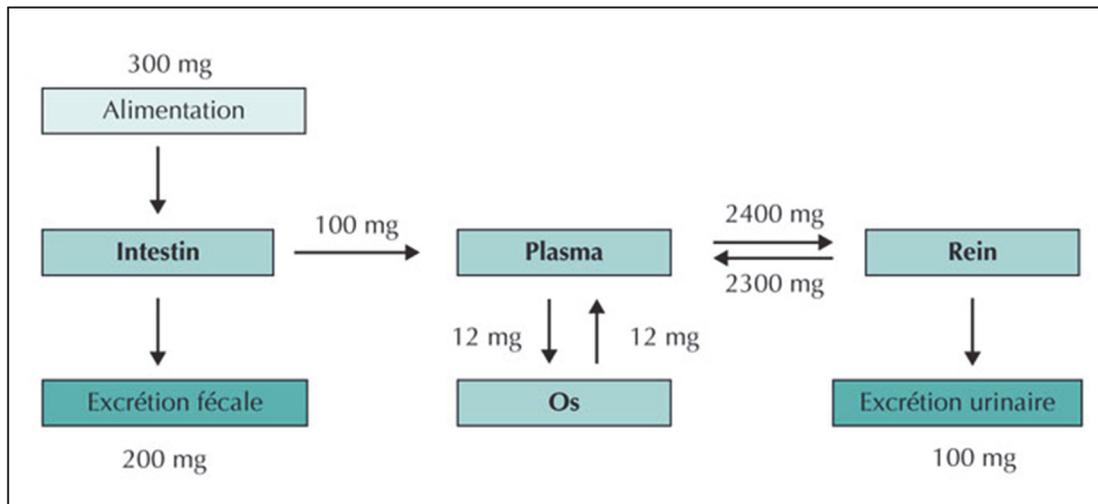


Illustration 23 : pharmacologie du magnésium (100).

Il semblerait que la prise à long terme d'inhibiteur de la pompe à protons induirait une hypomagnésémie.

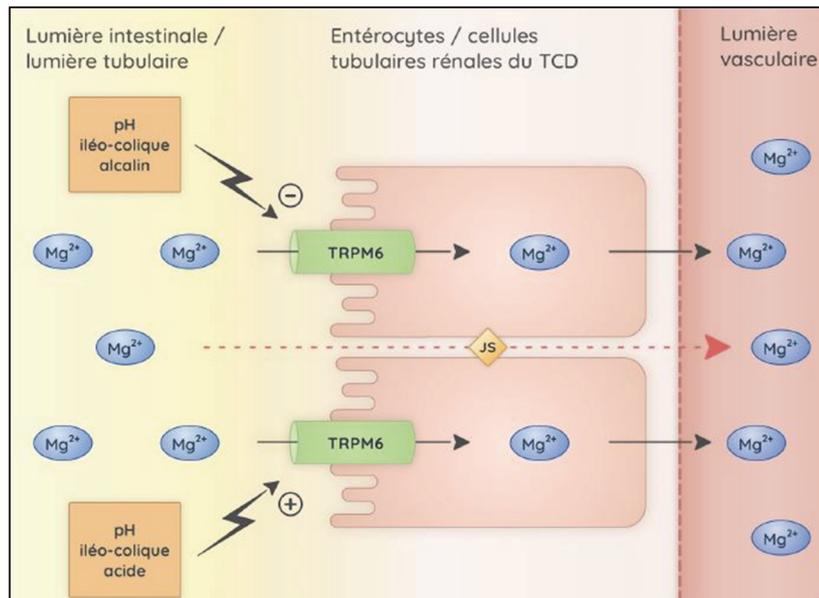
#### Physiopathologie de l'interaction avec les IPP :

La principale étiologie d'hypomagnésémie lors de prise d'IPP au long terme est la diminution de l'absorption intestinale.

D'après les études, il en ressort que deux hypothèses pourraient être à l'origine de la diminution de l'absorption mais rien n'est clairement démontré et validé.

La première hypothèse, démontre une altération des canaux TRPM6/7 causée par une diminution locale du nombre de protons, résultat du mécanisme d'action des IPP (101). Les canaux TRPM6/7 sont des transporteurs transcellulaires actifs du magnésium qui dépendent du pH intestinal. Ces transporteurs sont inhibés dans un milieu alcalin. Cette inhibition se fera de façon plus fréquente lors de la prise d'IPP avec l'augmentation du pH gastrique.

Dans cette hypothèse, les inhibiteurs de la pompe à protons n'auraient un effet que sur le transport actif du magnésium en agissant sur les transporteurs TRPM6/7. Les autres mécanismes d'absorption du magnésium, tel que l'absorption passive ou l'absorption paracellulaire, ne seraient, eux, pas impactés par la prise d'IPP au long cours d'après cette première hypothèse (102).



*Illustration 24 : diminution de l'absorption intestinale du magnésium (102).*

La deuxième hypothèse serait une altération des transporteurs claudins 16/19 par les IPP (101). Ce sont des transporteurs paracellulaires passifs du magnésium dépendant du pH et permettant l'absorption de  $Mg^{2+}$ . L'augmentation du pH, après prise d'IPP, altère les conditions environnementales des transporteurs claudins, qui rendent l'absorption du magnésium plus difficile. Cette hypothèse n'est à ce jour pas clairement élucidée.

Dans les différentes hypothèses décrites, l'arrêt de la prise d'inhibiteur de la pompe à proton, associé à une substitution d'apport de magnésium oral permettrait de rétablir des valeurs de concentration de  $Mg^{2+}$  normales (101).

## **2. Effet indésirable osseux**

Le tissu osseux est constamment renouvelé par deux activités métaboliques :

- Résorption de l'os ancien par les ostéoclastes
- Formation du nouvel os par les ostéoblastes (103).

Ces activités sont permises grâce à l'intervention de la vitamine D, les hormones sexuelles, androgènes et œstrogènes (104).

Physiologiquement, c'est à 20 ans que le capital osseux arrive à son apogée et c'est à partir de 35 ans qu'il va diminuer doucement. Pour les femmes, cette diminution va s'accélérer à partir de la ménopause (105) car la quantité d'hormones sexuelles diminue.

Les os sont composés de minéraux dont le calcium majoritairement. L'absorption journalière de ce minéral est réalisée par l'intestin à valeur de 200 à 400mg. Le calcium est apporté par l'alimentation, principalement par les produits laitiers. C'est au niveau des os que se trouve la plus grande quantité de calcium, le reste se retrouve dans les conductions nerveuses et des muscles.

Lors de son absorption dans l'intestin, l'acide chlorhydrique et l'environnement acide vont permettre de libérer le calcium ionisé des sels de calcium insolubles (106). Le calcium ionisé représente la forme active de ce minéral. La régulation du stockage de calcium est permise grâce à la vitamine D et la parathormone principalement.

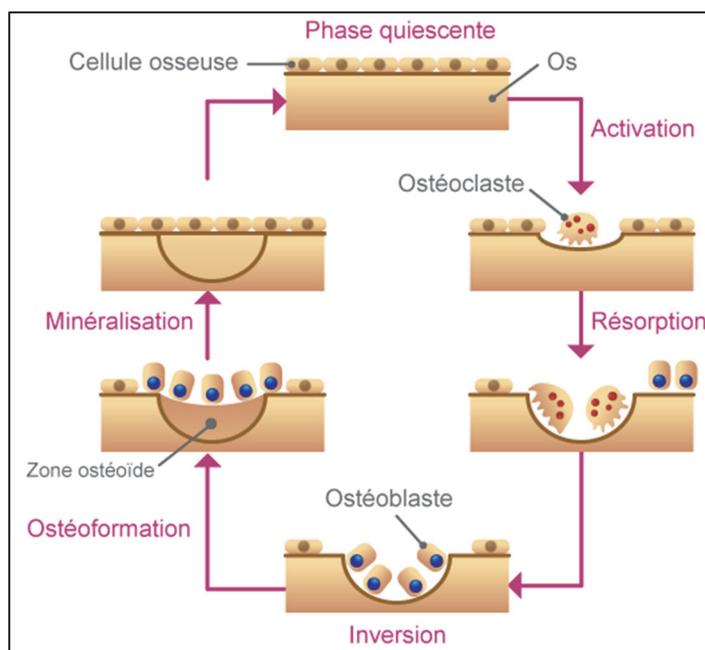


Illustration 25 : remodelage de tissus osseux (107).

### Physiopathologie de l'interaction avec les IPP :

Bien que plusieurs études mettent en évidence le rôle des IPP dans la diminution de l'absorption du calcium, à ce jour rien n'est encore validé.

Il semblerait que la diminution d'acide chlorhydrique, hypochlorhydrie, causée par les inhibiteurs de la pompe à proton empêcherait l'absorption de calcium dans l'intestin et cette carence favorise l'ostéoporose.

De plus, nous avons vu que les IPP diminuent également l'absorption de la vitamine B12 qui intervient dans la formation osseuse en activant les ostéoblastes. Cette diminution aura pour conséquence une réduction de l'os, une diminution de la masse osseuse. Cette perte de masse osseuse survient lors d'un déséquilibre entre la formation osseuse permise par les ostéoblastes et la résorption assurée par les ostéoclastes, le déséquilibre induit par le manque de vit B12 étant en faveur des ostéoclastes.

Une autre étiologie de diminution de la densité osseuse est évoquée dans certaines études, mais les données cliniques restent à ce jour insuffisantes. Il s'agirait de la présence d'une hyperplasie parathyroïdienne induite par une augmentation de la gastrine (106).

L'augmentation de la gastrine, hypergastrinémie, est induite par la prise d'inhibiteurs de la pompe à proton. La parathormone est une hormone régulant la modulation des os en stimulant leur résorption, donc lors d'une augmentation de cette hormone on aperçoit une diminution la densité osseuse.

Donc même si les études restent insuffisantes, l'implication des inhibiteurs de la pompe à protons dans le mécanisme de résorption osseuse semble être relativement importante. Il serait bien d'avoir une surveillance des paramètres caractéristiques de la modulation osseuse lors d'un traitement avec des IPP en fonction des facteurs de risques du patient traité.

Les études existantes montrent un lien entre les IPP et la perte de densité osseuse mais elles ne sont pas suffisamment nombreuses pour exiger le suivi de la masse osseuse lors d'un traitement avec des IPP

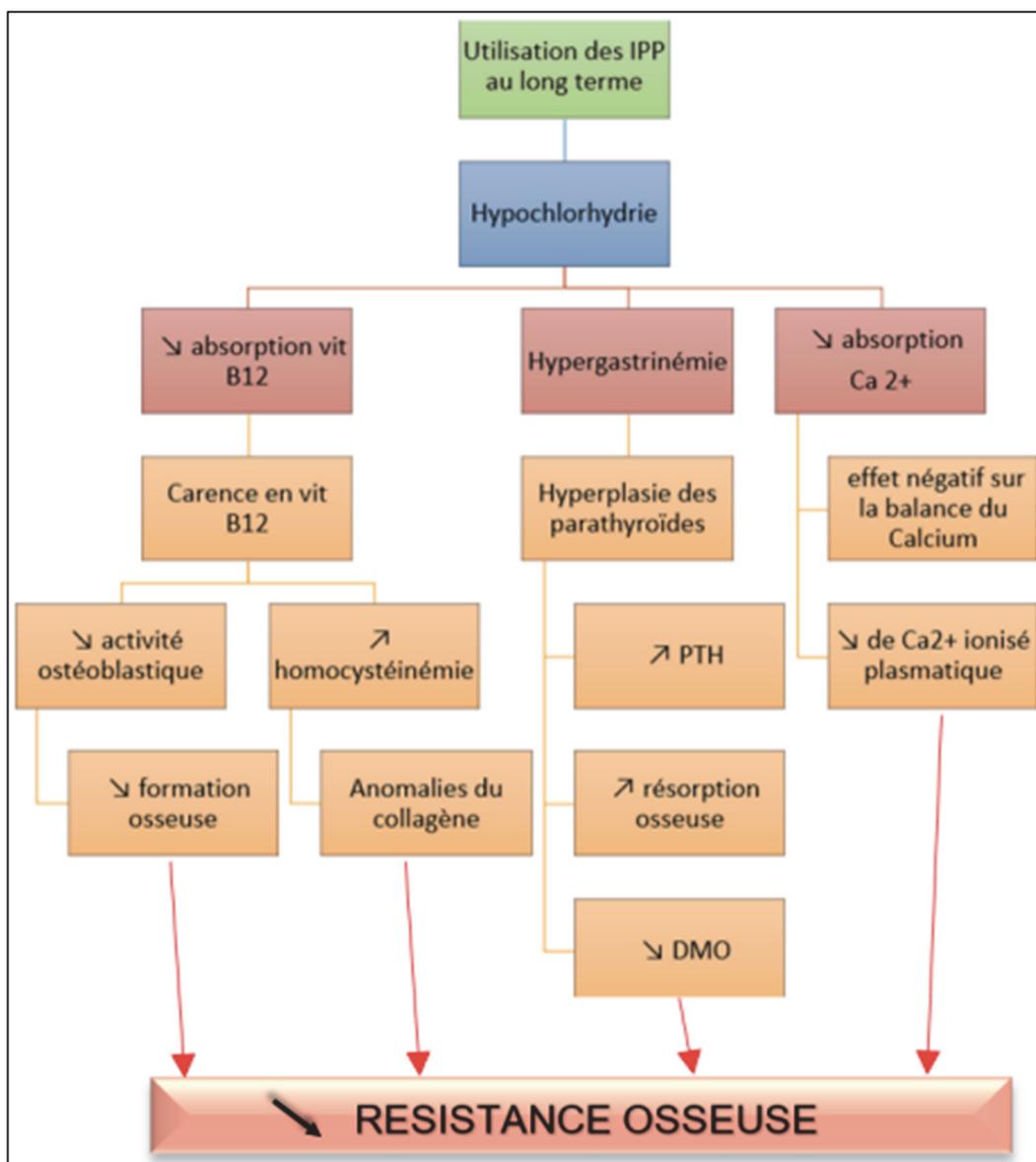


Illustration 26 :conséquence de la prise d'IPP dans la régulation osseuse (97)

### 3. Effets indésirables rénaux

Les reins sont deux organes vitaux assurant la production des urines et la filtration du sang (108). Une des atteintes rénales possibles est la Néphrite Interstitielle Aigüe, NIA. Il s'agit d'une maladie qui survient majoritairement lors d'une réaction allergique aux médicaments, dont les inhibiteurs de la pompe à proton, ou bien à cause d'une infection bactérienne ou virale.

La NIA se définit comme une lésion primitive des tubules rénaux et de l'interstitium qui engendre une réduction de la fonction rénale (109). Les tubules rénaux permettent le transport de l'urine du glomérule jusqu'au tube collecteur. L'interstitium est un ensemble de tissus qui sépare la peau des organes (110). Les principales manifestations cliniques de la NIA sont un infiltrat inflammatoire et un œdème interstitiel (109).

La découverte d'une NIA induite par les IPP est souvent longue de part des symptômes peu spécifiques, en effet on ne retrouve pas forcément la triade caractéristique d'une NIA classique par pénicilline « fièvre, rash et éosinophilie ».

Si l'étiologie de NIA n'est pas stoppée il y a un risque de complication en maladie rénale chronique. Cependant, si le médicament en cause est arrêté tôt, le pronostic vital est bon, 90% des malades retrouvent une fonction rénale sans séquelle (111).

#### Physiopathologie de l'interaction avec les IPP :

La NIA est un mécanisme immuno-allergique à la suite d'une réaction d'hypersensibilité, dans ce cas, consécutive à une réaction allergique liée à la prise d'IPP.

Deux mécanismes se mettent en place :

- Mécanisme humorale : qui correspond à la production d'anticorps spécifiques aux IPP ce qui crée une réponse immunitaire (112).
- Mécanisme cellulaire : qui correspond à une réaction d'hypersensibilité retardée et une réaction d'hypersensibilité directe (112).

Ces mécanismes vont engendrer une réaction inflammatoire qui va conduire à des lésions du tubule. Les études ne montrent pas un mécanisme spécifique à un IPP mais plus un effet de classe thérapeutique.

