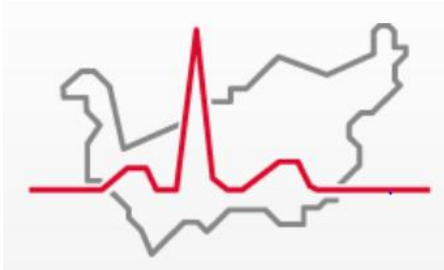


# Les IPP au long cours

**Christian MOTTET**  
**MD-PhD, Privat docent**



# Parmi les propositions suivantes concernant le bon usage des IPP, laquelle est **fausse** :

- ☐ A Les prescriptions d'IPP sont réalisées conformément aux recommandations dans moins de la moitié des cas.
- ☐ B La meilleure biodisponibilité des IPP est obtenue en cas de prise matinale à jeun, environ 15min avant le repas.
- ☐ C Les IPP prescrits au long cours chez le cirrhotique ne permettent pas de réduire le risque hémorragique lié à l'hypertension portale.
- ☐ D Malgré une indication avérée de traitement par IPP, le traitement ne doit pas être prescrit chez les sujets à risque d'ostéoporose.
- ☐ E Les niveaux de preuves faibles des études rapportant les effets indésirables des IPP ne permettent pas de stopper et de contre-indiquer un traitement par IPP en prévention de la survenue d'effet secondaire.

# Parmi les propositions suivantes concernant les effets indésirables des IPP, laquelle est **fausse** :

- ☐ A L'hypomagnésémie est liée à une augmentation de l'excrétion rénale secondaire à une interaction des IPP avec les pompes protons rénales.
- ☐ B Le pronostic de la néphrite interstitielle aiguë est bon à l'arrêt de l'IPP.
- ☐ C Chez le cirrhotique, les IPP pourraient favoriser l'infection du liquide d'ascite.
- ☐ D En cas d'infection à *H.p.*, le traitement par IPP au long cours augmente le risque de développer une atrophie gastrique.
- ☐ E Afin d'éviter un rebond acide symptomatique, une diminution graduelle de l'IPP sur quelques semaines pourrait être proposée avant l'arrêt d'un traitement prolongé.

Parmi les carences suivantes, laquelle **ne peut pas** être secondaire à un traitement par IPP au long cours ?

- ☐ A Fer.
- ☐ B Magnésium.
- ☐ C Vitamine B12.
- ☐ D Calcium.
- ☐ E Folate.

# Objectifs pédagogiques

- Connaître le mode d'action des IPP
- Connaître les effets indésirables rapportés lors des traitements au long cours (digestifs et extra digestifs)
- Peut-on limiter la survenue des effets indésirables ?

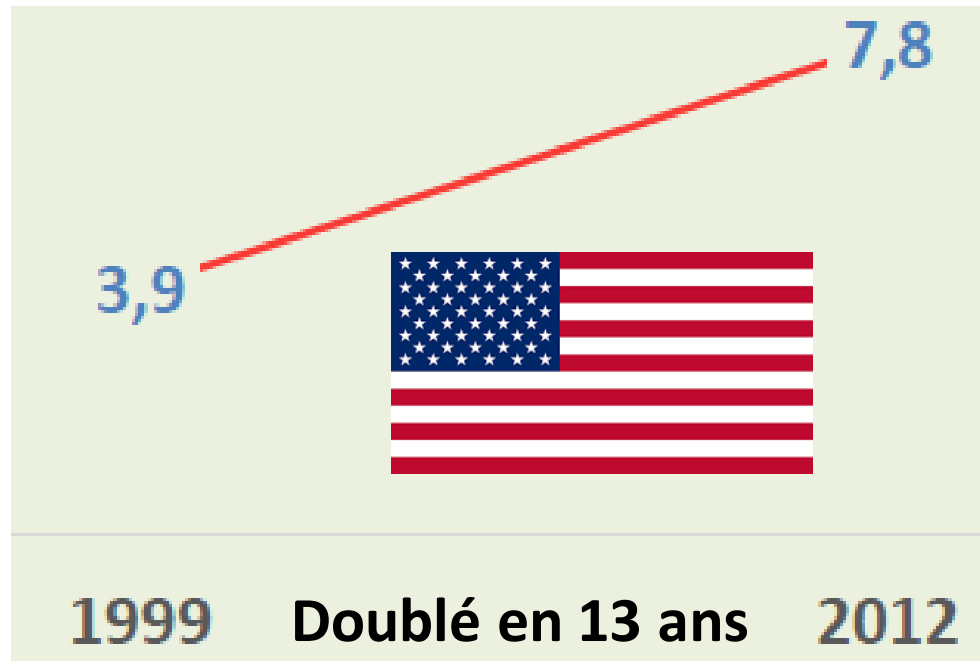
## Agenda

- Pharmacocinétique (*petit rappel pratique* 😊)
- Les indications des IPP
- Les effets secondaires des IPP
  - Les connaître et comment les éviter ?
- IPP au long cours
  - Recommandations AGA

# Les IPP

Commercialisés depuis 1989, une des classes thérapeutiques les plus prescrites.

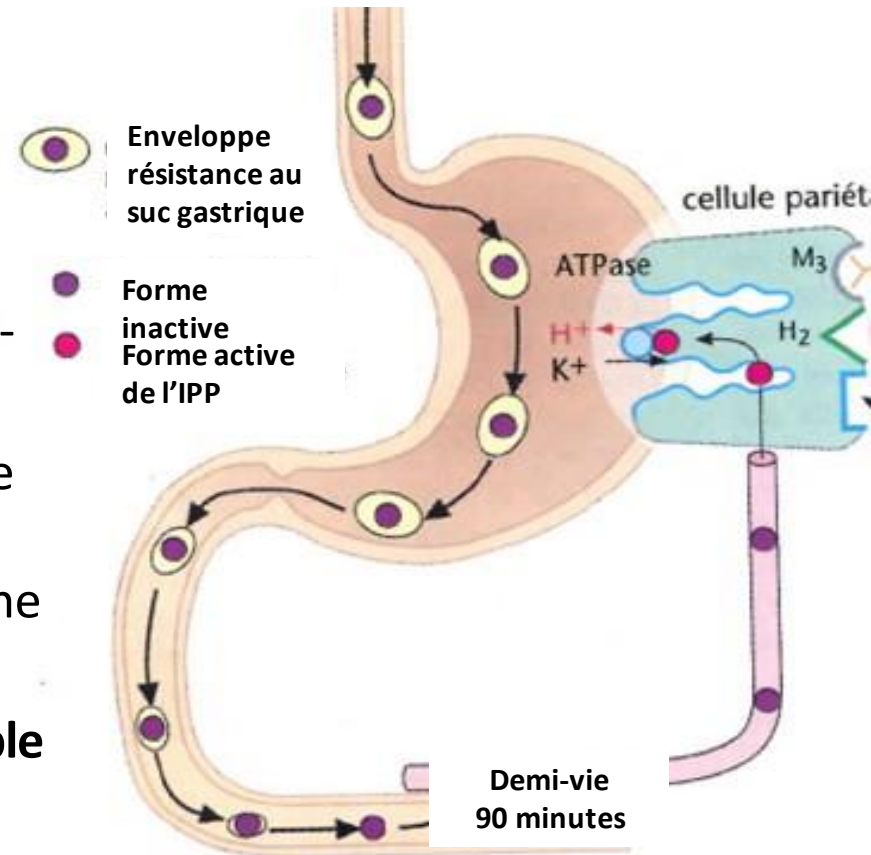
**% d'adultes non institutionnalisés sous IPP**



90% des prescriptions par les généralistes,  
puis gastroentérologues et rhumatologues ...  
OTC ?

