



HAL
open science

Les effets néfastes d'un traitement au long cours par inhibiteur de la pompe à protons

Morgane Gillard

► **To cite this version:**

Morgane Gillard. Les effets néfastes d'un traitement au long cours par inhibiteur de la pompe à protons. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. <dumas-04207421>

HAL Id: dumas-04207421

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04207421v1>

Submitted on 26 Jan 2024

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

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



HAL Authorization

N° d'ordre :

ANNÉE 2022



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Morgane Gillard

**Les effets néfastes
d'un traitement au
long cours par
inhibiteur de la
pompe à protons**

**Thèse soutenue à Rennes
le 01/06/2022**

devant le jury composé de :

Caroline ANINAT

Docteur en pharmacie, Maître de conférence,
Université de Rennes 1 / Président

Normand PODECHARD

Maître de conférence, Université de Rennes 1 /
Directeur de thèse

Isabelle COATANEA

Docteur en pharmacie, Pharmacie Beausoleil à
Cesson-Sévigné / Examineur



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Morgane Gillard

**Les effets néfastes
d'un traitement au
long cours par
inhibiteur de la
pompe à protons**

**Thèse soutenue à Rennes
le 01/06/2022**

devant le jury composé de :

Caroline ANINAT

Docteur en pharmacie, Professeur, Université de
Rennes 1 / Président

Normand PODECHARD

Maître de conférence, Université de Rennes 1 /
Directeur de thèse

Isabelle COATANEA

Docteur en pharmacie, Pharmacie Beausoleil à
Cesson-Sévigné / Examineur

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

ANNEE 2021-2022

		Statut	Discipline
ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence	MCF	Chimie analytique
ANINAT	Caroline	MCF	Toxicologie
AUGAGNEUR	Yoann	MCF	Biochimie
BACLE	Astrid	MCUPHP	Biopharmacie
BEGRICHE	Karima	MCF	Pharmacologie
BOUSARGHIN	Latifa	MCF	Microbiologie
BOUSTIE	Joël	PR	Pharmacognosie
BRANDHONNEUR	Nolwenn	MCF	Pharmacie galénique
BRUYERE	Arnaud	MCF	Pharmacie clinique
BUREAU	Loïc	PAST	Nutraceutique
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	MCF	Chimie analytique
COLLIN	Xavier	MCF	Chimie pharmaceutique
DAVOUST	Noëlle	PAST	Officine
DELALANDE	Olivier	MCF	Mathématiques-Physique
DELMAIL	David	MCF	Biologie cellulaire
DION	Sarah	MCF	Parasitologie
DOLLO	Gilles	MCUPHP	Pharmacie galénique
DONNIO	Pierre Yves	PUPHP	Hygiène-Santé publique
FAILI	Ahmad	PR	Immunologie

FARDEL	Olivier	PUPHP	Physiologie
GADAIS	Charlène	MCF	Chimie pharmaceutique
GAMBAROTA	Giulio	PR	Mathématiques- Physique
GICQUEL	Thomas	MCUPHP	Pharmacologie
GILOT	David	MCF	Physiologie
GOUAULT	Nicolas	MCF	Chimie pharmaceutique
GOUGEON	Anne	PR	Microbiologie
HITTI	Eric	MCF	Mathématiques- Physique
JEAN	Mickaël	MCF	Chimie pharmaceutique
JOANNES	Audrey	MCF	Toxicologie
LAGENTE	Vincent	PR	Pharmacologie
LE CORRE	Pascal	PUPHP	Biopharmacie
LE FERREC	Eric	MCF	Physiologie
LE GALL-DAVID	Sandrine	MCF	Microbiologie
LE PABIC	Hélène	MCF	Biochimie
LECURER	Valérie	MCF	Physiologie
LEGOUIN- GARGADENNEC	Béatrice	MCF	Chimie analytique
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	MCF	Pharmacognosie
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth	PR	Pharmacologie
MARTIN-CHOULY	Corinne	MCF	Pharmacologie
MOREL	Isabelle	PUPHP	Biologie cellulaire
NOURY	Fanny	MCF	Mathématiques- Physique
PINEL-MARIE	Marie- Laure	MCF	Biochimie

PODECHARD	Normand	MCF	Biologie cellulaire
PORÉE	François- Hugues	PR	Chimie pharmaceutique
POTIN	Sophie	MCUPHP	Pharmacie clinique
RENAULT	Jacques	MCF	Chimie pharmaceutique
ROUILLON	Astrid	MCF	Biochimie
SERGENT	Odile	PR	Biologie cellulaire
SPARFEL- BERLIVET	Lydie	PR	Toxicologie
TOMASI	Sophie	PR	Pharmacognosie
VERNHET	Laurent	PR	Toxicologie

Remerciements

À Mme Aninat, qui me fait l'honneur de présider le jury de ma thèse, je vous remercie pour vos enseignements de qualité à la faculté. J'espère que vous serez intéressée par la lecture de cette thèse.

À M Podechard, qui a accepté de diriger cette thèse, je vous remercie pour vos conseils et vos corrections qui m'ont été très utiles pour l'élaboration de cette thèse.

À Mme Coatanea, qui a accepté de faire partie de mon jury de thèse, je vous remercie de m'avoir fait découvrir et aimer le métier de pharmacien d'officine, ainsi que pour m'avoir accompagnée et formée tout au long de mon cursus.

À mes parents et à ma sœur, je vous remercie pour votre soutien, vos conseils et votre patience. J'espère que vous serez fiers de moi.

À Ségolène, je te remercie pour ton amitié et pour les précieuses corrections que tu as apporté à ma thèse.

À Lucile, ma binôme, je n'aurai pas pu rêver d'une meilleure binôme. Merci pour ta bonne humeur, pour tous les fous rires que nous avons pu avoir.

À mes colocs (Lucile, Anne-So, Elo et Pylou), je vous remercie pour ces belles années passées à habiter avec vous et pour ces bons moments que l'on partage encore ensemble.

À Ferréol, Je te remercie pour ta confiance, ton soutien et tes encouragements.

Serment de Galien

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

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; 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 et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Table des matières

Introduction	12
I) Les inhibiteurs de la pompe à protons	13
A) Rappels sur la production d'acidité gastrique	13
a) Histologie de l'estomac	13
b) Acidité gastrique.....	15
c) Régulation de la sécrétion acide	16
B) Les IPP	20
a) Généralités	20
b) Relation structure/activité	20
c) Propriétés	23
d) Présentation des différents IPP sur le marché français	23
C) Efficacité des IPP	26
a) Comparaison avec les antagonistes des récepteurs à l'histamine H2	26
b) Comparaison des IPP entre eux.....	27
D) Utilisation	27
E) Recommandations	28
a) Traitement du reflux gastro-œsophagien et des œsophagites.....	29
b) Traitement de l'ulcère gastro-duodéal	30
c) Le syndrome de Zollinger-Ellison.....	31
d) Traitement des lésions gastro-duodénales dues aux AINS	32
e) Prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS chez les sujets à risque.....	33
f) Indications chez l'enfant	33
F) Mésusage	34
II) Les effets néfastes au long cours	35
A) Infections.....	36
a) Infections gastro-intestinales	36
b) Pneumonie	39
c) Covid 19.....	41
B) Malabsorption.....	42
a) Vitamine B12	42

b)	Fer.....	45
c)	Calcium.....	47
d)	Magnésium.....	48
C)	Démence.....	50
D)	Cancers gastriques	52
E)	Rein (néphrite interstitielle, lésion rénale aiguë, insuffisance rénale chronique)	53
a)	Néphrite interstitielle aiguë	53
b)	Apparition ou évolution d'une insuffisance rénale chronique (IRC).....	54
F)	Risque cardiovasculaire dont infarctus aigu du myocarde.....	56
G)	Risque des IPP chez le patient cirrhotique	58
a)	Péritonite bactérienne spontanée	58
b)	Encéphalopathie hépatique	59
H)	Fractures osseuses.....	60
I)	Surmortalité	62
J)	Effet rebond	63
III)	Interactions médicamenteuses	64
A)	Interaction avec les cytochromes	65
a)	Clopidogrel	65
b)	Diazépam.....	66
c)	Tacrolimus	67
B)	Influence de la baisse d'acidité gastrique	68
a)	Inhibiteurs de tyrosine kinase	68
b)	Médicaments anti VIH.....	69
c)	Antifongiques azolés	71
C)	Autres	72
a)	Méthotrexate	72
b)	Digoxine.....	73
	Conclusion	75

Table des illustrations

Figure 1 : Schéma de l'estomac (4)	13
Figure 2 : Histologie de l'estomac (3).....	14
Figure 3 : Fonctionnement de la pompe à protons.....	15
Figure 4 : Régulation de la sécrétion acide.....	19
Figure 5 : Structure chimique des IPP	20
Figure 6 : Bioactivation des IPP.....	22
Figure 7 : Structure chimique des IPP (13).....	24
Figure 8 : Stratégie d'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i>	31
Figure 9 : Mécanisme d'action des AINS (18).....	32
Figure 10 : Mécanisme d'absorption de la vitamine B12 (42).....	43
Figure 11 : Mécanisme d'absorption du fer (49)	46
Figure 12 : Mécanisme d'absorption du magnésium (55)	49
Figure 13 : Mécanismes par lesquels les IPP peuvent induire une IRC (72).....	55
Figure 14 : Mécanismes par lesquels les IPP augmentent le risque de fracture (84)	60

Table des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques pharmacocinétiques des IPP (14).....	24
Tableau 2 : Dosage des IPP	26
Tableau 3 : Impact des IPP sur l'ASC et la Cmax des ITK.....	68
Tableau 4 : Impact des IPP sur l'ASC et la Cmax des anti rétroviraux.....	70
Tableau 5 : Impact des IPP sur l'ASC et la Cmax des anti fongiques	72

Liste des abréviations

ADMA : Diméthyl arginine asymétrique

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMP : Adénosine monophosphate

ANP : Atrial natriuretic peptide

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Anti H2 : Antagonistes des récepteurs à l'histamine H2

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ASC : Aire sous la courbe

ATP : Adénosine triphosphate

BCRP : Protéine de résistance du cancer du sein BCRP

Cmax : Concentration maximale

COX : Cyclooxygénase

DDAH : Dimethylarginine dimethylaminohydrolase

DAG : Diacylglycérol

EC : Cellules entérochromaffines

ECG : Electroencéphalogramme

ECL : Cellules entérochromaffines-like

FAERS : FDA adverse effect reporting system

FDA : Food and drug administration

HAS : Haute autorité de santé

hOAT3 : Transporteur d'anions organiques 3

IP3 : Inosine triphosphate

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

IRC : Insuffisance rénale chronique

ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase

MRP2 : Protéine associée à la résistance multidrogue 2

MRP4 : Protéine associée à la résistance multidrogue 4

NO : Monoxyde d'azote

OMEDIT : Observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques

PCR : Polymerase chain reaction

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RCPG : Récepteur couplé à la protéine G

RGO : Reflux gastro-œsophagien

SARS-CoV-2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SNDS : Système national des données de santé

TRPM6 : Transient receptor potential cation channel subfamily M member 6

TRPM7 : Transient receptor potential cation channel subfamily M member 7

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

Apparu en 1987 avec l'oméprazole, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) représentent une des classes thérapeutiques les plus prescrites en France. Très efficaces, bien tolérés en aigu, ils sont de plus en plus utilisés. Depuis les dernières années, on constate une banalisation de ces médicaments : leur utilisation en automédication est trop fréquente, leurs prescriptions sont trop souvent injustifiées et/ou leur durée de traitement est trop longue au regard des recommandations en vigueur. En 2015, l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) estime que près d'un quart des français a eu un remboursement pour un IPP dont près de la moitié était des utilisateurs au long cours (1). La consommation réelle d'IPP est probablement plus importante puisque depuis 2009, il est possible de s'en procurer sans ordonnance. Le mésusage des IPP représenterait 40 à 80% des prescriptions selon l'assurance maladie (2).

Depuis une dizaine d'année, il y a une prise de conscience des effets potentiellement délétères que pourrait avoir une utilisation au long cours de ces médicaments. L'hypochlorhydrie prolongée entrainerait une augmentation du risque de certaines pathologies voire même de surmortalité (cancers, infections, malabsorptions, *etc.*).

Il est donc urgent de promouvoir le bon usage de ces médicaments en informant les prescripteurs mais également les utilisateurs des potentiels risques engendrés par une surconsommation de ces médicaments.

Ainsi, l'objectif de cette thèse est de mettre en avant les effets indésirables et les interactions médicamenteuses pouvant survenir suite à un traitement au long cours afin de limiter et de réduire cette surutilisation.

Nous verrons, dans une première partie, la place des IPP dans la stratégie thérapeutique de l'acidité gastrique. Dans une deuxième partie, nous verrons les effets néfastes d'une utilisation au long cours. Pour finir, nous nous intéresserons aux interactions médicamenteuses.

I) Les inhibiteurs de la pompe à protons

Les IPP inhibent la sécrétion acide de l'estomac. L'estomac sécrète chaque jour 1 à 1,5 litres d'une solution riche en acide chlorhydrique. Celle-ci a plusieurs rôles indispensables. Elle constitue une barrière chimique face aux micro-organismes, elle aide à la digestion des protéines par l'activation du pepsinogène en pepsine, et elle permet l'absorption de nombreuses vitamines et oligoéléments (vitamine B12, calcium, fer non héminique). Néanmoins, un excès de production acide est également délétère et peut être responsable de pathologies comme la maladie ulcéreuse. Sa production est ainsi étroitement régulée (3).

A) Rappels sur la production d'acidité gastrique

a) Histologie de l'estomac

L'estomac, organe à l'origine des sécrétions acides, est divisé en 3 régions topographiques distinctes (Figure 1) : le fundus, le corps et l'antrum.

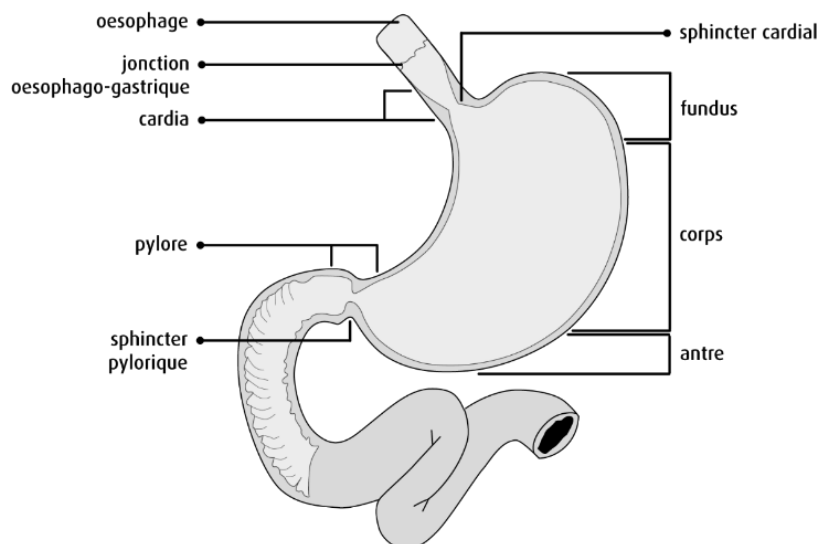


Figure 1 : schéma de l'estomac (4)

Ces trois zones se différencient sur les plans histologique et fonctionnel (Figure 2).

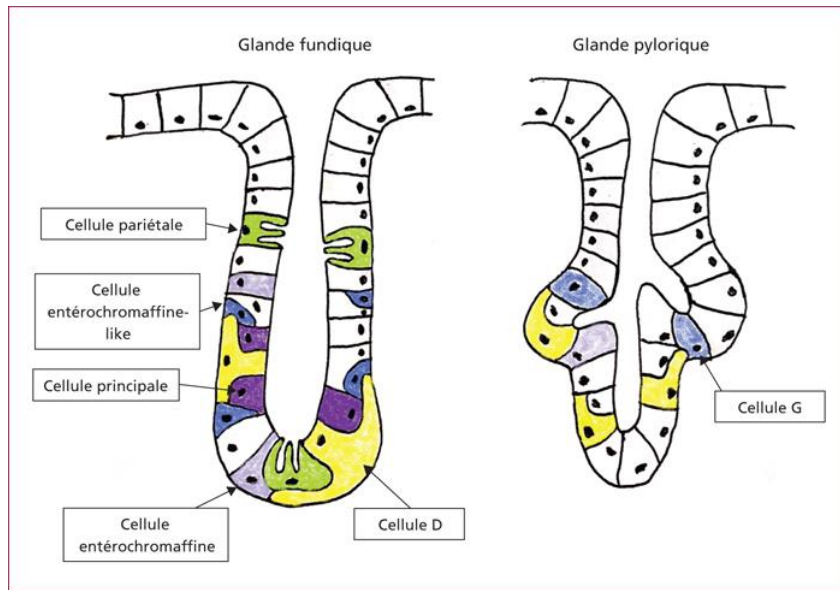


Figure 2 : histologie de l'estomac (3)

La muqueuse fundique, située au niveau du fundus et du corps de l'estomac, est constituée de :

- cellules pariétales qui sécrètent l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque,
- cellules principales qui sécrètent le pepsinogène et la leptine,
- cellules neuroendocrines :
 - o les cellules entérochromaffines-like (ECL) sécrétant l'histamine,
 - o les cellules entérochromaffines (EC) sécrétant l'ANP et la sérotonine,
 - o les cellules D sécrétant la somatostatine et l'amyline,
 - o les cellules A-like sécrétant la ghréline et l'obéstatine.

La muqueuse pylorique, située au niveau de l'antra, est constituée de :

- cellules à mucus,
- cellules neuroendocrines :
 - o les cellules G sécrétant la gastrine,
 - o autres : cellules EC, D, Gr (3).

Les cellules jouant un rôle important dans la production et la régulation de l'acidité gastrique sont les cellules pariétales, les cellules ECL, les cellules G et les cellules D.

b) Acidité gastrique

L'acide chlorhydrique est sécrété par les cellules pariétales. Ces cellules possèdent au niveau de leur pôle apical des protéines transmembranaires nommées pompe à protons qui transportent un ion H^+ dans la lumière gastrique en échange d'un ion K^+ . Cet échange est permis grâce à l'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP (adénosine triphosphate).

A proximité de cette pompe, d'autres canaux assurent le recyclage des ions K^+ . Ceux-ci sont couplés avec des canaux assurant le cotransport de Cl^- .

Dans la lumière stomacale, les ions H^+ s'associent ensuite avec les ions Cl^- pour former l'acide chlorhydrique (5).

La figure 3 ci-dessous montre le fonctionnement de la pompe à protons.

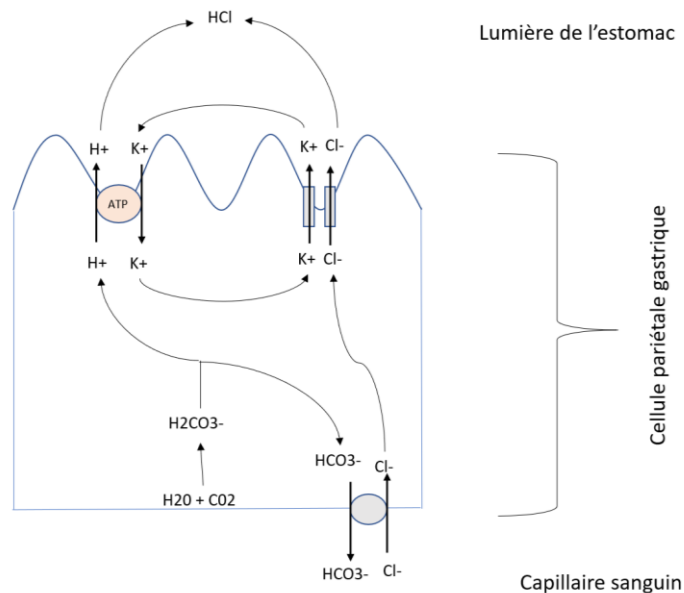


Figure 3 : Fonctionnement de la pompe à protons

L'activation de la cellule pariétale est sous le contrôle de nombreux mécanismes neuro-hormonaux. Lorsque la cellule pariétale gastrique est au repos, les pompes à protons sont stockées dans des tubulo-vésicules intracytoplasmiques. En présence de stimuli de l'acidité, elles migrent au pôle apical et fusionnent avec la membrane du canalicule sécrétoire de la cellule (6).

Ce système permet de maintenir un pH quotidien médian de l'estomac aux alentours de 1,8 (7).

c) Régulation de la sécrétion acide

Bien que l'acidité gastrique soit indispensable pour la digestion et la défense face aux microorganismes extérieurs, un excès de production est délétère et est responsable de pathologies telles que les ulcères et les remontées acides. Une régulation étroite de la production acide est ainsi nécessaire. Celle-ci fait intervenir des mécanismes neuroendocriniens.

Le mécanisme d'action des principaux acteurs de la régulation de la sécrétion acide est résumé dans la figure 4 située page 19.

Mécanismes endocriniens

Les cellules pariétales présentent sur leur face basolatérale différents récepteurs permettant la stimulation ou non de la sécrétion acide.