Il semblerait également que les IPP jouent un rôle dans la survenue d'insuffisance rénale aigue, IRA, qui est une complication de la NIA. D'après les études, une IRA surviendrait 2 à 3 fois plus souvent lors de la prise d'inhibiteur de la pompe à protons (113).

Le risque de survenue d'insuffisance rénal chronique, lors de la prise d'IPP, semble être augmenté de 20 à 50% mais le mécanisme d'action n'est pas encore bien découvert (114).

#### **4. Effets indésirables infectieux**

##### **a. Pneumonies communautaires aiguës**

Une Pneumonie Communautaire Aigüe, PCA, est une infection des alvéoles pulmonaires et des tissus environnants chez des personnes qui ne sont pas hospitalisées, et dont le système immunitaire est compétent (115). Physiologiquement, les alvéoles se remplissent d'air ce qui nous permet de respirer tandis que lors d'une PCA, les alvéoles se chargent de pus et de liquide, compliquant l'apport en oxygène et rendant la respiration difficile (116). Cette infection peut être de plusieurs origines : bactérienne, virale ou fongique.

Le patient atteint de PCA peut présenter des douleurs au niveau du thorax, une toux productive, de la fièvre et un essoufflement (115). Le tabac est un facteur de risque de cette maladie.

De nombreux articles mettent en évidence l'incidence de PCA lors de la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons. Le risque d'apparition de pneumonie communautaire aigüe semble augmenter de 3 à 6 fois chez les patients sous IPP d'après une étude cas-contrôle (117)

##### **Physiopathologie de l'interaction avec les IPP :**

Il semblerait que la PCA intervienne à cause du changement de pH produit par les IPP. Elle survient dans la plupart des résultats des études dans les 48 heures après la prise d'un IPP. Dans les études cas-témoins, l'incidence de PCA chez les personnes sous IPP est plus importante dans les deux premiers jours du début du traitement antiacide.

Les IPP augmentent le pH du contenu gastrique du tube digestif ce qui favorise la prolifération des bactéries dans cette zone (118). Pour rappel, l'acidité gastrique est un protecteur naturel contre les bactéries.

Deux hypothèses pour le mécanisme d'action existent :

- L'acidité gastrique réduite par la prise d'IPP engendrerait une prolifération bactérienne gastrique, en particulier de bactéries anaérobies. De plus, des phénomènes de micro-bronchoaspirations seraient à l'origine d'une contamination des voies respiratoires (119).

- Les IPP auraient également une action sur la lignée leucocytaire en altérant leur fonctionnalité (120).

Encore une fois rien n'est encore validé, mais ces données de littérature sont à prendre en compte lors de la prescription et de la surveillance des IPP.

### **b. Infection gastro-intestinale à *Clostridium difficile***

*Clostridium difficile*, *C. difficile*, est une bactérie gram positif qui se trouve physiologiquement dans les intestins. Elle est sensible à un pH acide qui rend sa prolifération limitée. L'infection à *Clostridium difficile* se manifeste par des diarrhées plus ou moins sévères, des rectorragies et des douleurs à l'estomac (121).

Lors d'un traitement prolongé aux IPP, l'augmentation du pH résultant va favoriser un développement bactérien, de *C.difficile* notamment.

La prise d'IPP modifierait la flore microbienne colique et diminuerait la résistance à la colonisation bactérienne du tube digestif (120).

#### Physiopathologie de l'interaction avec les IPP :

Les IPP sont reconnus comme perturbateurs de la flore intestinale à cause de leur rôle sur l'augmentation du pH (122). Une étude (123) sur le lien entre prolifération bactérienne et la prise d'IPP a démontré que la prise d'inhibiteur de la pompe à protons pendant 3 mois augmentait de 35% la prolifération bactérienne gastro-intestinale en comparaison à des personnes ne prenant pas d'IPP (120).

Différentes études de type cas-contrôle ou rétrospective ont travaillé sur ce lien, les résultats sont parfois différents mais il ressort l'existence d'une certaine association entre la prise d'IPP et une infection à *C.difficile* (122).

Deux hypothèses sur le mécanisme d'action sont mise en évidence (122):

- Les IPP modifierait le microbiome du tube digestif par l'augmentation du pH. Il y aurait donc une colonisation bactérienne accrue dont celle de *Clostridium difficile*.
- Les IPP perturberaient les défenses immunologiques en réduisant la capacité de l'organisme à lutter contre les colonisations bactériennes.

Il faut donc tenir compte de ce lien dans la surveillance et le suivi des patients sous IPP où en présence de symptômes évocateurs d'une infection à ce germe.

## **5. Effets indésirables cancéreux**

L'impact d'un traitement au long cours des IPP sur la survenue d'un cancer, plus précisément d'un adénocarcinome gastrique n'est pas encore démontré. Une étude en double aveugle, avec des patients traités avec de l'oméprazole a émis un lien entre la prise d'IPP au long cours et une augmentation de survenue d'adénocarcinome (124).

L'adénocarcinome est le cancer gastrique le plus fréquent, il représente 90% des cancer de l'estomac (125). Il se développe dans la couche superficielle de l'estomac, en touchant principalement les glandes de la muqueuse gastrique (125). Ces glandes ont pour principal rôle de produire le suc gastrique.

La principale étiologie de survenu de ce cancer est la complication d'un ulcère à *Helicobacter pylori*. Pour rappel, cette bactérie induit une inflammation chronique, gastrite chronique, ainsi qu'une altération de la couche superficielle de la muqueuse de l'estomac.

### Physiopathologie de l'interaction avec les IPP :

La prise d'inhibiteur de la pompe au long cours semble modifier la répartition de la gastrite induite par *H. Pylori* plus précisément au niveau du corps gastrique (126). Cette modification entraîne une augmentation de la perte de spécialisation des glandes de la muqueuse ce qui engendre une gastrite atrophique (126).

La gastrite atrophique correspond à la suppression des cellules glandulaires qui produisent le suc gastrique. Il y a par conséquent, une diminution d'acide chlorhydrique dans le suc gastrique. Ces conditions sont favorables à la survenu d'un adénocarcinome (111). La gastrite atrophique provoque également une élévation du taux de gastrine dans le sang ce qui engendre un développement anormal des cellules ECL. Les cellules ECL sont les « cellules enterochromaffine like » de la muqueuse gastrique qui sont sous l'influence de la gastrine. Physiologiquement, ces cellules vont sécréter de l'histamine qui va stimuler la pompe à protons et produire de l'Acide Chlorhydrique.

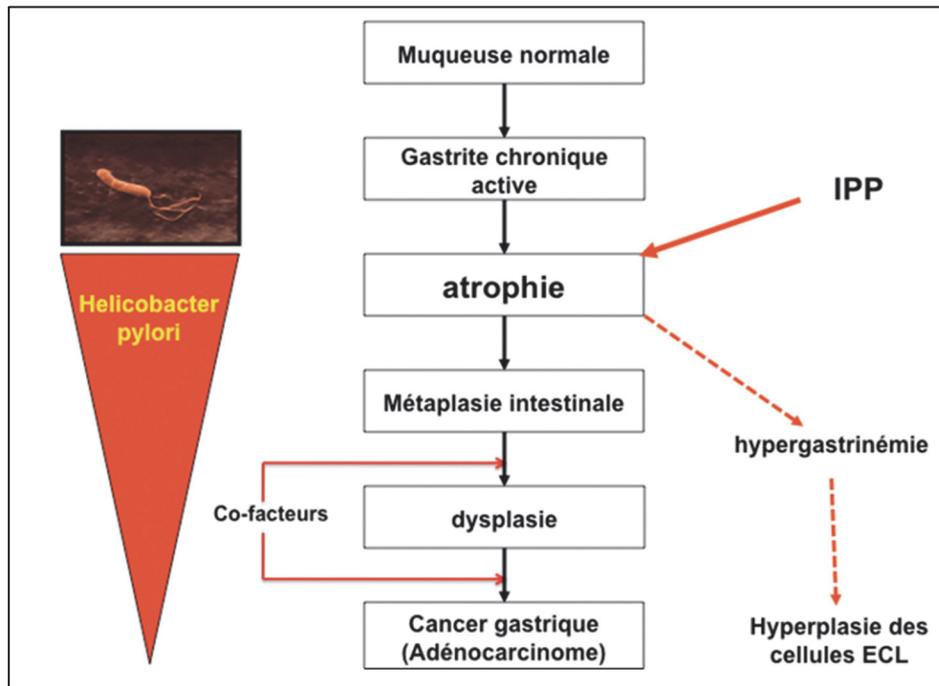


Illustration 27 : Action des IPP dans l'apparition d'un cancer gastrique (111).

D'autres mécanismes pourraient être à l'origine de développement cancérigène, bien qu'à ce jour, la démonstration de l'imputabilité de ces hypothèses n'est pas faite.

Nous pouvons notamment citer le reflux biliaire alcalin qui n'étant plus compensé par l'acide gastrique pourra engendrer des modifications histologiques des muqueuses (œsophagite de Barrett, adénocarcinome œsophagien).

Une élévation des nitrites gastriques pourrait être liés à la prise d'IPP, ces éléments étant des substances reconnus cancérigènes (119).

Certains facteurs génétiques peuvent être impliqués dans la survenue de tumeurs carcinoïdes de l'estomac. Ces facteurs génétiques sont souvent associés à des hypergastrinémies prolongées.

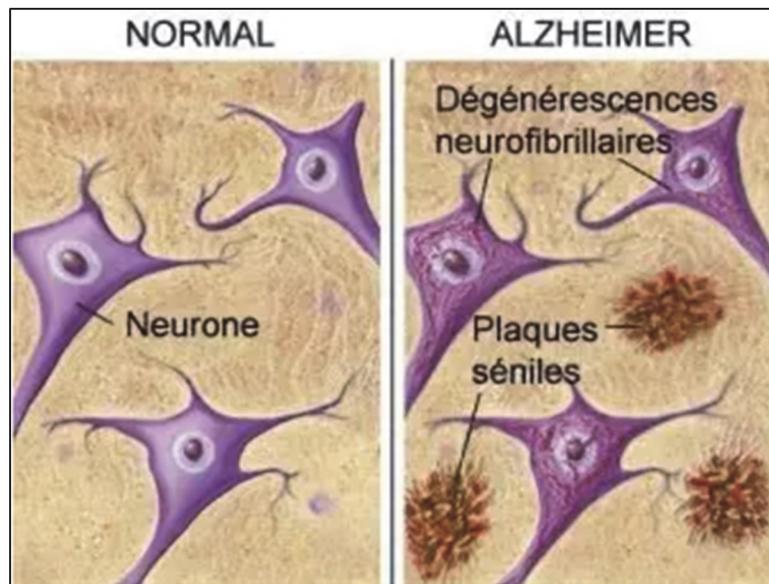
## 6. Effets indésirables psychologiques : démence

La démence est une maladie évolutive lente le plus souvent irréversible qui affecte la mémoire. Elle survient généralement chez les personnes âgées et s'accompagne à terme d'une perte d'autonomie partielle ou totale à cause de l'ampleur des symptômes sur leur quotidien.

Les manifestations cliniques peuvent se décrire par une diminution de la mémoire, des difficultés à parler et à réaliser des activités, un changement de comportement ainsi qu'une désorientation (127).

La démence peut être une complication d'un trouble cérébrale primaire, la maladie d'Alzheimer. Environ 80% des personnes qui ont une démence souffrent de la maladie d'Alzheimer (127).

Dans cette maladie on a remarqué une augmentation des dépôts extracellulaires de peptides bêta-amyloïdes qui vont se rassembler et former des plaques dites « plaque séniles » ou « plaque amyloïdes » (128). Ces plaques se situent entre les neurones du cerveau et sont le résultat d'un déséquilibre entre la production de peptides et leur destruction (129). La destruction de ces peptides est assurée par les cellules du système nerveux, les cellules microgliales, qui vont utiliser des ATPases de type V pour agir contre les peptides (130). Ce déséquilibre va provoquer une perte des neurones et une atrophie de ces zones dans le cerveau (128).



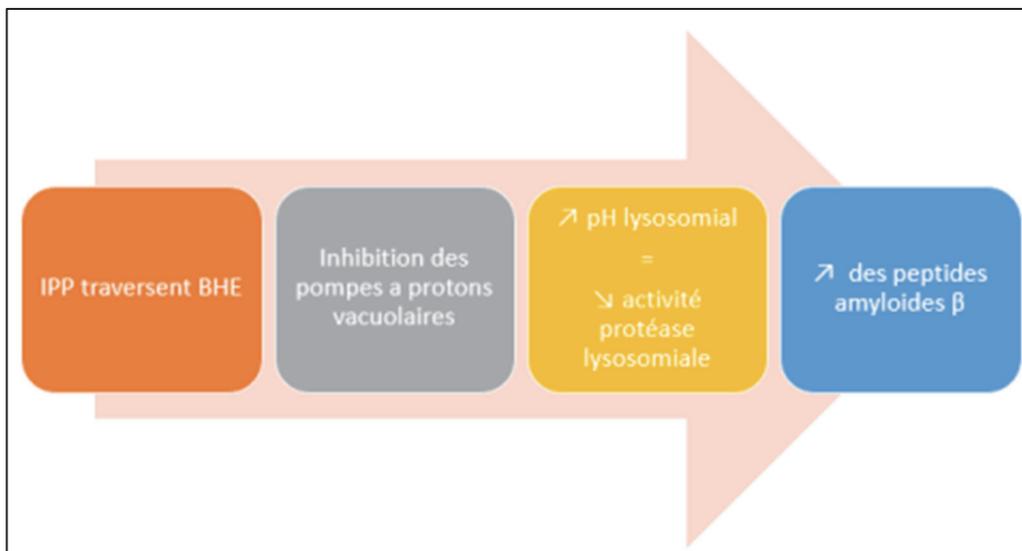
*Illustration 28 : Lésions de la maladie d'Alzheimer (131).*

## Physiopathologie de l'interaction avec les IPP :

Deux études cliniques ont testé le lien entre la prise d'IPP au long cours et l'apparition d'une démence. Il en ressort une augmentation de 38% du risque d'apparition de démence associée à la prise d'IPP (130).

La physiopathologie aujourd'hui suggérée est une inhibition par les IPP de l'ATPase V qui de ce fait ne pourrait plus agir en détruisant les peptides qui s'accumuleraient et formeraient les plaques séniles (130). La barrière hématoencéphalique devenant plus perméable avec l'âge, les IPP arrivent à traverser cette barrière, et vont venir inhiber la pompe à protons des cellules microgliales. Ces cellules fonctionnent physiologiquement dans un environnement acide. Donc l'augmentation du pH va diminuer l'action des protéases ATPase V et donc augmenter le nombre de peptides amyloïdes qui pourront s'agglomérer en plaque sénile. (129)

L'apparition de ces plaques à d'autres étiologies ou causes mais la prise d'IPP au long cours pourrait accentuer ce phénomène. Les IPP ne sont pas une cause directe de démence mais il est intéressant d'étudier leur implication chez les patients souffrant de démence ou chez les patients diagnostiqués Alzheimer par exemple.



*Illustration 29 : Physiopathologie des IPP et la maladie d'Alzheimer (129).*

### **III. Effet rebond**

L'effet rebond est parfois défini comme un effet indésirable « à moyen terme » des inhibiteurs de la pompe à protons.

L'arrêt d'un traitement, par inhibiteur de la pompe à proton, semble provoquer l'apparition des symptômes prétraitement dans certains cas. Il faut préciser que ces symptômes surviennent majoritairement lorsque l'arrêt d'IPP ne suit pas les recommandations.

L'arrêt d'un traitement par IPP doit se faire selon des règles de déprescription précises, que nous détaillerons ultérieurement. Les effets rebonds apparaissent généralement lors d'arrêt bref et souvent à l'initiative du patient.

La survenue d'un effet rebond s'aperçoit généralement dans les 15 jours après un arrêt de traitement, chez des patients dont la durée de traitement était au minimum de huit semaines. En présence d'un effet rebond, on peut retrouver chez ces patients une hyperacidité gastrique parfois même supérieure à celle avant la prise du traitement (132).