# La pharmacocinétique des IPP: aspects pratiques

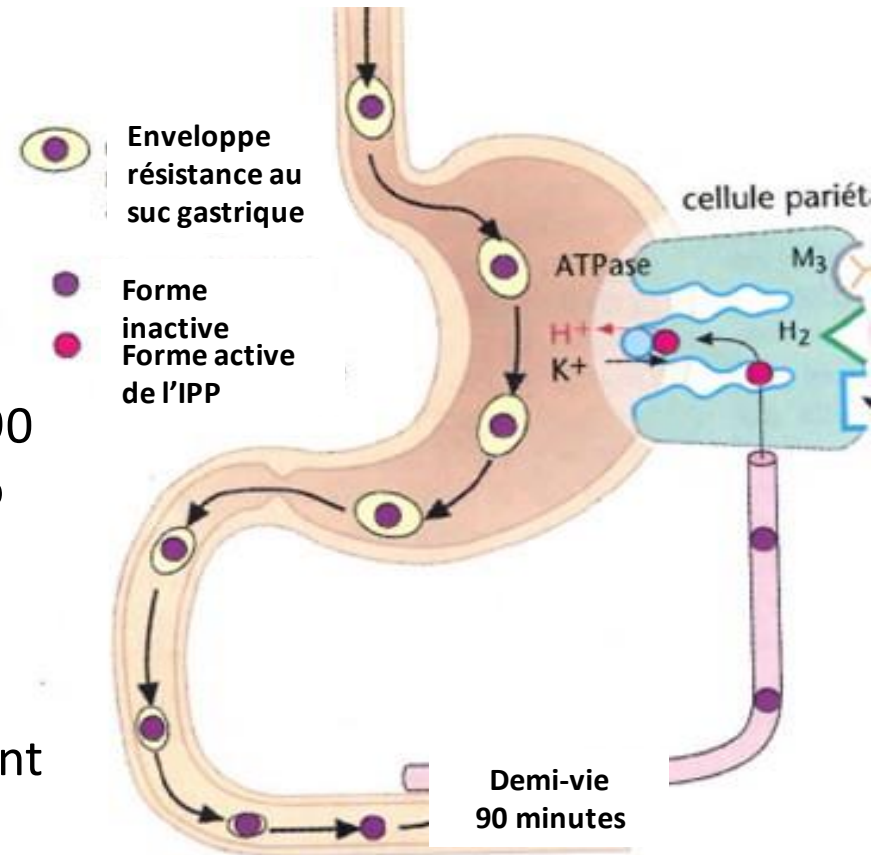
- Après administration orale sous forme de **promédicament inactif** gastro-résistant.
- L'IPP est absorbé au niveau de l'**intestin grêle** puis parvient via la **circulation sanguine** jusqu'aux **cellules pariétales gastriques** (demi-vie de 90min).
- Sa cible pharmacologique est située sur la face luminale du canalicule sécrétoire et sa **transformation en forme sulfénamide active** ne peut se faire qu'au contact de ce **milieu acide**.
- Il établit alors une **liaison covalente irréversible** avec la PAP et **bloque de façon irréversible** la sécrétion d'acide chlorhydrique



# La pharmacocinétique des IPP: aspects pratiques

## Conséquences pratiques :

- La capsule doit rester intacte
- La capsule doit être prise à jeûn
- Déclencher l'activation des pompes dans les 90 minutes (prise alimentaire), pas d'effet in vivo sur les PAP extragastriques - rein, os, cerveau, colon - pH pas assez acide
- Perte d'effet nocturne (par synthèse de nouvelles pompes, demi-vie de renouvellement des PAP ca 18h)
- Il faut 3-5 jours pour obtenir la suppression maximale lors d'une prise 1x/j





## Indications reconnues à un traitement par IPP et durée du traitement

Indications	Durée du traitement
Ulcère peptique	6-8 semaines
Ulcère peptique hémorragique	Initialement hautes doses IV 72 heures
Eradication d' <i>Helicobacter pylori</i> (+ antibiotiques)	7-14 jours
Reflux gastro-œsophagien	4-8 semaines
Œsophagite peptique stade I – II	4-8 semaines
Œsophagite peptique stade III-IV	8-12 semaines

PUIS STOP

## Indications reconnues à un traitement par IPP et durée du traitement

Prophylaxie de l'ulcère de stress aux SI, si facteur de risque*	IV durant le séjour aux SI
Prophylaxie de l'ulcère lors de la prise d'AINS, si facteur de risque**	Pendant la prise de l'AINS

STOP

la prophylaxie de l'ulcère de stress **n'a pas fait** l'objet d'évaluation dans les unités de soins non intensifs ni en ambulatoire

\* : ventilation mécanique depuis  $\geq 48$  heures, ou troubles de la coagulation, ou trauma crânien sévère, ou brûlures sévères.

\*\* :  $\geq 2$  critères : âge  $\geq 65$  ans, atcd d'ulcère peptique ou de saignement digestif haut, haute dose d'AINS (2 fois la posologie de base), AINS + anticoagulant/antiplaquettaire/ corticoïde.

## Indications reconnues à un traitement par IPP et durée du traitement

Pathologie d'hypersécrétion (ex: Zollinger Ellison)	Long terme
Œsophage de Barrett	Long terme
Dyspepsie non investiguée (traitement d'épreuve) (?)	4-8 semaines
Status après sclérothérapie ou la ligature de varice œsophagienne	10 jours
Pancréatite chronique avec stéatorrhée persistante malgré la prise d'enzyme pancréatique	Non spécifié

PUIS STOP

# Principales indications inadéquates des IPP

- Prévention des ulcères gastro-duodénaux chez les patients sans FR
- Prévention des ulcères de stress hors soins intensifs
- Gastro-protection en cas d'administration de corticostéroïdes
- Anticoagulation sans facteurs de risques gastro-duodénaux
- Dyspepsie fonctionnelle au long cours
- Hypertension portale
- Faux diagnostic de maladie peptique

# Surprescription d'IPP

## Etudes observationnelles de prescription

- 60% des prescriptions en ambulatoire sont **hors indication** AMM (Autorisations de Mise sur le Marché)
- : 30-60% des patients hospitalisés sont sous IPP, **slmt 16-40% sont conformes** aux indications AMM

Les mécanismes de surprescription sont essentiellement:

- l'instauration du traitement pour une **indication inappropriée**.
- **la dyspepsie fonctionnelle** (sauf si un RGO est associé) ;
- **la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque** (moins de 65 ans, sans antécédent ulcéreux et n'étant traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïde).

# Surprescription d'IPP

- 60% des prescriptions en ambulatoire sont hors indication AMM (Autorisations de Mise sur le Marché)
- Etudes de pratique observationnelles : 30-60% des patients hospitalisés sont sous IPP, **seulement 16-40% sont conformes** aux indications AMM

Les mécanismes de surprescription sont essentiellement:

- l'instauration du traitement pour une **indication inappropriée**.
- la **poursuite** de celui-ci sans remise en question de son bien-fondé.
- des **problèmes de sevrage** lors de son arrêt.

# Effet rebond avec hyperacidité gastrique à l'arrêt

Augmentation de la sécrétion acide à l'arrêt des IPP au-dessus du niveau d'avant le début du traitement → peut contribuer à la dépendance au traitement

Deux études Suédoise et Danoise soutiennent cette hypothèse

Gastro 2009;137:80-7

Am J Gastro 2010;105:1531-7

volontaires sains n=58

n=119

randomisés dans groupe IPP

pantoprazole 40mg/j

esomeprazole 40 mg/j

vs placebo.

Traitement pris pdt 4sem

8sem.

Symptôme de sevrage après l'arrêt du traitement : douleur ou inconfort

épigastrique, pyrosis, régurgitations

dans groupe IPP 44% des patients vs 44%

vs placebo

9%

15%

p<0.009

p<0.001

taux de gastrine significativement plus élevés dans le groupe IPP

symptômes disparaissaient les semaines suivantes.

L'effet rebond serait plus élevé chez les sujets Hp négatifs APT2007; 25:39-46.

# Effet rebond acide

- proportionnel à la durée et au niveau de la suppression acide
- durée jusqu'à 26 semaines après son arrêt
- bien documenté chez des adultes sains asymptomatiques
- conséquences cliniques incertaines chez les malades souffrant de RGO

**En cas de traitement prolongé de plus de 2mois, privilégier une diminution graduelle de l'IPP sur quelques semaines avant l'arrêt.**

**Au cours de cette décroissance, possibilité d'ajout d'un anti-H2 ou d'une barrière anti-acide**



# Effets indésirables des IPP

10% EI fréquents	1% EI occasionnels	0.1% EI rares	0.01% EI très rares
céphalées douleurs abdo, constipation, diarrhée, flatulences. nausées, vomissements	⤴ enzymes hépatiques	hépatite ictère leucopénie thrombopénie hyponatrémie	agranulocytose <b>Hypomagnésémie</b> → <b>hypoK, hypoCal</b> <b>Néphrite interstitielle</b>
	troubles sommeil. vertiges. goût modifié vision floue dermatite, prurit, urticaire, rash sécheresse bouche transpiration accrue	dépression, agitation, confusion alopécie, photosensibilité, arthralgie, myalgie	agressivité hallucinations érythème polymorphe, Stevens Johnson, Lyell <b>colite microscopique</b> gynécomastie

# Ostéoporose et fracture

## Résultats de la littérature discordants (2 méta-analyses)

- Soit **absence** de sur-risque fracturaire
  - Soit **sur-risque réel mais modeste** dans les populations avec facteurs de risque d'ostéoporose (non constaté dans les populations sans FDR d'ostéoporose)
    - semble lié à **la durée et à la dose** du ttt par IPP
  - Soit existence de facteurs confondants ayant échappé aux ajustements
- (IPP = marqueur de comorbidités associées à un plus grand risque osseux)

*Eom et al. Ann Fam Med 2011*

*Ngamruengphong et al. Am J Gastroenterol 2011*

# Ostéoporose et fracture

**1°) Prescription d'IPP toujours justifiée chez les sujets à risque de fractures osseuses** (*femme âgée de plus de 65ans, ostéoporose connue, antécédent personnel de fracture, antécédent familial d'ostéoporose, maladies endocriniennes...*).