Les principaux stimulants de la sécrétion acide sont :

- **l'histamine.**

Elle est produite au niveau gastrique par les cellules ECL. Elle stimule la production gastrique via deux voies : d'une part, elle augmente l'activité de la pompe à protons par fixation aux récepteurs histaminiques H₂ de la cellule pariétale. Les récepteurs H₂ sont des récepteurs couplés à la protéine G (RCPG) de type G_s. La liaison de l'histamine à ces récepteurs entraîne l'activation de l'adénylate cyclase et la production d'AMP cyclique (AMPc). Ce messager

secondaire permet l'activation d'une cascade de protéines kinases qui aura pour but d'activer la pompe à protons (8).

D'autre part, l'histamine agit indirectement en se fixant aux récepteurs histaminiques H3 des cellules D. Ces RCPG sont couplés à la protéine Gi/o qui inhibe l'adénylate cyclase entraînant une inhibition de la libération de somatostatine, un inhibiteur de la sécrétion acide (8).

- **la gastrine.**

Elle est principalement produite par les cellules G suite à la présence de substances alimentaires dans la lumière de l'estomac (peptides, calcium ou magnésium). La gastrine augmente la sécrétion acide de l'estomac.

D'une part, elle stimule la libération d'histamine par liaison aux récepteurs cholécystokinines 2 situés sur les cellules ECL. Ces récepteurs sont des RCPG qui, en présence de leur ligand, activent la phospholipase C. Les phospholipides sont alors hydrolysés en diacylglycérol (DAG) et inosine triphosphate (IP3). L'augmentation d'IP3 entraîne la libération du calcium intracellulaire et l'augmentation de DAG entraîne l'activation de la protéine kinase C. Ces messagers secondaires entraînent une cascade de phosphorylation et la sécrétion d'histamine par les cellules ECL.

Plus minoritairement, elle peut se fixer directement aux récepteurs à gastrine situés sur les cellules pariétales. Selon la même cascade de signalisation que vu précédemment, ces RCPG couplés à la phospholipase C entraînent l'activation de la pompe à protons des cellules pariétales (9).

Le principal inhibiteur de la sécrétion acide est la **somatostatine**.

Elle est produite par les cellules D. Elle inhibe la sécrétion acide en agissant sur plusieurs effecteurs : d'une part, elle inhibe directement la sécrétion acide en se fixant sur les récepteurs à la somatostatine situés sur les cellules pariétales. Ce sont des récepteurs couplés à la protéine Gi. La fixation de la somatostatine à son récepteur diminue la production d'AMPc par l'adénylate cyclase ce qui inhibe l'action de la pompe à protons (10).

D'autre part, elle diminue la production d'acidité en inhibant la sécrétion d'histamine et de gastrine par les cellules ECL et les cellules G respectivement (3).

Mécanismes neurologiques

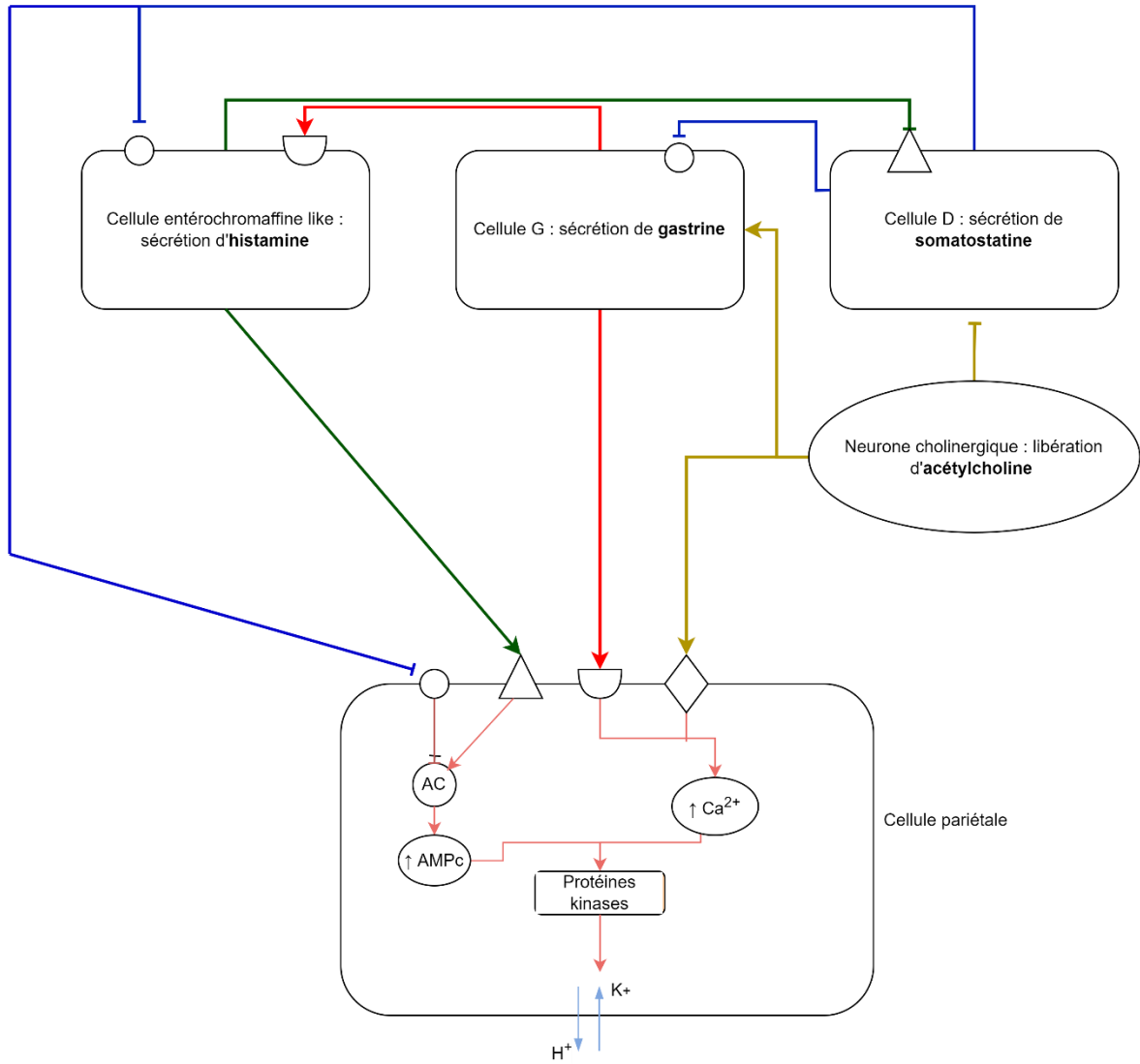
Le système nerveux entérique est également impliqué dans la régulation de la sécrétion acide. Le principal neurotransmetteur est l'**acétylcholine**.

L'acétylcholine stimule la sécrétion acide de l'estomac.

Elle est sécrétée par les neurones cholinergiques. Elle stimule directement la sécrétion acide en se fixant sur les récepteurs cholinergiques de type muscarinique M3 situés sur la cellule pariétale. Ces récepteurs sont des RCPG couplés à la protéine Gq/11. Une fixation à ces récepteurs entraîne l'activation de la phospholipase C puis l'hydroxylation des phospholipides en DAG et IP3. Il en résulte une libération de calcium intracellulaire qui active des protéines kinases et augmente ainsi la production acide de la pompe à protons.

Elle agit aussi indirectement en diminuant la sécrétion de somatostatine via son action sur les récepteurs M2 et M4 des cellules D. Ces récepteurs sont couplés à la protéine Gi qui inactive l'adénylate cyclase et inhibe ainsi la libération de somatostatine par les cellules D. L'acétylcholine augmente également la sécrétion de gastrine par fixation aux récepteurs M3 couplés à la protéine Gq/11 des cellules G (3).

Ainsi, la régulation de la sécrétion acide fait intervenir des mécanismes neuro-endocriniens. Une régulation fine de celle-ci est indispensable pour permettre le bon fonctionnement de l'estomac et éviter des lésions ulcéreuses.



Légende

- | | | | |
|---|-------------------------------|---|------------|
| ○ | récepteur de la somatostatine | → | activation |
| ∪ | récepteur de la gastrine | — | inhibition |
| △ | récepteur de l'histamine | | |
| ◇ | récepteur de l'acetylcholine | | |

Figure 4 : Régulation de la sécrétion acide

B) Les IPP

a) Généralités

Les IPP sont des antisécrétoires gastriques. Ils agissent en inhibant de manière spécifique et irréversible la pompe à protons H^+/K^+ ATPase des cellules pariétales gastriques (11).

b) Relation structure/activité

Les IPP présentent une structure physico-chimique commune. Celle-ci est essentielle à leur mode d'action. Comme le montre la figure 5, les IPP sont constitués d'un cycle benzimidazole, d'un cycle pyridine et d'un groupement sulfoxyde.

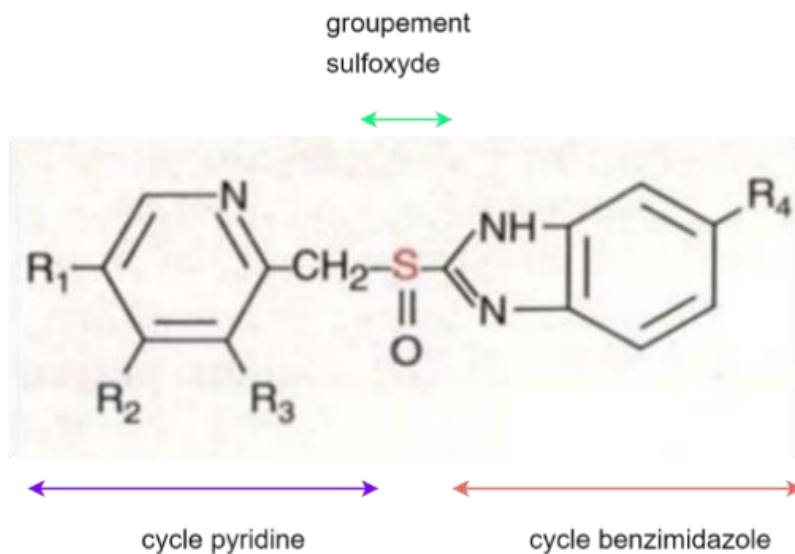


Figure 5 : Structure chimique des IPP

Cette structure chimique permet l'activation des IPP en trois étapes :

La première étape est l'accumulation des IPP, sous leur forme protonée, dans le canalicule sécrétoire de la cellule pariétale gastrique. En effet, les IPP sont des bases faibles ayant un pK_a compris entre 4 et 5. Cette propriété leur confère une affinité hautement sélective

pour les canalicules sécrétoires de la cellule pariétale gastrique : ils ont en effet une grande stabilité dans les compartiments biologiques où le pH est neutre, une faible dissociation dans les zones où le pH est moyennement acide et une forte dissociation dans les canalicules sécrétoires de la cellule pariétale, zone où le pH est très acide (proche de 2).

La deuxième étape est la bioactivation. Les IPP sont des prodrogues : leur activation nécessite la réduction de leur groupement sulfoxyde en dérivé sulfénamide. Cette action est permise grâce à l'acidité de l'environnement de la cellule pariétale gastrique (Figure 6).

Enfin, la dernière étape est la liaison covalente du soufre de ces dérivés actifs au groupement SH de la cystéine de la sous-unité alpha de la pompe à protons. Ce pont disulfure, ainsi créé, rend la pompe non fonctionnelle (6) (12).

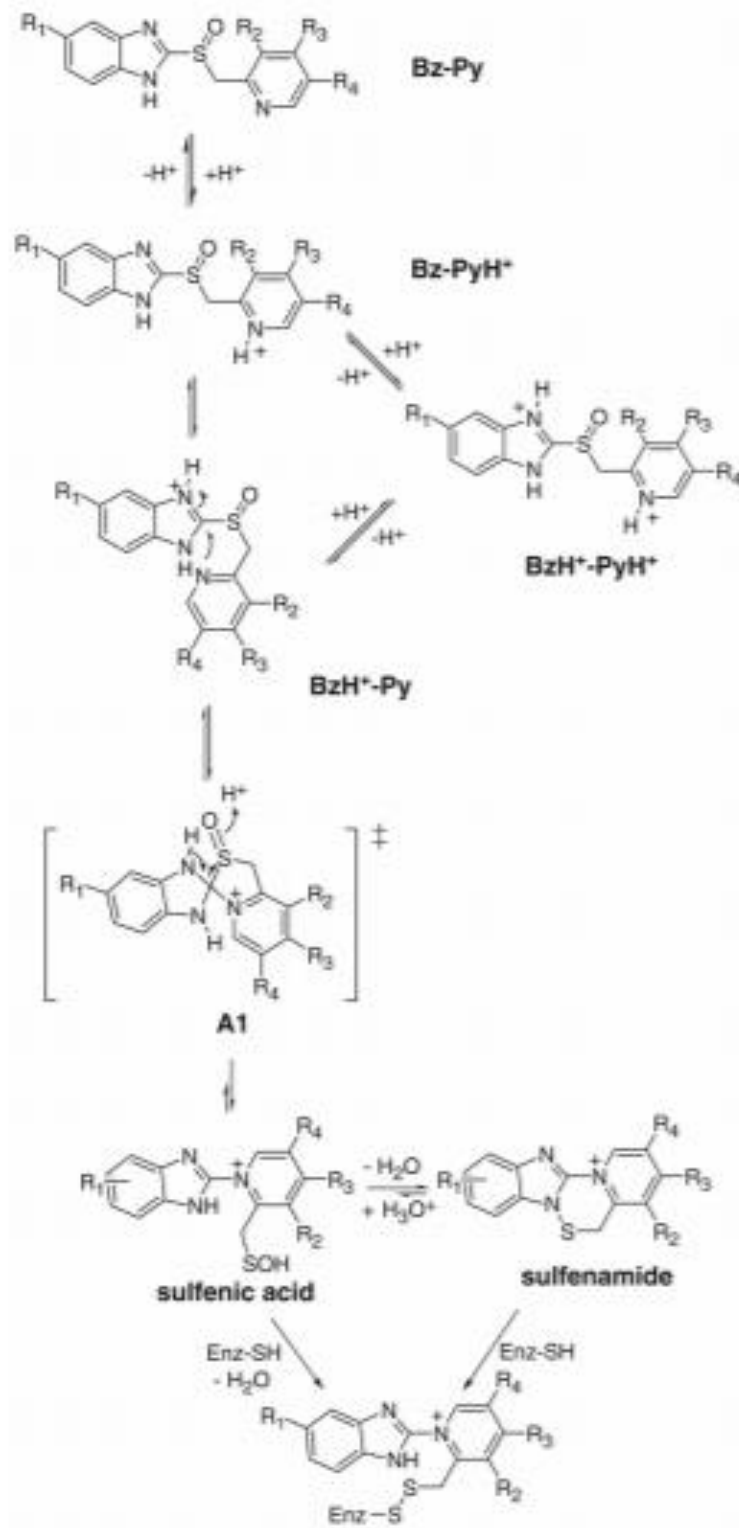


Figure 6 : Bioactivation des IPP

c) Propriétés

Le blocage de la pompe à protons par les IPP est irréversible. En effet, la liaison covalente est une liaison très stable. La seule façon de lever l'inhibition acide est de synthétiser de nouvelles pompes. Comme la synthèse d'une nouvelle pompe à protons met 18 à 24 heures, la durée d'action d'un IPP est de 24 heures (11).

Les IPP sont des médicaments très sélectifs. En effet, les canalicules sécrétoires des cellules pariétales gastriques sont les seules zones de l'organisme où l'accumulation et la bioactivation peuvent s'effectuer. Le sulfénamide actif résultant ayant une demi-vie courte, il ne peut pas interagir avec les autres pompes à protons situées dans le rein et le colon.

Du fait de cette courte demi-vie, les IPP ne sont actifs que sur les pompes à protons actives au moment de la prise du médicament. Ainsi, un délai de trois à cinq jours est nécessaire avant d'avoir une pleine efficacité de ce médicament.

Il est recommandé de prendre les IPP une demi-heure à une heure avant le premier repas de la journée. En effet, pour un fonctionnement optimal du médicament, les pompes à protons doivent être actives. Le petit déjeuner correspond au moment de la journée où le nombre de pompes réquisitionnées est au maximum (3).

L'administration des IPP sous forme de comprimés ou gélules gastro-résistantes est indispensable. Dans le cas contraire, les IPP s'activeraient dans l'estomac et ne pourraient pas se fixer au niveau de leur site d'action : ils seraient donc inactifs. Sous forme de gélules gastro-résistantes, ils sont absorbés au niveau du duodénum et passent dans la circulation sanguine. Par tropisme acide, le médicament s'accumule puis s'active dans les canalicules sécrétoires de la cellule pariétale gastrique, zone où se situe la sous-unité alpha de la pompe à protons.

L'action des IPP est dose-dépendante. Plus la concentration plasmatique du médicament est forte et plus son efficacité est grande (6) (12).

d) Présentation des différents IPP sur le marché français

En France, cinq IPP sont actuellement commercialisés. L'oméprazole est le premier IPP à avoir reçu son AMM (autorisation de mise sur le marché) en 1987. Il est rapidement suivi

par le lansoprazole (1990), le pantoprazole (1995), le rabéprazole (1998) et l'ésoméprazole (2000).

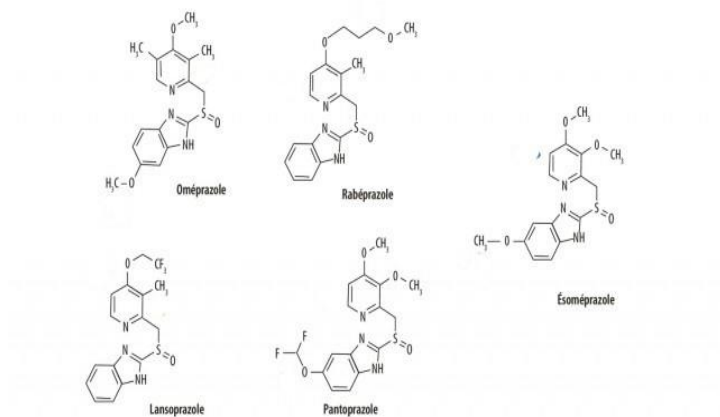


Figure 7 : structure chimique des IPP (13)

Comme le montre la figure 7, les IPP se différencient par certains de leur substitut. Ceci engendre des différences pharmacocinétiques. Ces différentes caractéristiques pharmacocinétiques sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous.

	Oméprazole	Esoméprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabéprazole
Absorption	1 à 2h	1 à 2h	1,5 à 2 h	2 à 2,5 h	3,5 h
Biodisponibilité	40 % (J1) 60 % (prise répétée)	50-64% (J1) 68-89% (prise répétée)	80 à 90% ↓ par les aliments	77%	52%
Distribution	LPP : 97 %	LPP : 97%	LPP : 97 %	LPP : 98 %	LPP : 97 %
Métabolisation	Hépatique (CYP2C19++, CYP3A4)	Hépatique (CYP2C19++, CYP3A4)	Hépatique (CYP2C19++, CYP3A4)	Hépatique (CYP2C19++, CYP3A4)	Hépatique (CYP2C19++, CYP3A4)
Élimination	½ vie : 1h Urine (80%)	½ vie : 1,3 h Urine (80%)	½ vie : 1 à 2 h Urine (33%) Fèces (66%)	½ vie : 1 h Urine (80%)	½ vie : 2,1 h Urine (90%)

Légende : LPP : liaison aux protéines plasmatiques

Tableau 1: caractéristiques pharmacocinétiques des IPP (14)

L'absorption des IPP pris *per os* se fait au niveau de l'intestin grêle. Elle est rapide : le pic plasmatique est obtenu 1 à 3,5 heures après la prise de l'IPP.

Leur biodisponibilité diffère :

- selon les molécules : par exemple, l'ésooméprazole, isomère S de l'oméprazole, a une meilleure biodisponibilité que l'oméprazole du fait d'un effet de premier passage hépatique et d'une clairance plasmatique moindres.
- selon la prise ou non de nourriture : la biodisponibilité du lansoprazole diminue à 50% en cas de prise concomitante de nourriture. Les autres IPP ont une biodisponibilité inchangée en cas de prise de nourriture.
- en cas de prise répétée : la biodisponibilité de l'ésooméprazole et de l'oméprazole augmente en cas de prise répétée. Ces deux IPP sont des inhibiteurs des CYP 2C19. Or, les IPP sont métabolisés et éliminés via l'action de ces cytochromes. Ainsi, en cas de prise répétée, l'oméprazole et l'ésooméprazole diminuent leur propre métabolisation et voient leur biodisponibilité augmenter (14).

Le rabéprazole a un pKa plus élevé que les autres IPP ce qui lui permet une meilleure accumulation et une meilleure protonation au niveau des canalicules sécrétoires des cellules pariétales.

Les IPP sont métabolisés au niveau hépatique par les cytochromes P450. La majeure partie est métabolisée par le CYP 2C19 et une plus faible partie par le CYP 3A4. Du fait de cette métabolisation, il existe des interactions médicamenteuses et une variabilité individuelle des doses plasmatiques d'IPP. Certains IPP comme l'oméprazole et l'ésooméprazole présentent une forte affinité pour le CYP 2C19, ce qui induit des interactions médicamenteuses avec les substrats de ce cytochrome. Le rabéprazole, quant à lui, a une faible affinité pour ce cytochrome et est donc moins concerné par les interactions médicamenteuses (12).