Un lien a été mis en évidence entre l'augmentation de la gastrine sérique qui serait proportionnelle à l'inhibition de la sécrétion acide. Une hypergastrinémie serait une des étiologies possible de l'effet rebond (133).

Le mécanisme le plus plausible serait un phénomène compensatoire à la hausse du pH induite par les IPP. En compensation, une libération de gastrine serait accrue pour compenser cette modification de pH (134). Cela induirait également une hypersécrétion d'un certain type de cellules gastriques les « cellules enterochromaffine like ». Pour rappel, ces cellules sont présentes dans le corps de l'estomac et libèrent de l'histamine, molécule qui stimule la production d'Acide Chlorhydrique (134). Ces mécanismes se mettent en place une fois l'arrêt des IPP.

Une autre hypothèse sera une augmentation du nombre et de l'activation des pompes à proton, conséquence d'une augmentation du pH (135).

L'effet rebond engendre souvent un mécanisme de dépendance et/ou un syndrome de sevrage aux IPP. Cet effet rebond participe à la mise en place d'un cercle vicieux chez ces patients qui vont à nouveau présenter des symptômes qui risquent de motiver une nouvelle prescription de cette classe thérapeutique. Or dans ces cas-là, la prescription n'est pas adéquate car l'indication réelle ne fait pas partie des recommandations. Le travail aurait dû être réalisé en amont du retour des symptômes en encadrant mieux l'arrêt de traitement par IPP en impliquant le médecin prescripteur et le patient dans une démarche de déprescription.

## **IV. La sur-prescription des IPP**

La sur prescription de cette classe de médicament s'explique principalement par le profil de tolérance d'apparence excellent, de leur efficacité assez remarquable et de leur utilisation simple et accessible à tous.

### **1. Chiffre**

Une étude observationnelle menée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a mis en évidence le nombre important de prescription d'inhibiteur de la pompe à proton en France.

Les résultats de cette étude montrent qu'environ 16 millions de français ont reçu au moins un remboursement de l'Assurance maladie en rapport avec une prescription avec des IPP sur l'année 2015, et pour 8 millions d'entre eux cette délivrance était la première avec ces médicaments (136).

De plus, on remarque une évolution croissante du volume de consommation de ces IPP, traduction de leur augmentation de prescription. En 2013, les IPP se trouvaient au 4<sup>ème</sup> rang des médicaments prescrits en ville avec 104 millions de boites de médicaments vendus (137). L'oméprazole étant le 4<sup>ème</sup> générique le plus vendu en France en 2013 ce qui représente un coût de 84 millions d'euros (137).

Pour les personnes recevant une prescription d'IPP pour la première fois, plus de la moitié de ces ordonnances étaient associées à un anti inflammatoire non stéroïdien et dans 80% des cas aucun facteurs de risques justifiant cette prescription était présent (136).

Il en vient à suggérer une réévaluation des prescriptions IPP-AINS qui semble être en officine l'indication la plus importante hors AMM concernant le mésusage des IPP.

### **2. Mésusage**

Le mésusage d'un médicament correspond à une utilisation intentionnelle et inappropriée du médicament, hors indications validées par l'AMM (138).

L'Assurance Maladie a estimé que le mésusage des IPP concerne 40 à 80% des patients ayant une prescription avec ce traitement (139).

D'après la Haute Autorité de Santé, il ressort trois cas de mésusages principalement :

- La prescription d'IPP afin de prévenir les effets indésirables liés aux AINS n'est pas conforme dans 80% des prescriptions. Pour rappel cette association est indiquée si le patient possède au moins un de ces facteurs de risque : âge supérieur à 65 ans, antécédent d'ulcère, association à un antiagrégant plaquettaire (139). Dans la majorité des prescriptions, le traitement par AINS ne nécessite pas de prévention par IPP si les moments de prises sont bien respectés, si l'anti-inflammatoire est bien prescrit sur une courte durée à la dose minimale efficace et si les conseils de prises et prévention des effets indésirables sont bien donnés au moment de la prescription et de la délivrance.
- La durée de traitement d'un RGO dépasse très souvent les 8 semaines sans avoir procédé à une réévaluation qui passe par une fibroscopie et une diminution de la posologie (139).
- La prescription chez les âges extrêmes est trop fréquente. Chez les personnes âgées il faut plus tenir compte des effets indésirables et des interactions médicamenteuses avant la mise en place d'un traitement (139).

Une autre « hypothèse » expliquant le mésusage des IPP est le syndrome de sevrage. En effet ce syndrome survient lorsque l'arrêt des IPP n'est pas encadré et réalisé selon les recommandations. Ce syndrome entraîne une augmentation de la durée du traitement et donc une augmentation du coût des IPP. En 2009, le surcoût engendré par la sur prescription des IPP était de 24 milliards de dollar dans le monde (140).

Pour éviter l'apparition de ce syndrome, il est recommandé :

- De prescrire les IPP selon les recommandations pour la durée de traitement et de commencer par la dose la plus faible (133).
- Si la prise du traitement est supérieure à deux mois, il faut l'arrêter en commençant par diminuer de 50% la dose initiale toutes les deux semaines jusqu'à la dose minimale disponible. Il faut ensuite stopper le traitement deux semaines après ou prendre un jour sur deux la dose minimale pendant deux semaines puis arrêter définitivement (133).
- Prévenir les patients sur l'existence de ce syndrome et la nature des symptômes (133).
- Éviter de reprendre dès les premiers symptômes des IPP mais essayer d'orienter les patients vers des alternatives plus naturelles ou vers des traitements plus ponctuels type pansement gastrique (133).

Le renouvellement si besoin d'un IPP doit suivre l'algorithme de renouvellement suivant afin d'éviter tout syndrome de sevrage ou de mésusage :

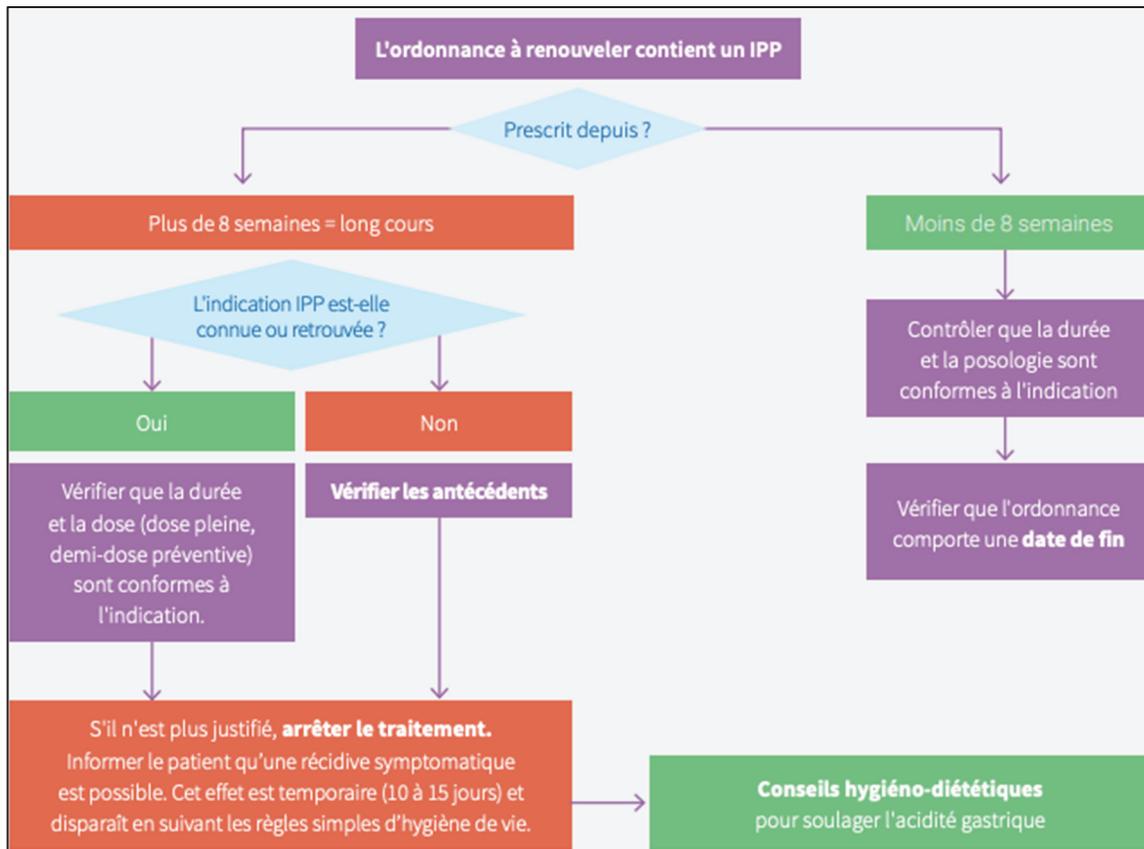


Illustration 30 : algorithme de renouvellement d'un IPP (141).

Il ne faut pas non plus oublier l'automédication qui représente une partie non négligeable du mésusage des IPP. La prise sans prescription d'IPP à la seule demande du patient est souvent une des causes de l'apparition du syndrome de sevrage et représente parfois un renouvellement d'IPP sans l'accord d'un professionnel de santé. Les mécanismes de déprescription et de diminution progressive des doses sont alors rarement mis en place dans le cadre de l'automédication.

Malgré les mésusages existants, la HAS maintient le remboursement des IPP, et leur place dans les différentes stratégies thérapeutiques reste capitale mais de plus en plus de mise en garde des instances ou sociétés de pharmacie clinique mettent l'accent sur ces dérives de prescription et incitent médecins, pharmaciens et patients à travailler sur leur déprescription.

Traitement justifié
<p><b>Dose ≥ 40 mg / j</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie de Zollinger-Ellison → durée et dose ajustées sur la clinique</li> </ul> <p><b>Dose à 40 mg / j</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eradication <i>Helicobacter pylori</i> (en association antibiotiques / traitement séquentiel) → <b>6 semaines</b></li> <li>• Récidive ulcère peptique (durée <b>6 à 8 semaines</b>)</li> </ul> <p><b>Dose à 20 mg / j</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Œsophagite peptique : <b>4 à 8 semaines</b> pour stades I &amp; II ; <b>8 à 12 semaines</b> pour stades III à IV</li> <li>• Ulcère peptique (1<sup>er</sup> épisode) : <b>6 à 8 semaines</b></li> <li>• Reflux Gastro Œsophagien modéré à sévère : traitement symptomatique : <b>4 à 8 semaines</b></li> <li>• Dyspepsie non investiguée / suspicion ulcère gastroduodénal et gastroscopie non réalisable : traitement d'épreuve → <b>4 semaines maxi</b></li> <li>• Prévention ulcère peptique sur prise d'AINS (controversée en gériatrie) chez patients avec au moins 2 facteurs de risque <sup>(1)</sup></li> </ul>
Traitement éventuellement justifié
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prévention ulcère peptique sur prise d'AINS chez patients avec 1 seul facteur de risque <sup>(1)</sup> (9)</li> <li>• Prévention ulcère peptique sur prise d'aspirine (100-300mg / jour) chez patients avec 1 ou plusieurs facteurs de risque <sup>(1)</sup> (9)</li> <li>• Prévention ulcère peptique sur prise de <b>corticoïde</b> chez patients avec au moins 2 facteurs de risque <sup>(1)</sup> → durée = <b>jusqu'à 8 jours maxi</b> après l'arrêt de la corticothérapie (11)</li> <li>• Anémie ferriprive dont l'origine digestive haute est suspectée, chez un patient pour qui les explorations endoscopiques ne sont pas réalisables → <b>4 semaines maxi</b> (8)</li> <li>• <b>Prévention ulcère de stress</b>, dans l'une des situations suivantes → <b>durée = 14 jours maxi</b> (10) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Situation post-opératoire</li> <li>○ Séjour en réanimation avec intubation &gt; 48h</li> <li>○ Décompensation cardio-vasculaire</li> <li>○ Décompensation cardio-respiratoire</li> </ul> </li> <li>• Reflux Gastro Œsophagien sans lésions œsophagiennes (7)</li> </ul>
Traitement non justifié
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prévention ulcère peptique sur prise d'AINS sans facteurs de risque <sup>(1)</sup></li> <li>• Prévention ulcère peptique sur prise d'aspirine (100-300mg) sans facteurs de risque <sup>(1)</sup></li> <li>• Prévention ulcère peptique sur prise d'aspirine 75mg sans facteur de risque autre que l'âge <sup>(1)</sup></li> <li>• Prévention ulcère peptique sur prise de corticoïde sans facteurs de risque <sup>(1)</sup></li> <li>• Prévention ulcère peptique sur prise d'anticoagulant sans facteurs de risque <sup>(1)</sup></li> <li>• Prévention secondaire ulcère gastroduodénal (traitement de choix = éradication <i>Helicobacter pylori</i>)</li> <li>• Anémie sans symptômes digestifs</li> </ul>
<sup>1</sup> Facteurs de risques identifiés
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Age &gt; 60 ans</li> <li>• Antécédent(s) d'ulcère gastroduodénal</li> <li>• Prise concomitante d'aspirine (100-300 mg/jour)</li> <li>• Prise concomitante de glucocorticoïdes</li> <li>• Prise concomitante de traitement anticoagulant (oral ou injectable)</li> <li>• Pathologie cardiovasculaire importante</li> <li>• Situation de stress identifiée (post-opératoire, séjour en réanimation avec intubation &gt; 48h, décompensation cardio-vasculaire ou cardio-respiratoire, ...)</li> </ul>

Illustration 31 : Liste des différents traitements plus ou moins justifiés (142).

### 3. Coût pour la sécurité sociale

Les IPP étant très prescrits comme nous avons pu le voir, ils représentent un coût important pour la sécurité sociale. En effet, en 2020, 1600000 personnes âgées ont eu un traitement avec des IPP pendant 6 mois consécutifs ce qui a entraîné un remboursement à hauteur de 84 millions d'euros (141).

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

IPP	Pleine dose	Coût de traitement journalier
Lansoprazole	30 mg	0,68 €
Oméprazole	20 mg	0,75 €
Pantoprazole	40 mg	0,78 €
Ésoméprazole	40 mg	1,09 €
Rabéprazole	20 mg	1,35 €

*Illustration 32 : Coût d'un traitement journalier par molécules d'IPP (143).*

Le cout des prescriptions a diminué avec l'arrivée il y a quelques années des génériques, le cout d'un traitement avec les génériques étant plus faible que le cout d'un traitement avec les princeps.

Enfin, l'enveloppe financière représentée par les IPP étant de plus en plus importante, les différents rapports émis par l'HAS, remettent en question les modalités de remboursement de cette famille thérapeutique sans négliger leur place dans certaines stratégies thérapeutiques. Dans un contexte d'usage massif et de mésusage, la prise en charge pourrait à terme évoluer afin de mieux correspondre aux recommandations en vigueur et lutter contre la surprescription.

**Partie V :**

**Solutions pour une  
meilleure prise en charge**

## **I. Déprescription**

La prescription des inhibiteurs de la pompe à protons est présente chez environ 17 millions de français d'après le rapport de l'HAS de 2022, plus de la moitié ayant un âge supérieur à 65 ans (141).

Les personnes âgées sont souvent polymédiquées et les IPP y participent fortement. La polymédication correspond à la prise simultanée de plusieurs traitements afin de soigner différentes maladies chroniques, les médicaments deviennent rapidement nombreux et augmentent le risque de chute, d'hospitalisation et de décès. C'est pourquoi un traitement par IPP doit être prescrit uniquement si le rapport bénéfice/risque est favorable et seulement si l'indication correspond aux recommandations de l'AMM. Sinon, il faut, soit ne pas prescrire cette classe de médicament, soit si au comptoir on remarque une prescription non appropriée, en parler au médecin afin de mettre en place une démarche de déprescription.

« La déprescription est le processus planifié et supervisé de réduction de dose ou d'arrêt d'un médicament qui pourrait causer des dommages ou ne plus procurer de bienfaits (144) ». Il s'agit d'une définition Canadienne car le système de santé canadien est beaucoup plus avancé que le nôtre particulièrement en matière de déprescription.