**2°) L'état actuel de nos connaissances ne permet pas de contre-indiquer ou de stopper un traitement par IPP justifié afin de réduire le risque potentiel de fracture osseuse.**

**3°) En cas d'apport calcique : privilégier les sels de calcium sous forme soluble (citrate ou carbonate).**

# Ostéoporose et fracture

Les mécanismes par lesquels les IPP conduisent à l'ostéoporose et au risque de fracture restent peu clairs:

- Absorption diminuée du calcium et du magnésium
- Stimulation de la résorption osseuse
- Induction d'un hyper-parathyroïdisme
- Malabsorption de la vitamine B12 augmentant le risque de chute
- Possible interaction avec les biphosphonates pour augmenter le risque de fracture

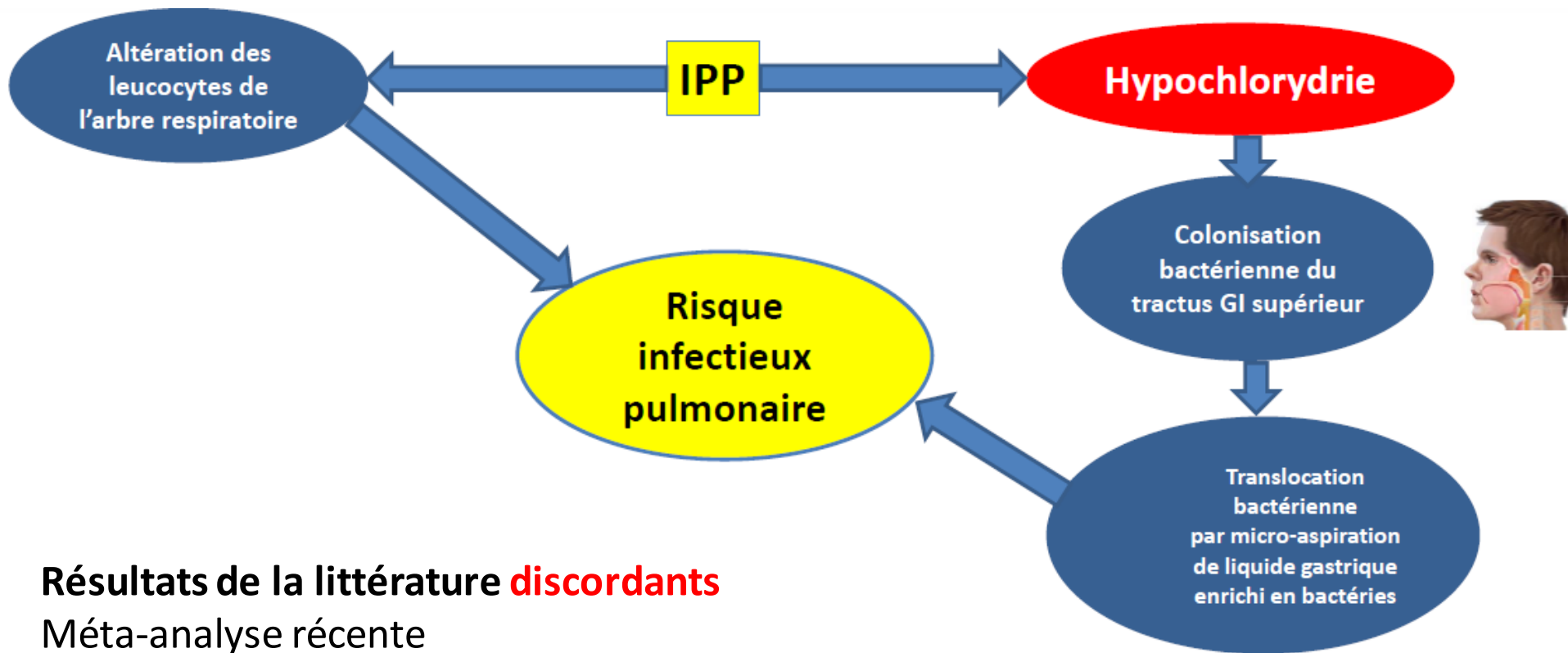
# Infections digestives

- Acidité gastrique : rôle important de barrière naturelle à la colonisation bactérienne du tube digestif haut
- **Risque plus élevé** au cours des traitements par **IPP de plus de 12 mois**
- IPP = facteur de risque de :
  - Colite à *Clostridium difficile* (OR 2,9 ; IC 95% : 2,4-3,4) *Dial JAMA 2005*
  - Infection intestinale à *Salmonella* et *Campylobacter* *Leonrad Am J Gastro 2007*
  - **Pullulation bactérienne** dans l'estomac, le duodénum et l'intestin grêle (OR 16; IC 95%: 4,80-53) *Lombardo. Clin Gastroenterol Hepatol 2010*

## Limiter les prescriptions d'IPP chez les sujets à risque d'infections entériques

*(voyageurs dans les pays à risque - malades hospitalisés –malades sous antibiotiques pour infection à C. difficile – sujets âgés – immunodéprimés – sujet à risque de pullulation bactérienne intestinale).*

# Infections pulmonaires



## Résultats de la littérature **discordants**

Méta-analyse récente

Sur-risque de 27% de pneumonie communautaire ou nosocomiale sous IPP  
(OR 1,27; IC 95%: 1,11-1,46)

—Effet-dose avec un sur-risque de 52% pour les doses élevées d'IPP

*Eomet al. CMAJ 2011*

**Prudence quant à l'utilisation des IPP chez les patients à risque élevé d'infection pulmonaire**

# ILA = Infection du Liquide d'Ascite chez le cirrhotique

**Les IPP ne diminuent pas l'incidence des hémorragies chez les cirrhotiques avec hypertension portale**

## Augmentation du risque d'ILA spontanée du liquide d'ascite par les IPP

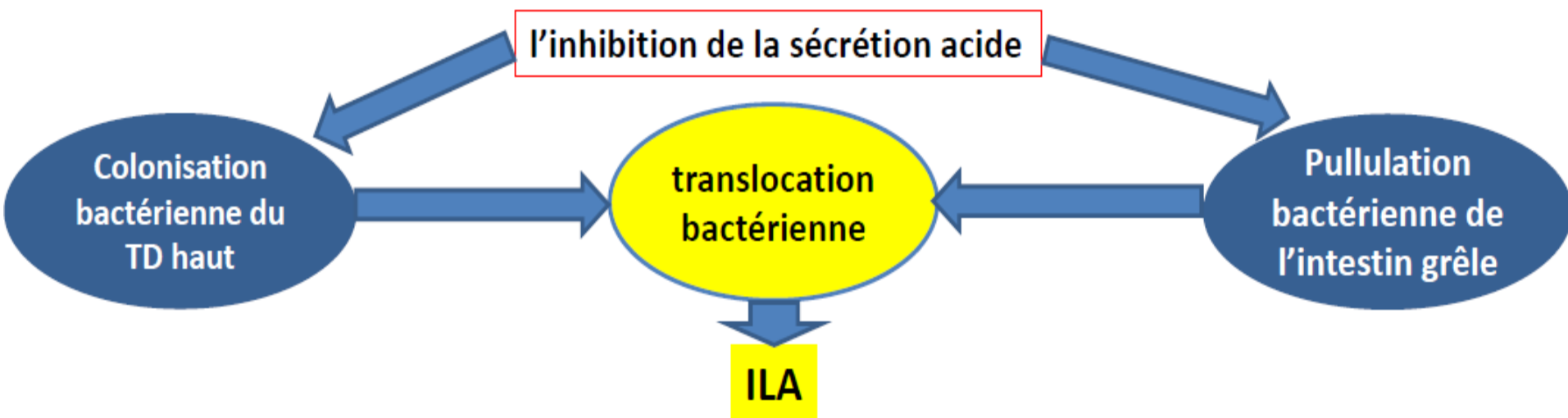
—Association entre le traitement par IPP et la survenue d'une ILA (OR 4,31; IC 95% 1,34-11,7).  
47% des malades cirrhotiques étaient sous IPP sans indication documentée.