Les IPP ont une demi-vie courte : entre 1 à 2 heures. Comme vu précédemment, celle-ci permet une forte sélectivité de ces médicaments pour la pompe à protons gastrique.

Les IPP sont éliminés majoritairement par voie urinaire sauf le lansoprazole qui, quant à lui, est majoritairement éliminé par les fèces (14).

On différencie deux dosages pour chacun des IPP commercialisés en France : la demi-dose et la dose standard ou pleine dose (tableau 2) (2).

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

Tableau 2 : dosage des IPP

C) Efficacité des IPP

Les IPP sont les médicaments anti sécrétoires les plus efficaces de l'arsenal thérapeutique actuel (2). Ils ciblent la pompe à protons, le dernier maillon de la production de l'acidité gastrique. Ceci leur permet d'avoir une inhibition sur la sécrétion acide basale et sur la sécrétion acide stimulée, et ce, quels que soient les stimuli de la sécrétion acide activés.

a) Comparaison avec les antagonistes des récepteurs à l'histamine H2

Les antagonistes des récepteurs à l'histamine H2 (anti H2) sont l'autre grande classe de médicaments antisécrétoires utilisée en France. Ils bloquent de façon sélective les récepteurs histaminiques H2 des cellules pariétales. Leur action est rapide, de courte durée et d'intensité modérée.

Contrairement aux IPP, ils agissent sur un stimulus de l'acidité. Leur action est donc moins puissante que celle des IPP. Ils permettent de maintenir un pH gastrique au-dessus de 4 pendant six heures sur une journée contre dix à quatorze heures en cas de traitement par IPP. En l'absence de traitement, le pH gastrique est au-dessus de 4 pendant seulement trois à quatre heures sur une journée (15).

Les études montrent que les IPP sont plus efficaces que les anti H2. L'étude de Chiba *et al.* (16) montre en effet que l'utilisation d'IPP permet une guérison presque deux fois plus rapide de l'œsophagite par rapport à l'utilisation d'un anti H2. Dans cette même étude, les IPP

permettent également un soulagement des brûlures d'estomac plus complet et plus rapide que les anti H2.

De plus, l'effet des anti H2 diminue en cas de traitement prolongé. Du fait des nombreux systèmes de rétrocontrôles, on observe un mécanisme de tolérance pharmacologique. Ce phénomène n'est pas retrouvé avec les IPP (12).

Les effets indésirables des anti-H2, bien que rares, sont plus sévères que ceux des IPP. On retrouve notamment des effets sur le système nerveux central (céphalées, troubles neurologiques, confusion), des effets digestifs (diarrhées, nausées), cardiaques (bradycardie, arythmie) et hépatiques (hépatite) (14).

Enfin, les interactions médicamenteuses sont également plus nombreuses avec les anti-H2. La cimétidine est en effet un puissant inhibiteur des CYP P450 (14).

Pour toutes ces raisons, les IPP sont les médicaments de première intention dans les pathologies liées à l'acidité.

b) Comparaison des IPP entre eux

Selon la HAS (haute autorité de santé), pour une même indication donnée, il n'y a pas de différence d'efficacité cliniquement significative entre les IPP. De même, il n'y a pas de différence de tolérance entre les différents IPP (2).

Le choix de l'IPP va principalement dépendre des interactions médicamenteuses et du coût. Au niveau économique, en France, l'oméprazole est l'IPP qui a le plus faible prix de vente. Les quatre autres sont au même prix. Les différentes interactions médicamenteuses seront détaillées dans la troisième partie.

D) Utilisation

Du fait de leur efficacité et de leur bonne tolérance en aiguë les IPP sont des médicaments très utilisés en France.

D'après une étude observationnelle, réalisée par l'ANSM, à partir des données du SNDS (Système national des données de santé), près d'un quart de la population française (soit environ 15,8 millions de Français) a eu un remboursement pour un IPP en 2015. Parmi eux, la moitié était des utilisateurs au long cours (1). La prévalence réelle d'utilisation est probablement plus grande puisqu'ils peuvent s'acheter depuis 2009 sans ordonnance.

Leur utilisation est en constante augmentation : entre 2010 et 2015, les ventes d'IPP ont augmenté de 27% (2).

La consommation d'IPP augmente avec l'âge : elle est de 25% chez les 18-65 ans et de 46% chez les plus de 65 ans. L'âge moyen des utilisateurs au long cours est de 62,3 ans (1).

Quatre-vingt-sept pourcents des prescripteurs sont des médecins généralistes (2).

D'après le rapport de l'assurance maladie de juillet 2019, les IPP représentent chaque année un coût de 423 millions d'euros à l'Assurance Maladie.

E) Recommandations

Comme vu précédemment, les IPP sont des médicaments très prescrits. Pourtant, les recommandations concernant leur utilisation sont très précises.

Leurs indications principales chez l'adulte sont :

- le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et des œsophagites par RGO,
- le traitement de l'ulcère gastroduodéal avec ou sans *Helicobacter pylori*,
- le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison,
- le traitement des lésions gastroduodénales dues aux anti inflammatoires non stéroïdien (AINS),
- la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les patients à risque (âge supérieur à 65 ans, antécédent d'ulcère gastroduodéal, traitement concomitant par antiagrégant plaquettaire, corticoïde, ou anticoagulant) (1).

a) Traitement du reflux gastro-œsophagien et des œsophagites

Le RGO est la remontée d'une partie du contenu stomacal dans l'œsophage due à une déficience du sphincter œsophagien. Comme ce contenu est très acide, l'œsophage peut s'inflammer, c'est ce qu'on appelle une œsophagite.

Chez les personnes de moins de 50 ans, sans signe de gravité, le diagnostic est posé devant tous symptômes évocateurs du reflux gastro-œsophagien (pyrosis, régurgitation acide, ...) à l'interrogatoire du patient.

Après 50 ans, la réalisation d'une endoscopie digestive haute est nécessaire pour poser le diagnostic (2).

L'endoscopie permet de différencier le RGO avec ou sans œsophagite. En fonction de la présence ou non de ce critère, la stratégie thérapeutique, notamment la dose d'IPP à utiliser est différente.

Dans le cas d'un RGO sans œsophagite, la prise en charge repose tout d'abord sur le respect de mesures hygiéno-diététiques :

- perte de poids si nécessaire,
- arrêt du tabac, de l'alcool et des boissons gazeuses,
- éviction des repas trop copieux, trop gras ou trop épicés,
- éviction du port de vêtements trop serrés,
- attendre au moins 2 heures après un repas pour se coucher ou pour faire une séance de sport.

Si ces mesures s'avèrent insuffisantes, un traitement symptomatique par anti acides à prendre à la demande ou par antisécrétoires gastriques peut être envisagé.

Les IPP seront instaurés à demi-dose, voire pleine dose pour l'oméprazole ou le lansoprazole, pendant quatre semaines. La dose minimale efficace est recherchée. Si les symptômes persistent au-delà de quatre semaines, des explorations complémentaires sont nécessaires (14).

Dans le cas d'un RGO avec œsophagite, un traitement par IPP pleine dose est instauré pendant quatre à huit semaines pour permettre la cicatrisation (14). Ce traitement permet la cicatrisation à un mois de 90% des cas.

En l'absence de réalisation d'endoscopie, la HAS recommande l'instauration des IPP à pleine dose pendant quatre semaines (2).

Le traitement peut être poursuivi pour prévenir les récurrences dans des cas spécifiques : œsophagite initiale sévère, œsophage de Barrett, ou en cas de récurrence symptomatique rapide et invalidante après l'arrêt des IPP. Dans ce cas, la dose minimale efficace doit être recherchée et la réévaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient doit être régulière (2).

b) Traitement de l'ulcère gastro-duodéal

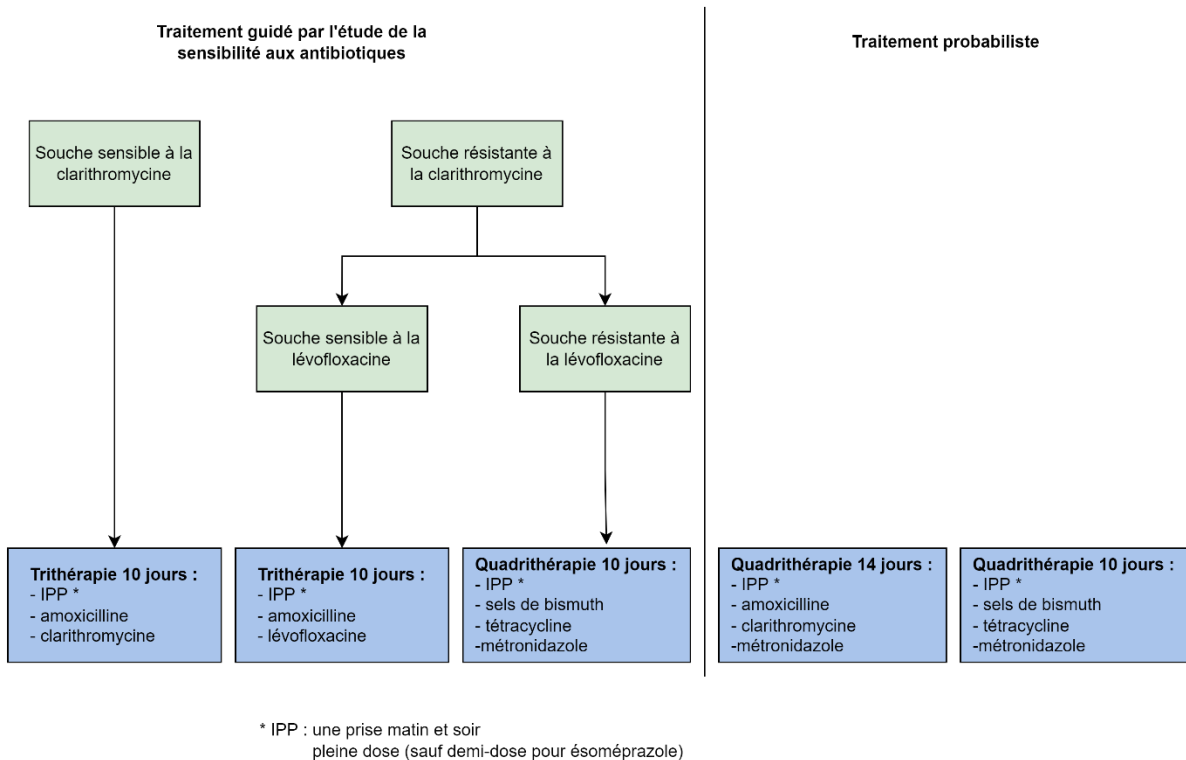
L'ulcère gastro-duodéal est une importante perte de substance de la paroi interne de l'estomac ou du duodénum due à l'acidité gastrique. Il peut être asymptomatique ou se manifester par des douleurs épigastriques.

La confirmation du diagnostic par la réalisation d'une endoscopie digestive haute est nécessaire avant de débiter le traitement de l'ulcère gastroduodéal. Cette endoscopie permettra également d'effectuer une biopsie cherchant la présence ou non d'*Helicobacter pylori*. La présence ou non de cette bactérie va conditionner la suite de la prise en charge (2).

En l'absence d'*Helicobacter pylori*, la cause de l'ulcère doit être recherchée et si possible éliminée. Un traitement par IPP à pleine dose pendant quatre à huit semaines est instauré. Tous les IPP peuvent être utilisés sauf l'ésoméprazole qui n'a pas d'AMM pour le traitement de l'ulcère gastroduodéal sans infection à *Helicobacter pylori*.

Ce traitement permet la cicatrisation à un mois de 90 à 95% des ulcères. Pour éviter les récurrences, le traitement par IPP peut parfois être continué au long cours si la cause de l'ulcère n'a pas pu être éliminée. Cette situation est rare, elle concerne surtout le syndrome de Zollinger Ellison, l'ulcère d'origine idiopathique ou le traitement par AINS au long cours (2).

En présence d'*Helicobacter pylori*, l'éradication de cette bactérie ulcérogène est nécessaire. Pour ce faire, la prise en charge reposera sur un traitement par IPP et une antibiothérapie. Le choix de l'antibiothérapie s'effectuera après l'étude de la sensibilité de la souche aux antibiotiques afin de tenir compte des résistances éventuellement constatées. En l'absence de la réalisation de ce test, une antibiothérapie probabiliste sera mise en place (17). Les traitements à utiliser sont récapitulés dans la figure 8 ci dessous.



D'après Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte, HAS, mai 2017

Figure 8 : Stratégie d'éradication d'*Helicobacter pylori*

Après l'éradication de cette bactérie, le risque de récurrence est faible et le traitement par IPP doit être interrompu.

c) Le syndrome de Zollinger-Ellison

Le syndrome de Zollinger-Ellison est une maladie rare caractérisée par une hypersécrétion d'acide par l'estomac secondaire à une hypergastrinémie. Une tumeur,

généralement localisée au niveau du pancréas ou du duodénum, sécrète de manière incontrôlée de la gastrine. Ce syndrome se traduit par des ulcères gastriques multiples et récidivants, des diarrhées et des brûlures d'estomac.

La prise en charge repose sur le traitement de la tumeur : exérèse chirurgicale si la tumeur est localisée ou chimiothérapie si la tumeur est métastatique. En attendant l'opération ou si l'opération est impossible, les IPP sont les médicaments de première intention pour contrer l'acidité gastrique. La posologie est ajustée en fonction de chaque patient et le traitement doit persister aussi longtemps que nécessaire. De manière générale, les IPP sont utilisés à pleine dose une à plusieurs fois par jour (2).

d) Traitement des lésions gastro-duodénales dues aux AINS

Les affections gastro-intestinales (douleur abdominale, ulcère, ...) sont des effets indésirables fréquents des AINS. Elles sont dues à la diminution de synthèse des prostaglandines. Comme le montre la figure 9, les AINS inhibent les cyclooxygénases (COX) 1 et 2 qui permettent la formation de prostaglandines, thromboxanes et prostacyclines à partir d'acide arachidonique.

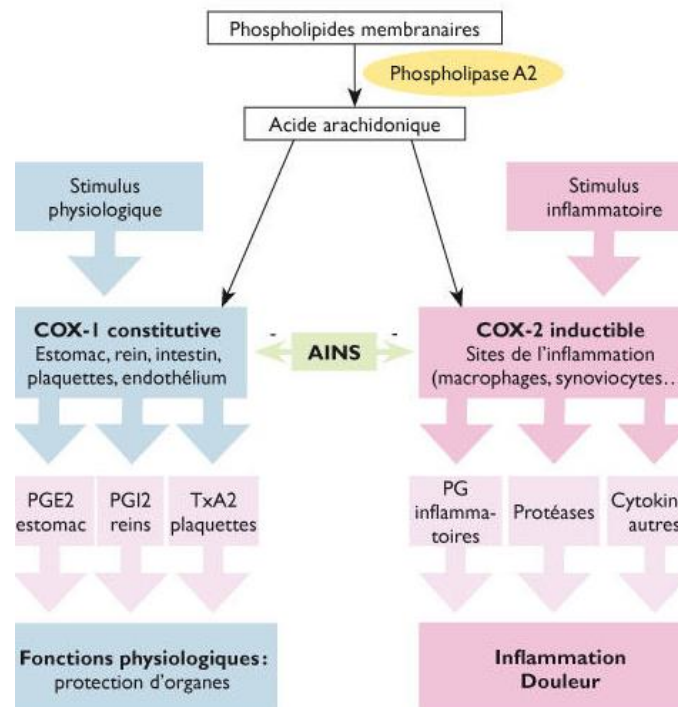


Figure 9 : mécanisme d'action des AINS (18)

En inhibant la COX 2 inductible, les AINS réduisent l'activité inflammatoire. En inhibant la COX 1 constitutive, ils diminuent la production de prostaglandines essentielles au bon fonctionnement de l'organisme. Cette inhibition peut être à l'origine d'effets indésirables. Par exemple, en inhibant la synthèse de la PGE2 cytoprotectrice, des lésions gastriques peuvent se créer. Cette dernière permet en effet de diminuer la sécrétion d'acidité gastrique et de stimuler la production de mucus protecteur (18).

Dans le cas de l'apparition de lésions gastriques pendant un traitement par AINS, ce dernier doit être si possible interrompu. Pour cicatriser les lésions gastro-duodénales, les IPP sont utilisés à pleine dose (demi-dose pour l'ésoméprazole) pendant quatre à huit semaines (14). Le rabéprazole et le pantoprazole n'ont pas d'AMM dans cette indication.

e) Prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS chez les sujets à risque

L'utilisation des IPP dans la prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS n'est indiquée et recommandée que chez les personnes à risque : âge supérieur à 65 ans, antécédent d'ulcère gastroduodéal, traitement concomitant par antiagrégant plaquettaire, corticoïde, ou anticoagulant.

Les IPP sont utilisés à demi-dose (pleine dose pour l'oméprazole), pendant toute la durée du traitement par AINS (14). Tous les IPP peuvent être utilisés sauf le rabéprazole qui n'a pas d'AMM dans la prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS.

f) Indications chez l'enfant

Chez l'enfant de plus d'un an et d'au moins 10 kg, l'ésoméprazole et l'oméprazole sont indiqués dans le traitement des œsophagites érosives et dans le traitement symptomatique du RGO.

A partir de 4 ans, l'ésoméprazole et l'oméprazole sont indiqués dans le traitement des ulcères à *Helicobacter pylori*, en association avec des antibiotiques.

A partir de 12 ans, le pantoprazole est indiqué dans le traitement symptomatique du RGO et dans le traitement d'entretien et la prévention des récurrences d'œsophagites par RGO (14).

F) Mésusage

Le mésusage des IPP est répandu. L'HAS estime qu'entre 40 et 80% des prescriptions d'IPP sont injustifiées (2).

Ces médicaments sont prescrits de manière trop systématique dans des indications qui ne correspondent pas aux RCP (résumé des caractéristiques du produit) :

- prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez des sujets non à risque : dans son étude observationnelle sur l'utilisation des IPP en France en 2015, l'ANSM met en évidence que 80% des patients prenant des IPP pour la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS ne présentent pas de facteurs de risque (1).
- prévention des lésions gastroduodénales dues à la prise d'antiagrégant plaquettaire ou d'anticoagulant : il s'agit d'une utilisation hors AMM des IPP, fréquemment retrouvée en cardiologie, pour prévenir les complications digestives hautes des antiagrégants plaquettaires ou des anticoagulants. La commission de la HAS, lors de sa réévaluation de 2020 sur l'utilisation des IPP, considère qu'il n'y a pas de bénéfice à utiliser en routine les IPP chez les patients ayant un faible risque de lésions gastroduodénales. Chez les patients à haut risque, d'autres études sont nécessaires mais un effet préventif semble probable (2) (19).
- traitement des symptômes extra-digestifs du RGO (toux, symptômes ORL, ...) : aucun bénéfice des IPP n'est démontré dans cette indication.
- traitement de la dyspepsie sans symptôme de RGO (2).
- traitement des personnes âgées souffrant de RGO : selon les recommandations, l'endoscopie digestive haute doit être systématiquement réalisée chez les personnes âgées souffrant de RGO. En pratique, cet examen est très peu réalisé (1).

Le dosage et/ou la durée de prescriptions des IPP sont également inadéquats dans de nombreuses situations. C'est notamment le cas dans le RGO où les IPP sont généralement pris au long cours. Pourtant, les RCP recommandent un traitement initial de quatre à huit

semaines. Au-delà, une réévaluation doit être effectuée et des examens complémentaires sont nécessaires si les symptômes persistent. Comme vu précédemment, la prise au long cours d'IPP ne devrait concerner qu'un nombre très faible de patients (syndrome de Zollinger-Ellison, ulcère d'origine idiopathique, traitement par AINS au long cours chez les personnes à risque, RGO invalidants et récidivants). Pourtant, en 2015, l'ANSM estime que sur les 15,8 millions de français ayant utilisés des IPP près de la moitié sont des utilisateurs au long cours (1).

Les prescriptions d'IPP chez le nourrisson et le jeune enfant sont rarement justifiées. Premièrement, de nombreux médecins prescrivent des IPP chez des enfants de moins de un an ou de moins de 10 kg alors qu'aucun IPP n'a d'AMM dans cette population. De plus, le traitement par IPP est utilisé dans le cas de régurgitation physiologique chez un grand nombre de patients alors qu'aucun bénéfice n'a été démontré. La HAS recommande l'utilisation de l'ésoméprazole et de l'oméprazole seulement en cas de régurgitation compliquée (2).

Ainsi, on retrouve une forte banalisation et un fort mésusage des IPP. Cette surutilisation n'est néanmoins pas dénuée d'effets indésirables. Nous verrons ces effets indésirables dans la deuxième partie.

II) Les effets néfastes au long cours

Depuis une dizaine d'années, il y a une prise de conscience des effets potentiellement délétères que pourrait avoir un traitement par IPP au long cours.

Dans ce contexte, la HAS a décidé de réévaluer leur utilisation en août 2019. L'avis a été rendu en novembre 2020. Ainsi, d'après la commission de la transparence, dans les indications prévues par leur AMM, les IPP ont une balance bénéfique/risque favorable. Les principaux risques soulevés concernent la prise prolongée d'IPP. Des études à haut niveau de preuve ont en effet montré une augmentation du risque d'infections intestinales (19). D'autres effets graves comme une surmortalité, des troubles cardiovasculaires et rénaux, des cancers, des fractures, *etc.*, sont suggérés par des études observationnelles (2).