Il faut rassurer les patients lorsqu'on leur parle de déprescription et insister sur le fait qu'il s'agit d'un processus encadré, organisé et suivi par les médecins et pharmaciens. Un patient qui prend un IPP depuis plusieurs années sera réticent à l'idée de l'arrêter car il ne voit pas de risque sur le long terme à la prise d'anti acide en continu ainsi qu'une indication inappropriée. Certains patients ont également une crainte d'effet rebond et de voir réapparaître des symptômes ayant motivé initialement la prescription d'IPP.

C'est pour cette raison qu'à l'officine le rôle du pharmacien est très important pour expliquer aux patients la démarche et veiller à ce que la déprescription se passe au mieux, sans survenue d'effet rebond ou de syndrome de sevrage.

Un algorithme de déprescription a été créé par les chercheurs canadiens dans le but de permettre aux professionnels de santé d'avoir une ligne directrice concernant les recommandations auxquelles il faut se référer. Ces recommandations s'appliquent lors d'une prise d'IPP sur une période minimum de quatre semaines (145).

Avant de mettre en place la déprescription il faut en discuter avec le patient. Il est important de rappeler qu'un certain nombre de personnes n'ont pas forcément reçu ou ont oublié les explications et les conseils nécessaires lors de la première délivrance d'un IPP. Certains ne sont pas au courant que leur traitement est sur une durée précise et non pas indéfinie d'où l'importance de la communication entre professionnels de santé afin de rappeler les règles de bon usage des IPP (144).

Une fois que le patient est identifié comme étant candidat à une déprescription il faut le rassurer sur le caractère provisoire, dans un premier temps, de la déprescription. En effet, il est nécessaire d'insister sur le fait de pouvoir reprendre des IPP si les symptômes reviennent. Dans ce cas la prise sera encadrée et le dosage probablement diminué en première intention. La crainte d'apparition du syndrome de sevrage et d'effet rebond est souvent la cause d'un refus d'arrêt de prise d'IPP par les patients c'est pourquoi il faut leur expliquer que cela survient lorsque l'arrêt du traitement antiacide ne suit pas les recommandations et est effectué dans de mauvaises conditions sans suivi par des professionnels de santé.

Dans une démarche de déprescription, il est important de rappeler au patient le mécanisme de cicatrisation de l'estomac qui une fois réalisé, ne donne plus lieu de prendre un traitement pour réguler l'acide gastrique. Ensuite, il faut impliquer le patient dans son parcours de soin pour lui détailler les différentes étapes qui vont se succéder pour réévaluer le traitement.

Premièrement, il faut identifier les différentes situations possibles et le contexte clinique du patient lors de la délivrance d'inhibiteurs de la pompe à protons. Il faut donc vérifier les antécédents du patient et les indications qui ont motivé la prescription de cette classe thérapeutique. Des examens supplémentaires peuvent être demandés.

Plusieurs situations peuvent être rencontrées :

- Si l'indication est respectée et la durée de traitement correcte alors on peut en conclure du bon usage de l'IPP qui s'arrêtera une fois la fin du traitement prévu initialement. Dans certaines indications, la poursuite du traitement peut être toutefois nécessaire et conseillée notamment en cas d'utilisation chronique d'AINS avec facteurs de risque ; d'antécédents d'ulcère gastrique associé à un saignement ; œsophagite sévère ; œsophage de Barrett, *il correspond à un état précancéreux causé par un reflux gastro-œsophagien* (146).
- Si l'indication est **méconnue** ou inadaptée, cela pourra engendrer une déprescription de l'IPP, à l'initiative du médecin qui ne voit plus l'intérêt de le prescrire ou en concertation à l'initiative d'une intervention pharmaceutique ou d'un bilan de médication réalisé par le pharmacien.
- Les trois étiologies principales de **mésusages** à l'origine des déprescriptions sont :
  - Traitement d'un reflux gastroœsophagien dont la durée est supérieure à huit semaines avec disparitions de symptômes
  - Prescription en association avec les AINS en l'absence de facteur de risque
  - Durée de prescription hors recommandation, sans réévaluation ou examens complémentaires réalisés. (147).

Une fois les situations problématiques menant à la déprescription identifiées, trois approches sont possibles :

- Un **arrêt** de l'IPP qui peut soit être « violent » c'est-à-dire l'arrêt de prise du jour au lendemain lorsque la durée du traitement a été courte, soit progressif en diminuant les doses lorsque la durée du traitement était plus importante.
- Une **réduction de dose** qui peut s'organiser de deux manières différentes selon les études : soit les doses sont diminuées mais la prise reste quotidienne pendant une durée de 2 à 8 semaines ; soit prendre la dose de départ tous les deux jours et si les symptômes reviennent alors la prise redeviendra quotidienne mais à un dosage plus faible (145).
- Une **utilisation à la demande** du patient qui correspond à la prise d'IPP si des symptômes réapparaissent et une fois disparus, arrêt de l'IPP. Cette approche nécessite toutefois de l'autonomie et une éducation particulière du patient sur la gestion de prise (147).

Chose importante dans cet algorithme et afin de rassurer les patients s'engageant dans ce processus, peu importe l'approche choisie, un suivi de douze semaines minimum doit être mis en place afin que cette arrêt ou diminution de traitement se fasse dans les meilleures conditions possibles.

Au bout de la quatrième semaine, une évaluation de la maîtrise des symptômes est réalisée. Au bout de la douzième semaine, l'évaluation des symptômes, la nécessité de prescrire d'autres examens, ainsi que la fréquence de prise d'IPP dans le cas de l'approche « utilisation à la demande », sont réalisées (147).

Lors de cette surveillance, si des symptômes réapparaissent ou qu'un effet rebond survient, plusieurs démarches sont possibles :

- Si la déprescription a été réalisée par l'arrêt ou la diminution des doses d'IPP, alors il faut mettre en place chez le patient, l'approche « d'utilisation à la demande ». Cette approche ne pourra cependant se faire qu'en présence d'un patient capable de gérer ses prises et son traitement.
- Rappeler les règles hygiéno-diététiques et le mode de vie à adopter : Limiter la prise d'aliment qui engendre des douleurs gastrique tels que le café, les aliments gras, épicés et l'alcool ; ne pas s'allonger minimum deux à trois heures après avoir mangé ; ne pas être en surpoids ; si les remonté acides surviennent la nuit il est conseillé de surélever la tête du lit ; arrêter le tabac (145).
- Éduquer le patient sur le contrôle des symptômes occasionnels. Ces symptômes peuvent se traiter par la prise de pansements gastriques après un repas ou avant le coucher ou la prise d'antiacides en vente libre ou bien par la prise d'alternatives thérapeutiques naturelles ayant un effet antiacide prouvé (147).
- En cas de persistance de symptômes ou d'aggravation, un test de dépistage à *Helicobacter pylori* peut être conseillé, s'il s'avère positif alors le traitement contre cette bactérie sera mis en place, *les traitements possibles sont ceux évoqués dans la première partie : indications dans l'AMM, éradication d'H. Pylori*, si le résultat est négatif des examens supplémentaires pourront être recommandés. (147).

La déprescription met en avant l'importance du rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients sous IPP, principalement à long terme. Le pharmacien sera amené à régulièrement vérifier la pertinence d'une prescription, d'un renouvellement et de permettre un suivi professionnel des symptômes du patient. La déprescription peut d'ailleurs être à l'initiative du pharmacien lors des bilans de médication qui sont réalisés à l'officine ou lors d'interventions pharmaceutiques après discussion et écoute du patient.

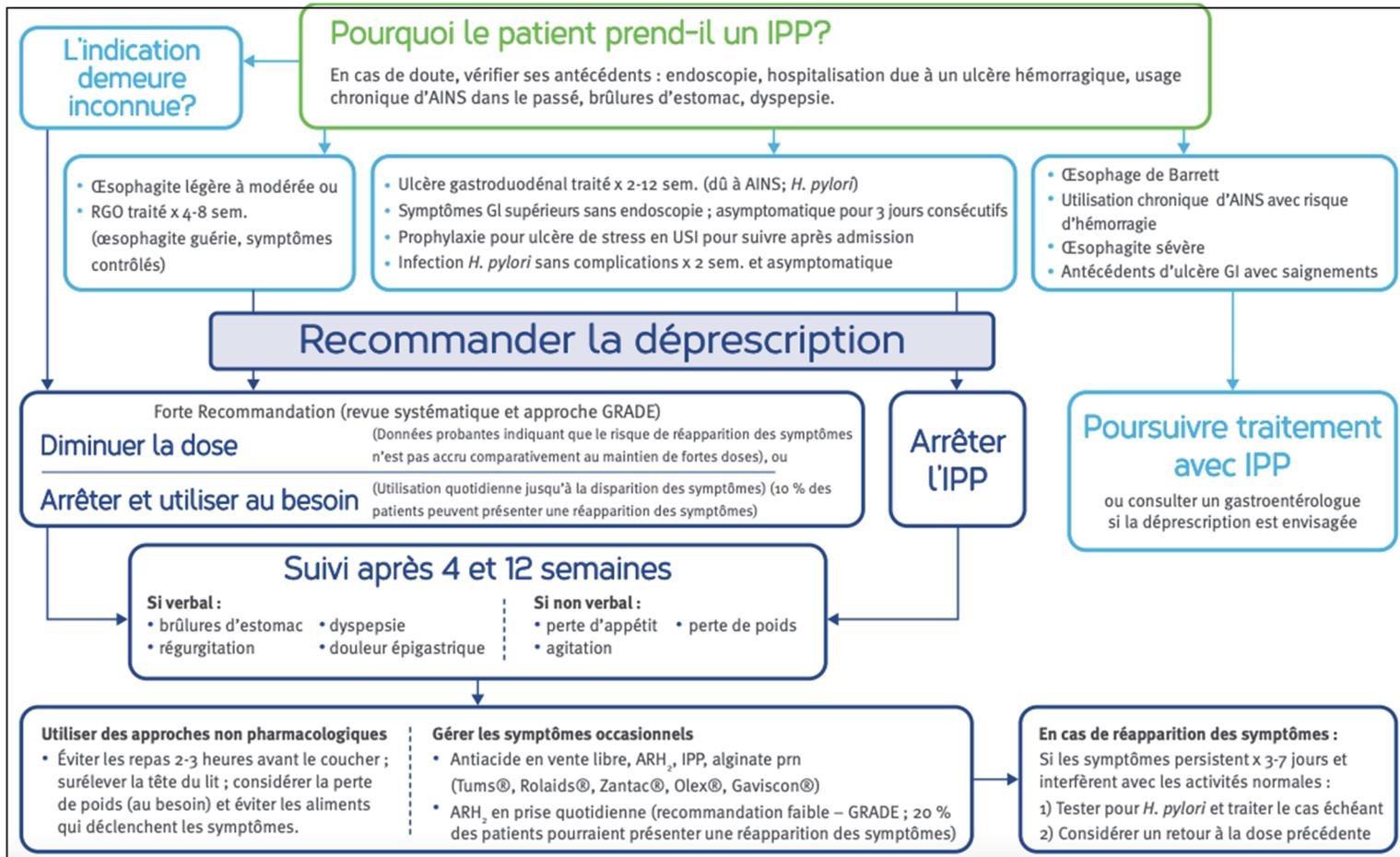


Illustration 33 : algorithme de déprescription des IPP (146).

### Traitement des Symptômes occasionnels :

Jusqu'à présent, lorsque nous évoquons le terme « anti acide » cela correspondait le plus souvent aux inhibiteurs de la pompe à protons. Or, en vente libre d'autres classes de médicaments peut être utilisées occasionnellement pour soulager les symptômes induits par l'acidité gastrique. Ces médicaments agissent localement et traitent les symptômes, non la cause. C'est pourquoi leur utilisation est uniquement possible lorsque la maladie est soignée.

On retrouve le plus souvent en officine les médicaments suivant :

- Alginate de Sodium associé au bicarbonate de sodium, le GAVISCON®. Ce médicament a une action locale et agit comme un « pansement gastrique ». L'association de ces deux molécules va former un gel visqueux qui tapisse les parois de l'estomac et de l'œsophage. L'acidité gastrique qui remonte de l'estomac vers l'œsophage en cas de reflux ne pourra pas être en contact avec la muqueuse gastro-œsophagienne empêchant les symptômes douloureux. Ce médicament est à prendre à intervalle de deux heures minimum avec d'autres médicaments car la formation de ce gel visqueux qui va se déposer sur les parois empêche l'absorption des médicaments.

- Hydroxyde d'aluminium associé à l'hydroxyde de magnésium, MAALOX®. Ce sont des antiacides possédant très peu d'effet indésirables systémiques (148). L'hydroxyde d'aluminium agit en capturant le phosphate dans l'estomac. L'hydroxyde de magnésium est utilisé à faible dose car sinon il engendre des diarrhées. En contact avec l'acide chlorhydrique, l'hydroxyde de magnésium va réagir et former du chlorure de magnésium. Cette association d'anti acide va donc neutraliser l'acidité du suc gastrique et soulager le patient.
- Phosphate d'aluminium, PHOSPHALUGEL®. Ce médicament agit en neutralisant les acides sécrétés par l'estomac (149). Il s'agit d'une suspension buvable qui est à prendre à distance d'autres médicaments. Lors de prise trop fréquente et sur le long terme ce médicament peut engendrer de la constipation.
- Carbonate de calcium associé au carbonate de magnésium, RENNIE®. Ces deux molécules ont un effet neutralisant puissant de l'acidité gastrique. Le carbonate de calcium et de magnésium en contact avec l'acidité gastrique vont réagir en formant des sels solubles (150). La prise de cette anti acide ne doit durer plus de dix jours.
- Charbon activé associé au Siméticone et à l'Oxyde de magnésium, CARBOSYMAG®. Cette association est préconisée lors de brûlure d'estomac, de reflux gastrique ou de ballonnements. Ce médicament est composé de deux gélules : une gélule verte qui va agir comme anti acide en libérant les substances actives au niveau gastrique ; une gélule orange qui va libérer le charbon au niveau intestinal. Il est conseillé de prendre les deux gélules simultanément.
- Diméticone, POLYSILANE®. Cette molécule a une action anti acide par voie orale. Elle agit en réalisant un pansement protecteur au niveau de la muqueuse gastrique. Ce médicament est indiqué en cas de reflux gastroœsophagien et/ou de brûlures d'estomac.

Ces traitements anti acides sont conseillés pour soulager les symptômes, au comptoir nous devons être attentifs sur la fréquence d'utilisation de ces médicaments. Une prise sur le long terme et trop fréquente doit faire penser à une mauvaise prise en charge d'un patient.

Par ailleurs, une vigilance s'impose lors de la délivrance, en effet ces médicaments ne sont pas tous recommandés pour certaines populations, notamment en cas de grossesses. La prise de sels d'aluminium doit être proscrite chez les femmes enceintes.

## II. Alternatives aux IPP

### 1. Phytothérapie

#### a. *Aloe Vera*

L'*Aloe Vera*, *Aloe barbadensis*, est une espèce d'Aloès appartenant à la famille des *Xanthorrhoeaceae*. C'est une plante herbacée que l'on retrouve majoritairement dans les zones tropicales.

Depuis plusieurs années, cette plante est utilisée pour son action anti-inflammatoire, cicatrisante, laxative et antibactérienne. La partie de la plante utilisée en médecine est le gel qui se trouve à l'intérieur des feuilles, la drogue végétale est la feuille ou l'on va extraire le mucilage (151).

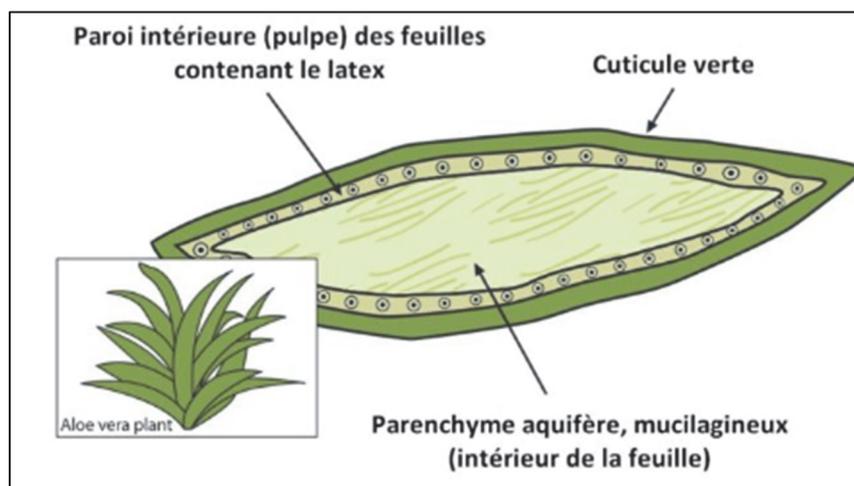


Illustration 34 : Coupe latérale de la feuille d'*Aloe Vera* (152).