*Bajaj et al. Am J Gastroenterol 2009*

—Méta-analyse (4 études observationnelles—772 cirrhotiques)

Association significative entre ILA et traitement par IPP : OR 2,77; 95% CI 1,82-4,23

*Trikudanathan et al. Int J Clin Pract 2011*



# Néphrite Interstitielle Aiguë NIA

**Complication rare** des IPP (Seuls quelques cas cliniques et petites séries)

- Toxicité est liée à un **effet de classe**
- Toxicité **non liée à la dose ni à la durée d'exposition**
- **FDR** : -Sujets âgés (âge moyen 78 ans; 63 –89 ans)  
-Polymédication et comorbidités
- **Signes peu spécifiques** (dès les premières semaines de traitement)
  - Asymptomatiques (8%) -Asthénie, sensation de mal être, fièvre et nausées.
  - Anémie normochrome normocytaire > 1/3 des cas.
  - Leucocyturie ( $\frac{3}{4}$  des cas) - protéinurie (1/3 des cas) - hématurie microsc. (< 20% des cas) = faire un sédiment urinaire!.



# Néphrite interstitielle aiguë NIA

- **Bon pronostic bon à l'arrêt**, la majorité des malades retrouvant alors une fonction rénale normale sans séquelle
- Seule une minorité d'entre eux (< 10%) nécessiteront des séances d'hémodialyse

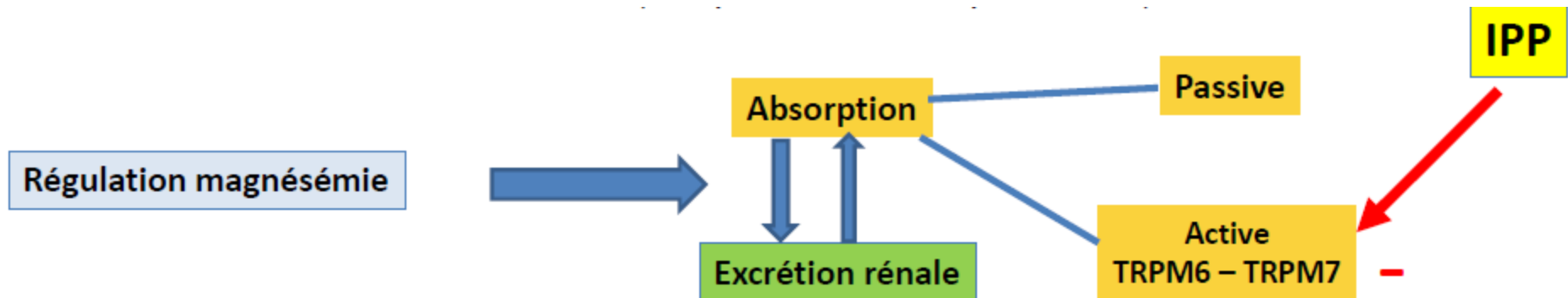
**1°) Difficile de déterminer les modalités d'une éventuelle prévention de la toxicité rénale** (*effet classe de la NIA, absence de facteur individuel identifié*)

**2°) Etre vigilant aux signes cliniques de NIA, y penser et rechercher (sédiment)!**

**3°) Pas de recommandation sur la nécessité et les modalités d'une surveillance de la fonction rénale : proposée de façon intuitive annuellement après un an de traitement par IPP chez les sujets âgés de plus de 65ans ou avec co-morbidités.**

# Hypomagnésémie

- Incidence de cette association sous-estimée ( $< 1/10\ 000$ )
- Plus fréquente chez le sujet âgé avec co-médication (hypomagnésémiants)
- **Effet de classe commun à tous les IPP**



1°) Contrôle annuel de la magnésémie et particulièrement chez les sujets âgés de  $> 65$ ans et/ou sous traitement hypomagnésémiant (digoxine, diurétiques).

2°) En cas d'hypomagnésémie, l'utilisation ultérieure d'un IPP n'est pas CI en association avec supplémentation orale en magnésium.

# Cancer gastrique

- Augmentation du RR de développer un adénocarcinome gastrique
  - en cas d'infection par *Helicobacter pylori* (Hp)
  - en cas de **traitement au long cours par IPP associé à l'*H.p.***
  - en cas de traitement par IPP sans infection par Hp?

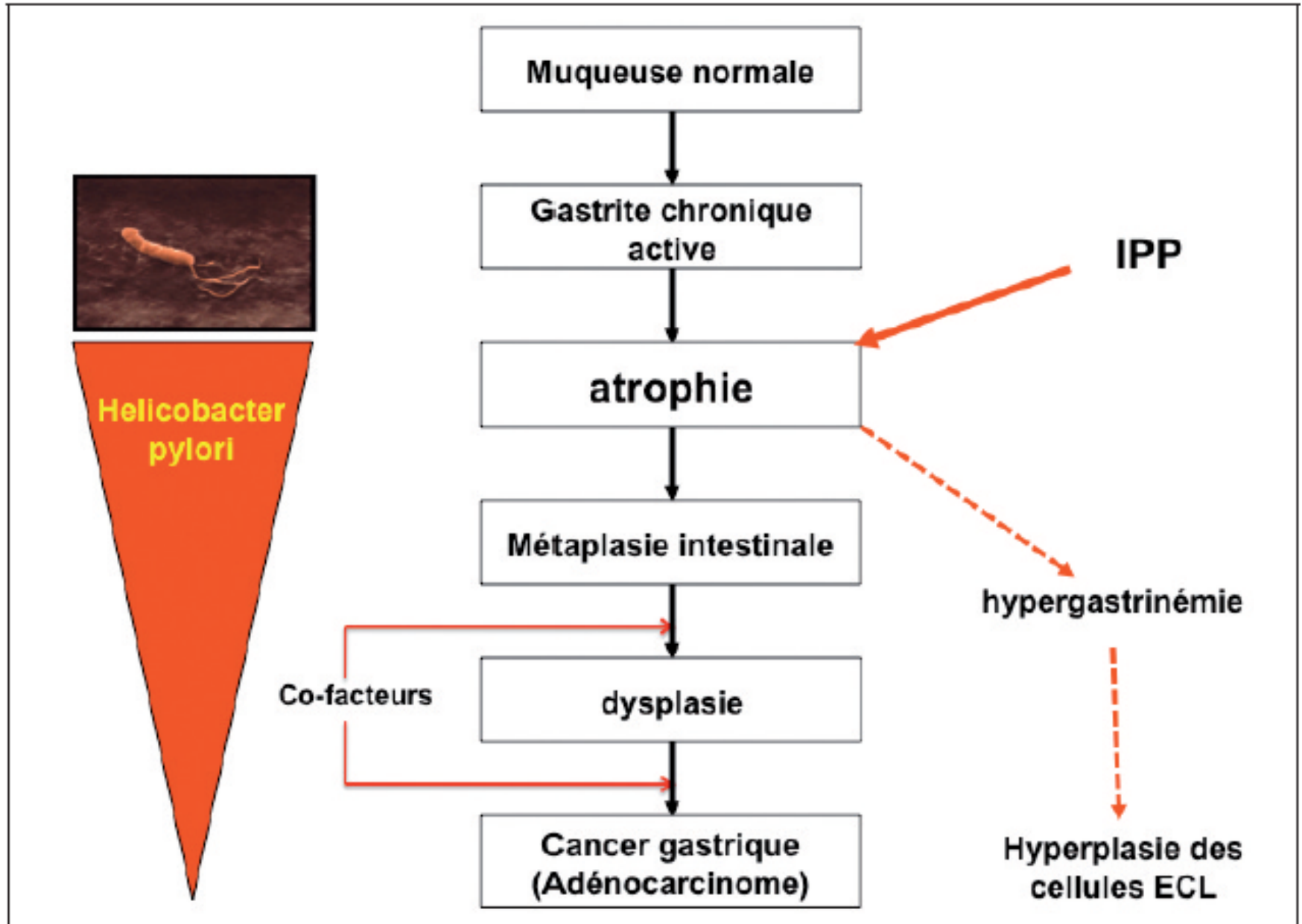
*Cheung KS et al. Gut 2017*

*Brusselaers N et al. BMJ Open. 2017*

Risque potentiel des IPP d'être à l'origine d'un retard diagnostique de cancer gastrique en cas de traitement empirique de symptômes non spécifiques.