Nous verrons dans cette partie les effets néfastes potentiels associés à une utilisation d'IPP et leur niveau de preuve.

A) Infections

De nombreuses études observationnelles suggèrent que la prise d'IPP augmente le risque de développer des infections entériques ou respiratoires.

a) Infections gastro-intestinales

1- Physiopathologie générale

Plusieurs facteurs peuvent expliquer le risque de développer une infection gastro-intestinale chez les utilisateurs d'IPP au long cours.

Tout d'abord, un traitement par IPP entraîne une diminution de l'acidité gastrique. Or, l'acidité gastrique joue un rôle clé dans la défense de l'organisme face aux microorganismes pathogènes extérieurs. Il s'agit en effet d'une barrière chimique permettant de tuer et d'inhiber la prolifération d'un grand nombre d'agents pathogènes ingérés (20). Par exemple, les salmonelles survivent seulement si le pH est supérieur à 4, les formes végétatives de *Clostridium difficile* et *Listeria* si le pH est supérieur à 5, et *Campylobacter jejuni* si le pH est supérieur à 6. Ainsi, ces bactéries entéropathogènes, normalement tuées par l'acidité gastrique, peuvent survivre et proliférer au niveau du tube digestif si le pH est augmenté.

De plus, l'hypochlorhydrie va modifier et perturber l'écosystème microbien digestif. Or, la microflore intestinale offre une protection face aux différents pathogènes ingérés. Lors de l'utilisation prolongée d'IPP, on retrouve une sur-colonisation bactérienne de l'estomac et de l'intestin grêle. En effet, on observe une augmentation de la prolifération bactérienne gastrique et/ou duodénale pour près de la moitié des patients sous oméprazole. Leur flore est modifiée, elle est constituée de bactéries habituellement trouvées dans la cavité buccale et dans l'oropharynx (21). L'étude de Imhann et *al.* montre une réduction de la diversité du microbiote intestinal chez les utilisateurs d'IPP. Cette dysbiose conduit à la création d'un environnement intestinal plus sensible aux infections (22).

En outre, les IPP altèrent le bon fonctionnement du système immunitaire et notamment le fonctionnement des polynucléaires neutrophiles. L'étude de Agastya et *al.* montre *in vitro* que l'oméprazole inhibe la phagocytose et l'acidification des phagolysosomes des polynucléaires neutrophiles (23). L'étude de Zedtwitz-Liebenstein et *al.* montre *in vitro* que

l'oméprazole inhibe la production des dérivés réactifs de l'oxygène par les polynucléaires neutrophiles et diminue leur activité bactéricide (24).

Enfin, les IPP diminuent la motilité intestinale et retardent la vidange gastrique ce qui entraîne une meilleure survie des bactéries pathogènes ingérées (25).

2- Infections gastro-entériques

Une étude randomisée, en double aveugle, contre placebo a répertorié les effets indésirables de la prise d'IPP au long cours et notamment le risque d'infection entérique (19). Il s'agit de l'étude COMPASS. Cette étude compare les effets indésirables survenus suite à un traitement de pantoprazole 40 mg une fois par jour ou suite à une prise de placebo. Les patients sont suivis sur une période de trois ans. Cette étude met en évidence une augmentation du risque de développer une infection entérique (hors *Clostridium difficile*) de 1,42 chez les utilisateurs de pantoprazole par rapport aux patients du groupe placebo (19).

La méta analyse de Hafiz et *al.*, incluant neuf études observationnelles, trouve un risque plus élevé : elle met en évidence une augmentation du risque de développer une infection entérique de 4,28 chez les utilisateurs d'IPP (26).

Plus récemment, l'étude cas témoin de Kuo et *al.*, incluant 17 186 cas et 69 708 témoins, démontre une association entre l'utilisation d'IPP et le risque d'infection entérique avec un risque relatif de 5,526. Cette étude montre également que plus la dose d'IPP utilisée est forte, et plus le risque est grand (27).

Les bactéries impliquées dans ces infections sont des bactéries entéropathogènes sensibles à l'acidité : *Salmonella sp*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*.

3- Infections à *Salmonella* et *Campylobacter jejuni*

Les salmonelles appartiennent à la famille des entérobactéries. Elles sont responsables de plusieurs pathologies selon l'espèce pathogène en cause. Les salmonelles typhiques engendrent une fièvre typhoïde ou paratyphoïde mortelle dans 12% des cas sans

traitement. Les salmonelles non typhiques, quant à elle, sont responsables de gastro-entérites. La transmission est féco-orale. Ces bactéries sont sensibles à l'acidité gastrique (28).

La méta analyse de Haffiz et *al.* (26) démontre un risque accru de développer une infection par *Salmonella* avec un risque relatif de 4,84. Ces résultats sont confirmés par la méta analyse de Bavishi et *al.* (25) où le risque relatif d'infection est situé entre 4,2 et 8,3.

Campylobacter jejuni est un bacille gram négatif, capsulé et non sporulé. Il est la principale cause bactérienne de gastro-entérite dans le monde. Il s'agit d'une zoonose. La transmission est alimentaire après consommation d'aliments contaminés (28).

Les méta analyses de Haffiz et *al.* (26) et de de Bavishi et *al.* (25) démontrent un risque accru de développer une infection par *Campylobacter jejuni* avec un risque relatif compris entre 3,5 et 11,7 .

4- Infections à *Clostridium difficile*

Clostridium difficile est un bacille gram positif, capsulé, sporulé et anaérobie. Il est responsable d'infections nosocomiales et communautaires. Il est la première cause de diarrhées nosocomiales chez l'adulte. La gravité des signes cliniques est variable allant de la simple diarrhée à la colite pseudomembraneuse pouvant être mortelle.

La transmission est féco-orale via les spores bactériennes. Lors d'un déséquilibre de l'écosystème microbien digestif, notamment lors de la prise d'antibiotiques, il y a un passage des spores à la forme végétative permettant la prolifération bactérienne et la production de toxines au niveau du colon (28).

L'association entre la prise d'IPP et la survenue d'infections à *Clostridium difficile* est controversée. De nombreuses études ont été effectuées et les résultats sont contradictoires.

Néanmoins, les méta-analyses penchent plutôt vers une augmentation du risque de développer une infection à *Clostridium difficile* chez les patients traités par IPP. En effet, la méta-analyse de Coa et *al.* (29), prenant en compte 50 études (14 études de cohorte et 36 études cas/témoin) conclut à une association significative entre infections à *Clostridium difficile* et prise d'IPP aussi bien au niveau communautaire que nosocomial avec un risque relatif de

1,29. La méta-analyse de Trifan et *al.* (30), prenant en compte 56 études (16 études de cohorte et 40 études cas/témoin) arrive à la même conclusion avec un risque relatif de 1,99.

L'étude COMPASS, quant à elle, ne permet pas de conclure. En effet, le nombre d'infections à *Clostridium difficile* au cours de l'étude est trop faible (13) pour pouvoir avoir une différence significative entre les deux groupes. Cependant, on retrouve deux fois plus de cas d'infections chez les utilisateurs de Pantoprazole (9 cas *versus* 4) (19).

5- Conclusion sur les infections entériques

Ainsi, de nombreuses études suggèrent que la prise d'IPP au long cours augmente le risque de développer une infection entérique.

Le niveau de preuve est néanmoins jugé faible par la HAS (2). En effet, à l'exception de l'étude COMPASS, toutes les études analysées sont observationnelles, un lien de causalité ne peut donc pas être établi (31).

Il existe des biais dans les études analysées. Tout d'abord, on retrouve le biais de publication. Les études présentant un résultat de surrisque sont probablement plus souvent publiées que les autres. Il existe également des facteurs de confusion : les utilisateurs d'IPP ont plus de risque de développer des pathologies. Ils présentent en effet d'avantage de comorbidités (plus âgés, surpoids, diabète, *etc.*) que la population générale. La majorité des études présente des ajustements pour réduire ce facteur de confusion mais tous les facteurs de confusion connus et encore moins ceux qui sont encore inconnus ne peuvent pas être pris en compte.

A ce jour, le risque d'infection entériques est retrouvé dans le RCP de tous les IPP (14).

b) Pneumonie

Les IPP sont également soupçonnés d'augmenter le risque de développer une pneumonie. La pneumonie est une infection pulmonaire bactérienne. Il s'agit de la première cause infectieuse de mortalité dans les pays développés. Elle peut être soit nosocomiale, soit communautaire en fonction du lieu de contamination.

La méta analyse de Lambert et *al.* (32), incluant 26 études (cas témoins, cohortes, essais contrôlés randomisés, et études de cas croisées) pour un total de 6 351 656 participants met en évidence une augmentation du risque de développer une pneumonie communautaire chez les utilisateurs d'IPP (risque relatif de 1,49). Ce risque est maximal au cours du premier mois de traitement (risque relatif de 2,10) et il diminue ensuite. Cette étude ne retrouve pas de différence significative selon les indications ou la dose d'IPP utilisée. De plus, les auteurs rapportent un taux d'hospitalisations pour pneumonie communautaire plus élevé chez les utilisateurs d'IPP (risque relatif : 1,61).

L'étude de cohorte de Robert et *al.* (33) trouve également une augmentation du nombre de pneumonies chez les utilisateurs d'IPP (risque relatif de 1,89). En revanche, contrairement à la méta analyse précédente, elle montre une relation dose dépendante.

La théorie physiopathologique avancée est que l'hypochlorhydrie entrainerait une prolifération bactérienne gastrique et intestinale. Cette pullulation bactérienne pourrait coloniser les poumons par microaspiration (34).

Néanmoins, tous les chercheurs ne sont pas d'accord. Certains estiment qu'il y a une surestimation du lien entre IPP et pneumonie. En effet, les patients traités par IPP ont un état pathologique qui augmente la microaspiration intestinale. Les facteurs intrinsèques des patients pourraient donc être à l'origine de ce surrisque.

La méta analyse de Estborn et *al.* (35), incluant 31 essais cliniques randomisés, en aveugle et contre placebo n'a pas montré d'association entre la prise d'ésomeprazole et le risque de développer une infection des voies respiratoires, y compris la pneumonie. Cette étude montre également que la durée et l'indication du traitement n'affectent pas le risque de développer une infection des voies respiratoires.

Néanmoins, du fait des critères d'inclusion des essais cliniques (personne relativement en bonne santé), il se peut que cette méta analyse sous-estime le risque de développer une pneumonie sous IPP dans la population générale (35).

En effet, le risque de développer une pneumonie est particulièrement retrouvé chez les personnes âgées polypathologiques et polymédicamentées (36).

Ainsi, même s'il existe une explication physiopathologique plausible, les preuves épidémiologiques sont insuffisantes et mitigées pour pouvoir conclure avec certitude (34).

c) Covid 19

Depuis le début de l'épidémie de la Covid 19, de nombreux chercheurs ont mis en évidence un lien entre la Covid 19 et l'utilisation d'IPP.

L'étude de cohorte de Lee et *al.*, incluant 132 316 patients ayant réalisés un test PCR (polymerase chain reaction) de dépistage au SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) montre que l'utilisation d'un IPP, actuelle ou ancienne, n'est pas associée à une incidence plus élevée d'infection par le SARS-CoV-2. En revanche, l'utilisation d'IPP chez les patients atteints de SARS-CoV-2 est associée à un risque 1,5 fois plus élevé de faire une Covid grave, définie comme le besoin de recourir à l'oxygénothérapie ou à une ventilation intensive, l'admission en soins intensifs voire le décès du patient (37).

La méta analyse de Yan et *al.* (38), incluant 14 études (7 études de cohorte, 7 études cas-témoin) conforte ce résultat. Elle montre que l'utilisation d'IPP n'est pas associée à une augmentation de l'incidence de la Covid 19 mais qu'elle augmente le risque de développer une forme sévère de la maladie (OR :1,67) et d'avoir une infection secondaire (OR : 4,62).

En revanche, les auteurs montrent que les personnes utilisant des IPP et ayant la Covid 19 n'ont pas un taux de mortalité plus élevé que les non utilisateurs.

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer ce risque accru de Covid grave sous IPP.

Tout d'abord, le SARS-CoV-2 pénètre dans l'organisme via le système respiratoire ou le système gastro-intestinal. Il infecte les cellules présentant à leur surface le récepteur ACE 2. Ce récepteur est retrouvé sur de nombreuses cellules présentes au niveau de l'estomac, du duodénum et du rectum. L'absence d'acidité gastrique permettrait au virus de survivre au niveau digestif, d'infecter les cellules épithéliales du tractus gastro-intestinal et de se répliquer rapidement. La forte charge virale résultante permettrait au virus de se propager au-delà du système digestif, notamment au niveau du système respiratoire, entraînant des manifestations digestives et respiratoires (39).

De plus, comme vu précédemment, l'utilisation d'IPP peut entraîner une sensibilité accrue aux infections virales ou bactériennes. L'étude de Luxenburger et *al.* montre que les patients atteints du SARS-CoV-2 et traités par IPP ont plus souvent des infections secondaires que les non-utilisateurs. Or la co-infection virale ou bactérienne est un facteur de risque de faire une complication et notamment un syndrome de détresse respiratoire aiguë (40).

Ainsi, les patients utilisant des IPP ne présentent pas plus de risque de développer la Covid 19. Il n'est donc pas nécessaire d'arrêter un traitement d'IPP par peur d'attraper la Covid 19. Néanmoins, chez les patients immunodéprimés ou présentant déjà un risque de surinfection, il faut s'assurer que la balance bénéfique/risque de l'utilisation de ces médicaments est favorable. A ce jour, l'augmentation du risque de développer une forme sévère de la maladie n'est encore qu'hypothétique. D'autres études doivent être réalisées pour pouvoir conclure avec certitude.

B) Malabsorption

L'hypochlorhydrie engendrée par la prise d'IPP entraîne une malabsorption de vitamines B12 et d'oligoéléments (fer, calcium, magnésium). Une prise prolongée d'IPP peut même induire des carences.

a) Vitamine B12

Généralités

La vitamine B12 (ou cobalamine) est une vitamine hydrosoluble non synthétisée par l'organisme humain. L'apport alimentaire, via les produits d'origine animale (viande, poisson, lait, œuf), est donc essentiel.

Elle est le cofacteur d'un grand nombre de réactions biologiques et est notamment indispensable au bon fonctionnement des systèmes nerveux et hématologique.

La carence en vitamine B12 entraîne des signes cliniques variés. Elle met environ cinq à dix ans à s'installer car nos réserves, notamment hépatiques, sont importantes. Elle se traduit par l'apparition de troubles neuropsychiatriques (polynévrite, démence, ...), hématologiques

(anémie, macrocytose) et digestifs. Un autre signe de la carence en vitamine B12 est l'hyperhomocystéinémie. En l'absence de vitamine B12, la transformation de l'homocystéine en méthionine ne peut plus se faire. Or, l'hyperhomocystéinémie est suspectée d'augmenter le risque d'accidents cardiovasculaires et d'athérosclérose (41).

Mécanisme d'absorption de la vitamine B12

Le mécanisme d'absorption de la vitamine B12 est présenté dans la figure 10 ci-dessous.

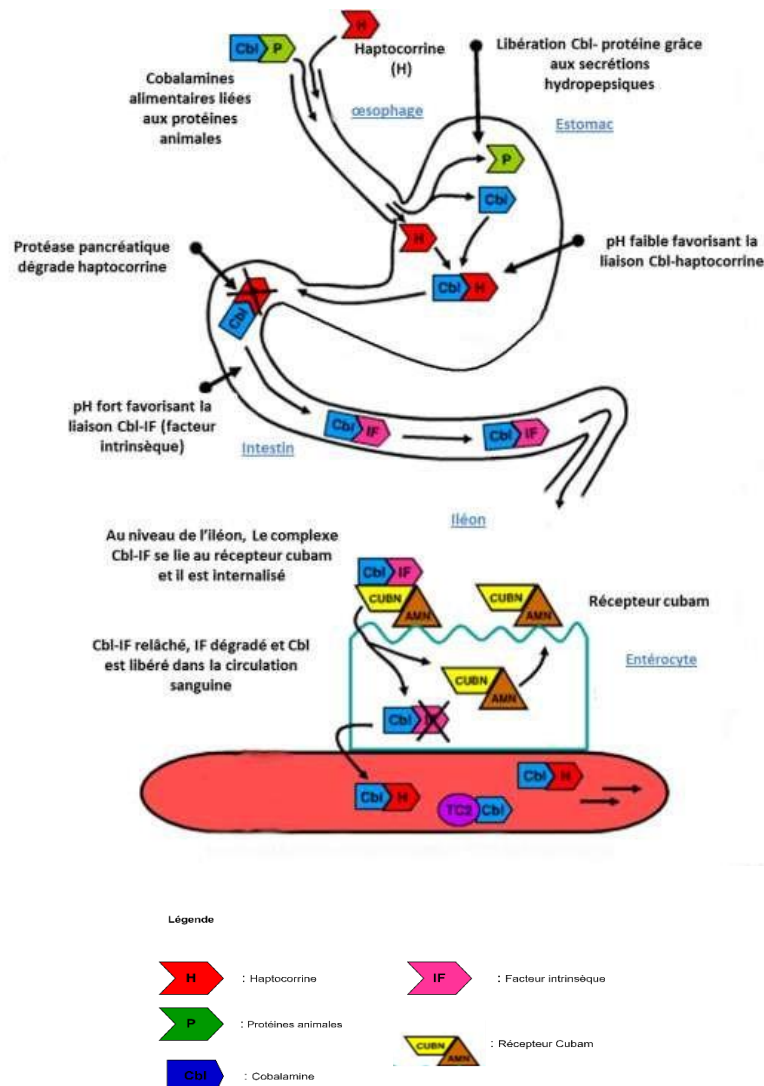


Figure 10 : Mécanisme d'absorption de la vitamine B12 (42)

Plusieurs étapes sont nécessaires à l'absorption de la vitamine B12 (ou cobalamine). Tout d'abord, au niveau gastrique, la vitamine B12 se dissocie de son substrat alimentaire sous l'action de la pepsine et se lie à des protéines R salivaires (Haptocorrine). Au niveau du

duodénum, cette liaison est rompue par les protéases pancréatiques. Elle se lie alors au facteur intrinsèque sécrété par les cellules gastriques. Ce complexe permet de protéger la vitamine B12 du catabolisme bactérien et son absorption au niveau de l'iléon.

Impact des IPP sur l'absorption de la vitamine B12

Les IPP sont suspectés de réduire l'absorption de la vitamine B12 (43) (44).

La bonne absorption de la vitamine B12 dépend de l'acidité gastrique. Tout d'abord, la pepsine a besoin d'un environnement acide pour être active. Une hypochlorhydrie empêche donc son bon fonctionnement et empêche la dissociation de la vitamine B12 de ses substrats alimentaires. L'étude de Schenk et *al.* confirme cette théorie : elle montre une diminution de l'absorption de la vitamine B12 liée aux substrats alimentaires après neuf jours de traitement par oméprazole (20 ou 40 mg) et une absorption inchangée pour la vitamine B12 libre (45). De plus, l'hypochlorhydrie favorise la pullulation bactérienne. Or les bactéries peuvent cataboliser la vitamine B12 au niveau intestinal (46).

Au niveau observationnel, les résultats restent controversés.

Certaines études montrent une association positive entre IPP et malabsorption de vitamine B12. C'est le cas de celle de Qorraj et *al.* (43). Ils ont comparé les taux sériques de vitamine B12 chez 250 sujets adultes : 200 initiaient un traitement par IPP et 50 n'en utilisaient pas. Cette étude ne montre pas un risque accru de carence en vitamine B12 au bout de douze mois de traitement par IPP. Néanmoins, elle montre une réduction statistiquement significative du taux sérique de vitamine B12 au bout de douze mois de traitement par IPP. La différence la plus significative était pour les personnes dans le groupe lansoprazole (30 mg/jour).

L'étude cas-témoin de Lam et *al.* (44), incluant 25 956 cas et 184 199 témoins, conforte ce résultat. Elle montre un risque accru de carence en vitamine B12 chez les utilisateurs de plus de deux ans d'IPP (risque relatif de 1,65). Ce risque diminue progressivement après l'arrêt des IPP. Les auteurs montrent une relation dose dépendante entre ces deux événements. Enfin, ils montrent que ce surrisque diminue avec l'âge. Le risque est de 8,12 chez les moins de 30 ans et de 1,04 chez les plus de 80 ans.

Néanmoins, d'autres études ne trouvent pas d'association entre les deux événements. C'est le cas de l'étude cas-témoin de Elzen et *al.* (47). Cette étude compare le taux sérique de

vitamine B12 de 125 utilisateurs d'IPP à long terme (plus de trois ans) âgés d'au moins 65 ans à celui de leur partenaire.

Malgré ces résultats controversés, ce risque de malabsorption en vitamine B12 est noté dans les RCP des IPP.