Plusieurs études ont voulu montrer l'action que peut avoir cette plante dans le traitement symptomatique de l'ulcère gastrique causé par *H. Pylori*.

Pour rappel, l'ulcère gastrique engendre la production de cytokine pro-inflammatoire,  $IL_1$  et  $TNF_\alpha$ , et diminue la sécrétion de cytokine anti-inflammatoire qui agit comme gastroprotectrice en régulant la production de  $TNF_\alpha$  (153). Il en résulte une inflammation de la muqueuse gastrique associée à une adhésion des leucocytes à la muqueuse.

D'après les études réalisées sur les animaux, il en ressort que le gel d'*Aloe Vera* aurait plusieurs mécanismes d'action :

- Action anti-inflammatoire : par la diminution de l'adhésion des leucocytes ainsi que l'inhibition de la production des prostaglandines et de thromboxanes, agents de l'inflammation, et en diminuant la sécrétion des cytokines pro-inflammatoire. Par ailleurs une augmentation de la sécrétion de cytokine anti-inflammatoire (153) est remarquée.
- Action anti-sécrétoire : il semblerait que le gel d'*Aloe Vera* stimulerait la production de mucus et diminuerait la sécrétion d'acide chlorhydrique, cette plante agirait comme protecteur gastrique (153). De plus, en présence d'*Aloe Vera* la sécrétion de prostaglandine E<sub>2</sub>, agent stimulant de la production de mucus gastrique, serait augmentée.
- Action cicatrisante : cette plante est reconnue comme étant un très bon cicatrisant des lésions cutanées et des brûlures, il semblerait qu'elle augmente la production de fibroblaste lors d'un ulcère gastrique. Un fibroblaste est une cellule jeune au niveau du tissu conjonctif qui est responsable de la cicatrisation des plaies (153).

D'après les études menées sur des rats, le composant ayant une action antiulcéreuse majoritaire dans le gel d'*Aloe Vera* serait l'Aloctine A. Il s'agit d'une glycoprotéine qui agirait sur les lésions gastriques.

Il n'y a pas de mécanisme d'action clairement prouvé ni validé mais il semblerait que le gel d'*Aloe Vera* pourrait être une alternative aux IPP. De plus ce gel est en vente libre, les effets indésirables semblent être peu nombreux et se limitent aux réactions allergiques.

Les principales formes disponibles sur le marché sont les gélules, les sachets buvables, ou encore les formes liquides sous forme de jus.

Il est préconisé d'utiliser l'*Aloès* chez les patient âgés de 12 ans minimum.

La qualité de la composition du gel d'*Aloe vera* est indispensable pour garantir l'efficacité et l'innocuité du gel. En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé préconise d'utiliser des produits contenant au moins 70% de gel d'*Aloe Vera* (151).

De plus, une étude a montré que deux heures après la prise de préparation d'*Aloès*, la sécrétion d'acide gastrique est inhibée de manière significative. Cette action sur la sécrétion gastrique semble durer jusqu'à quatre heures (154).

Concernant la posologie recommandée, nous pouvons prendre comme exemple la spécialité Nectaloe®. Ce gel possédant 99,5% d'Aloès, peut être pris à n'importe quel moment de la journée (151). La prise sera de 30 mL pur (151). L'Aloès sous forme de gel est plus efficace que le jus, car la texture de gelée permet de mieux adhérer aux muqueuses gastriques.

## b. Guimauve

La guimauve, *Althaea officinalis*, est une plante originaire d'Europe de l'est et d'Afrique du nord et appartient à la famille des *Malvoideae*.



Illustration 35 : Image d'*Althaea officinalis* (155).

La drogue végétale de cette plante est la racine qui semblerait avoir des actions anti-inflammatoires et apaisantes dans les ulcères gastriques.

Cette plante semble avoir plusieurs propriétés qui sont : cicatrisantes, anti-inflammatoires, antibactériennes et laxatives.

La racine est composée de :

- Polysaccharides issu d'extraits aqueux qui réduisent l'acidité gastrique. Le polysaccharide majoritaire est la pectine. Un système d'adhérence des polysaccharides sur la muqueuse épithéliale semble être le mécanisme soulageant les douleurs gastriques.

- Mucilage : substance aqueuse ayant une action protectrice en recouvrant les lésions gastriques.

De plus l'extrait aqueux de la guimauve semble stimuler l'activité et la prolifération des cellules épithéliales par les polysaccharides. Les fibroblastes sont recouverts d'une couche de polysaccharide, ce qui facilite la cicatrisation des lésions gastriques (156).

A l'officine, cette plante est retrouvée sous forme de plante séchée, de sirop, de collutoire, d'infusion ou de plantes en vrac (157).

Il ne semble pas y avoir de contre-indication reconnues mais il est conseillé de prendre cette plante à distance d'autres médicaments pour éviter le moindre risque et éviter la prise chez les femmes enceintes et allaitantes. En ce qui concerne les effets indésirables seules les allergies à cette plante sont recensées.

Les indications de cette plantes sont une toux sèche, irritation de la bouche et de la gorge, constipation, brûlures d'estomac, cystites et asthmes (157).

A l'officine on retrouve les racines de guimauve sous forme de tisane. D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, il est conseillé de prendre 3 à 5 grammes de racines de guimauve trois fois par jour pour soulager les symptômes induits lors d'ulcère gastrique (151).

### **c. Orme rouge**

L'orme rouge est un arbre issu d'Amérique du nord utilisé pour réduire les douleurs du tractus digestif (158). Cet arbre, *Ulmus rubra Muhl*, appartient à la famille des *Ulmaceae*. La partie interne de l'écorce possède les propriétés médicinales.

L'orme rouge est principalement utilisée pour soulager les symptômes liés aux lésions de la muqueuse gastrique et pour faciliter la digestion. L'écorce de cet arbre est composée de nombreux mucilages qui sont la source des bienfaits calmants de la muqueuse gastrique (158).

En effet, il semblerait qu'en présence d'eau les mucilages formeraient un gel qui agirait comme protecteur de la muqueuse gastrique en s'y déposant dessus. De plus, les mucilages ont une action calmante qui soulagerait les douleurs. Cet adhérence des mucilages au tractus gastro-intestinal permettrait de calmer et d'apaiser l'inflammation et les douleurs issues des lésions gastriques ou lors d'un ulcère. Le mucilage est une substance végétale visqueuse qui est très riche en composés de calcium qui peuvent donc facilement être absorbés au niveaux gastro-intestinal (159).

L'orme rouge est utilisable lors de la grossesse, il faut cependant utiliser uniquement l'écorce interne, l'écorce externe augmente le risque d'avortements (160). Les interactions avec les médicaments sont peu connues mais il est préférable de prendre l'orme rouge à distance de la prise d'autres traitements.

Il n'y a pas d'effet indésirable reconnu à l'exception d'allergie à l'orme rouge.

On peut retrouver *Ulmus rubra Muhl* sous forme de gélules, de poudre, tisane ou de cataplasmes, pour un usage externe.

A l'officine, la forme la plus fréquemment rencontrée est la forme comprimé, composé de poudre d'orme rouge. Par exemple, dans la spécialité arkodigest RGS® l'orme rouge est dosé à 200 mg pour 1 comprimé à croquer (161). La posologie varie de 1 à 3 comprimés par jour à prendre après les principaux repas (161). Il faut également espacer de deux heures la prise d'autres médicaments. Ce médicament est réservé à l'adulte et aux enfants de plus de douze ans. La prise d'orme rouge est compatible avec la grossesse et l'allaitement.

#### **d. Réglisse**

La réglisse, *Glycyrrhiza glabra*, est une plante appartenant à la famille des *Fabaceae*. Il s'agit d'une plante que l'on retrouve en Europe, en Afrique et en Inde (151).

La racine de réglisse est la partie de plante utilisée en médecine pour ses propriétés antiulcéreuses, expectorantes, anti-infectieuses, anti-inflammatoires et antispasmodiques. Il est également possible d'utiliser les stolons de réglisse. Les stolons sont des organes végétaux de multiplication.

La réglisse semble avoir différentes actions :

- Mucoprotecteur : d'après des études menées chez des rats, il semblerait que la réglisse agisse contre l'ulcère gastrique en augmentant localement la synthèse de prostaglandine. Les prostaglandines agissent en augmentant la sécrétion de mucus et de bicarbonate. Ces deux agents étant des protecteurs de la muqueuse gastrique contre l'acide chlorhydrique (151).

De plus une étude de 2015 a mis en évidence l'action d'un composé de la plante de réglisse, l'isoliquiritigénine, qui lutterait contre le reflux gastrique. En effet, il semblerait que ce flavonoïde augmenterait la sécrétion de mucus gastrique ce qui augmenterait le pH de l'estomac et diminuerait les symptômes causés par l'ulcère (162).

- Anti-inflammatoire : L'isoliquiritigénine aurait également une action sur la cyclooxygénase 2, COX2. Pour rappel, lors d'un ulcère gastrique la muqueuse de l'estomac subit une inflammation causée par la cyclooxygénase 1 principalement. L'action de l'isoliquiritigénine est une augmentation de l'expression de la COX2 qui va avoir un effet gastro protecteur en augmentant la sécrétion de mucus et de bicarbonate (162).

La réglisse se trouve sous forme de gommes, sachets, comprimés, sticks ou infusions. Il est conseillé de prendre de la réglisse sur des périodes courtes. La prise est contre indiquée chez des patients ayant des problèmes rénaux et chez les femmes enceintes.

Lors de la prise à long terme, plus de six semaines, ou à forte dose des effets indésirables minéralocorticoïdes peuvent apparaître. On peut aussi voir apparaître une hypertension artérielle causée par la rétention d'eau et de sel au niveau du rein (163).

La réglisse entraîne également une diminution du taux de potassium dans le sang en augmentant son excrétion rénale. Il faut donc éviter de prendre *Glycyrrhiza glabra* lors de problèmes cardiaques.

La réglisse interagit avec plusieurs médicaments dont la digitaline, les diurétiques, les corticostéroïdes et les contraceptifs oraux (164). Il est donc important de demander l'avis à son pharmacien avant la prise de ces compléments alimentaires.

L'utilisation de cette plante à l'officine est sous forme d'infusion. En effet, l'Agence Européenne des Médicaments conseille la prise de 1,5 à 2 grammes de racines de réglisse concassées dans 150 mL d'eau deux à quatre fois par jour (165).

#### **e. Mauve**

La Mauve sylvestre, *Malva Sylvestris*, est une plante appartenant à la famille des *Malvaceae*. Il s'agit d'une plante sauvage que l'on retrouve régulièrement en Europe, Afrique du Nord et Asie du Sud-Ouest (166).

Cette plante est largement utilisée depuis de nombreuses années pour ses propriétés laxatives mais on a découvert son importance dans le traitement des irritations internes et externes. Elle est utilisée pour soulager les irritations tels que des angines ou au niveau gastrique. Plus précisément, cette plante est utilisée pour traiter les brûlures d'estomac.

Les feuilles et les fleurs possèdent les propriétés médicinales de cette plante.



*Illustration 36 : Malva Sylvestris (167)*

La prise de cette plante est déconseillée pour les enfants de moins de douze ans. Selon l'Agence Européenne du Médicament, pour l'inconfort gastro-intestinal, la prise doit être de 1 à 2 grammes de plantes en infusion ou en décoction deux à trois fois par jour (168).

Un complexe de végétaux et de minéraux contenant de la mauve est disponible en pharmacie dans le but de soulager les douleurs induit par l'acidité gastrique. Il s'agit de la spécialité NeoBianacid®.

Plus précisément, ce complexe est composé de :

- Polysaccharides issue de la Mauve sylvestre, d'Aloe Vera et de Guimauve
- Minéraux de Carbonate de Calcium et de Nahcolite (169).

*Nous avons détaillé les propriétés de l'Aloe Vera, de la Guimauve ainsi que du Carbonate de calcium dans les parties précédentes.*

Dans ce complexe, la Mauve a une action protectrice des muqueuses de l'estomac face à l'acidité du suc gastrique.

Les feuilles et les fleurs de la Mauve sont composées de polyphénols qui ont une action anti-inflammatoire.

L'ensemble des polysaccharides vont avoir un effet barrière au niveau de la muqueuse de l'estomac (169). Ils vont donc éviter au suc gastrique d'être en contact avec la muqueuse réduisant ainsi les symptômes douloureux.

La posologie dans ce complexe est de 1 comprimé à faire fondre lentement sous la langue après le repas . Cette prise peut être renouvelée dans la journée si besoin (169).

## **2. Probiotiques**

L'acide gastrique ne se résume pas à simplement faciliter la digestion des aliments, il permet également de réguler les bactéries au sein de l'estomac et d'empêcher leur proliférations (170). Lors de la prise d'IPP à long terme le risque d'infection causé par certaines bactéries est augmenté, *comme nous avons pu le voir avec l'infection à Clostridium difficile*.

Il semblerait qu'une perturbation du microbiote intestinal aurait des répercussions sur les troubles gastro-intestinaux. En effet un déséquilibre entre les bactéries du microbiote intestinale favorise l'inflammation de la muqueuse gastrique (171).

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui semblent apporter des avantages sur la santé humaine au niveaux du tube digestif et du système immunitaire (172). En effet, une étude faite en 2014 a montré l'importance des probiotiques dans l'ulcère induit par *Helicobacter pylori*. D'après les chercheurs, il semblerait que ces microorganismes vivants agissent en rétablissant l'équilibre de la flore du tube digestif. Ce qui limiterait l'inflammation causée par ce déséquilibre. D'une manière plus globale, les souches de probiotiques agissent en synergie avec les souches résidentes pour augmenter l'immunité (173).

En pratique, une étude a voulu montrer l'efficacité d'une monothérapie à base de probiotique dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* en première intention (174). Les résultats ont été assez satisfaisants car après 4 semaines une diminution franche de la charge d'infection a été observée s'accompagnant d'une réduction importante des symptômes. Dans cette recherche, la bactérie utilisée est *Lactobacillus Reuteri*, L. Reuteri. Il s'agit d'un micro-organisme vivant appartenant à la famille des *Lactobacillus* présent naturellement dans le tube digestif (175).

Cette bactérie semblerait avoir un effet inhibiteur de la croissance d'*H. Pylori* ce qui permettrait son éradication. *L. Reuteri* produit la reutérine qui est un composé biochimique. La reutérine est plus précisément une toxine produite au niveau de l'intestin par *L. Reuteri* et par l'intervention de la vitamine B12 (175).

Cette toxine est un antimicrobien d'action puissante mais son avantage principal est qu'elle agit uniquement sur les bactéries nocives et pathogènes sans perturber la flore du tube digestif (175). Malgré une éradication satisfaisante, l'utilisation de probiotiques d'après les études n'est aujourd'hui pas suffisante en monothérapie dans une utilisation en première intention pour une éradication complète. Le taux d'éradication d'*H. Pylori* s'élève à 30 à 40% selon les souches (176).

Les spécialités retrouvées en officine comprennent dans leurs compositions plusieurs milliards de souche *Lactobacillus Reuteri* utilisées seules ou en association avec d'autres souches probiotiques. Les spécialités sont présentes généralement sous forme de gélules à prendre de préférence à jeun. Nous pouvons citer par exemple Ergyphilus GST® qui est un complexe de souches probiotiques. La posologie de ce complexe est 2 à 4 gélules par jour. Nous pouvons aussi citer Bio Gaïa protectis® sous forme de comprimés à croquer qui est composé de la souche *L. Reuteri* seule. La prise est de 1 à 2 comprimées par jour.