**Recommandé d'éradiquer l'*H.p.* chez tout sujet infecté nécessitant un traitement par IPP au long cours, idéalement avant le développement de la gastrite atrophique.**

# Mécanismes impliqués dans l'apparition du cancer gastrique



# Interactions IPP -clopidogrel

## –Etudes pharmacodynamiques *ex vivo*

- Résultats très **hétérogènes**
- Diminution possible de l'activité anti- agrégante du clopidogrel avec un IPP
- **Pas d'effet classe** (IPP métabolisé par iso-enzymes que le CYP450 2C19)

## –Etudes cliniques : Résultats très **hétérogènes et discordants**

- 1 étude randomisée et contrôlée comparant oméprazole *versus* placebo :  
**pas de sur-risque** d'événement cardio-vasculaire *Bhatt DL et al. NEngl J Med 2010*
- 1 méta-analyse (25 études) : **Augmentation du risque de complication cardio-vasculaires** de 29% (RR 1,29; IC 95%: 1,15-1,45)
  - Pas d'influence des IPP sur la mortalité (RR 1,04; IC 95%: 0,93-1,16).
  - Possibles certains biais de sélection des patients dans les cohortes rétrospectives  
*Van Boxelet al. Am J Gastroenterol 2010*

# Interactions IPP -clopidogrel

**Chez les patients nécessitant un traitement par clopidogrel et par IPP**

- **Respecter un délai de 12heures entre les 2 prises** (*IPP le matin à jeun et le clopidogrel le soir au cours du repas*).
- **Privilégier le pantoprazole et l'esoméprazole** (*moins d'interaction avec le clopidogrel*).
- **Substituer le clopidogrel par le prasugrel** (*pas d'interaction avec les IPP dans les études ex vivo et cliniques*)

# Mais encore ....

- **Malabsorption du fer, de la vitamine B12**
- **Infections extradigestives et encéphalopathie chez le cirrhotique**
- **Colites microscopiques** En pratique, tout IPP introduit au cours des 6 mois précédant le début d'une diarrhée chronique avec colite microscopique doit être incriminé, l'arrêt du médicament responsable permettant une amélioration rapide de la diarrhée avec guérison de la colite microscopique
- **Insuffisance rénale chronique sans NIA**
- **Démence**
- **Autres interactions médicamenteuses**

# Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la pompe à protons

Mécanismes	Médicaments (DCI)
Diminution de l'absorption	itraconazole - etoconazole atazanavir – indinavir - nelfinavir midazolam
Diminution des concentrations plasmatiques (interaction avec les cytochromes)	mycophanolate mofetil clopidogrel thyroxine
Augmentation des concentrations plasmatiques (interactions avec les cytochromes)	diazépam - phénytoïne – citalopram imipramine – clomipramine méthotrexate coumarine



# À qui réserver l'administration d'un IPP à long terme? Les recommandations de l'AGA

Des experts de l'*American Gastroenterological Association (AGA)* se sont prononcés sur l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) à long terme chez des sujets présentant

- un reflux gastro-œsophagien (RGO),
  - un œsophage de Barrett ou
  - en prophylaxie de saignements sous AINS,
- à travers dix recommandations clés.

Freedberg et Al. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017 Mar;152(4):706-715.

## Les 10 recommandations clés :

À l'issue de ces analyses, les experts recommandent :

**Recommandation 1 :** Les patients présentant un RGO et des complications liées à l'acidité (c'est-à-dire œsophagite érosive et sténose peptique) devraient prendre un IPP pour une cicatrisation à court terme et pour le contrôle des symptômes à long terme.

**Recommandation 2 :** Les patients souffrant de RGO non compliqué et répondant à un traitement à court terme par IPP devraient essayer d'arrêter ou de réduire ce traitement. Les patients ne pouvant pas réduire le traitement par IPP devraient envisager une surveillance de la **pH-impédancemétrie œsophagienne** en ambulatoire avant d'envisager un traitement par IPP à vie afin de distinguer un RGO d'un syndrome fonctionnel. Les meilleurs candidats pour cette stratégie pourraient être les patients présentant des symptômes atypiques prédominants ou ceux qui n'ont pas de prédisposition évidente au RGO (ex. obésité abdominale, hernie hiatale large).

**Recommandation 3 :** Les patients ayant un œsophage de Barrett et un RGO symptomatique devraient prendre des IPP à long terme.

**Recommandation 4 :** Les patients asymptomatiques présentant un œsophage de Barrett devraient envisager de prendre des IPP à long terme.

# Les 10 recommandations clés:

À l'issue de la revue de la littérature, les experts recommandent:

Service d'ORL RSV Sion



**Recommandation 1:** Les patients présentant un RGO et des complications liées à l'acidité (c'est-à-dire œsophagite érosive et sténose peptique) devraient prendre un IPP pour une cicatrisation à court terme et pour le contrôle des symptômes à long terme.

**Recommandation 2:** Les patients souffrant de RGO non compliqué et répondant à un traitement à court terme par IPP devraient essayer d'arrêter ou de réduire ce traitement. Les patients ne pouvant pas réduire le traitement par IPP devraient envisager d'effectuer une **pH-impédancemétrie œsophagienne de 24h** avant d'envisager un traitement par IPP à vie afin de distinguer un RGO d'un syndrome fonctionnel. Les meilleurs candidats pour cette stratégie pourraient être les patients présentant des symptômes atypiques.

**Recommandation 3:** Les patients ayant un œsophage de Barrett et un RGO symptomatique devraient prendre des IPP à long terme.

**Recommandation 4:** Les patients asymptomatiques présentant un œsophage de Barrett devraient envisager de prendre des IPP à long terme.

**Recommandation 5 :** Les patients présentant un risque élevé de saignements liés à un ulcère induit par les AINS devraient prendre un traitement par IPP s'ils continuent à prendre des AINS.

**Recommandation 6 :** La dose d'IPP à long terme doit être réévaluée périodiquement afin de prescrire la plus faible dose efficace.

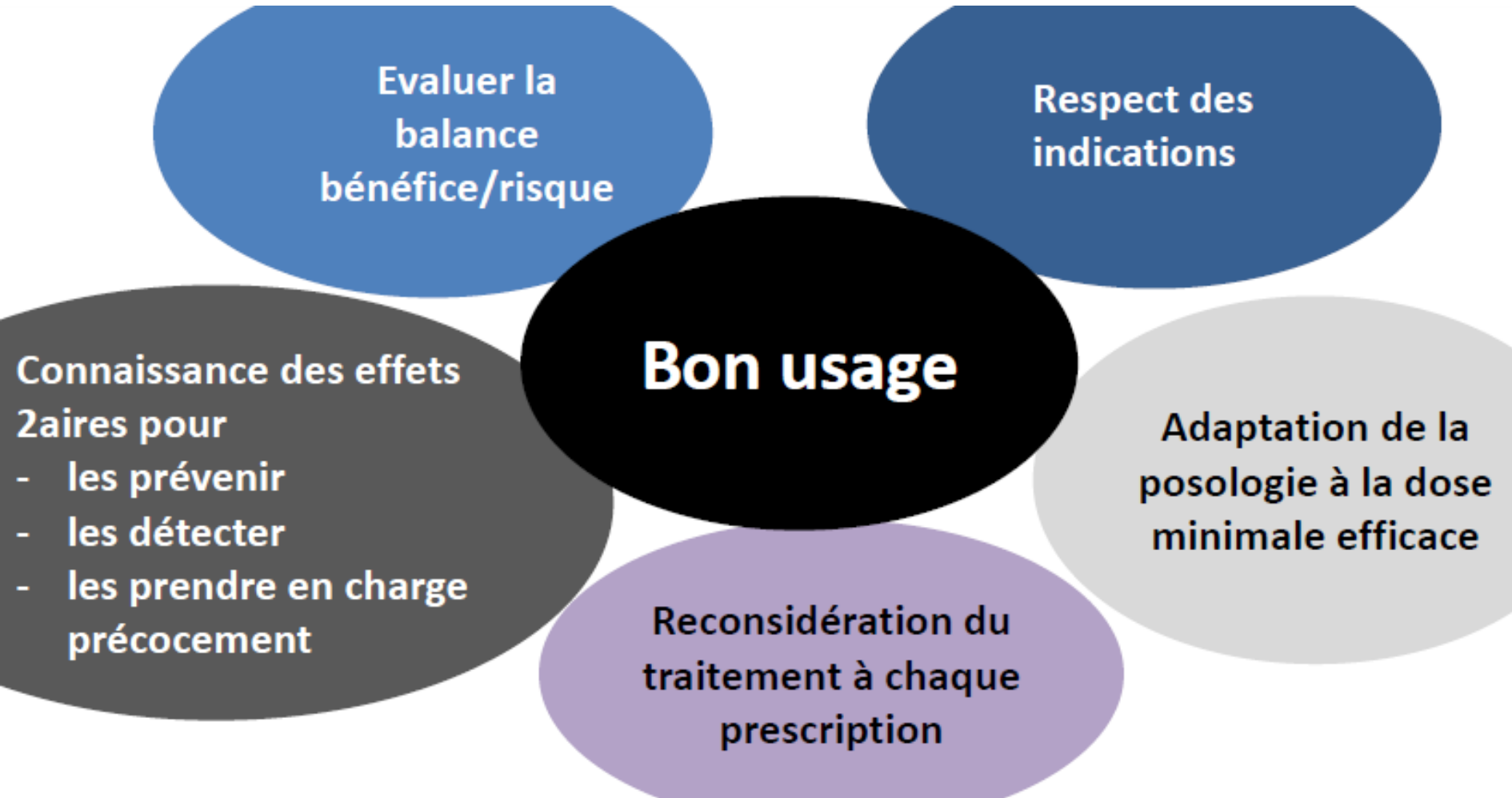
**Recommandation 7 :** Les utilisateurs d'IPP à long terme ne devraient pas utiliser systématiquement des probiotiques afin de prévenir les infections.