En pratique, il n'est pas recommandé de doser systématiquement la vitamine B12 chez les utilisateurs d'IPP au long cours. Néanmoins, en cas de signes cliniques évocateurs de la carence, un dosage de vitamine B12 est indiqué (46).

b) Fer

Généralités

Le fer est un oligo-élément indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Il est apporté via l'alimentation ou est recyclé par les macrophages. Le fer provenant de l'alimentation existe sous 2 formes : le fer héminique et le fer non héminique. Le fer héminique est principalement présent dans les aliments d'origine animale. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 20 à 30%. Son absorption est peu influencée par le pH. Le fer non héminique est principalement présent dans les aliments d'origine végétale (céréales), le lait et les œufs. Sa biodisponibilité est de l'ordre de 2 à 5% (48). Une carence en fer induit une anémie ferriprive.

Mécanisme d'absorption du fer

Le mécanisme d'absorption du fer est présenté dans la figure 11 ci-après.

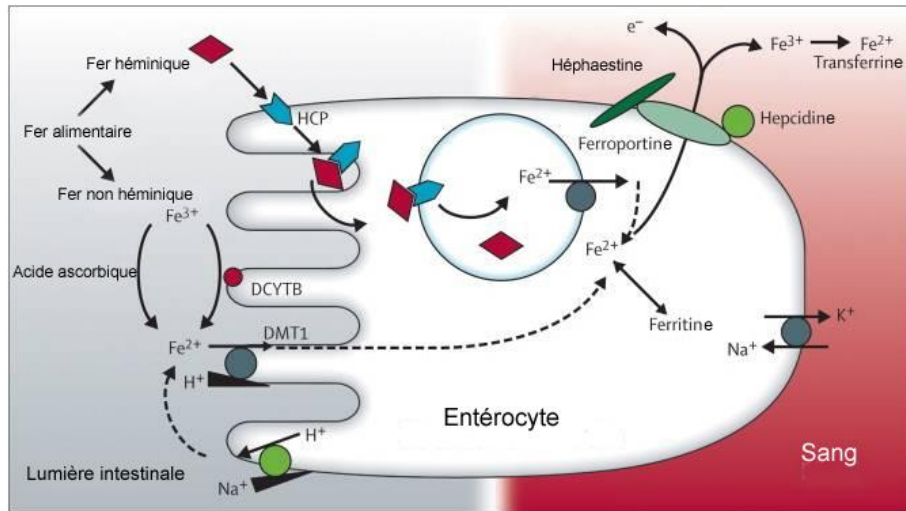


Figure 11: Mécanisme d'absorption du fer (49)

L'absorption du fer héminique diffère de celle du fer non héminique. Le fer héminique est directement biodisponible, il entre dans l'entérocyte à l'aide de la protéine porteuse de fer : HCP1. Le fer non héminique, quant à lui, nécessite une réduction pour être absorbé par l'entérocyte. Cette réduction est permise par la ferriréductase DCYTB et l'acidité gastrique. Une fois sous forme ferreuse (Fe^{2+}), le fer peut entrer dans l'entérocyte par le transporteur DMT1. Une fois dans celui-ci, le fer va soit être stocké sous forme de ferritine, soit être libéré dans la circulation sanguine sous l'action de la ferroportine. L'hepcidine est la protéine qui joue un rôle clé dans l'homéostasie du fer : elle régule l'internalisation et la dégradation de la ferroportine en fonction des besoins en fer de l'organisme. Une fois dans la circulation sanguine, la transferrine permet le transport du fer aux différentes cellules de l'organisme (48).

Impact des IPP sur l'absorption du fer

L'acidité joue un rôle dans l'absorption du fer non héminique. Elle permet en effet le passage du fer non héminique en fer ferreux absorbable par l'entérocyte. Le traitement par IPP est donc soupçonné d'induire une diminution de l'absorption du fer.

L'étude de Qorraj et *al.* (43) montre une diminution statistiquement significative du taux de ferritine après douze mois d'utilisation d'IPP mais pas du taux de fer. Il y a donc une diminution des réserves en fer après douze mois de traitement par IPP.

L'analyse des données du FAERS (FDA adverse event reporting system) par Hamano et *al.* met en évidence un risque relatif de développer une carence en fer de 3,90 pour l'oméprazole, de 5,02 pour le lansoprazole, de 7,29 pour le rabéprazole et de 4,75 pour le pantoprazole (50).

Plusieurs mécanismes expliquent cette diminution d'absorption. Tout d'abord, l'hypochlorhydrie réduit la biodisponibilité du fer non héminique. En effet, la réduction du fer ferrique en fer ferreux est dépendante de l'acidité gastrique.

De plus, les IPP augmentent la synthèse d'hepcidine, une protéine hyposidérémiant. Hamano et *al.* (50) montre qu'*in vitro*, les IPP augmentent l'expression hépatique de l'acide ribonucléique messager (ARNm) de l'hepcidine. Ce résultat est retrouvé *in vivo*, sur des souris traitées par oméprazole pendant une semaine : le taux d'ARNm hépatique d'hepcidine et le taux sérique d'hepcidine augmentent ce qui conduit à une diminution du taux de ferroportine duodénal et splénique et ainsi à une diminution du fer sérique.

En conclusion, les IPP diminuent l'absorption du fer. Néanmoins, dans la majorité des cas, chez des individus en bonne santé suivant un régime alimentaire équilibré, il n'y a pas de répercussion clinique. Le problème se pose pour les personnes préalablement carencées ou malnutries (46).

c) Calcium

Généralités

Le calcium est le minéral le plus abondant du corps humain. Il est principalement retrouvé dans les produits laitiers. La majorité du calcium est utilisé pour la constitution des os et des dents. Néanmoins, le calcium non osseux joue également un rôle clé dans l'organisme. Il permet notamment la signalisation cellulaire, la contraction musculaire, la coagulation sanguine, ...

Mécanisme d'absorption

L'acidité gastrique favorise l'absorption du calcium. Elle permet en effet de passer d'une forme de calcium insoluble à une forme de calcium ionisée et soluble. La dissolution du calcium est par exemple de 96% à pH 1 et de 23% à pH 6,1 (51).

L'absorption intestinale du calcium peut ensuite se faire soit via un mécanisme actif (transcellulaire) dans le duodénum ou via un mécanisme passif (paracellulaire) dans l'iléon. La voie paracellulaire est un mécanisme non saturable. L'absorption s'effectue par diffusion

ou par entraînement par les solutés osmotiquement actifs. Elle constitue la voie d'absorption majoritaire du calcium. La voie transcellulaire, quant à elle, est saturable.

L'absorption du calcium dépend de nombreux facteurs dont le pH, l'âge et la prise de nourriture.

Impact des IPP sur l'absorption du calcium

L'impact des IPP sur l'absorption du calcium est très controversé (52).

Un essai clinique randomisé en double aveugle contre placebo sur 18 femmes a démontré que la prise d'oméprazole 20 mg par jour pendant sept jours diminuait l'absorption du carbonate de calcium à jeun (9,1% d'absorption sous placebo contre 3,5% d'absorption sous oméprazole) (51).

Néanmoins, une autre étude montre que la prise de 40 mg d'oméprazole ne perturbe pas l'absorption du calcium provenant d'aliments (53).

En conclusion, l'absorption du calcium dépend du pH mais également de la prise de nourriture. Ainsi, il semblerait que même si l'hypochlorhydrie diminue l'absorption du calcium à jeun, celle-ci serait réversible en cas de prise d'aliments légèrement acides.

d) Magnésium

Généralités

Le magnésium est un cofacteur indispensable à un grand nombre de réactions enzymatiques (métabolisme énergétique, synthèse protéique, ARN ou ADN, ...) et est impliqué dans le transport ionique transépithélial. Une carence en magnésium entraîne anorexie, fatigue, signes neuromusculaires (tétanie), signes cardiaques (arythmie), convulsion et chondrocalcinose. Seuls les hypomagnésémies sévères sont symptomatiques. Ces signes sont exacerbés en cas d'hypocalcémie ou d'hypokaliémie concomitante (54).

Mécanisme d'absorption du magnésium

Le mécanisme d'absorption du magnésium est présenté dans la figure 12 ci-dessous.

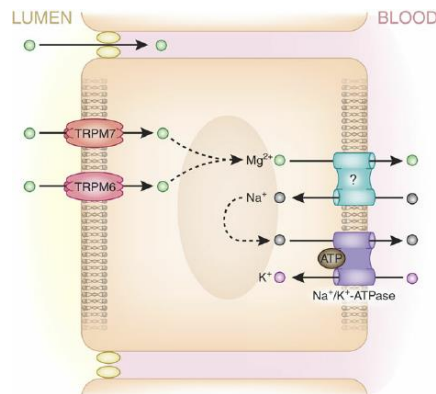


Figure 12 : Mécanisme d'absorption du magnésium (55)

L'absorption du magnésium se fait majoritairement au niveau jéjunal et iléal. Elle se fait soit par diffusion passive (mécanisme paracellulaire) soit par diffusion active (mécanisme transcellulaire) via 2 protéines situées sur la membrane apicale des entérocytes : TRPM6 (Transient receptor potential cation channel subfamily M member 6) et TRPM7 (Transient receptor potential cation channel subfamily M member 7). L'activité de ces 2 récepteurs est régulée par le pH intra luminal : leur activité est augmentée en présence d'un environnement acide (56) (57).

Impact des IPP sur l'absorption du magnésium

Les IPP sont suspectés de provoquer une hypomagnésémie. Le mécanisme complet reste encore inconnu. Mais il semblerait qu'ils inhiberaient l'absorption intestinale du magnésium en diminuant l'activité de TRPM6 (57).

Récemment, Chamniansawat et *al.* ont montré des changements structuraux de la muqueuse intestinale de rats traités par oméprazole pendant douze à vingt-quatre semaines. Un traitement prolongé par oméprazole a engendré une inflammation de l'intestin grêle, ce qui a réduit la largeur des jonctions serrées et a engendré une atrophie villositaire. Il en a résulté une diminution de l'absorption du magnésium (58).

La méta analyse de Srinutta et *al.*, incluant 16 études observationnelles (13 études transversales, 2 études cas témoins et 1 étude de cohorte), montre une association entre l'utilisation d'IPP et le développement d'une hypomagnésémie avec un risque relatif de 1,71. Elle montre également une relation dose réponse entre ces 2 facteurs : plus la dose d'IPP utilisée est forte et plus le risque de développer une hypomagnésémie est grand (57).

La FDA (Food and drug administration) a publié un rapport en 2011 alertant sur les risques d'hypomagnésémie suite à l'utilisation des IPP au long cours (supérieure à un an). Elle recommande de contrôler périodiquement le taux de magnésium sérique chez les utilisateurs d'IPP au long cours ou en cas de traitement concomitant avec de la digoxine (augmentation de la toxicité en cas d'hypomagnésémie) ou d'autres médicaments pouvant entraîner une hypomagnésémie (diurétiques thiazidiques, de l'anse, *etc.*) (59).

De plus, en cas d'hypomagnésémie, la supplémentation en magnésium ne parvient pas, dans un quart des cas, à rétablir un taux de magnésium normal. La seule solution est l'arrêt du traitement par IPP (59).

En conclusion, l'hypomagnésémie suite à un traitement par IPP est un phénomène bien documenté de la littérature.

C) Démence

L'association entre la prise d'IPP et le risque de développer une démence reste à ce jour incertaine. Les études publiées sont controversées. Il s'agit d'études observationnelles (cohorte ou cas témoins) prospectives ou rétrospectives. La qualité des preuves est faible du fait de l'hétérogénéité des études.

L'étude de cohorte de Gomm et *al.*, suivant 73 679 patients âgés de 75 ans et plus sur sept ans, met en évidence une augmentation du risque de survenue de démence chez les utilisateurs d'IPP (risque relatif : 1,66) après ajustement des facteurs de confusion suivant : âge, sexe, polymédications, comorbidités (AVC, dépression, cardiopathie ischémique et diabète). Le risque était légèrement plus prononcé pour les patients sous ésoméprazole (risque relatif : 2,12) que pour ceux sous oméprazole (risque relatif : 1,51) et pantoprazole (risque relatif : 1,58). L'étude montre également que le risque de démence lié à l'utilisation d'IPP diminue progressivement avec l'âge (risque relatif de 1,69 chez les 75-79 ans, risque relatif de 1,49 chez les 80-84 ans et risque relatif de 1,32 chez les plus de 85 ans) (60).

Le mécanisme physiopathologique avancé pour expliquer ce surrisque repose sur la modulation du métabolisme amyloïde par les IPP et les malabsorptions de vitamine B12 et de magnésium causées par la prise d'IPP.

Tout d'abord, les IPP peuvent franchir la barrière hémato encéphalique et augmenter la production de peptides béta amyloïdes. C'est ce qu'a démontré l'étude de Badiola et *al.* qui a observé une augmentation dose dépendante du taux de peptide béta amyloïde après injection intra péritonéale pendant cinq jours de lansoprazole (20 mg/kg/j ou 100 mg/kg/j) chez la souris (61). La prise d'IPP inhiberait également la dégradation des dérivés amyloïdes par les microglies en diminuant l'acidification des lysosomes (34). Or, l'accumulation extra-cellulaire du peptide béta amyloïde conduit à la formation de plaque amyloïde ou plaque sénile dans le cerveau qui est un facteur clé dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer.

De plus, la carence en vitamine B12 peut également jouer un rôle dans le développement des démences sous IPP. Cette vitamine permet en effet le bon fonctionnement du système nerveux. D'autres auteurs suggèrent que l'hypomagnésémie peut entraîner une démence (62).

Néanmoins, d'autres études montrent, au contraire, une absence de lien entre la survenue de démence et la prise d'IPP.

L'étude de cohorte prospective de Gray et *al.*, suivant 3 484 patients âgés de 65 ans et plus sur 7,5 ans, montre que l'utilisation d'IPP n'est pas associée à un risque accru de développer une démence ou la maladie d'Alzheimer. De même, les auteurs ne montrent aucune association entre la dose cumulative sur dix ans ou la durée d'exposition aux IPP et le risque d'apparition de démence (63).

La méta analyse de Hussain et *al.*, incluant douze études (8 de cohorte et 4 cas témoin) conforte ce résultat. Elle montre que la prise d'IPP n'est pas associée à un sur risque de développer une démence (risque relatif : 1,05) ou la maladie d'Alzheimer (risque relatif : 1,00) (62).

Ainsi, même si un mécanisme physiopathologique plausible est avancé, l'association entre IPP et démence reste incertaine. D'autres études, et notamment des études randomisées en double aveugle, doivent être envisagées.

D) Cancers gastriques

Plusieurs études montrent une augmentation significative du risque de cancer gastrique chez les utilisateurs au long cours d'IPP, mais à ce jour, il n'y a pas encore suffisamment de preuves pour pouvoir affirmer ce fait (64).

La physiopathologie exacte n'est pas encore connue et plusieurs hypothèses sont avancées.

La première met en cause l'hypergastrinémie. En effet, la diminution de la sécrétion acide induit par rétrocontrôle positif une hypergastrinémie réactionnelle. L'hypergastrinémie apparaît rapidement chez la majorité des patients prenant des IPP. On retrouve même un taux de gastrine sérique à jeun supérieur à cinq fois la normale chez 10 à 30% des utilisateurs d'IPP (65). Or, la gastrine a un effet trophique sur les cellules ECL, ce qui entraîne une hyperplasie, une dysplasie et enfin une néoplasie de ces cellules. Cet effet est démontré sur des études animales, comme celle de Havu et *al.* (66), qui met en évidence l'apparition de tumeurs neuro endocriniennes gastriques et la prolifération des cellules ECL suite à la prise d'oméprazole par le rat. Chez l'homme, les études montrent également que l'hypergastrinémie induite par la prise d'IPP entraîne une prolifération des cellules ECL gastriques. Néanmoins, il semblerait que la prise d'IPP au long cours chez l'homme, sans autre facteur de risque pour un cancer gastrique, ne permette pas le passage de l'hyperplasie vers la néoplasie et qu'ainsi l'association entre IPP et risque d'adénocarcinomes gastriques soit faible.

Néanmoins, les personnes traitées par IPP sont souvent plus à risque de développer un adénocarcinome gastrique. En effet, les IPP sont utilisés dans l'éradication de *Helicobacter pylori*, une bactérie qui augmente le risque de développer un cancer gastrique par trois en cas d'infection chronique. Un traitement par IPP au long cours aggraverait la gastrite atrophique induite par l'infection chronique à *Helicobacter pylori*, et ce, même après éradication de la bactérie. L'étude de Cheung et *al.* (67), qui étudie l'association entre le risque de développer un cancer gastrique et la prise d'IPP chez les patients ayant reçu un traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori*, montre que l'utilisation d'IPP au long cours est associée à une augmentation de 2,44 fois du risque de cancer gastrique (risque relatif de 2,44) alors que l'utilisation des anti H2 ne montre aucun surrisque (risque relatif de 0,72). Ce surrisque augmente avec la dose et la durée du traitement par IPP : risque relatif de 5,04 pour un traitement supérieur à un an, risque relatif de 6,65 pour un traitement supérieur à deux ans et risque relatif de 8,34 pour un traitement supérieur à trois ans.

Une autre cause avancée pour expliquer l'association entre IPP et risque de cancer gastrique pourrait être une augmentation de la formation de nitrosamines au niveau gastrique. Les nitrosamines sont un cancérigène pour l'homme. L'hypochlorhydrie entraîne une pullulation bactérienne au niveau gastrique. Certaines bactéries présentent la capacité de réduire le nitrate de l'alimentation en nitrite. Ces nitrites réagissent avec des composés azotés présents dans notre alimentation pour former ces nitrosamines. Une autre hypothèse est que les nitrosamines se forment via les bactéries salivaires et passent au niveau de l'estomac. A pH acide classique dans l'estomac, le nitrite se transforme en oxyde nitrique. A pH plus élevé, le nitrite est plus stable et il y a accumulation de ce dernier au niveau gastrique (20).

Enfin, l'utilisation des IPP peut retarder le diagnostic d'un cancer gastrique en masquant ses symptômes (46).

En conclusion, une association entre la prise d'IPP au long cours et le risque d'apparition de cancer gastrique est possible et mis en évidence dans plusieurs études observationnelles. Néanmoins, les preuves dont nous disposons à ce jour sont insuffisantes pour pouvoir conclure avec certitude.

E) Rein (néphrite interstitielle, lésion rénale aiguë, insuffisance rénale chronique)

Les effets indésirables rénaux des IPP apparaissent de plus en plus dans la littérature scientifique.

a) Néphrite interstitielle aiguë

La néphrite interstitielle aiguë est le phénomène le plus documenté. Il s'agit d'un effet indésirable rare, quoi que probablement sous-estimé des IPP. Le premier cas rapporté date de 1992. Depuis de nombreuses publications mentionnent ce risque.

La néphrite interstitielle aiguë est une inflammation du tissu rénal parenchymateux. La cause est médicamenteuse dans plus de deux tiers des cas. Elle peut évoluer en néphrite interstitielle chronique puis en insuffisance rénale chronique (IRC).

La néphrite interstitielle aiguë causée par les IPP est une réaction d'hypersensibilité au médicament ou à ses métabolites. Le dépôt d'IPP au niveau des tubules rénaux déclenche une réaction immunitaire à médiation cellulaire. Elle n'est pas liée à la posologie utilisée ou à la durée d'exposition. Le délai d'apparition fluctue de quelques jours à plusieurs mois. Tous les IPP sont concernés. En effet, il s'agit d'un effet de classe, ce qui implique que l'apparition d'une néphrite interstitielle sous un IPP doit entraîner l'éviction des autres IPP (68) (69).

Ce risque semble plus élevé chez les personnes âgées (70).

b) Apparition ou évolution d'une insuffisance rénale chronique (IRC)

L'utilisation des IPP est également associée à un risque accru d'apparition ou de progression d'une IRC. Les études observationnelles montrent un risque accru entre 1,17 et 1,9 fois. Ce risque n'est pas retrouvé chez les utilisateurs d'anti H2 (69). Il semble augmenter avec la dose et la durée d'exposition aux IPP : l'administration d'une double dose d'IPP entraîne un risque plus élevé de développer une IRC (risque relatif : 1,46 au lieu de 1,15).

Le mécanisme exact n'est pas connu, les hypothèses soulevées sont représentées dans la figure 13.

Tout d'abord, l'étude de Xie et *al.* (71) suggère que 45% des IRC sont la conséquence de séquelles de lésions rénales aiguës. En effet, même si la récupération après une néphrite interstitielle aiguë est correcte, elle reste dans la plupart des cas incomplète. La fibrose engendrée peut entraîner une évolution en insuffisance interstitielle chronique puis en IRC.

Néanmoins, cette raison ne permet pas d'expliquer toutes les apparitions ou progression d'IRC.