Une deuxième souche de probiotique est intéressante concernant l'ulcère gastrique induit par *H. Pylori*, *Lactobacillus rhamnosus*, *L. Rhamnosus*. Cette souche provient également de la famille des *Lactobacillaceae*. C'est une bactérie gram +, anaérobie et présente naturellement dans le système digestif et chez les femmes dans le système vaginal également (177).

Cette bactérie lactique a une capacité à se fixer au sein du mucus gastrique. Cette adhérence permet à *L. Rhamnosus* d'exercer son action anti-inflammatoire au niveau de l'estomac. De plus, des souches de cette bactérie ont montré une action efficace dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* (173). *L. Rhamnosus* survie à l'acidité gastrique grâce à ses caractéristiques naturelles.

*L. Rhamnosus* semble avoir un intérêt dans le traitement de l'ulcère gastrique par *H. Pylori* grâce à son action antimicrobienne.

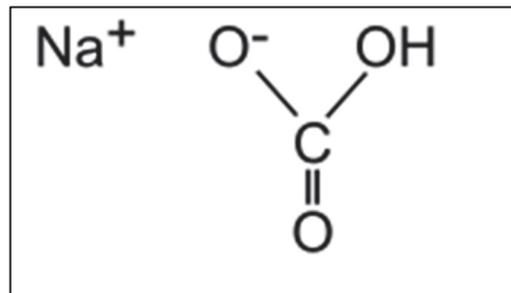
Cette souche est pour l'instant utilisée majoritairement dans le traitement de la maladie du côlon irritable mais il serait intéressant d'étudier en profondeur son importance dans l'ulcère gastrique.

D'une manière globale, il est conseillé pour l'instant d'utiliser les probiotiques en complément d'un traitement conventionnel afin de réduire les symptômes, limiter les effets indésirables des antibiotiques et favoriser une éradication complète de H. Pylori.

Peu importe la souche utilisée, il est conseillé de prendre les probiotiques à jeun. L'effet recherché n'est pas immédiat, c'est la prise régulière des souches qui permet d'obtenir l'effet voulu.

### 3. Bicarbonate de sodium

Le bicarbonate de sodium,  $\text{NaHCO}_3$ , ou bicarbonate de soude se présente sous forme de poudre. Il s'agit d'un composé inorganique présentant de nombreuses utilisations tant dans le nettoyage, la cuisine qu'en santé.

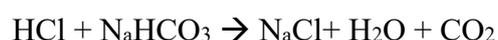


*Illustration 37 : formule chimique du bicarbonate de sodium (178).*

Le bicarbonate de sodium est utilisé dans la prise en charge des brûlures d'estomac ainsi que pour soulager les symptômes associés aux reflux gastro-œsophagiens. Il s'agit d'un traitement symptomatique et non de la cause du reflux gastro-œsophagien.

Pour rappel le reflux gastro-œsophagien correspond à la remontée d'acide chlorhydrique de l'estomac vers l'œsophage. Le bicarbonate de sodium va agir comme solution tampon en neutralisant et transformant l'acide chlorhydrique en chlorure de sodium qui pourra facilement être éliminé par voie rénale (179).

Le bicarbonate de sodium est un agent tampon ce qui signifie qu'il rapproche de la neutralité un milieu ayant un pH trop acide ou trop basique (178). Dans ce cas il va permettre d'augmenter le pH dans l'estomac en transformant l'acide chlorhydrique d'après l'équation suivante :



Il va donc neutraliser l'acidité et empêcher l'inflammation causée par l'acide chlorhydrique. Malheureusement, il semblerait que le bicarbonate de sodium agisse sur une durée relativement courte (180) et possède quelques effets indésirables comme un risque d'hypernatrémie ou de trouble hydroélectrique (181). La dose recommandée est de 5,5 grammes, deux à trois fois par jour en dehors des repas.

Ce complément est donc à prendre avec des précautions et il est conseillé de suivre l'avis de son pharmacien.

#### **4. Mélatonine**

La mélatonine est une hormone essentielle à l'organisme qui régule les rythmes circadiens. Cette hormone est produite dans le cerveau dans une zone du cerveau nommée « glande pinéale » (182). Un dérèglement de cette hormone est souvent la cause de troubles du sommeil.

Depuis quelques années, des chercheurs se sont intéressés au rôle que peut jouer la mélatonine dans le traitement ou le soulagement des symptômes causés par un reflux gastroœsophagien et dans l'ulcère peptidique, qui est un type d'ulcère particulier.

Il semblerait que l'administration intragastrique de mélatonine exogène confère une protection de l'estomac en luttant contre les lésions de la muqueuse gastrique (183). Par ailleurs une augmentation de la vitesse de cicatrisation a été remarquée en présence de cette hormone.

La mélatonine est une molécule dérivée du tryptophane qui active différents enzymes et capture les radicaux libres. Sa synthèse est principalement au niveau du cerveau dans la glande pinéale grâce aux pinéalocytes mais on retrouve une partie de la mélatonine produite et libérée dans l'intestin grâce aux cellules entéro-endocrines (184). Les cellules entéro-endocrines sont localisées dans la muqueuse gastro-intestinal et elles représentent la source majoritaire de production de mélatonine au niveau de l'intestin (184). De plus dans le tractus gastro-intestinal on peut retrouver plusieurs récepteurs à la mélatonine.

Il semblerait que la mélatonine soit un agent protecteur de la muqueuse gastrique grâce à différentes actions :

- Augmentation de l'oxyde nitrique synthase et du flux sanguin muqueux. L'oxyde nitrique est un vasodilatateur puissant qui permet d'augmenter le flux sanguin en direction des lésions de la muqueuse gastrique (185). Le flux sanguin permet de

Il semblerait que la mélatonine soit un agent protecteur de la muqueuse gastrique grâce à différentes actions :

- Augmentation de l'oxyde nitrique synthase et du flux sanguin muqueux. L'oxyde nitrique est un vasodilatateur puissant qui permet d'augmenter le flux sanguin en direction des lésions de la muqueuse gastrique (185). Le flux sanguin permet de cicatriser les lésions en transportant les éléments nécessaires. Plusieurs recherches ont également mis en avant l'action anti-inflammatoire de certains précurseurs de l'oxyde nitrique, le nitrate de potassium (185).
- Augmentation de la cyclooxygénase 2 et augmentation de la prostaglandine E<sub>2</sub> qui agissent en faveur de la cicatrisation des lésions gastriques, *comme expliqué précédemment*.
- Stimulation de la sécrétion des ions bicarbonates et augmentation de la libération de gastrine. La mélatonine agit en augmentant la gastrine qui favorise l'activité contractile du sphincter de l'estomac et ainsi limiter les remontés acides liées aux reflux gastro-œsophagien (184).

Les effets secondaires lors de la prise de mélatonine semblent inexistantes (186). Par ailleurs, à ce jour il n'y a pas suffisamment d'études validées permettant d'utiliser ce traitement en première intention. Mais il serait intéressant d'approfondir les recherches afin de pouvoir avoir un traitement alternatif aux IPP.

## 5. Homéopathie

L'homéopathie est une médecine alternative créée en 1796 par Samuel Hahnemann (187). Cette thérapeutique repose sur le principe de similitude qui correspond à soigner une maladie par ce qui est semblable à la maladie (187).

Dans le cas de l'ulcère gastrique, plusieurs souches homéopathiques peuvent être utilisées :

- Nux moschata extrait à partir de la noix de muscade. Cette souche est préconisée pour soulager les douleurs causées par les lésions ulcéreuses (188). Lorsque les symptômes surviennent la posologie est de 5 granules trois fois par jours pour une dilution à 9CH (188).
- Nitricum acidum initialement utilisée pour les problèmes dermatologiques, cette souche voit sa efficacité pour traiter également les douleurs induites par des ulcères gastriques. La posologie recommandée est 5 granules trois fois par jours pour une dilution en 9CH (188). Il est par ailleurs préconisé de prendre les granules à jeun pour favoriser l'efficacité de Nitricum acidum.
- Arsenicum album, utilisé lors de sensation de brûlures d'estomac très intense. La prise sera de 5 granules trois fois par jours pour une dilution de 9CH (188).
- GASTROCYNESINE® est un complexe de souche homéopathique utilisé dans le traitement des brûlures d'estomac entre autres. La prise ne doit pas durer plus de dix jours. Il est conseillé lors de survenue de symptômes de prendre deux comprimés deux à trois fois par jour (189).

L'homéopathie est une alternative qui peut être intéressante d'être utilisée lors de symptômes occasionnels.

### **III. Fiche de délivrance**

Cette fiche de délivrance est à destination des patients. Son but est de promouvoir le bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons. Cette fiche, résumant les points essentiels concernant ces médicaments, doit être associée aux conseils du pharmacien d'officine afin de faciliter la compréhension et à la délivrance des IPP.

*Fiche de délivrance sur la page suivante.*

# FICHE DE BON USAGE DES IPP

## Définition:

- les IPP sont des médicaments agissant en réduisant l'acidité gastrique.
- Leurs prescriptions est en augmentation depuis plusieurs années en raison de leur excellente efficacité.

## Indications:

- Reflux gastro-oesophagien et oesophagite par RGO,
- Prévention des lésions induites par les AINS,
- Traitement de l'ulcère duodéal et éradication d'*Helicobacter Pylori*
- Syndrome de Zollinger Ellison

## Intéactions médicamenteuses:

Avec les Antiagrégants plaquettaires

Avec les anticoagulants

## Effets indésirables à court terme:

**Céphalée, diarrhée, flatulence, douleur abdominale, nausée, réaction cutanée.**

Ces effets indésirables surviennent tôt et sont très rarement graves.

## Effets indésirables à long terme:

**Altération du bilan métabolique**

**Effets indésirables osseux**

**Effets indésirables rénaux**

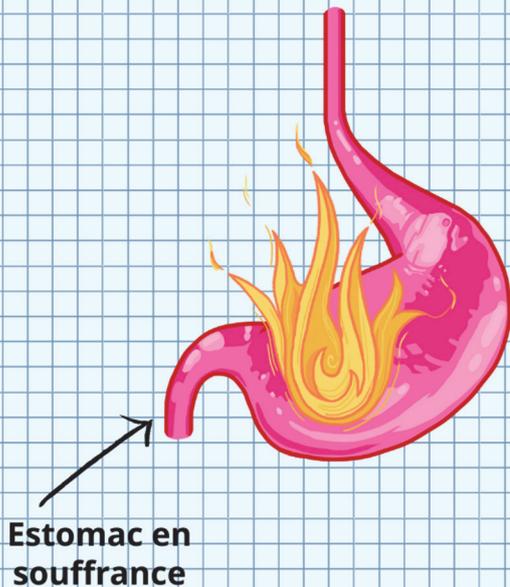
**Effets indésirables infectieux**

**Effets indésirables cancéreux**

**Effets indésirables psychologiques**

**Il est nécessaire et important de préciser que le risque d'apparition de ces effets indésirables est majoritairement dû au mauvais usage des IPP.**





## Effet rebond:

Il s'agit d'apparition de symptômes douloureux lors de l'arrêt soudain d'un IPP.

Il faut discuter avec son pharmacien et suivre les recommandations pour arrêter ce médicament.

### Sur prescription des IPP :

Coût non négligeable pour la sécurité sociale.

Mésusage :

- Durée de traitement trop longue par rapport aux recommandations.
- Inexistence de réévaluation du patient lors d'une volonté de renouvellement de prescription.
- Prescription des IPP en association avec les AINS sans facteur de risque.

### Déprescription:

Discussion entre le patient et les professionnels de santé après évaluation de l'état et du traitement.

Des solutions existent si les symptômes réapparaissent.

**La déprescription est réussie lorsqu'elle est encadrée et suivie.**



## Alternatives aux IPP:

### Phytothérapie:

- Aloe vera
- Guimauve
- Orme rouge
- Réglisse



Probiotiques

Bicarbonate de sodium

Mélatonine

**Il est conseillé de demander l'avis de votre pharmacien lors d'une volonté d'automédication ou de changement thérapeutique d'un traitement à base d'IPP.**

# Conclusion

Les inhibiteurs de la pompe à protons restent, de nos jours, encore indispensables pour lutter contre les problèmes liés à l'acidité gastrique. En revanche, les recommandations de prescriptions doivent continuer d'évoluer, de tenir compte des effets indésirables à long terme et de l'âge des patients de plus de 65 ans qui représentent une grande partie de la patientèle et des prescriptions d'IPP (non évalué dans la majorité des études). Malgré des recherches encore nécessaires, les récentes études se rejoignent majoritairement sur les problématiques d'une prise à long terme de ces médicaments. Il faut que les professionnels de santé soient globalement plus sensibles lors d'un renouvellement d'IPP en réévaluant la balance bénéfices/risques.

A l'officine, le rôle du pharmacien est capital. Lors de la délivrance, le pharmacien est fréquemment confronté à des patients polymédiqués chez qui le risque de survenue d'interactions médicamenteuses est plus élevé. Les conseils sur les moments de prise et sur la prévention de ces interactions participent à améliorer l'observance et le bon usage de ces molécules.

Il est important d'accompagner le patient dans la prise en charge afin de limiter la surprescription ou les durées de prescription anormalement trop longues. Le pharmacien d'officine se doit d'expliquer le traitement dans son intégralité : l'initiation, la pertinence de la prescription ou bien la déprescription. L'éducation du patient au moment de la déprescription est très importante afin de lui permettre de façon autonome de gérer la douleur et la réapparition potentielle de certains symptômes.

La déprescription est une solution à mettre en place pour les patients répondant à certains critères spécifiques. Elle doit être accompagnée et réévaluée régulièrement par le duo Médecin-Pharmacien. Elle présente un double avantage : solution face aux problèmes de santé causés par l'augmentation de la durée de traitement des IPP et source d'économie en réduisant les prescriptions non adaptées.

Face à une prescription d'IPP hors recommandations, une discussion entre le médecin, le pharmacien et le patient peut s'instaurer afin d'éviter la surprescription et les risques d'effets indésirables. La proposition d'alternatives thérapeutiques par le pharmacien peut s'avérer être une solution pour répondre aux besoins du patient.

Dans le cas d'un arrêt de traitement par inhibiteurs de la pompe à protons, le pharmacien devra être vigilant sur la réapparition des symptômes et proposer des alternatives thérapeutiques pour traiter ces douleurs.

Ces alternatives thérapeutiques sont une évolution importante concernant le traitement de l'acidité gastrique. Certaines possèdent déjà des indications validées à ce jour tels que les probiotiques et la phytothérapie et d'autres nécessitent encore des études pour être autorisées par les instances de santé. Les recherches montrent dans l'ensemble des effets concrets et efficaces.

En France, environ 200000 boîtes d'IPP sont vendus chaque jour dans les officines, il est donc indispensable de prendre conscience de l'importance du bon usage de ces médicaments. Les répercussions négatives quant à leurs mésusages concernent un nombre très importants de patients, qui pour la majorité, sont déjà fragilisés par l'âge, la maladie ou d'autres traitements.