**Recommandation 8 :** Ils ne devraient pas non plus augmenter de manière régulière leur consommation de calcium, de vitamine B12 ou de magnésium au-delà des apports recommandés.

**Recommandation 9 :** Chez les utilisateurs d'IPP à long terme, il n'est pas nécessaire de mesurer ou de surveiller systématiquement la densité minérale osseuse, la créatinine sérique, le magnésium ou la vitamine B12.

**Recommandation 10 :** Les formulations spécifiques des IPP ne devraient pas être sélectionnées en fonction des risques potentiels.

# Bon usage des IPP



# Conclusions I

- Les IPP ont révolutionné la prise en charge des affections peptiques et sont utiles à des millions de patients
- Ils sont des agents incontournables dans de multiples indications, grâce à leur efficacité et à leur bon profil de sécurité d'emploi
- Toutefois, les IPPs sont largement sur-prescrits, tant à l'hôpital qu'en ambulatoire. Il est donc crucial de toujours bien vérifier l'indication et la poursuite d'un traitement
- Le recours à des alternatives, H2RAs, prokinétiques, traitements anti-reflux et chirurgie devraient être régulièrement discuté
- La meilleure stratégie pour limiter la survenue d'effets secondaires des IPP prescrits au long cours est d'éviter de les prescrire quand ils ne sont pas indiqués et de les prescrire à la dose minimale efficace lorsqu'ils le sont.

## Conclusions II

- Le risque individuel de survenue d'un effet indésirable au cours d'un traitement au long cours par IPP est faible, en particulier en cas de dose quotidienn e recommandée.
- En dépit de la longue liste d'effets indésirables potentiels associés aux IPP, le niveau de preuve de ces associations est toujours faible à très faible.
- A la vue des de la littérature sur les effets secondaires des IPP, il n'est pas légitime d'envisager l'arrêt d'un traitement indiqué et utile.
- En cas d'indication avérée du traitement par IPP, il n'y a actuellement aucune preuve scientifique suffisante pour imposer des stratégies spécifiques afin de réduire et de limiter la survenue et l'intensité de leurs effets indésirables potentiels. Malgré l'absence de consensus, des mesures préventives peuvent être proposées en cas de ttt au long cours.



## Concernant le bon usage des IPP, laquelle est **fausse** :

- ☐ A Les prescriptions d'IPP sont réalisées conformément aux recommandations dans moins de 50% des cas
- ☐ B La meilleure biodisponibilité est obtenue en cas de prise matinale à jeun, environ 15min avant le repas
- ☐ C Les IPP prescrits au long cours chez le cirrhotique ne permettent pas de réduire le risque hémorragique lié à l'hypertension portale.
- ☒ D **Malgré une indication avérée de traitement par IPP, le traitement ne doit pas être prescrit chez les sujets à risque d'ostéoporose.**
- ☐ E Les niveaux de preuves faibles des études rapportant les effets indésirables des IPP ne permettent pas de stopper et de contre-indiquer un traitement par IPP en prévention de la survenue d'effet secondaire.

## Concernant les effets indésirables des IPP, laquelle est **fausse** :

- ☒ A **L'hypomagnésémie est liée à une augmentation de l'excrétion rénale secondaire à une interaction des IPP avec les pompes protons rénales.**
- ☐ B Le pronostic de la néphrite interstitielle aiguë est bon à l'arrêt de l'IPP.
- ☐ C Chez le cirrhotique, les IPP pourraient favoriser l'infection du liquide d'ascite.
- ☐ D En cas d'infection à *H.p.*, le traitement par IPP au long cours augmente le risque de développer une atrophie gastrique.
- ☐ E Afin d'éviter un rebond acide symptomatique, une diminution graduelle de l'IPP sur quelques semaines pourrait être proposée avant l'arrêt d'un traitement prolongé.

## Quelle carence **ne peut pas être secondaire** à un traitement par IPP au long cours ?

- ☐ A Fer.
- ☐ B Magnésium.
- ☐ C Vitamine B12.
- ☐ D Calcium.
- ☒ E **Folates.**





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

■ **Cinq molécules** sont actuellement disponibles, dont trois sont **généralisées**.

- Ésoméprazole (Inexium®). *Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.*
- Lansoprazole (Lanzor®, Ogast®, Ogastoro® et génériques). *Demi-dose : 15 mg. Pleine dose : 30 mg.*
- Oméprazole (Mopral®, Zoltum®, génériques). *Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.*
- Pantoprazole (Eupantol®, Inipomp® et génériques). *Demi-dose : 20 mg. Pleine dose : 40 mg.*
- Rabéprazole (Pariet®). *Demi-dose : 10 mg. Pleine dose : 20 mg.*

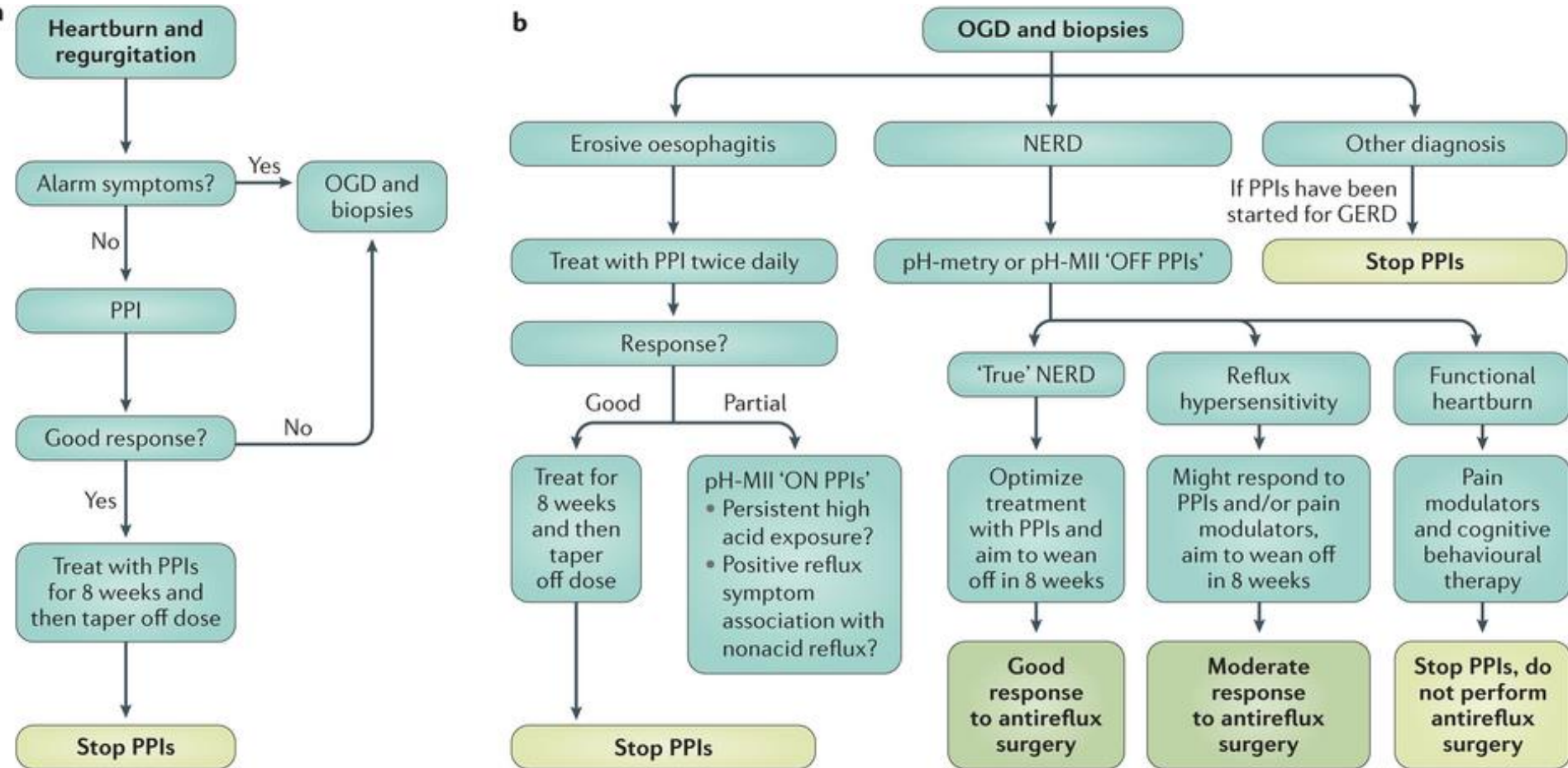
The logo of the Haute Autorité de Santé (HAS) features the letters 'HAS' in a stylized font. The 'H' and 'A' are blue, while the 'S' is red with a blue swoosh underneath it.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DU MÉDICAMENT