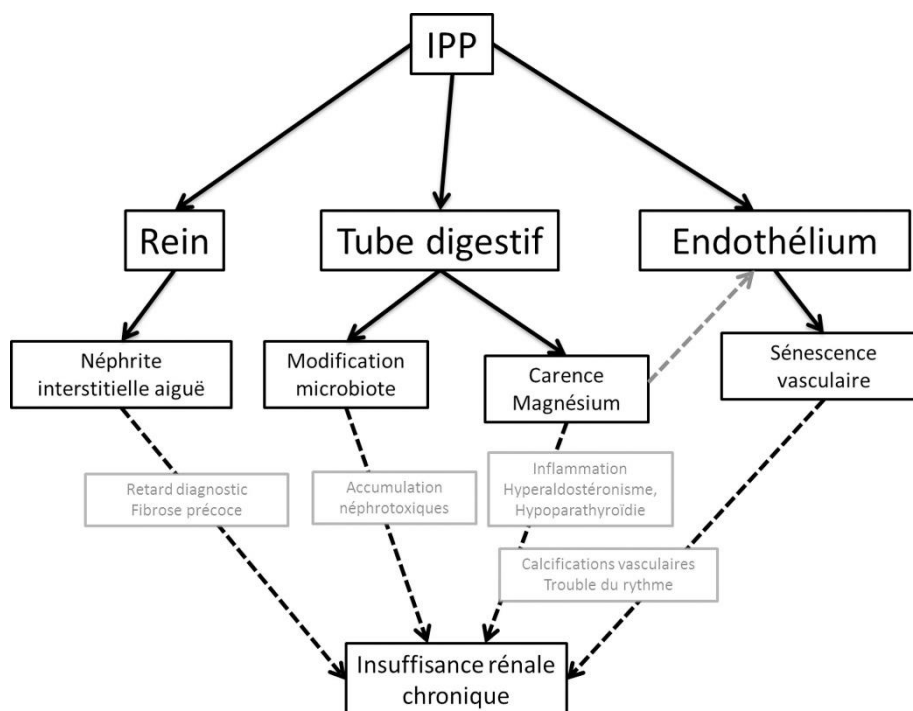


Figure 13 : Mécanismes par lesquels les IPP peuvent induire une IRC (72)

De plus, l'hypomagnésémie induite par la prise d'IPP est une des autres hypothèses avancées pour expliquer l'apparition ou la progression de l'IRC. En effet, comme vu précédemment, la prise d'IPP engendre une carence en magnésium par diminution de l'activité de ses transporteurs actifs TRPM6/7 au niveau intestinal. Or, l'hypomagnésémie est associée à un surrisque de développer une IRC et à son évolution vers l'insuffisance rénale terminale. C'est ce que montre l'étude de cohorte de Tin et *al.* (73) incluant 13 226 patients : un taux sérique de magnésium inférieur à 0,7 mmol/L engendre un surrisque de développer une IRC et une insuffisance rénale terminale avec un risque relatif de 1,58 et 2,39 respectivement. Les mécanismes impliqués sont divers et feraient intervenir l'inflammation, la calcification vasculaire, le dysfonctionnement endothélial, l'hyperaldostérisme, ... (72)

D'autres scientifiques suggèrent que les IPP induiraient un surrisque d'IRC via une toxicité directe sur la cellule endothéliale ou par accumulation de toxines néphrotoxiques.

Ainsi, les études observationnelles suggèrent que l'utilisation d'IPP peut entraîner un surrisque de développer des maladies rénales aiguës et chroniques. Même si cet effet reste rare, il est néanmoins significatif du fait de la grande utilisation des IPP.

F) Risque cardiovasculaire dont infarctus aigu du myocarde

Les premières mises en garde proviennent de l'interaction médicamenteuse entre les IPP et le clopidogrel.

Le clopidogrel est un antiagrégant plaquettaire utilisé dans la prévention primaire ou secondaire des accidents cardiovasculaires. Il s'agit d'une prodrogue, il est transformé en métabolite actif en grande partie grâce au CYP 2C19. Ainsi, la co-utilisation de médicaments inhibant ce cytochrome est susceptible de diminuer l'efficacité de ce médicament en limitant la formation du métabolite actif. Les inhibiteurs de la pompe à protons et notamment l'oméprazole et l'esoméprazole sont des inhibiteurs du CYP 2C19.

La concentration plasmatique du métabolite actif du clopidogrel est diminuée de 45% et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est diminuée de 39% après administration de 80 mg d'oméprazole (14).

Pour le pantoprazole et le lansoprazole qui ont une affinité moindre pour ce cytochrome, un effet moins prononcé est observé. La concentration plasmatique du métabolite actif du clopidogrel est diminuée de 20% et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est diminuée de 15% après administration de 80 mg de pantoprazole (14).

Néanmoins, cette seule interaction pharmacologique est insuffisante pour expliquer l'augmentation du risque de risque cardiovasculaire sous IPP puisque cet effet est retrouvé chez des patients prenant d'autres antiagrégants plaquettaires, non métabolisés par le CYP 2C19, tels que le ticagrelor ou l'aspirine. De plus, des études montrent également que la prise de rabéprazole, un IPP non inhibiteur du CYP 2C19, augmente aussi le risque de maladies cardiovasculaires (74).

Le deuxième mécanisme avancé est que les IPP augmentent le risque d'évènements cardiovasculaires en diminuant la production de monoxyde d'azote (NO) par les cellules endothéliales. En effet, ils inhibent l'activité de la diméthylarginine diméthylaminohydrolase (DDAH), une enzyme qui dégrade la diméthyl arginine asymétrique (ADMA). L'ADMA est l'inhibiteur de l'enzyme qui fabrique du NO : la NO synthase. Ainsi, sous IPP, il y a moins de dégradation de l'inhibiteur de la NO synthase et donc moins de NO à être produit (74) (75).

Or, le NO a de nombreuses fonctions physiologiques. Il permet de réduire la pression artérielle en provoquant une vasodilatation non spécifique des artères et des veines, il fluidifie la circulation du sang via son action d'antiagrégant plaquettaire endogène, et enfin il participe au maintien de la structure de l'endothélium vasculaire. De par ses différents rôles, il diminue ainsi le risque d'athérosclérose, de thrombose et de maladies coronariennes (74) (75).

D'autres chercheurs ont montré que les IPP inhibent également l'autre voie de fabrication du NO : la voie nitrate-nitrite-NO. En effet, les nitrites et les nitrates issus de l'alimentation forment du NO et ses dérivés grâce au pH acide de l'estomac. L'hypochlorhydrie produite par la prise d'IPP empêche cette voie de synthèse non enzymatique (76).

Enfin, l'utilisation au long cours des IPP peut provoquer une hypomagnésémie. L'hypomagnésémie cause des arythmies. Les anomalies de l'ionogramme et les arythmies sont plus sévères en cas d'association avec des diurétiques thiazidiques ou des diurétiques de l'anse. De plus, un faible taux en magnésium augmente le risque de toxicité chez les patients traités par digoxine (troubles gastro digestifs, neurologiques et arythmie).

L'étude de Nigam et *al.* (77) montre que l'utilisation des IPP augmente le risque d'infarctus du myocarde (risque relatif de 1,16) et multiplie par deux le risque de mortalité cardiovasculaire dans la population générale. Ces résultats sont indépendants de l'utilisation du clopidogrel. On ne les retrouve pas chez les utilisateurs d'anti H2.

La méta analyse de Sun et *al.* (78), incluant 17 essais contrôlés randomisés, montre que l'utilisation des IPP augmente le risque cardiovasculaire de 70%. Le risque est accru chez les utilisateurs d'oméprazole (risque relatif de 3,17) et chez les utilisateurs au long cours (risque relatif de 2,33).

Ainsi, de nombreuses études suggèrent que la prise d'IPP au long cours peut augmenter le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires indésirables. Néanmoins, il est nécessaire d'avoir plus d'études et notamment des essais cliniques randomisés pour pouvoir conclure à un surrisque avec certitude.

G) Risque des IPP chez le patient cirrhotique

a) Péritonite bactérienne spontanée

La péritonite bactérienne spontanée est une complication grave chez les patients cirrhotiques. La mortalité est en effet de 10 à 50%. Il s'agit d'une infection du liquide d'ascite sans cause apparente.

Une prolifération bactérienne au niveau de l'intestin grêle peut entraîner une péritonite bactérienne spontanée par translocation des bactéries de l'intestin grêle vers le liquide d'ascite. Certaines études montrent que les IPP prédisposent à ce risque de prolifération bactérienne de l'intestin grêle. L'hypochlorhydrie engendre une pullulation bactérienne au niveau de l'intestin grêle et une modification de l'environnement intraluminal. Ceci concourt à augmenter la perméabilité intestinale et à faciliter la translocation des bactéries au niveau du liquide d'ascite. Au contraire, d'autres études, utilisant des tests respiratoires au glucose-hydrogène ou une aspiration et une culture du contenu de l'intestin grêle ne montrent pas d'association significative entre la prise d'IPP et le risque de prolifération bactérienne de l'intestin grêle (79) (80).

La méta analyse de Yu et *al.*, incluant 10 cas contrôles et 6 études de cohorte pour un total de 8145 patients, montre une association statistiquement significative entre la prise d'IPP et le risque de développer une péritonite bactérienne spontanée chez les patients cirrhotiques. En revanche, cette association n'est pas retrouvée lors de l'analyse des études de cohorte seule (79).

La méta analyse de 2021 de Alhumaid met également en évidence des résultats contradictoires entre les études cas témoins (7) et les études de cohorte (16). Lorsque l'on prend l'ensemble des études observationnelles, incluant 10 386 patients, on observe une association statistiquement significative entre la prise d'IPP et le risque de péritonite bactérienne spontanée (risque relatif de 1,80). La force de l'association augmente lorsque l'on compare seulement les études cas témoins : le risque relatif est alors de 2,62. Elle diminue lorsque les études de cohorte seules sont analysées, avec un risque relatif de 1,55. On

retrouve donc une association statistiquement significative, mais celle-ci diminue lorsqu'on n'intègre que les études de cohorte, des études plus robustes et de meilleure qualité (80).

Ainsi, ce risque de péritonite bactérienne est très controversé.

b) Encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique est une complication grave des maladies hépatiques. Elle se manifeste par l'apparition de troubles neurologiques suite à un dysfonctionnement du foie. Les signes cliniques vont de la confusion au coma. Elle est due à l'absence d'élimination des toxines par le foie, et notamment de l'ammoniac produit par les bactéries digestives. L'ammoniac s'accumule au niveau du sang et se propage au niveau du cerveau où il entraîne ces troubles cérébraux.

L'association entre l'utilisation d'IPP et le risque de développer une encéphalopathie hépatique est encore incertaine. Néanmoins, les études observationnelles pencheraient vers un surrisque.

La méta analyse de Ma et *al.* (81), incluant 7 études et 4574 patients, montre un risque accru de développer une encéphalopathie hépatique chez les utilisateurs d'IPP atteints d'une cirrhose du foie avec un risque relatif de de 1,50.

La méta analyse de Shi et *al.* (82) confirme ce résultat et montre que ce risque est dose dépendant. Enfin, l'étude de cohorte de Nardelli et *al.* (83) montre un taux de survie globale plus faible chez les patients cirrhotiques sous IPP (41% vs 81%).

La physiopathologie avancée est la modification du microbiote intestinal par les IPP. Comme vu précédemment les IPP favorisent la prolifération bactérienne au niveau de l'intestin grêle. Cette pullulation de bactéries pourrait entraîner une augmentation de la production d'ammonium et d'endotoxines qui, en l'absence d'élimination par le foie, entrainerait l'encéphalopathie hépatique (81).

H) Fractures osseuses

Des études observationnelles suggèrent une potentielle association entre IPP et risque de survenue de fractures.

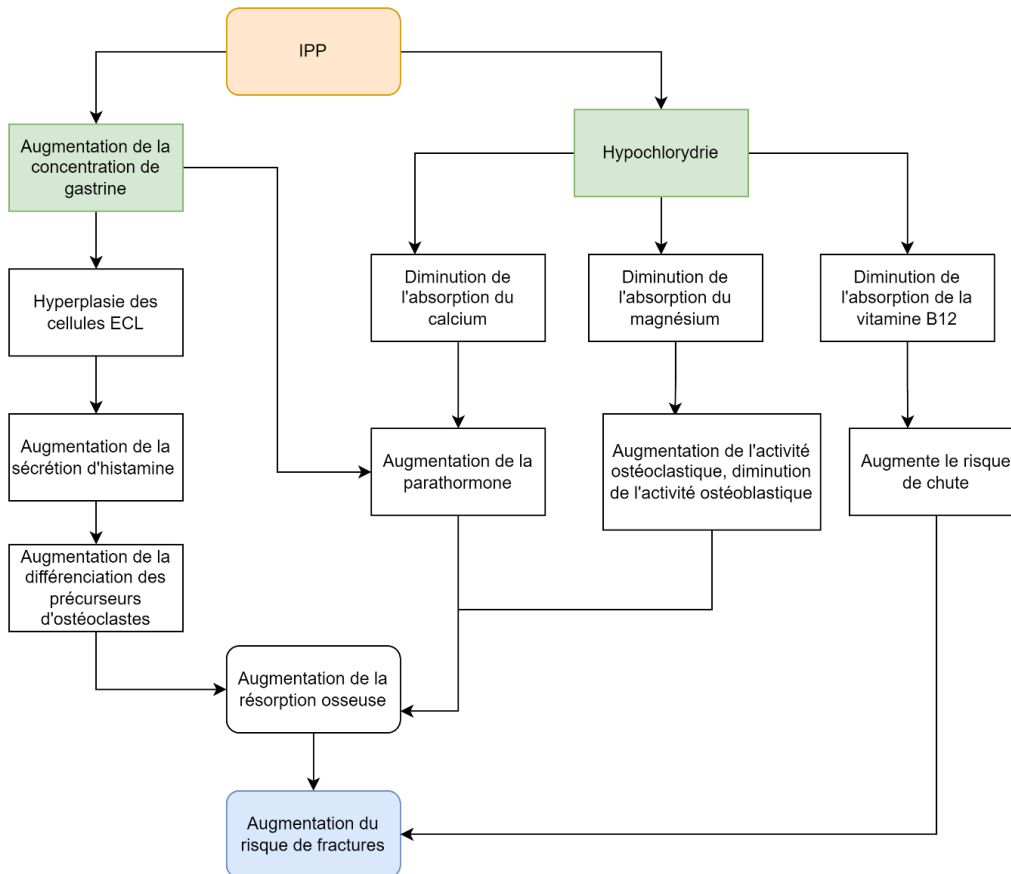


Figure 14 : Mécanismes par lesquels les IPP augmentent le risque de fracture (84)

Deux principaux mécanismes sont proposés pour expliquer ce surrisque comme le présente la figure 14 ci-dessus.

Tout d'abord, le premier est lié à l'hypergastrinémie. En effet, pour tenter de contrer l'augmentation du pH gastrique induit par les IPP, l'organisme tente d'augmenter la sécrétion acide des cellules pariétales en augmentant la production de gastrine par les cellules G et la sécrétion d'histamine par les cellules de type entérochromaffine. Or certains chercheurs ont suggéré que l'histamine pouvait augmenter la différenciation des précurseurs d'ostéoclastes. Il en résulterait une augmentation de la résorption osseuse.

Une seconde hypothèse repose sur le fait que l'hypergastrinémie induit une hyperparathyroïdie. La parathormone mobilise le calcium osseux, ce qui conduit à une perte de densité osseuse progressive.

Le second mécanisme avancé est lié à l'hypochlorhydrie. Comme vu précédemment, l'hypochlorhydrie engendre de nombreuses malabsorptions. C'est notamment le cas du calcium. Une diminution du calcium sérique augmente la production de la parathormone, ce qui augmente la résorption osseuse et donc diminue la densité osseuse.

Le magnésium voit également son absorption diminuée. Une carence en magnésium diminue l'activité ostéoblastique et augmente l'activité ostéoclastique.

Enfin, les vitamines du groupe B et notamment la vitamine B12 voient également leur absorption diminuée lors de la prise d'IPP. Une carence en vitamine B12 augmente le risque de déclin neurologique et de faiblesse musculaire, ce qui peut engendrer des chutes (84).

Ainsi, le traitement prolongé par IPP entrainerait une diminution de la densité minérale osseuse et une augmentation du risque de chute à l'origine d'un risque accru de fractures.

En 2011, la FDA a alerté sur le risque potentiel de fractures en cas de prise d'IPP à forte dose ou de leur utilisation prolongée.

Ce risque possible de fractures est d'ailleurs indiqué dans le RCP des différentes spécialités (14).

Au niveau observationnel, les résultats des études sont contradictoires.

La méta analyse de Liu et *al.* (85), incluant 32 études observationnelles, soit un total de 2 181 546 patients, a montré que les patients sous IPP avaient un risque accru de fractures osseuses toute zone confondue (risque relatif de 1,30) et d'ostéoporose (risque relatif de 1,23). En revanche, les auteurs n'ont pas montré de diminution de la densité osseuse au niveau fémoral et/ou rachidien chez ces patients.

L'étude de cohorte rétrospective de Harding et *al.*, incluant 4 438 patients âgés de 65 ans et plus suivis en moyenne sur une période de 6,1 ans, ne montre pas d'association entre la prise d'IPP et le risque de fractures. (86).

Les différences de résultat entre les études peuvent être dues à l'hétérogénéité de la méthodologie, de la population ciblée entre les différentes études et à la présence de facteurs de confusion.

En conclusion, il existe une association potentielle entre risque de fractures et IPP. Ce surrisque serait modéré. Néanmoins, il s'agit d'un argument supplémentaire pour montrer que la prise d'IPP au long cours n'est pas anodine et qu'il convient de limiter les prescriptions hors recommandations.

I) Surmortalité

Comme vu précédemment, l'utilisation des IPP est soupçonnée d'induire de nombreux effets indésirables, potentiellement graves et mortels. De nombreuses études suggèrent que les IPP entraîneraient une surmortalité, notamment à cause d'une maladie cardiovasculaire, d'une maladie rénale chronique ou d'un cancer gastro-intestinal supérieur.

L'étude de cohorte observationnelle longitudinale de Xie *et al.* (87) compare la mortalité toutes causes confondues et par cause de 157 625 patients prenant des IPP et 56 842 patients prenant des anti H2 sur dix ans. Elle montre que la prise d'IPP est associée à un léger excès de mortalité toutes causes de décès confondues (45,20 décès en excès pour 1000 utilisateurs d'IPP) : 38,65% sont associés à des maladies de l'appareil circulatoire, 28,63% à des cancers, 13,83% à des maladies du système génito-urinaire et 9,29% à des maladies infectieuses et parasitaires.

En analysant les causes de décès des différents sous-groupes, cette étude montre que les utilisateurs d'IPP présentent une surmortalité pour les maladies cardiovasculaires (15,48 excès de décès pour 1000 utilisateurs d'IPP) et la maladie rénale chronique (4,19 décès pour 1000). La surmortalité pour le cancer gastro-intestinal supérieur n'est observée que chez les patients prenant des IPP sans indication documentée de médicaments antiacides.

Cette étude montre également une relation graduelle entre la durée d'exposition à l'IPP et le risque de mortalité toutes causes confondues (liées à des maladies du système circulatoire, des néoplasies ou des maladies du système génito-urinaire) (87).

L'étude de De Roza et *al.*, incluant 511 patients atteints de cirrhose du foie, montre que les utilisateurs d'IPP ont une mortalité globale (décès ou transplantation) deux fois plus élevée que les non utilisateurs. Plus l'utilisation de l'IPP est prolongée et plus le risque de mortalité augmente. De plus les utilisateurs d'IPP ont 1,61 fois plus de risque d'être hospitalisés pour une décompensation hépatique (88).

Au contraire, l'étude COMPASS, randomisée en double aveugle et contre placebo, suivant 17 598 patients prenant 40mg de pantoprazole ou un placebo une fois par jour sur trois ans ne montre pas de lien entre la prise de pantoprazole et la morbidité toutes causes confondues (19). Cependant, les résultats de cette étude sont à interpréter avec précaution car le but premier de celle-ci n'était pas de répertorier les effets indésirables des IPP au long cours. Les patients inclus dans cette étude ne sont pas représentatifs de la population générale : ce sont des sujets de plus de 65 ans atteints d'une maladie des coronaires ou d'une maladie artérielle périphérique stable. Le seul IPP évalué est le pantoprazole à une dose de 40 mg par jour. De plus, la durée de suivi de trois ans est probablement insuffisante pour pouvoir évaluer correctement ce risque.

Ainsi, même si d'autres études doivent être réalisées, ces études suggèrent qu'il y a une possible association entre IPP et surmortalité.

J) Effet rebond

Il existe une pharmacodépendance aux IPP. En effet, la diminution de l'acidité gastrique induite par les IPP entraîne en réaction une hyperproduction de gastrine. La gastrine stimule les cellules ECL sécrétant de l'histamine, ce qui engendre une hyperplasie et une hypertrophie de ces cellules. La quantité d'histamine produite est donc augmentée. Elle se fixe sur les récepteurs histaminiques H₂ de la cellule pariétale, ce qui active la pompe à protons. Ainsi, à l'arrêt du traitement, on observe un rebond de la sécrétion acide.

Les études réalisées montrent que cet effet est observé dès quatre semaines de traitement par IPP. Ce phénomène apparaît dès la première semaine d'arrêt du traitement et peut perdurer quelques jours à quelques semaines (89).

Ce phénomène explique en grande partie la prolongation des traitements par IPP. En effet, devant la récurrence précoce des symptômes, notamment du RGO, à l'arrêt du traitement, les patients reprennent le traitement de manière durable.

L'étude en double aveugle contre placebo de Björnsson et *al.* (90) montre que moins d'un tiers des patients prenant un traitement prolongé par IPP a réussi à arrêter le traitement sans reprise à un an. Les patients atteints de RGO ont plus de difficultés que les patients non atteints de reflux à arrêter le traitement.