Par sa proximité et ses compétences, les actions du pharmacien d'officine sont d'une importance capitale dans la gestion et l'accompagnement pharmaceutique des patients sous IPP.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. rapport\_reevaluation\_ipp HAS [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport\\_reevaluation\\_ipp\\_avisdef\\_cteval493.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf)
2. Bazin T, Lamarque D. La sécrétion acide : régulation, applications en clinique, actualités. *Hépatogastro Oncol Dig*. 1 avr 2018;25(4):342-52.
3. Stratégie diagnostique et thérapeutique du Syndrome de Zollinger-Ellison associé à une néoplasie endocrine multiple de type I (NEM I) : l'expérience du Groupe d'études et de Recherches sur le Syndrome de Zollinger-Ellison (GRESZE) : Bichat 1958-1999 – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 11 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/strategie-diagnostique-et-therapeutique-du-syndrome-de-zollinger-ellison-associe-a-une-neoplasie-endocrine-multiple-de-type-i-nem-i-l-experience-du-groupe-detudes-et-de-recherche/>
4. Schubert ML, Rehfeld JF. définition gastrine. *Compr Physiol*. 18 déc 2019;10(1):197-228.
5. Ahmed A, Clarke JO. IPP. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557385/>
6. IPP en France : une utilisation très importante, pas toujours en adéquation avec les recommandations (étude de l'ANSM) [Internet]. VIDAL. [cité 11 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/23058-ipp-en-france-une-utilisation-tres-importante-pas-toujours-en-adequation-avec-les-recommandations-etude-de-l-anism.html>
7. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. [Internet]. EPI-PHARE. 2018 [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/utilisation-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons/>
8. Umbricht V. La déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons à l'officine.
9. Présentation de l'appareil digestif - Troubles digestifs [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-digestifs/biologie-de-l-appareil-digestif/pr%C3%A9sentation-de-l-appareil-digestif>
10. L'estomac - Cancer de l'estomac [Internet]. [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-estomac/L-estomac>
11. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Activités sécrétrices [Internet]. [cité 13 févr 2023]. Disponible sur: <https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain6d.html>
12. Physiologie de la sécrétion gastrique cours.pdf [Internet]. [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: <https://13bichat2018-2019.weebly.com/uploads/1/1/2/5/112587633/ue3-rone%CC%81o1-cours6.pdf>

13. \*Antiulcéreux : Les points essentiels [Internet]. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiulcereux-les-points-essentiels>
14. Inhibiteurs de la pompe à proton [Internet]. [cité 4 janv 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-pompe-a-proton>
15. Biodisponibilité [Internet]. [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/38-parametres-pharmacocinetiques/78-biodisponibilite>
16. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0292306.htm>
17. Volume de distribution [Internet]. [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/38-parametres-pharmacocinetiques/82-volume-de-distribution>
18. Biotransformations [Internet]. [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/72-biotransformations>
19. Excrétion [Internet]. [cité 23 févr 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/71-excretion>
20. Demi-vie [Internet]. [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/mobile/pharmacologie/devenir-normal-du-medicament-dans-l-organisme/38-quantification-du-devenir-des-concentrations-plasmatiques/80-demi-vie>
21. Masson E. Action des inhibiteurs de la pompe à protons sur la sécrétion gastrique acide : mécanismes, effets des traitements au long cours [Internet]. EM-Consulte. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1437729/action-des-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-sur-l>
22. Résumé des caractéristiques du produit - OMEPRAZOLE VIATRIS CONSEIL 20 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 mars 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=R&specid=69036504>
23. argumentaire\_ipp\_2009-04-27\_14-15-18\_458.pdf [Internet]. [cité 23 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire\\_ipp\\_2009-04-27\\_14-15-18\\_458.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf)
24. Masson E. Le reflux gastro-œsophagien dans la population générale française [Internet]. EM-Consulte. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/102865/le-reflux-gastro-?sophagien-dans-la-population-gen>
25. Le reflux gastro-oesophagien [Internet]. PNF Thérapie. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://pnftherapie.com/le-reflux-gastro-oesophagien/>

26. Reflux gastro-œsophagien de l'adulte : symptômes et causes [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rgo-adulte/definition-symptomes-causes>
27. Haddouche B. Prévalence des symptômes de reflux gastroœsophagien et des lésions endoscopiques œsophagiennes chez des sujets obèses candidats à une chirurgie bariatrique: résultats d'une étude prospective.
28. Reflux gastro-œsophagien (RGO) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/reflux-gastro-oesophagien-rgo>
29. Lexique | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: [https://www.snfge.org/lexique#Rgurgitations\\_acides](https://www.snfge.org/lexique#Rgurgitations_acides)
30. Recommandations RGO de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/rgo-de-l-adulte-1661.html>
31. 548-1-La-ph-métrie-oesophagienne-de-24-heures.pdf [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.chumontreal.qc.ca/sites/default/files/2018-08/548-1-La-ph-m%C3%A9trie-oesophagienne-de-24-heures.pdf>
32. La Fibroscopie oeso-gastro-duodénale [Internet]. Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. 2014 [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/soin-traitement/examens/fibroscopie-oeso-gastro-duod%C3%A9nale.html>
33. Physiopathologie du reflux gastro-œsophagien - ScienceDirect [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1769676305000285>
34. Evaluation de la réserve péristaltique œsophagienne en manométrie de haute résolution [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/72140f77-0887-4c80-ac26-8c80445e25c6>
35. Hernie hiatale | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/hernie-hiatale-0>
36. COUX DD. Prise en charge du reflux gastro-œsophagien et/ou de la hernie hiatale - Centre de recours [Internet]. CHU de Nantes. [cité 28 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-nantes.fr/prise-en-charge-du-reflux-gastro-oesophagien-et-ou-de-la-hernie-hiatale>
37. Bien utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [Internet]. VIDAL. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains.html>
38. Masson E. Épidémiologie des complications gastro-duodénales associées aux anti-inflammatoires non stéroïdiens [Internet]. EM-Consulte. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/140232/epidemiologie-des-complications-gastrohoduodenaales->

39. Lamarque D. Physiopathologie, risque et prévention des lésions ulcérées gastroduodénales en cas de prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Hépatogastro Oncol Dig*. 23 mars 2001;8(2):103-11.
40. Ulcère gastrique et duodéal. Gastrite [Internet]. [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/ulcere-gastrique-et-duodenal-gastrite>
41. Lamarque D. Physiopathologie, risque et prévention des lésions ulcérées gastroduodénales en cas de prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Hépatogastro Oncol Dig*. 23 mars 2001;8(2):103-11.
42. Ulcère de l'estomac ou du duodénum : définition et causes [Internet]. [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/ulcere-estomac-duodenum/definition-causes>
43. L'ulcère gastro duodéal [Internet]. [cité 21 mars 2023]. Disponible sur: <http://recap-ide.blogspot.com/2013/12/lulcere-gastro-duodenal.html>
44. Ulcères gastro-duodénaux - CNPHGE [Internet]. 2020 [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.cnp-hge.fr/ulceres-gastro-duodenaux/>
45. Helicobacter pylori : recherche et traitement [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2911396/fr/helicobacter-pylori-recherche-et-traitement](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911396/fr/helicobacter-pylori-recherche-et-traitement)
46. FAUCHERE-la-folle-histoire-de-la-decouverte-dH-pylori-2.pdf [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.helicobacter.fr/wp-content/uploads/2019/01/FAUCHERE-la-folle-histoire-de-la-decouverte-dH-pylori-2.pdf>
47. Informations sur Helicobacter pylori [Internet]. Helicobacter. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.helicobacter.fr/informations-sur-helicobacter-pylori/>
48. Helicobacter pylori - Symptôme helicobacter pylori | Ramsay Santé [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ramsaysante.fr/vous-etes-patient-en-savoir-plus-sur-ma-pathologie/infection-helicobacter-pylori>
49. Infection à la bactérie Helicobacter pylori et effets sur la santé • Cancer Environnement [Internet]. Cancer Environnement. [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/infection-a-helicobacter-pylori/>
50. Les nouveaux profils de l'ulcère de l'estomac [Internet]. 2011 [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/actualite/2011/11/18/15833-nouveaux-profils-lulcere-lestomac>
51. Symptômes et diagnostic de l'ulcère gastroduodéal [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/ulcere-estomac-duodenum/symptomes-diagnostic>

52. HELICOBACTER\_PYLORI.pdf [Internet]. [cité 17 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HELICOBACTER\\_PYLORI.pdf](https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/HELICOBACTER_PYLORI.pdf)
53. Ulcères de l'estomac : tous sous antibiotiques ? - Science Actualités.fr [Internet]. [cité 20 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.cite-sciences.fr/archives/science-actualites/home/webhost.cite-sciences.fr/fr/science-actualites/enquete-as/wl/1248100290033/ulceres-de-l-estomac-tous-sous-antibiotiques/index.html>
54. Recommandations Ulcère gastroduodéal [Internet]. VIDAL. [cité 17 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/ulcere-gastroduodenal-1498.html>
55. RESERVES IUTD. Orphanet: Syndrome de Zollinger Ellison [Internet]. [cité 11 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=913&lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=913&lng=FR)
56. Cho MS, Kasi A. Zollinger Ellison Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 17 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537344/>
57. Gastrinome - Troubles gastro-intestinaux [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/tumeurs-du-tractus-gastro-intestinal/gastrinome>
58. Zollinger-Ellison syndrome [Internet]. 네이버 블로그 | homo cogitat deus indicat. [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: <https://blog.naver.com/jesus24968/221334036482>
59. Pathologies de l'estomac : le syndrome de Zollinger et Ellison [Internet]. [cité 17 mars 2023]. Disponible sur: [http://www.gastroenterologie-info.com/pathologies/estomac/syndrome\\_zollinger\\_ellison.shtml](http://www.gastroenterologie-info.com/pathologies/estomac/syndrome_zollinger_ellison.shtml)
60. Orphanet: Néoplasie endocrinienne multiple type 1 [Internet]. [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=652&lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=652&lng=FR)
61. rapport\_reevaluation\_ipp\_avisdef\_cteval493.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport\\_reevaluation\\_ipp\\_avisdef\\_cteval493.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf)
62. Yadlapati R, Kahrilas PJ. When is proton pump inhibitor use appropriate? BMC Med. 21 févr 2017;15(1):36.
63. Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. 2007;
64. Résumé des Caractéristiques du Produit inxium [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0284013.htm>
65. Résumé des caractéristiques du produit - ESOMEPRAZOLE ZENTIVA 40 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 23 mars

- 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66628995&typedoc=R>
66. Résumé des Caractéristiques du Produit ogast [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0225174.htm>
  67. Résumé des Caractéristiques du Produit mopral [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0240539.htm>
  68. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 23 févr 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0194918.htm>
  69. Résumé des Caractéristiques du Produit pariet [Internet]. [cité 24 mars 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0201222.htm>
  70. rapport\_reevaluation\_ipp\_avisdef\_cteval493.pdf [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport\\_reevaluation\\_ipp\\_avisdef\\_cteval493.pdf?fbclid=IwAR1VZffkjt\\_HEfrIp813ofs891hyS--KbqFigLSg8Iu9Yndx7Fa2VJ6JImw](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf?fbclid=IwAR1VZffkjt_HEfrIp813ofs891hyS--KbqFigLSg8Iu9Yndx7Fa2VJ6JImw)
  71. Soiree-du-19-Janvier-2021-v2-AD.pdf [Internet]. [cité 14 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.urps-pharmaciens-paca.fr/wp-content/uploads/2021/01/Soiree-du-19-Janvier-2021-v2-AD.pdf>
  72. fiche\_bum\_-\_bon\_usage\_des\_inhibiteurs\_de\_la\_pompe\_a\_protons\_ipp.pdf [Internet]. [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/fiche\\_bum\\_-\\_bon\\_usage\\_des\\_inhibiteurs\\_de\\_la\\_pompe\\_a\\_protons\\_ipp.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/fiche_bum_-_bon_usage_des_inhibiteurs_de_la_pompe_a_protons_ipp.pdf)
  73. these interaction antiagregants plaquettaires et IPP [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/8dd5238e-03da-4711-b34e-22eae45f897a>
  74. Besse DV, Gerstel DE. Faut-il croire à l'interaction entre les inhibiteurs de la pompe à protons et le clopidogrel ? Rev Med Suisse. 20 oct 2010;267(37):1970-5.
  75. Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Clopidogrel pathway. Pharmacogenet Genomics. juill 2010;20(7):463-5.
  76. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0245911.htm>
  77. Résumé des Caractéristiques du Produit omeprazole [Internet]. [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0236522.htm>
  78. 2009\_36\_3.pdf [Internet]. [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/documents/2009\\_36\\_3.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/2009_36_3.pdf)
  79. Cureus | Proton Pump Inhibitors: Exploring Cardiovascular Complications and Prescription Protocol | Article [Internet]. [cité 25 mars 2023]. Disponible sur:

<https://www.cureus.com/articles/66139-proton-pump-inhibitors-exploring-cardiovascular-complications-and-prescription-protocol#!/>

80. Les traitements anticoagulants [Internet]. VIDAL. [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/anticoagulants.html>
81. first-page-pdf.pdf [Internet]. [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/1-s2.0-S024886630480002X/first-page-pdf>
82. Les anticoagulants : importance du suivi pendant le traitement [Internet]. [cité 25 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/comprendre-les-differents-medicaments/anticoagulants>
83. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf.* avr 2014;37(4):201-11.
84. Using Proton Pump Inhibitors (PPIs) alongside warfarin – clinical considerations [Internet]. SPS - Specialist Pharmacy Service. 2022 [cité 27 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.sps.nhs.uk/articles/using-proton-pump-inhibitors-ppis-alongside-warfarin-clinical-considerations/>
85. Dispensation des médicaments humains des liste I et II – Guide de stage de pratique professionnelle en officine [Internet]. [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/dispensation-des-medicaments-humains-des-liste-i-et-ii/>
86. Cespharm - Inhibiteurs de la pompe à protons : la HAS rappelle le bon usage [Internet]. [cité 11 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/actualites/2022/inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-la-has-rappelle-le-bon-usage>
87. [cité 28 mars 2023]. Disponible sur: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=92](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=92)
88. pleniere\_vend\_10h30\_blain.pdf [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: [https://sgoc.fr/IMG/pdf/pleniere\\_vend\\_10h30\\_blain.pdf](https://sgoc.fr/IMG/pdf/pleniere_vend_10h30_blain.pdf)
89. note\_methodologique\_polyopathie\_de\_la\_personne\_agee.pdf [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/note\\_methodologique\\_polyopathie\\_de\\_la\\_personne\\_agee.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/note_methodologique_polyopathie_de_la_personne_agee.pdf)
90. 2019\_MCC\_STOPP&START.pdf [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.ssmg.be/wp-content/uploads/MCC/2019\\_MCC\\_STOPP%26START.pdf?t=1563883398](https://www.ssmg.be/wp-content/uploads/MCC/2019_MCC_STOPP%26START.pdf?t=1563883398)
91. Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton Pump Inhibitors: An Update. *Am Fam Physician.* 15 juill 2002;66(2):273-81.
92. Liang JF, Chen YT, Fuh JL, Li SY, Chen TJ, Tang CH, et al. Proton pump inhibitor-related headaches: A nationwide population-based case-crossover study in Taiwan. *Cephalalgia.* 1 mars 2015;35(3):203-10.