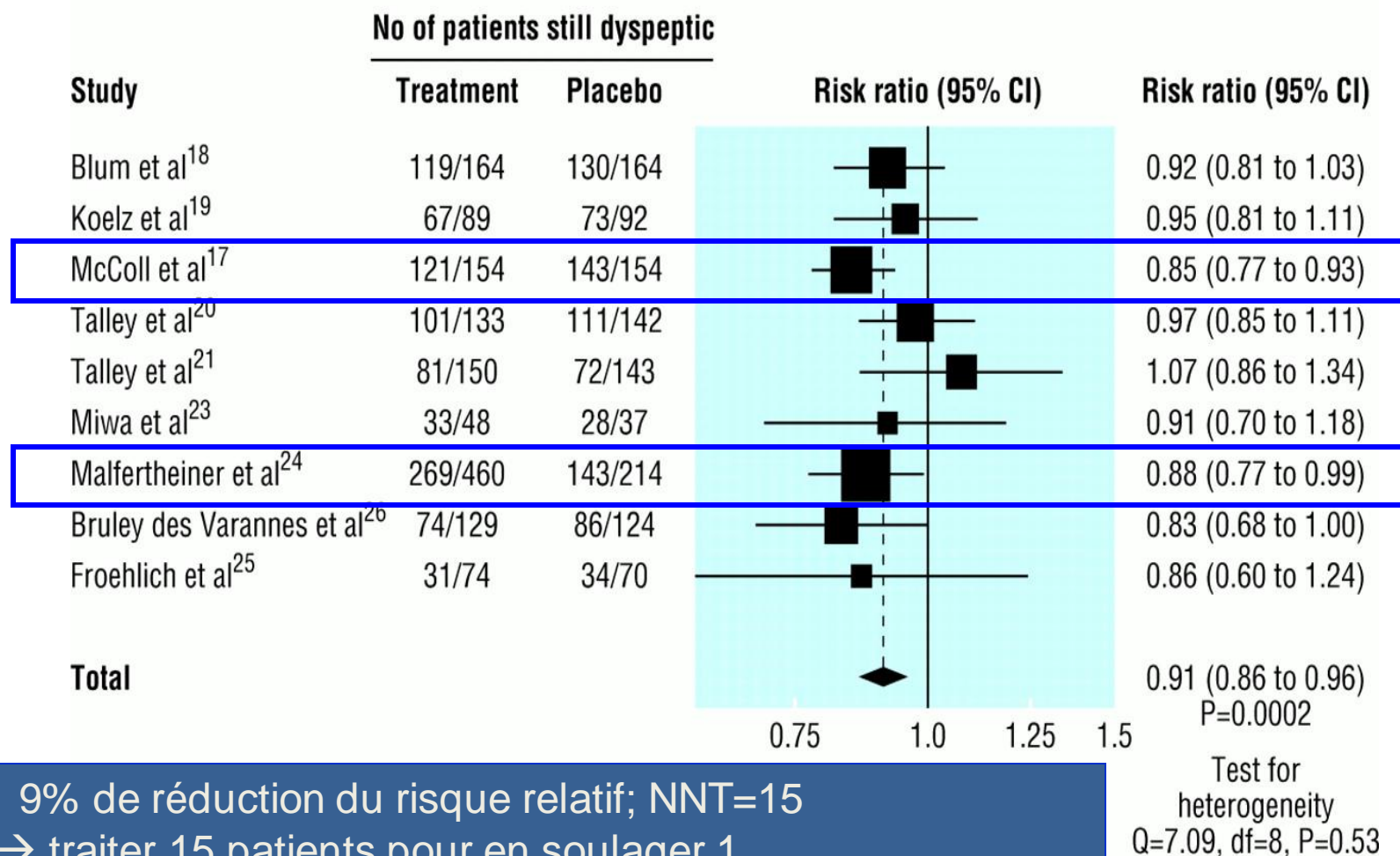
Les inhibiteurs de la pompe à protons  
chez l'adulte

# Algorithme de prise en charge pour la maladie de reflux gastro-œsophagien chez l'adulte



# Revue systématique du bénéfice de l'éradication de *H. pylori* dans la dyspepsie fonctionnelle

Moayyedi et al, BMJ 2000



9% de réduction du risque relatif; NNT=15  
→ traiter 15 patients pour en soulager 1

# Dyspepsie: attention aux définitions !

## Pour le médecin de premier recours:

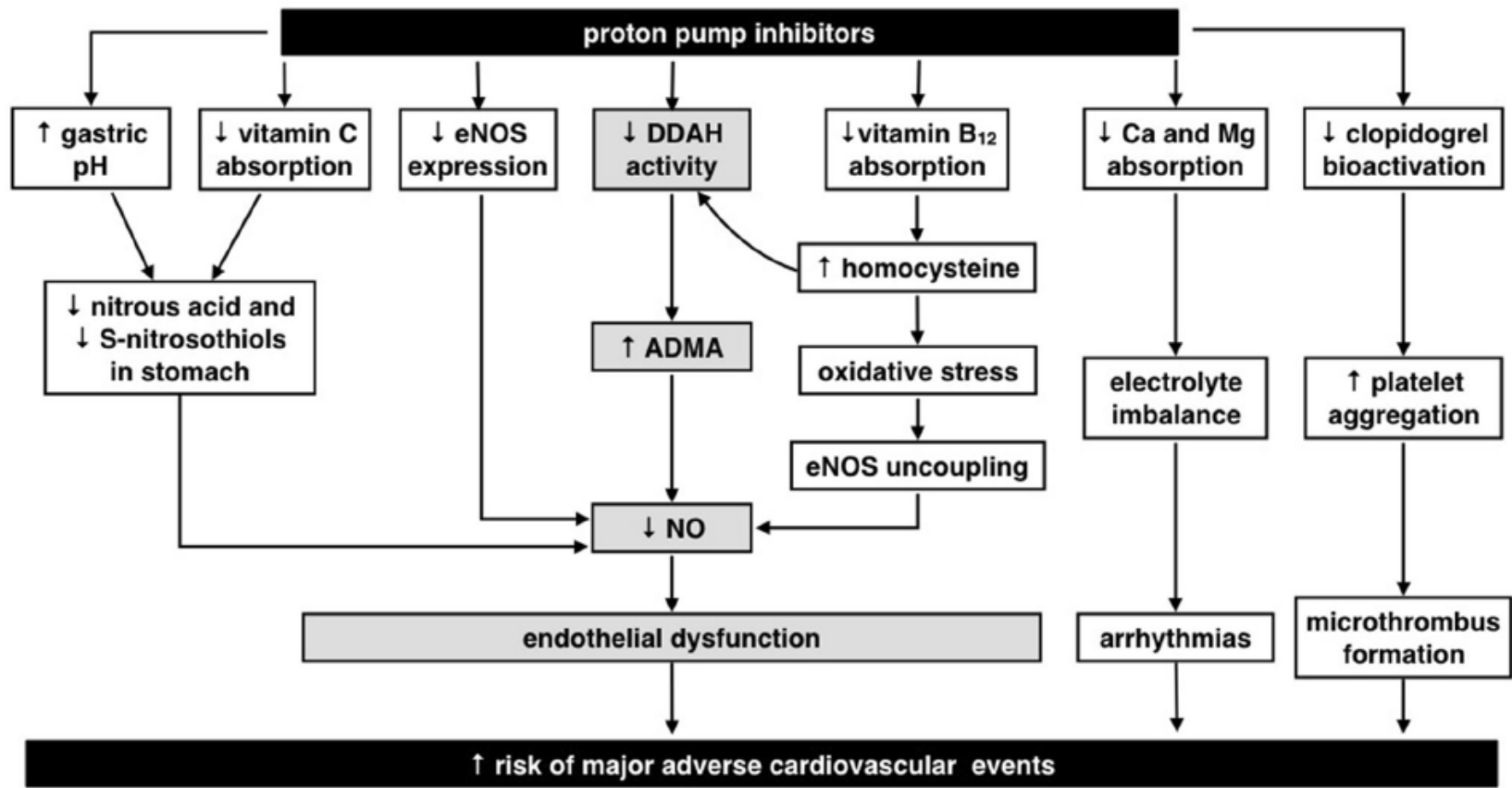
Symptômes pas encore investigués du tractus digestif supérieur (syndrome clinique)