Pour faciliter l'arrêt d'un traitement par IPP certaines règles sont à respecter. Tout d'abord, l'arrêt doit s'effectuer de manière progressive chez les utilisateurs au long cours afin d'éviter l'apparition d'un effet rebond. Ensuite, le rappel des règles hygiéno-diététiques au patient est indispensable. En cas de récurrences des symptômes, un traitement alternatif, à base d'alginate ou d'antiacides, doit être conseillé au patient (89).

III) Interactions médicamenteuses

Les IPP sont des médicaments présentant de nombreuses interactions médicamenteuses. Elles sont dues à deux mécanismes principaux. D'une part, ce sont des inhibiteurs plus ou moins forts des cytochromes P450. D'autre part, ils augmentent le pH gastrique ce qui peut affecter l'absorption des bases faibles.

Ainsi, de par leurs interactions médicamenteuses, les IPP peuvent diminuer ou augmenter la concentration sérique de certains médicaments. On observe par exemple une diminution de la biodisponibilité de certains anticancéreux en cas de prise concomitante d'IPP ce qui entraîne une perte de chance pour les patients. Au contraire, ils augmentent la concentration et donc le risque de toxicité d'autres médicaments comme le méthotrexate ou la digoxine.

Nous verrons dans cette partie, quelques exemples d'interactions médicamenteuses et leurs conséquences.

A) Interaction avec les cytochromes

Les IPP sont métabolisés au niveau hépatique par les cytochromes P450. La majeure partie est métabolisée par le CYP 2C19 et une plus faible partie par le CYP 3A4. En effet, l'oméprazole, le lansoprazole et le pantoprazole sont métabolisés à plus de 80% par le CYP 2C19. L'ésoméprazole est métabolisé à environ 70% par le CYP2C19. Le rabéprazole, quant à lui, est métabolisé majoritairement par un système non enzymatique (91).

Les interactions médicamenteuses se produisent lorsqu'il y a compétition sur le site de fixation d'un cytochrome. Ainsi, le médicament ayant le plus d'affinité pour le cytochrome empêchera la métabolisation de l'autre médicament de plus faible affinité : il s'agit d'une inhibition compétitive (92).

Les IPP sont des substrats du CYP 2C19 mais il sont inhibiteurs de ce cytochrome à des degrés divers. L'oméprazole et l'ésoméprazole ont une forte affinité pour ce cytochrome : ce sont des inhibiteurs forts. Le rabéprazole, le lansoprazole et le pantoprazole ont une faible affinité (92).

L'oméprazole et l'ésoméprazole seront donc les plus concernés par ces interactions médicamenteuses.

a) Clopidogrel

Comme vu précédemment, l'association du clopidogrel avec l'oméprazole ou l'ésoméprazole est l'un des facteurs qui pourrait contribuer à augmenter le risque cardiovasculaire chez les patients sous IPP.

La co-utilisation de médicaments inhibant le CYP 2C19, comme l'oméprazole ou l'ésoméprazole, diminue l'efficacité du clopidogrel en limitant la formation de son métabolite actif.

En effet, la concentration plasmatique du métabolite actif du clopidogrel est diminuée de 45% et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est diminuée de 39% après administration de 80 mg d'oméprazole (14).

Pour le pantoprazole et le lansoprazole qui ont une affinité moindre pour ce cytochrome, un effet moins prononcé est observé. La concentration plasmatique du métabolite actif du clopidogrel est diminuée de 20% et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est diminuée de 15% après administration de 80 mg de pantoprazole (14).

En pratique, il convient par précaution de privilégier l'utilisation du pantoprazole ou du rabéprazole si un IPP doit être associé.

b) Diazépam

Le diazépam est un anxiolytique appartenant à la classe des benzodiazépines.

Comme l'oméprazole, il est majoritairement métabolisé par le CYP 2C19. Une co-administration de ces deux médicaments engendre une diminution de l'élimination du diazépam par inhibition compétitive du CYP 2C19 (93). Ainsi, l'administration de 20 mg d'oméprazole pendant sept jours entraîne une diminution de la clairance du diazépam de 27 % et une augmentation de sa demi-vie de 36%. Une autre étude démontre une diminution de la clairance du diazépam de 54% après la prise de 40 mg d'oméprazole ce qui suggère que cette interaction est dose dépendante (94).

Une interaction similaire est observée avec l'ésoméprazole. En effet, une administration de 30 mg d'ésoméprazole entraîne une diminution de la clairance du diazépam de 45% (14).

Néanmoins, comme le diazépam a une large marge thérapeutique, cette interaction n'a que de rares conséquences cliniquement significatives (94). L'effet le plus observé est une augmentation de la somnolence.

L'association du diazépam avec l'oméprazole ou l'ésoméprazole est une précaution d'emploi. En pratique, il convient d'ajuster la dose de diazépam en fonction des effets indésirables ressentis par le patient ou de choisir un autre IPP. Le pantoprazole et le rabéprazole, ayant une plus faible affinité pour le CYP 2C19, n'ont qu'une très faible interaction avec la métabolisation du diazépam et doivent donc être privilégiés. Une autre alternative est d'utiliser d'autres anxiolytiques ne présentant pas d'interactions avec les IPP comme l'oxazépam ou le lorazépam (95).

c) Tacrolimus

Le tacrolimus est un immunosuppresseur. Il s'agit d'un médicament présentant une marge thérapeutique étroite : un sous-dosage prédispose à un risque de rejet d'organe, un surdosage, quant à lui, entraîne une toxicité rénale et une myélosuppression.

Le tacrolimus est métabolisé par le CYP 3A4. Les IPP, et notamment l'oméprazole et l'ésoméprazole, sont métabolisés par les CYP 2C19 et 3A4. C'est cette dernière voie de métabolisation partagée qui est supposée être la source d'interaction entre les IPP et le tacrolimus. Chez les métaboliseurs lents du CYP 2C19 ou en cas de prise de forte dose d'IPP chez les métaboliseurs rapides, la voie du 3A4 est fortement sollicitée. Il y a donc un mécanisme de compétition entre les IPP et le tacrolimus qui conduit à des taux de tacrolimus supra thérapeutique (96).

L'article de Maguire et *al.* rapporte le cas d'une jeune fille de 18 ans, greffée rénale, traitée par tacrolimus, mycofénoate mofétil et lansoprazole qui a subi cette interaction. En effet, pendant huit mois, ses taux de tacrolimus ont été maintenus dans la fenêtre thérapeutique (5 ng/mL à 8 ng/mL). Puis, le lansoprazole a été remplacé par de l'ésoméprazole. Le taux sanguin de tacrolimus a alors considérablement augmenté. Au bout d'un mois de traitement, il était à 27,4 ng/mL. Au niveau clinique, elle présentait une asthénie, des nausées et une sinusite ne cédant pas aux antibiotiques. L'ésoméprazole a finalement été arrêté et a été remplacé par de l'oméprazole ce qui n'a pas permis de retrouver des concentrations sériques de tacrolimus normales. Seul le retour au lansoprazole a permis de normaliser le dosage du tacrolimus. Son phénotype pour le CYP 2C19 était métaboliseur normal ou intermédiaire (96). Ainsi, même en cas de phénotype métaboliseur normal pour le CYP 2C19, des interactions médicamenteuses peuvent se produire.

En pratique, si un IPP doit être utilisé, le rabéprazole est considéré comme l'option de traitement la plus sûre. De plus, il convient de vérifier les taux sériques de tacrolimus lors de l'instauration ou d'un changement d'IPP.

B) Influence de la baisse d'acidité gastrique

Du fait de leur mécanisme d'action, les IPP interagissent avec les médicaments dont l'absorption est dépendante du pH gastrique.

a) Inhibiteurs de tyrosine kinase

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) appartiennent à la classe des chimiothérapies orales. Ce sont des bases faibles dont l'absorption est pH dépendante. En effet, l'acidité est nécessaire pour la solubilisation et l'absorption du médicament. En cas de prise d'IPP, l'acidité gastrique est diminuée, ce qui empêche l'ionisation du médicament. Le traitement anticancéreux est alors moins absorbé.

Par exemple, comme le montre le tableau 3, l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (Cmax) de l'erlotinib 150 mg sont diminuées de 54% et de 39% respectivement en cas de prise concomitante d'oméprazole 40 mg (97). L'ASC et la Cmax du dasatinib 100 mg sont diminuées de 43% et 42% respectivement 22 heures après la prise d'oméprazole 40 mg pendant quatre jours (14). L'ASC et la Cmax du nilotinib 400 mg sont diminuées de 34% et 27% respectivement en cas de co-administration d'ésoméprazole 40 mg (98).

	ASC	Cmax
erlotinib 150 mg +oméprazole 40 mg	Diminution de 54%	Diminution de 39%
dasatinib 100 mg +oméprazole 40 mg	Diminution de 43%	Diminution de 42%
Nilotinib 400 mg + ésoméprazole 40mg	Diminution de 34%	Diminution de 27%

Tableau 3 : impact des IPP sur l'ASC et la Cmax des ITK

Au niveau clinique, cette réduction de biodisponibilité entraîne une diminution de l'efficacité des médicaments et une perte de chance pour le patient.

C'est ce que met en évidence l'étude rétrospective de Sharma *et al.* (99). Cette étude analyse 12 538 patients ayant un cancer traité par ITK (erlotinib, sunitinib, imatinib, dasatinib, lapatinib, sorafenib ou nilotinib). Elle montre que près d'un quart des patients utilisent un traitement par IPP en parallèle de leur traitement anticancéreux. Chez les utilisateurs d'IPP, on observe une diminution de la survie de 16% à quatre-vingt-dix jours et de 10% à un an par rapport aux non utilisateurs. L'erlotinib est le traitement avec lequel on retrouve la plus forte interaction avec une diminution de la survie de 21% à quatre-vingt-dix jours. Par contre, cette étude ne montre aucun impact sur la co-utilisation d'IPP et de sunitinib ou d'imatinib (99). Le sunitinib présente une solubilité à un pH entre 1,2 et 6,8 ce qui peut expliquer cette absence d'impact des IPP (64).

En pratique, il est recommandé d'éviter la co-prescription des deux médicaments. Si l'association ne peut être évitée, l'ITK doit être administré deux heures avant ou dix heures après l'IPP.

b) Médicaments anti VIH

Certains inhibiteurs de la protéase du VIH (virus de l'immunodéficience humaine), comme l'atazanavir et le nelfinavir, présentent une absorption pH dépendante. Ce sont en effet des bases faibles qui nécessitent une ionisation et une solubilisation pour leur absorption. Un pH acide favorise leur ionisation et donc leur absorption. En cas d'administration concomitante d'un IPP, l'augmentation de pH gastrique diminue la biodisponibilité de l'anti rétroviral ce qui peut affecter son efficacité et favoriser le développement de résistances.

Ainsi, comme le montre le tableau 4, l'ASC et la Cmax de l'atazanavir 300 mg boosté par le ritonavir 100 mg sont diminuées de 76% et de 72% respectivement en cas de prise d'oméprazole 40 mg une fois par jour. (100) Elles sont diminuées de 90% en cas d'administration concomitante de lansoprazole 60 mg une fois par jour.

L'ASC et la Cmax du nelfinavir sont diminuées de 36-39 % en cas de prise d'oméprazole 20 mg une fois par jour. L'ASC et la Cmax de son métabolite actif sont diminuées de 75-92 % (14). Cette interaction s'expliquerait, d'une part, par l'augmentation du pH gastrique qui réduirait l'absorption du nelfinavir et, d'autre part, par l'interaction de l'oméprazole avec le CYP 2C19. Le nelfinavir est métabolisé par le CYP 2C19. Le produit

résultant, l'hydroxyl-t-butylamidenelfinavir, est aussi actif que le nefinavir lui-même. L'oméprazole est un inhibiteur compétitif de ce CYP 2C19 et inhibe donc la formation de ce métabolite pharmacologiquement actif (101).

	ASC	Cmax
atazanavir 300 mg boosté par le ritonavir 100mg + oméprazole 40 mg	Diminution de 76%	Diminution de 72%
atazanavir 300 mg boosté par le Ritonavir 100 mg + lansoprazole 60 mg	Diminution de 90%	Diminution de 90%
nelfinavir +oméprazole 20 mg	Diminution de 36-39%	Diminution de 36-39%
Métabolite actif du nelfinavir + oméprazole 20mg	Diminution de 75-92%	Diminution de 75-92%

Tableau 4 : impact des IPP sur l'ASC et la Cmax des anti rétroviraux

Dans les RCP, l'administration de nelfinavir avec de l'ésoméprazole ou de l'oméprazole est une contre-indication formelle.

L'étude de Saberi et *al.* met en évidence les implications cliniques de l'interaction nelfinavir/IPP. Elle compare la capacité à atteindre une charge virale indétectable après initiation du nelfinavir puis la capacité à la maintenir indétectable avec ou sans exposition aux IPP. Les auteurs concluent que les IPP n'ont pas d'impact statistiquement significatif sur la capacité à atteindre une charge virale indétectable. Néanmoins, l'étude démontre que les utilisateurs réguliers d'IPP (plus de trente jours) présentent 51% plus de risque de rebond virologique par rapport aux non utilisateurs. La co-utilisation au long cours est donc considérée comme une interaction majeure pouvant entraîner le développement de résistances et une perte de contrôle virologique (101).

La rilpivirine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH. Son association est contre-indiquée avec tous les IPP. En effet, son absorption est elle

aussi dépendante du pH gastrique. Une augmentation de pH gastrique diminue les concentrations plasmatiques de rilpivirine, ce qui augmente le risque de perte de contrôle virologique et de développement de résistances. L'ASC et la Cmax de la rilpivirine 100 mg sont diminuées de 44% et 42% respectivement en cas de prise concomitante d'oméprazole 20 mg une fois par jour (102).

c) Antifongiques azolés

Les antifongiques azolés per os sont indiqués dans la prophylaxie et le traitement des infections fongiques invasives (candidoses, cryptococcoses et aspergilloses).

Leur biodisponibilité est variable, elle dépend du pH gastrique, de la prise de nourriture et des polymorphismes génétiques.

Les IPP, en augmentant le pH gastrique, peuvent diminuer l'absorption de certains antifongiques azolés. En effet, l'étude *in vitro* de Carlson et al. montre que la dissolution du kétoconazole dépend du pH. Plus le pH monte et plus la dissolution est lente et incomplète. Ainsi, elle dépasse les 85% au bout de cinq minutes dans une solution à pH 2 ou 3 mais elle est de 10% après soixante minutes à pH 6 (103).

Cette diminution d'absorption entraîne une baisse de l'ASC et de la Cmax des anti fongiques azolés. Par exemple, comme le montre le tableau 5, la prise concomitante d'oméprazole 40 mg et d'itraconazole 200 mg chez des volontaires sains diminue l'ASC et la Cmax de l'itraconazole de 64 et 66% respectivement (104). De même, l'ASC et la Cmax du posaconazole sont diminuées de 32 et 46% respectivement en cas de co-administration de posaconazole 400 mg sous forme de suspension buvable et d'ésoméprazole 40 mg chez des sujets sains (105).

En ce qui concerne, le voriconazole, les IPP augmentent sa concentration plasmatique en diminuant sa métabolisation par le CYP 2C19. Ainsi, la prise concomitante d'oméprazole 40 mg et de voriconazole chez des volontaires sains a augmenté l'ASC et la Cmax du voriconazole de 41 et 15% respectivement (106).

	ASC	Cmax
itraconazole 200 mg + oméprazole 40 mg	Diminution de 64%	Diminution de 66%
posaconazole 400 mg + ésoméprazole 40 mg	Diminution de 32%	Diminution de 46%
voriconazole + oméprazole 40 mg	Augmentation de 41%	Augmentation de 15%

Tableau 5 : impact des IPP sur l'ASC et la Cmax des anti fongiques

La baisse d'absorption de l'antifongique entraîne une diminution d'efficacité du médicament.

Dans les RCP des médicaments, l'association entre les IPP et l'itraconazole ou le kétoconazole est à prendre en compte. Elle est déconseillée pour la prise de posaconazole en suspension buvable.

C) Autres

a) Méthotrexate

Le méthotrexate est un anti folate qui agit par inhibition compétitive de la dihydrofolate réductase. Il est utilisé dans le traitement de plusieurs pathologies notamment la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et la maladie de Crohn. Son surdosage est grave et peut être mortel. La toxicité est majoritairement de l'ordre hématopoïétique (leucopénie, thrombocytopenie, anémie et pancytopenie) et rénale.

La prise d'IPP retarde l'élimination du méthotrexate. C'est ce que démontre l'étude rétrospective de Narumi et *al.* (107). Cette étude analyse les concentrations plasmatiques de méthotrexate, chez 43 patients, sur 73 cycles de thérapie de méthotrexate à haute dose. Elle montre que les utilisateurs d'IPP ont des concentrations plasmatiques de méthotrexate plus élevées à 48 heures (0,38 *versus* 0,15 $\mu\text{mol/l}$) et à 72 heures (0,13 *versus* 0,05 mol/l) que les non utilisateurs.

Le mécanisme envisagé est que les IPP retardent l'élimination du méthotrexate. Le méthotrexate et ses métabolites sont éliminés par le rein. Différents transporteurs participent à l'excrétion rénale du méthotrexate : la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), la protéine associée à la résistance multidrogue 2 et 4 (MRP2 et 4), le transporteur d'anions organiques 3 (hOAT3),... Les IPP réduiraient la clairance rénale du méthotrexate en inhibant son absorption par ces différents transporteurs (107) (108).

Dans les RCP, l'association entre les IPP et le méthotrexate à forte dose (>20 mg/semaine) est déconseillée. Elle est à prendre en compte pour les doses inférieures de méthotrexate (14).

b) Digoxine

La digoxine est un antiarythmique indiquée dans l'insuffisance cardiaque et les troubles du rythme supra ventriculaire. Elle a une marge thérapeutique étroite : chez l'adulte, la concentration sérique doit se situer entre 0,8 et 2 ng/ml. La toxicité apparaît au-delà de 3 ng/ml.

Un surdosage en digoxine est grave et est potentiellement mortel. Il se caractérise par des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des troubles cardiaques, des céphalées et une dyschromatopsie (coloration en jaune de la vision).

Les IPP augmentent la concentration plasmatique de la digoxine, ce qui entraîne un risque de toxicité. En effet, la prise concomitante d'oméprazole 20 mg et de digoxine augmente la biodisponibilité de la digoxine de 10% (14).

Deux mécanismes seraient impliqués. Tout d'abord, l'étude *in vitro* de Gabello et *al.* montre que les IPP augmentent l'absorption de la digoxine par augmentation de la perméabilité gastrique (109). De plus, ils diminuent sa clairance par inhibition de la glycoprotéine P. La glycoprotéine P est un transporteur transmembranaire permettant l'efflux de nombreux médicaments. Située majoritairement au niveau des cellules du foie et du rein, elle a un rôle important dans la détoxification de l'organisme. La digoxine est un substrat de ce transporteur et les IPP (oméprazole, lansoprazole et pantoprazole) l'inhibent (110).

La synergie de ces deux phénomènes serait responsable de cette hausse de concentration plasmatique de digoxine en cas de co-administration avec un IPP.

L'association entre les deux molécules est une précaution d'emploi. En cas d'association, une surveillance de la digoxinémie, de l'ECG (électroencéphalogramme) et des signes de surdosage doit être effectuée. Une adaptation du dosage est à envisager en fonction des résultats.

En conclusion, le mésusage des IPP contribue à la polypharmacie qui engendre un risque de non-observance et d'interactions médicamenteuses. Ces interactions médicamenteuses sont nombreuses et peuvent potentiellement être graves. Pour une utilisation fiable et sûre des IPP, il est donc nécessaire de prendre en compte les traitements et les comorbidités du patient.

Conclusion

Les IPP sont des médicaments largement utilisés dans la population française et dans le monde. Bien tolérés à court terme et très efficaces, ils sont souvent prescrits pour des indications ou des durées ne correspondant pas aux recommandations. Néanmoins, ces médicaments ne sont pas si anodins. De nombreuses études, observationnelles pour la plupart, suggèrent qu'une prise au long cours entraîne de nombreux effets néfastes. L'effet le plus documenté est le risque d'augmentation d'infections intestinales ou respiratoires. D'autres effets, potentiellement graves, sont également mis en avant. Il s'agit de la démence, des fractures osseuses, des cancers, des maladies cardiovasculaire ou rénales, *etc.*

Il est donc urgent de promouvoir le bon usage de ces médicaments auprès des patients, des prescripteurs et des pharmaciens. En effet, la prise d'un IPP ne devrait se faire que dans le respect des indications validées, à la dose minimale efficace et sur la durée la plus courte possible afin de prévenir le risque de pharmacodépendance. D'autre part, les traitements médicamenteux et les comorbidités du patient doivent être analysés afin de prévenir les risques d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables. De plus, si un traitement au long cours par IPP est nécessaire, une surveillance doit être mise en place pour prévenir les potentiels effets néfastes d'un traitement au long cours. Enfin, une réévaluation régulière de la balance bénéfique/risque est également indispensable.

En France, l'objectif actuel est d'encourager et de généraliser la déprescription des IPP. Des guides de bon usage des IPP et des arbres décisionnels pour la déprescription des IPP sont édités par l'OMEDIT (observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques). Cette déprescription doit s'effectuer de manière progressive chez les utilisateurs au long cours afin d'éviter l'apparition d'un effet rebond et le rappel des règles hygiéno-diététiques au patient est indispensable. En cas de récurrences des symptômes, un traitement alternatif, à base d'alginates et/ou d'antiacides, peut être envisagé.