93. cappinfo41.pdf [Internet]. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/documents/cappinfo41.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/cappinfo41.pdf)
94. Carence isolée en vitamine B12 (en dehors du Biermer) [Internet]. FMC-HGE. [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2022/carence-isolee-en-vitamine-b12-en-dehors-du-biermer/>
95. Carence en vitamine B12 - Troubles de la nutrition [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/vitamines/carence-en-vitamine-b12>
96. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=facteur%20intrins%C3%A8que>
97. Les effets indésirables au long terme des inhibiteurs de la pompe à proton chez les personnes âgées [Internet]. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03268355/document>
98. Revue générale des troubles de la concentration du magnésium - Troubles endocriniens et métaboliques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/troubles-%C3%A9lectrolytiques/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-troubles-de-la-concentration-du-magn%C3%A9sium>
99. Magnésium : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/magnesium-2163.html>
100. Ousaid A, Akrim J, Sbai I, Khayati Y. Magnésium : entre physiologie, désordres et thérapeutique. *Médecine Thérapeutique*. 1 sept 2020;26(5):314-22.
101. Meier P, Schmidtko J. Hypomagnésémie et inhibiteurs de la pompe à protons. *Rev Med Suisse*. 11 avr 2012;336(14):806-10.
102. Chahwan D, Fardet L, Riviere S, Cabane J, Gatfossé M. Hypomagnésémie sévère symptomatique et multi-carence sous inhibiteur de la pompe à protons : à propos d'un cas. *Rev Médecine Interne*. 1 déc 2013;34:A116-7.
103. Masson E. Physiologie de l'os [Internet]. EM-Consulte. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/8111/physiologie-de-l-os>
104. Ostéoporose - Troubles osseux, articulaires et musculaires [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-osseux,-articulaires-et-musculaires/ost%C3%A9oporose/ost%C3%A9oporose>
105. Ostéoporose - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/osteoporose.html>

106. Yang YX, Metz DC. Safety of Proton Pump Inhibitor Exposure. *Gastroenterology*. 1 oct 2010;139(4):1115-27.
107. Remodelage ou renouvellement osseux | la rhumatologie pour tous [Internet]. [cité 3 avr 2023]. Disponible sur: <https://public.larhumatologie.fr/remodelage-ou-renouvellement-osseux>
108. Anatomie du rein - Cancer du rein [Internet]. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rein/Anatomie-du-rein>
109. Néphrite tubulo-interstitielle - Troubles génito-urinaires [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito-urinaires/maladies-tubulo-interstitielles/n%C3%A9phrite-tubulo-interstitielle>
110. @NatGeoFrance. Découverte de l'interstitium, un nouvel « "organe" » humain [Internet]. National Geographic. 2018 [cité 30 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.nationalgeographic.fr/sciences/decouverte-de-linterstitium-un-nouvel-organe-humain>
111. Effets secondaires des IPP au long cours [Internet]. FMC-HGE. [cité 22 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/effets-secondaires-des-ipp-au-long-cours/>
112. Caillard S, Moulin B. Néphropathie interstitielle immuno-allergique Drug-induced acute interstitial nephritis. *Réanimation*. juin 2003;12(4):306-12.
113. Paquot F, Krzesinski JM. Inhibiteurs de la pompe à protons et risque d'insuffisance rénale. *Rev Med Suisse*. 23 août 2017;571:1427-30.
114. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med*. 1 févr 2016;176(2):238-46.
115. Pneumonie communautaire - Troubles pulmonaires et des voies aériennes [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-a%C3%A9riennes/pneumonie/pneumonie-communautaire>
116. Pneumonie [Internet]. [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
117. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*. 16 sept 2008;149(6):391-8.
118. Pneumopathies et IPP: un risque après et...avant [Internet]. JIM.fr. 00:11:03+01 [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.jim.fr/e-docs/pneumopathies\\_et\\_ipp\\_un\\_risque\\_apres\\_etavant\\_162236/document\\_actu\\_med.phtml](https://www.jim.fr/e-docs/pneumopathies_et_ipp_un_risque_apres_etavant_162236/document_actu_med.phtml)
119. Reinberg O. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : peut-être pas si inoffensifs que cela. *Rev Med Suisse*. 9 sept 2015;485:1665-71.

120. Effets secondaires des IPP au long cours [Internet]. FMC-HGE. [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/effets-secondaires-des-ipp-au-long-cours/>
121. Clostridium\_difficile\_French\_FINAL.pdf [Internet]. [cité 31 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.nhs.uk/translationfrench/Documents/Clostridium\\_difficile\\_French\\_FINAL.pdf](https://www.nhs.uk/translationfrench/Documents/Clostridium_difficile_French_FINAL.pdf)
122. Maffei M, Desmeules J, Cereda JM, Hadengue A. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Rev Med Suisse. 5 sept 2007;123:1934-8.
123. Theisen J, Nehra D, Citron D, Johansson J, Hagen JA, Crookes PF, et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract. 2000;4(1):50-4.
124. Moayyedi P, Wason C, Peacock R, Walan A, Bardhan K, Axon AT, et al. Changing patterns of Helicobacter pylori gastritis in long-standing acid suppression. Helicobacter. déc 2000;5(4):206-14.
125. Cancer de l'estomac (cancer gastrique) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/cancer-de-lestomac-cancer-gastrique>
126. Prévention et dépistage du cancer de l'estomac [Internet]. FMC-HGE. [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu\\_year/prevention-et-depistage-du-cancer-de-lestomac/](https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/prevention-et-depistage-du-cancer-de-lestomac/)
127. Démence - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/syndrome-confusionnel-et-d%C3%A9mence/d%C3%A9mence>
128. Maladie d'Alzheimer - Troubles neurologiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/syndrome-confusionnel-et-d%C3%A9mence/maladie-alzheimer>
129. document.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03268355/document>
130. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 1 mars 2017;152(4):706-15.
131. Causes et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer [Internet]. Fondation Recherche Alzheimer. [cité 1 avr 2023]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/facteurs-de-risques/>
132. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : peut-être pas si inoffensifs que cela [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 11 janv 2023]. Disponible sur:

<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-485/inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp-peut-etre-pas-si-inoffensifs-que-cela>

133. Nchimi C, Mottet C, Petignat PA, Gobin N. IPP : le point sur les effets secondaires, l'usage prophylactique et le sevrage. *Rev Med Suisse*. 4 sept 2019;661:1551-5.
134. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces Acid-Related Symptoms in Healthy Volunteers After Withdrawal of Therapy. *Gastroenterology*. 1 juill 2009;137(1):80-87.e1.
135. Umbricht P. DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE.
136. Actualité - Près de 16 millions de personnes ont eu une prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en 2015 en France - ANSM [Internet]. [cité 30 janv 2023]. 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>
137. 2019\_Medecine\_LepoutreSuzanne.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: [http://memoires.scd.univ-tours.fr/Medecine/Theses/2019\\_Medecine\\_LepoutreSuzanne.pdf](http://memoires.scd.univ-tours.fr/Medecine/Theses/2019_Medecine_LepoutreSuzanne.pdf)
138. Mésusage médicamenteux [Internet]. RFCRPV. [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/mesusage-medicamenteux/>
139. Les IPP restent utiles mais doivent être moins et mieux prescrits [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits)
140. Esteves M, Rollason V, Groscurin O. Surprescription des inhibiteurs de la pompe à protons. *Rev Med Suisse*. 18 oct 2017;579:1782-6.
141. Prescription d'IPP chez la personne de 65 ans et plus.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/Prescription%20d%27IPP%20chez%20la%20personne%20de%2065%20ans%20et%20plus.pdf>
142. IPP-Présentation-ACOPHRA-6\_10\_2016-Dr-A-BAUDOUIN.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.acophra.fr/wp-content/uploads/2016/10/IPP-Pr%C3%A9sentation-ACOPHRA-6\\_10\\_2016-Dr-A-BAUDOUIN.pdf](https://www.acophra.fr/wp-content/uploads/2016/10/IPP-Pr%C3%A9sentation-ACOPHRA-6_10_2016-Dr-A-BAUDOUIN.pdf)
143. ipp\_adulte\_juin\_2009.pdf [Internet]. [cité 24 mars 2023]. Disponible sur: [https://www.snfge.org/sites/default/files/cours/ipp\\_adulte\\_juin\\_2009.pdf](https://www.snfge.org/sites/default/files/cours/ipp_adulte_juin_2009.pdf)
144. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 1 mai 2017;63(5):354-64.
145. deprescribing-pamphlet-2018-ppi\_Fr.pdf [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: [https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2018/11/deprescribing-pamphlet-2018-ppi\\_Fr.pdf](https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2018/11/deprescribing-pamphlet-2018-ppi_Fr.pdf)

146. *deprescribing-algorithms-2018\_Fr.pdf* [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: [https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2019/04/deprescribing-algorithms-2018\\_Fr.pdf](https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2019/04/deprescribing-algorithms-2018_Fr.pdf)
147. *Bon-usage-et-algorithme-de-deprescription-IPP.pdf* [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.omeditpacacorse.fr/wp-content/uploads/2022/07/Bon-usage-et-algorithme-de-deprescription-IPP.pdf>
148. Traitement médicamenteux de l'acidité gastrique - Troubles gastro-intestinaux [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/gastrite-et-ulc%C3%A8re-gastroduod%C3%A9nal/traitement-m%C3%A9dicamenteux-de-l-acidit%C3%A9-gastrique>
149. PHOSPHALUGEL [Internet]. VIDAL. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/phosphalugel-7756.html>
150. Résumé des Caractéristiques du Produit Rennie [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0185900.htm>
151. Baccam A. Les propriétés de l'aloès, de la guimauve et de la réglisse dans le reflux gastro-œsophagien. 21 nov 2019;134.
152. assiette Q dans mon. Aloe Vera entre mythes, marketing et réalité : « healthy food », plante médicinale ou latex génotoxique ? [Internet]. Quoi dans mon assiette. 2018 [cité 7 avr 2023]. Disponible sur: <https://quoidansmonassiette.fr/aloe-vera-entre-mythes-realite-healthy-food-plante-medicinale-genotoxique/>
153. *These-MORIN-Emmanuel.pdf* [Internet]. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.cieldazur.com/wp-content/uploads/2019/09/These-MORIN-Emmanuel.pdf>
154. Suvitayavat W, Sumrongkit C, Thirawarapan SS, Bunyaphatsara N. Effects of Aloe preparation on the histamine-induced gastric secretion in rats. *J Ethnopharmacol.* févr 2004;90(2-3):239-47.
155. `.mw-parser-output .commons-creator-table{background-color:#f0f0ff;box-sizing:border-box;font-size:95%;text-align:start}.mw-parser-output .commons-creator-table>tbody>tr{vertical-align:top}.mw-parser-output .commons-creator-table>tbody>tr>th{background-color:#e0e0ee;font-weight:bold;text-align:start}@media.` *Althaea officinalis* L. [Internet]. 2001 [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:58\\_Althaea\\_officinalis\\_L.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:58_Althaea_officinalis_L.jpg)
156. Deters A, Zippel J, Hellenbrand N, Pappai D, Possemeyer C, Hensel A. Aqueous extracts and polysaccharides from Marshmallow roots (*Althaea officinalis* L.): Cellular internalisation and stimulation of cell physiology of human epithelial cells in vitro. *J Ethnopharmacol.* 8 janv 2010;127(1):62-9.
157. Guimauve - Phytothérapie [Internet]. VIDAL. [cité 11 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/guimauve-althaea-officinalis.html>

158. L'[Orme rouge] [Internet]. Arkopharma France. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/blogs/plantes/lorme-rouge>
159. Contre les ulcères, pensez à l'écorce d'orme rouge [Internet]. Epoch Times. 2013 [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.epochtimes.fr/contre-ulceres-pensez-a-lecorce-dorme-rouge-102151.html>
160. Orme Rouge - Bienfaits, Usages, Posologie, Avis [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2011 [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=orme\\_rouge\\_ps](https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=orme_rouge_ps)
161. Arkodigest® RGS [Internet]. Arkopharma. [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.arkopharma.com/fr-CH/arkodigest-rgs>
162. Choi YH, Kim YJ, Chae HS, Chin YW. In vivo gastroprotective effect along with pharmacokinetics, tissue distribution and metabolism of isoliquiritigenin in mice. *Planta Med.* mai 2015;81(7):586-93.
163. Réglisse - Sujets particuliers [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 14 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/sujets-particuliers/compl%C3%A9ments-alimentaires-et-vitamines/r%C3%A9glisse>
164. La Réglisse - Bienfaits, Utilisation, Posologie, Astuces [Internet]. <https://www.passeportsante.net/>. 2011 [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=reglisse\\_ps](https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=reglisse_ps)
165. EMA. Liquiritiae radix [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/liquiritiae-radix>
166. Mauve (*Malva sylvestris*) : plantation, culture, entretien [Internet]. Binette & Jardin. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://jardinage.lemonde.fr/dossier-1289-mauve-malva-sylvestris-grande.html>
167. Mauve - *Malva sylvestris* L. - fleur (transit, gorge, toux) [Internet]. Votre Herboristerie en ligne et à Grenoble. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.herboristerie-grenoble.com/nos-plantes-medicinales-de-a-a-z/1158-mauve-malva-sylvestris-l-fleur-transit-gorge-toux>
168. European Union herbal monograph on *Malva sylvestris*.pdf [Internet]. [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-malva-sylvestris-l-flos-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-malva-sylvestris-l-flos-first-version_en.pdf)
169. Fiche du produit | ABOCA NeoBianacid [Internet]. NeoBianacid. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.neobianacid.fr/neobianacid/fiche-du-produit/>
170. SGI. Les IPP font-ils obstacle au microbiome intestinal? [Internet]. Société gastro-intestinale | [www.mauxdeventre.org](http://www.mauxdeventre.org). [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://badgut.org/centre-information/sujets-de-a-a-z/les-ipp-font-ils-obstacle-au-microbiome-intestinal/?lang=fr>

171. Prise d'IPP et santé intestinale: quels impacts? [Internet]. Médecins francophones du Canada. 2021 [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.soscuisine.com/blog/prise-ipp-sante-intestinale-quels-impacts/?lang=fr>
172. Poonyam P, Chotivitayatarakorn P, Vilaichone RK. High Effective of 14-Day High-Dose PPI- Bismuth-Containing Quadruple Therapy with Probiotics Supplement for Helicobacter Pylori Eradication: A Double Blinded-Randomized Placebo-Controlled Study. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2019;20(9):2859-64.
173. Lactobacillus Rhamnosus - Bienfaits, Posologie et Contre-indications [Internet]. Doctonat. 2020 [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://doctonat.com/lactobacillus-rhamnosus/>
174. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, Magistà AM, Maurogiovanni G, Bucci N, et al. Inhibition of Helicobacter pylori Infection in Humans by Lactobacillus reuteri ATCC 55730 and Effect on Eradication Therapy: A Pilot Study. *Helicobacter*. avr 2008;13(2):127-34.
175. Lactobacillus reuteri : présentation, bienfaits et avis sur ce probiotique [Internet]. Santé Science. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.santescience.fr/lactobacillus-reuteri/>
176. Hélicobacter pylori et ulcère de l'estomac, alternatives naturelles | [Internet]. 2019 [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.lanutrition-sante.ch/helicobacter-pylori-et-ulcere-de-lestomac-alternatives-naturelles/>
177. L. rhamnosus : Bienfaits de cette espèce probiotique Lactobacillus [Internet]. Nutri&Co. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://nutriandco.com/fr/pages/lactobacillus-rhamnosus>
178. Quels sont les bienfaits du bicarbonate ? [Internet]. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.compagnie-bicarbonate.com/les-bienfaits-du-bicarbonate-de-soude-ou-sodium>
179. Est-ce que le bicarbonate est bon pour l'estomac ? [Internet]. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.compagnie-bicarbonate.com/bicarbonate-bon-estomac>
180. Simmons TC, Hogan DL, Selling JA, Maxwell V, Isenberg JI. The effect of sodium bicarbonate versus aluminum-magnesium hydroxide on postprandial gastric acid in duodenal ulcer patients. *J Clin Gastroenterol*. avr 1986;8(2):146-9.
181. Bicarbonate de sodium : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/bicarbonate-de-sodium-809.html>
182. Qu'est-ce que la mélatonine ? - Cenas [Internet]. <https://www.cenas.ch/>. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.cenas.ch/hygiene-du-sommeil/quest-ce-que-la-melatonine/>
183. Majka J, Wierdak M, Brzozowska I, Magierowski M, Szlachcic A, Wojcik D, et al. Mélatonine dans la prévention de la séquence de l'œsophagite par reflux à l'œsophage de

Barrett et à l'adénocarcinome de l'œsophage : perspectives expérimentales et cliniques. *Int J Mol Sci.* 13 juill 2018;19(7):2033.

184. Majka J, Wierdak M, Brzozowska I, Magierowski M, Szlachcic A, Wojcik D, et al. Melatonin in Prevention of the Sequence from Reflux Esophagitis to Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma: Experimental and Clinical Perspectives. *Int J Mol Sci.* 13 juill 2018;19(7):2033.
185. Les hauts et les bas des brûlures d'estomac. - Advanced Orthomolecular Research [Internet]. [cité 13 avr 2023]. Disponible sur: <https://aor.ca/the-ups-and-downs-of-heartburn/?lang=fr>
186. de Oliveira Torres JDF, de Souza Pereira R. Which is the best choice for gastroesophageal disorders: Melatonin or proton pump inhibitors? *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 6 oct 2010;1(5):102-6.
187. Prévention M de la S et de la, Prévention M de la S et de la. Les médicaments homéopathiques [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>
188. Homéopathie pour l'ulcère à l'estomac [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ulcereestomac.com/Homeopathie.php>
189. GASTROCYNÉSINE® - Nux vomica, Carbo vegetabilis: Homéopathie digestion difficile, ballonnements, brûlures | Boiron [Internet]. [cité 28 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.boiron.fr/nos-produits/nos-medicaments/gastrocynesine>

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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