## Pour le gastro-entérologue:

Dyspepsie fonctionnelle, ou non ulcéreuse  
(confirmée par endoscopie digestive supérieure ±  
autres investigations normales )

# Mécanismes pouvant contribuer à l'effet cardiovasculaire des IPPs



# OR et incidence des effets secondaires des IPP

Effets secondaires	Odds-ratio ou incidence
Infection à <i>Clostridium difficile</i> (11)	OR 2,9 ; IC 95 % : 2,4-3,4
Autres infections gastro-intestinales	OR 2,55 ; IC 95 % : 1,53-4,26
Pullulation bactérienne chronique du grêle (13)	OR 16 ; IC 95 % : 4,8-53
Pneumopathie bactérienne (14)	OR 1,27 ; IC 95 % : 1,11-1,46
Infection chez le cirrhotique infection du liquide d'ascite (19) toute infection hors ILA (20)	OR 2,77 ; IC 95 % : 1,82-4,23 OR 2,97 ; IC 95 % : 1,9-4,7
Ostéoporose (23) fracture du col du fémur fracture vertébrale	OR 1,31 ; IC 95 % : 1,11-1,54 OR 1,56 ; IC 95 % : 1,31-1,85
Carence en vitamine B12	/
Carence en fer (28)	OR 2,49 ; IC 95 % : 2,35-2,64*
Hypomagnésémie (31)	OR 1,43 ; IC 95 % : 1,08-1,88
Carence en calcium	/
Néphrite interstitielle aiguë	1/12 500 patients/année
Insuffisance rénale chronique (36)	OR 1,26 ; IC 95 % : 1,20-1,33
Insuffisance rénale chronique terminale (36)	OR 1,30 ; IC 95 % : 1,15-1,48
Colite microscopique (37)	OR 7,29 ; 95 % IC : 1.81-43
Démence (44)	OR 1,38 ; IC 95 % : 1,04-1,83
Encéphalopathie hépatique (46)	OR 1,41 ; IC 95 % : 1,09-1,84
Rebond acide à l'arrêt du traitement	/

\* durée de traitement par IPP > 2 ans



# Cancer gastrique

- Augmentation du RR de développer un adénocarcinome gastrique
  - en cas d'infection par *Helicobacter pylori* (Hp)
  - en cas de traitement au long cours par IPP associé à l'Hp
  - en cas de traitement par IPP sans infection par Hp?

Cheung KS et al. Gut 2017

Brusselaers N et al. BMJ Open. 2017

## Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study

Ka Shing Cheung,<sup>1</sup> Esther W Chan,<sup>2</sup> Angel Y S Wong,<sup>2</sup> Lijia Chen,<sup>1</sup> Ian C K Wong,<sup>2,3</sup> Wai Keung Leung<sup>1</sup>

- .. Population Hong Kong 63 000 patients
- .. **Risque de cancer gastrique x 2.4**
  - N = 153 cancers gastriques en 7.6 ans, 0.24 %
  - Pas de risque avec anti H2
  - Risque ↗ avec durée d'exposition
    - ≥ 1 an **HR 5.04**, 95% CI 1.23 to 20.61
    - ≥ 2 ans **HR 6.65**, 95% CI 1.62 to 27.26
    - ≥ 3 ans **HR 8.34**, 95% CI 2.02 to 34.41





## IMPLICATIONS PRATIQUES

- La prévention abusive de l'ulcère de stress est la principale indication inappropriée au traitement d'IPP
- La prévention de l'ulcère de stress par un IPP n'est recommandée qu'aux soins intensifs chez des patients à haut risque
- La «protection gastrique» par un IPP lors d'un traitement par AINS n'est recommandée que chez des patients à risque
- Des symptômes de sevrage peuvent survenir à l'arrêt du traitement par IPP, mais ils semblent transitoires
- L'indication d'un traitement par IPP doit être régulièrement revue en raison du risque d'effets secondaires, y compris à long terme

## Dyspepsie: stratégies diagnostiques ???

- Aucune stratégie diagnostique ne peut actuellement être recommandée sans équivoque.
- Une évaluation individuelle par le clinicien reste l'approche recommandée, en se basant sur les signes d'alarme classiques et sur la résistance au traitement empirique.

## Non indications

Dyspepsie fonctionnelle

Prévention de l'ulcère de stress chez les sujets non à risque

Prévention des lésions GD sous corticoïdes chez les sujets non à risque

Prévention des lésions GD sous AINS chez des patients non à risque

Prévention des lésions GD sous AFD chez des patients non à risque

Hypertension portale

Test thérapeutique en cas de douleurs abdominales aiguës

- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) constituent le traitement standard de cette pathologie. Malheureusement, 10 à 40 % des patients présentent une symptomatologie réfractaire malgré ce traitement. Une partie des raisons de la non-réponse aux IPP pourrait être en lien avec les propriétés inhérentes à leurs mécanismes d'action. En effet, ceux-ci affichent une grande variabilité interindividuelle, qui dépend à la fois de facteurs génétiques et non génétiques. Le degré d'action sur l'acidité gastrique obtenu par une dose unique quotidienne de n'importe quel IPP est en fait très variable dans les 24 heures qui suivent sa prise, avec parfois persistance de pics acides nocturnes. Par ailleurs, le début de l'effet est lent et cumulatif, car plusieurs doses sont nécessaires pour inhiber les pompes à protons nouvellement synthétisées et obtenir une inhibition maximale de l'acidité. Même lorsque les IPP sont pris 2 fois par jour, les pompes à protons nouvellement synthétisées pendant la nuit ne parviennent pas à être exposées aux IPP en raison de la relativement courte demi-vie plasmatique (60–90 min) de ces molécules ; cela peut donc entraîner des symptômes continus et des lésions œsophagiennes ou gastriques chez certains patients. En pratique, un état d'équilibre (*steady state*) est obtenu en moyenne après 3–5 jours de traitement.<sup>1,2</sup>
- Le mécanisme d'action du vonoprazan, une nouvelle molécule introduite en 2016, est différent des autres IPP en bloquant de façon concurrentielle le canal potassique de l'H<sup>+</sup> /K<sup>+</sup> ATPase. Ce mécanisme permet un contrôle de la sécrétion acide plus stable que les IPP conventionnels. Ce traitement produit également l'obtention plus rapide d'un pH plus basique que celui offert par les IPP. Une étude randomisée comparant le vonoprazan aux IPP traditionnels (oméprazole et rabéprazole) sur des sujets sains a montré une meilleure efficacité pour obtenir un pH élevé et de manière soutenue.<sup>2</sup>
- Finalement, le vonoprazan semble être plus efficace sur les symptômes nocturnes.<sup>1</sup> Il est rassurant de pouvoir disposer d'une nouvelle molécule qui arrive sur le marché, mais il est nécessaire d'attendre des études de plus grande envergure avant de tirer des conclusions trop hâtives.

## Indications Hors AMM « pertinentes »

Prévention de l'ulcère de stress chez les sujets à risque\*\*

Prévention des lésions GD sous corticoïdes chez les sujets à risque\*

Traitement des manifestations atypiques du RGO

Effet anti-sécrétoire dans les grêles courts symptomatiques

\* les facteurs de risque (AFSSAPS 2007, HAS 2009) sont :

les antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou de complications ulcéreuses ou l'association d'un AINS à :

- un anti-agrégant plaquettaire (notamment aspirine à faible dose et/ou clopidogrel)
- un anticoagulant
- un corticoïde

# Les moyens de contrôle des maladies peptiques par le contrôle de l'équilibre acide/protection