Certains pays vont même plus loin pour inciter à la déprescription des IPP. C'est le cas du Canada, qui limite le remboursement des IPP, chez les adultes de plus de 18 ans, à quatre-vingt-dix jours par an, sauf dans de rares situations.

Bibliographie

1. ANSM. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons - étude observationnelle à partir des données du SNDS de 2015. 2018 déc.
2. HAS. Rapport d'évaluation des inhibiteurs de la pompe à protons (spécialités et génériques). 2020 nov.
3. Bazin T, Lamarque D. La sécrétion acide : régulation, applications en clinique, actualités. *Hépatogastro- & Oncologie Digestive*. 1 avr 2018;25(4):342-52.
4. Cancer de l'estomac - Cancer gastrique | Centre Léon Bérard Lyon [Internet]. [cité 4 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.centreleonberard.fr/patient-proche/cancer-pris-en-charge/cancer-estomac>
5. Vaubourdolle M, Porquet D. *Médicaments*. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer; 2013.
6. Lewin M. Les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique : mode d'action et intérêt thérapeutique. *Med Sci (Paris)*. 1995;11(1):62.
7. Afsaps. Recommandations de bonne pratique - Les anti-sécrétoires gastriques chez l'adulte. nov 2007;
8. Bordet R, Carton L, Deguil J, Dondaine T. Chapitre 7 - Pharmacologie du système histaminergique. In: *Neuropsychopharmacologie*. Elsevier Masson. 2019. p. 97-107.
9. Massoubre C, Rattner A, Pellet J, Frey J, Chamson A. La cholécystokinine : mise au point. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 1 mars 2002;16(1):4-13.
10. Lewin MJM. La sécrétion acide de l'estomac: un mécanisme biologique peu commun. *Médecine/sciences*. sept 1985;(5):234-40.
11. Faure S. Inhibiteurs de la pompe à protons. *Actualités Pharmaceutiques*. mai 2012;51(516):55-8.
12. De Korwin JD, Ducrotté P, Vallot T. Les nouveaux inhibiteurs de la pompe à protons, un progrès dans la prise en charge des maladies acido-peptiques ? *La Presse Médicale*. juin 2004;33(11):746-54.
13. Dutau G. Les inhibiteurs de la pompe à protons exposent-ils à des risques... *La Lettre d'ORL et de chirurgie cervico-faciale*. déc 2017;(351).
14. VIDAL, la base de référence sur les médicaments [Internet]. VIDAL. [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
15. Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. *La Lettre de l'Hépatogastroentérologue*. 2007;10(9):229-36.
16. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology*. juin 1997;112(6):1798-810.

17. HAS. Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte. 2017 mai.
18. Brandstatter H, Samer CF, Ribi C. Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergie ou pseudoallergie? *Revue médicale suisse*. 30 juin 2010;255.
19. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology*. sept 2019;157(3):682-691.e2.
20. Williams C. Occurrence and significance of gastric colonization during acid-inhibitory therapy. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. juin 2001;15(3):511-21.
21. Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, Saraga E, Bille J, Gyr K, et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study. *Gut*. 1 juill 1996;39(1):54-9.
22. Imhann F, Bonder MJ, Vich Vila A, Fu J, Mujagic Z, Vork L, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. mai 2016;65(5):740-8.
23. Agastya G, West BC, Callahan JM. Omeprazole inhibits phagocytosis and acidification of phagolysosomes of normal human neutrophils in vitro. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. mai 2000;22(2):357-72.
24. Zedtwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S, Parschalk B, Daxböck F, Graninger W. Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity. *Crit Care Med*. mai 2002;30(5):1118-22.
25. Bavishi C, DuPont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011;34(11-12):1269-81.
26. Hafiz RA, Wong C, Paynter S, David M, Peeters G. The Risk of Community-Acquired Enteric Infection in Proton Pump Inhibitor Therapy: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother*. juill 2018;52(7):613-22.
27. Kuo CJ, Lin CY, Chen CW, Hsu CY, Hsieh SY, Chiu CT, et al. Risk of Enteric Infection in Patients with Gastric Acid Suppressive Drugs: A Population-Based Case-Control Study. *J Pers Med*. 22 oct 2021;11(11):1063.
28. Pilly E, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). *Maladies infectieuses et tropicales*. 2018.
29. Cao F, Chen CX, Wang M, Liao HR, Wang MX, Hua SZ, et al. Updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of *Clostridium difficile* infection. *Journal of Hospital Infection*. 1 janv 2018;98(1):4-13.
30. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 21 sept 2017;23(35):6500-15.
31. Villafuerte Gálvez JA. Proton pump inhibitors and incident *Clostridioides difficile* infection: beyond controversy, pragmatic approaches are needed. *Clin Infect Dis*. 15 déc 2020;

32. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of Community-Acquired Pneumonia with Outpatient Proton-Pump Inhibitor Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 4 juin 2015;10(6).
33. Laheij RJF. Risk of Community-Acquired Pneumonia and Use of Gastric Acid-Suppressive Drugs. *JAMA*. 27 oct 2004;292(16):1955.
34. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, et al. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2017;32(7):1295-302.
35. Estborn L, Joelson S. Occurrence of Community-Acquired Respiratory Tract Infection in Patients Receiving Esomeprazole. *Drug-Safety*. 1 juill 2008;31(7):627-36.
36. Fisher L, Fisher A. Acid-Suppressive Therapy and Risk of Infections: Pros and Cons. *Clin Drug Investig*. 1 juill 2017;37(7):587-624.
37. Lee SW, Ha EK, Yeniova AÖ, Moon SY, Kim SY, Koh HY, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut*. 1 janv 2021;70(1):76-84.
38. Yan C, Chen Y, Sun C, Ahmed MA, Bhan C, Guo Z, et al. Does Proton Pump Inhibitor Use Lead to a Higher Risk of Coronavirus Disease 2019 Infection and Progression to Severe Disease? a Meta-analysis. *Jpn J Infect Dis*. 31 janv 2022;75(1):10-5.
39. Pranata R, Huang I, Lawrensia S, Henrina J, Lim MA, Lukito AA, et al. Proton pump inhibitor on susceptibility to COVID-19 and its severity: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Rep*. 11 avr 2021;1-8.
40. Luxenburger H, Sturm L, Biever P, Rieg S, Duerschmied D, Schultheiss M, et al. Treatment with proton pump inhibitors increases the risk of secondary infections and ARDS in hospitalized patients with COVID-19: coincidence or underestimated risk factor? *J Intern Med*. 1 juill 2020;
41. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger JL. Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. *La Revue de Médecine Interne*. 1 déc 2005;26(12):938-46.
42. Rose Issam Ghemrawi. La carence en vitamine B12 induit un stress du réticulum endoplasmique dû à une diminution de la déacétylase SIRT1 et une augmentation de l'acétylation de HSF1. Université de Lorraine. 2013;
43. Qorraj-Bytyqi H, Hoxha R, Sadiku S, Bajraktari IH, Sopjani M, Thaçi K, et al. Proton Pump Inhibitors Intake and Iron and Vitamin B12 Status: A Prospective Comparative Study with a Follow up of 12 Months. *Open Access Maced J Med Sci*. 12 mars 2018;6(3):442-6.
44. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 11 déc 2013;310(22):2435-42.
45. Schenk BE, Festen HP, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SG. Effect of short- and long-term treatment with omeprazole on the absorption and serum levels of cobalamin. *Aliment Pharmacol Ther*. août 1996;10(4):541-5.

46. Macaigne G. Effets secondaires des IPP au long cours [Internet]. *fmcgastro.org*. 2018 [cité 2 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/effets-secondaires-des-ipp-au-long-cours/>
47. Elzen WPJD, Groeneveld Y, Ruijter WD, Souverijn JHM, Cessie SL, Assendelft WJJ, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008;27(6):491-7.
48. Vulont S. Métabolisme du fer. *Archives de Pédiatrie*. 1 mai 2017;24(5, Supplement):5S32-9.
49. Métabolisme du fer. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9tabolisme_du_fer&oldid=190515017
50. Hamano H, Niimura T, Horinouchi Y, Zamami Y, Takechi K, Goda M, et al. Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway. *Toxicology Letters*. 1 janv 2020;318:86-91.
51. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: A randomized crossover trial. *The American Journal of Medicine*. 1 juill 2005;118(7):778-81.
52. Ito T, Jensen RT. Association of Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and effects on Absorption of Calcium, Vitamin B12, Iron, and Magnesium. *Curr Gastroenterol Rep*. déc 2010;12(6):448-57.
53. Serfaty-Lacrosniere C, Wood RJ, Voytko D, Saltzman JR, Pedrosa M, Sepe TE, et al. Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in humans. *J Am Coll Nutr*. août 1995;14(4):364-8.
54. Wémeau JL. Chapitre 54 - Métabolisme du magnésium. In: Wémeau JL, éditeur. *Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien*. Paris: Elsevier Masson; 2014. p. 505-7.
55. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Regulation of magnesium balance: lessons learned from human genetic disease. *Clin Kidney J*. févr 2012;5(Suppl 1):i15-24.
56. Fardellone P. Calcium, magnésium et eaux minérales naturelles. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 1 nov 2015;50:S22-9.
57. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia. *Medicine (Baltimore)*. 1 nov 2019;98(44).
58. Chamniansawat S, Kampuang N, Suksridechacin N, Thongon N. Ultrastructural intestinal mucosa change after prolonged inhibition of gastric acid secretion by omeprazole in male rats. *Anat Sci Int*. janv 2021;96(1):142-56.
59. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: Low magnesium levels can be associated with long-term use of Proton Pump Inhibitor drugs (PPIs). FDA [Internet]. 18 juin 2019 [cité 14 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-low-magnesium-levels-can-be-associated-long-term-use-proton-pump>

60. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol.* avr 2016;73(4):410-6.
61. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter LM, Multhaupt G, Lleó A, et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One.* 2013;8(3):e58837.
62. Hussain S, Singh A, Zameer S, Jamali MC, Baxi H, Rahman SO, et al. No association between proton pump inhibitor use and risk of dementia: Evidence from a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* janv 2020;35(1):19-28.
63. Gray SL, Walker RL, Dublin S, Yu O, Aiello Bowles EJ, Anderson ML, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Dementia Risk: Prospective Population Based Study. *J Am Geriatr Soc.* févr 2018;66(2):247-53.
64. Raoul JL, Edeline J, Gilabert M, Senellart H, Frenel JS. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et cancers : une association à risques ? *Bulletin du Cancer.* avr 2020;107(4):458-64.
65. Lee L, Ramos-Alvarez I, Ito T, Jensen RT. Insights into Effects/Risks of Chronic Hypergastrinemia and Lifelong PPI Treatment in Man Based on Studies of Patients with Zollinger-Ellison Syndrome. *Int J Mol Sci.* 16 oct 2019;20(20).
66. Havu N. Enterochromaffin-like cell carcinoids of gastric mucosa in rats after life-long inhibition of gastric secretion. *Digestion.* 1986;35 Suppl 1:42-55.
67. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut.* 1 janv 2018;67(1):28-35.
68. Malavade P, Hiremath S. Proton Pump Inhibitors: More Indigestion than Relief? *Indian J Nephrol.* 2017;27(4):249-57.
69. Morschel CF, Mafra D, Eduardo JCC. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. *J Bras Nefrol.* 2018;40(3):301-6.
70. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int.* oct 2014;86(4):837-44.
71. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney Int.* juin 2017;91(6):1482-94.
72. Desbuissons G, Deray G, Mercadal L. Inhibiteurs de la pompe à protons et rein. *Néphrologie & Thérapeutique.* 1 avr 2018;14:S115-24.
73. Tin A, Grams ME, Maruthur NM, Astor BC, Couper D, Mosley TH, et al. Results from the Atherosclerosis Risk in Communities study suggest that low serum magnesium is associated with incident kidney disease. *Kidney Int.* avr 2015;87(4):820-7.
74. Cunha N, Machado AP. Inibidores da bomba de prótons e o risco de eventos adversos graves – uma bomba cardiovascular? *Revista Portuguesa de Cardiologia.* 1 oct 2018;37(10):859-63.

75. Ariel H, Cooke JP. Cardiovascular Risk of Proton Pump Inhibitors. *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2019;15(3):214-9.
76. Amaral JH, Tanus-Santos JE. Mechanisms contributing to increased cardiovascular risk in patients taking proton pump inhibitors. *Neurogastroenterology & Motility.* 2017;29(2):e12988.
77. Shah NH, LePendu P, Bauer-Mehren A, Ghebremariam YT, Iyer SV, Marcus J, et al. Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One.* 10 juin 2015;10(6).
78. Sun S, Cui Z, Zhou M, Li R, Li H, Zhang S, et al. Proton pump inhibitor monotherapy and the risk of cardiovascular events in patients with gastro-esophageal reflux disease: a meta-analysis. *Neurogastroenterology & Motility.* 2017;29(2):e12926.
79. Yu T, Tang Y, Jiang L, Zheng Y, Xiong W, Lin L. Proton pump inhibitor therapy and its association with spontaneous bacterial peritonitis incidence and mortality: A meta-analysis. *Digestive and Liver Disease.* 1 avr 2016;48(4):353-9.
80. Alhumaid S, Al Mutair A, Al Alawi Z, Zaidi ARZ, Rabaan AA, Elhazmi A, et al. Proton pump inhibitors use and risk of developing spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A systematic review and meta-analysis. *Gut Pathog.* 19 mars 2021;13:17.
81. Ma YJ, Cao ZX, Li Y, Feng SY. Proton pump inhibitor use increases hepatic encephalopathy risk: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 7 juin 2019;25(21):2675-82.
82. Shi D, Zhou Z, Dai Y, Pan X, Cao Q. Proton Pump Inhibitor Therapy and Hepatic Encephalopathy Risk in Cirrhotic Patients: A Systematic Review with Meta-analysis. *Clin Drug Investig.* sept 2019;39(9):847-56.
83. Nardelli S, Gioia S, Ridola L, Farcomeni A, Merli M, Riggio O. Proton Pump Inhibitors Are Associated With Minimal and Overt Hepatic Encephalopathy and Increased Mortality in Patients With Cirrhosis. *Hepatology.* 2019;70(2):640-9.
84. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved. *Int J Environ Res Public Health.* mai 2019;16(9).
85. Liu J, Li X, Fan L, Yang J, Wang J, Sun J, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of bone diseases: An update meta-analysis. *Life Sciences.* 1 févr 2019;218:213-23.
86. Harding BN, Weiss NS, Walker RL, Larson EB, Dublin S. Proton pump inhibitor use and the risk of fractures among an older adult cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* juin 2018;27(6):596-603.
87. Xie Y, Bowe B, Yan Y, Xian H, Li T, Al-Aly Z. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ.* 30 mai 2019;365:l1580.
88. De Roza MA, Kai L, Kam JW, Chan YH, Kwek A, Ang TL, et al. Proton pump inhibitor use increases mortality and hepatic decompensation in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 7 sept 2019;25(33):4933-44.

89. Rochoy M, Dubois S, Glantenet R, Gautier S, Lambert M. Le rebond d'acidité gastrique après arrêt d'un inhibiteur de la pompe à protons : revue narrative de littérature. *Therapies*. 1 mai 2018;73(3):237-46.
90. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, Mattsson N, Jensen C, Agerforz P, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2006;24(6):945-54.
91. El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 12 avr 2018;14(4):447-60.
92. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic Drug Interaction Profiles of Proton Pump Inhibitors. *Drug-Safety*. 1 sept 2006;29(9):769-84.
93. Petersen KU. Omeprazole and the cytochrome P450 system. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1995;9(1):1-9.
94. Andersson T, Andrén K, Cederberg C, Edvardsson G, Heggelund A, Lundborg R. Effect of omeprazole and cimetidine on plasma diazepam levels. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 oct 1990;39(1):51-4.
95. Li W, Zeng S, Yu LS, Zhou Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:259-71.
96. Maguire M, Franz T, Hains DS. A clinically significant interaction between tacrolimus and multiple proton pump inhibitors in a kidney transplant recipient. *Pediatric Transplantation*. 2012;16(6):E217-20.
97. Kletzl H, Giraudon M, Ducray PS, Abt M, Hamilton M, Lum BL. Effect of gastric pH on erlotinib pharmacokinetics in healthy individuals: omeprazole and ranitidine. *Anticancer Drugs*. juin 2015;26(5):565-72.
98. Yin OQP, Gallagher N, Fischer D, Demirhan E, Zhou W, Golor G, et al. Effect of the proton pump inhibitor esomeprazole on the oral absorption and pharmacokinetics of nilotinib. *J Clin Pharmacol*. août 2010;50(8):960-7.
99. Sharma M, Holmes HM, Mehta HB, Chen H, Aparasu RR, Tina Shih YC, et al. The Concomitant Use of Tyrosine Kinase Inhibitors and Proton Pump Inhibitors: Prevalence, Predictors and Impact on Survival and Discontinuation of Therapy in Older Adults with Cancer. *Cancer*. 1 avr 2019;125(7):1155-62.
100. Furtek KJ, Crum NF, Olson PE, Wallace MR. Proton Pump Inhibitor Therapy in Atazanavir-Treated Patients: Contraindicated? *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. mars 2006;41(3):394-6.
101. Saberi P, Ranatunga DK, Quesenberry CP, Silverberg MJ. Clinical Implications of the Drug-drug Interaction between Nelfinavir and Proton Pump Inhibitors. *Pharmacotherapy*. mars 2011;31(3):253-61.
102. Crauwels H, PG van Heeswijk R, Stevens M, Buelens A. Clinical Perspective on Drug-Drug Interactions with the Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Rilpivirine. *AIDS Reviews*. 15^e éd. 2013;87-101.

103. Carlson JA, Mann HJ, Canafax DM. Effect of pH on disintegration and dissolution of ketoconazole tablets. *Am J Hosp Pharm.* août 1983;40(8):1334-6.
104. Jaruratanasirikul S, Sriwiryajan S. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of itraconazole. *E J Clin Pharmacol.* 1 avr 1998;54(2):159-61.
105. Krishna G, Moton A, Ma L, Medlock MM, McLeod J. Pharmacokinetics and Absorption of Posaconazole Oral Suspension under Various Gastric Conditions in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2009;53(3):958-66.
106. Wood N, Tan K, Purkins L, Layton G, Hamlin J, Kleinermans D, et al. Effect of omeprazole on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2003;56 Suppl 1:56-61.
107. Narumi K, Sato Y, Kobayashi M, Furugen A, Kasashi K, Yamada T, et al. Effects of proton pump inhibitors and famotidine on elimination of plasma methotrexate: Evaluation of drug–drug interactions mediated by organic anion transporter 3. *Biopharmaceutics & Drug Disposition.* 2017;38(9):501-8.
108. Suzuki K, Doki K, Homma M, Tamaki H, Hori S, Ohtani H, et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2009;67(1):44-9.
109. Gabello M, Valenzano MC, Barr M, Zurbach P, Mullin JM. Omeprazole Induces Gastric Permeability to Digoxin. *Dig Dis Sci.* 1 mai 2010;55(5):1255-63.
110. Pauli-Magnus C, Rekersbrink S, Klotz U, Fromm MF. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol.* 1 déc 2001;364(6):551-7.

GILLARD, Morgane – Les effets néfastes d'un traitement au long cours par inhibiteur de la pompe à protons

83 feuilles, 14 figures, 5 tableaux, 30 cm.

Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2022 ; N°

Résumé

Les IPP sont des médicaments très largement utilisés en raison de leur grande efficacité et de leur bonne tolérance aiguë. Quarante à quatre-vingts pour cent des patients les utilisent même pour des indications ou des durées de traitement non conformes aux recommandations en vigueur.

La Haute Autorité de Santé alerte sur cette utilisation massive. En effet, de plus en plus d'études mettent en évidence des effets néfastes rares mais graves pouvant survenir chez les utilisateurs au long cours. Des études de haut niveau de preuves montrent une augmentation du risque de survenue d'infection intestinale. D'autres études observationnelles suggèrent une augmentation du risque de démence, de cancers gastriques, de fractures osseuses, de troubles rénaux, etc.

Ces médicaments présentent également de nombreuses interactions médicamenteuses pouvant être à l'origine de la diminution d'efficacité de certains médicaments comme les traitements anti-VIH ou une augmentation de leur toxicité (digoxine).

Rubrique de classement : PHARMACIE, TOXICOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE

Mots-clés : Inhibiteur de la pompe à protons, Evènements indésirables, Interactions, Fractures ostéoporotiques, Infections, Cancer gastrique, Acidité gastrique, Absorption intestinale / effet médicamenteux, Maladies rénales, Maladies cardiovasculaires, Démence

Mots-clés anglais MeSH : Proton pump inhibitors, Adverse events, Interactions, Osteoporotic fractures, Infection, Stomach neoplasms, Gastric Acid, Intestinal Absorption / drug effects, Kidney Diseases, Cardiovascular Diseases, Dementia

Président : Madame Aninat Caroline

JURY

Assesseurs : Monsieur Podechard Normand [directeur de thèse]
Madame Coatanea Isabelle
