

# Effets secondaires des IPP au long cours

➔ Gilles Macaigne

(✉) Service d'hépatogastro-entérologie.  
Centre Hospitalier de Marne-la-Vallée. 2-4 cours de la Gondoire. 77600 Jossigny  
E-mail : gmacaigne@ch-lagny77.fr

## 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 ?

## Introduction

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (Tableau I) sont commercialisés depuis 1989 et représentent l'une des classes thérapeutiques les plus prescrites en ville et à l'hôpital. Suite au décret ministériel publié au journal officiel du 1<sup>er</sup> juillet 2008, plusieurs IPP sont disponibles sans ordonnance, « Over The Counter », l'accès libre à cette classe thérapeutique permettant de réduire les coûts publics au risque d'accroître les mésusages, les complications et effets indésirables liés à l'automédication. Actuellement, avec une moyenne nationale de 22 comprimés par an et par habitant, la France se situe au deuxième rang européen de la consommation d'IPP, derrière l'Espagne (29 comprimés) et devant le Royaume-Uni, l'Italie et l'Allemagne [1]. De même, aux États-Unis, la consommation d'IPP chez les adultes non institutionnalisés a doublé au cours de ces dernières années, passant de 3,9 % en 1999 à 7,8 % en 2012 [2].

Longtemps considérés comme dénués de toute toxicité en raison de leur spécificité d'action au niveau des pompes à protons gastriques, les IPP sont depuis quelques années incrimi-

nés dans la survenue d'effets indésirables en rapport, soit avec l'achlorhydrie induite, soit avec des effets extra-gastriques. Même si les effets secondaires considérés comme bénins sont les plus fréquents et généralement réversibles à l'arrêt du traitement, des effets plus sévères mais plus rares peuvent, à l'échelle d'une population fortement exposée à ces médicaments, devenir significatifs en terme de santé publique.

Au cours de ces dernières années, les communautés médicale et scientifique ont pris la mesure des effets indésirables potentiels d'une classe thérapeutique dont l'efficacité anti-sécrétoire gastrique et la sécurité d'emploi supposée ont été à l'origine de l'explosion du nombre de prescriptions [3] (Fig. 1).

## Respect du bon usage des IPP : premier temps de la prévention des effets secondaires

Les médecins généralistes prescrivent environ 90 % des IPP, les gastro-entérologues puis les rhumatologues étant respectivement les deuxième et troi-

## Conflit d'intérêt

Aucun

## ABRÉVIATIONS

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons  
AMM : Autorisation de mise sur le marché  
PAP : Pompe à protons  
RGO : Reflux gastro-œsophagien  
ILA : Infection du liquide d'ascite  
Hp : *Helicobacter pylori*  
NIA : Néphrite interstitielle aiguë  
ECL : cellule entéro-chromatophile

Tableau I. IPP disponibles en France

	Nom de marque	Générique	Pleine dose (mg/j)	Demi dose (mg/j)	Over The Counter
Esoméprazole	Inexium®	esomeprazole	40	20	/
Lansoprazole	Lanzor® Ogast®	lansoprazole	30	15	Ogastoro®
Oméprazole	Mopral® Zoltum®	oméprazole	20	10	AntraPro® Mopralpro® Prilosec®
Pantoprazole	Eupantol® Inipomp®	pantoprazole	40	20	Pantozol control® Pantoloc control® Pantogastric®
Rabéprazole	Pariet®	/	20	10	/

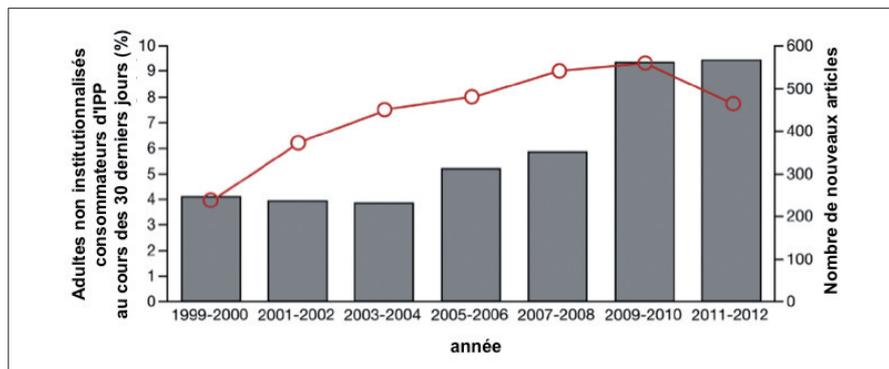


Figure 1. Évolution des prescriptions des IPP aux États-Unis et des publications rapportant leurs effets indésirables.

Données sur les prescriptions des IPP tirées de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), données nationales provenant des États-Unis (ligne rouge).  
Articles rapportant les effets indésirables des IPP identifiés dans PubMed (colonnes grises)

sième prescripteurs d'IPP en médecine libérale [4]. Selon la commission de transparence de l'HAS (réévaluation des IPP, 2009), 60 % des prescriptions d'IPP réalisées en France sont faites hors autorisation de mise sur le marché (AMM). En milieu hospitalier, le respect des indications, des modalités d'administration et la pertinence des prescriptions d'IPP sont loin d'être parfaits, une large utilisation des IPP ne correspondant pas aux recommandations thérapeutiques en vigueur (Tableau II). Des études de pratique observationnelles menées dans différents hôpitaux universitaires ou généraux français ont montré que 30 à 60 % des patients hospitalisés étaient sous IPP et que parmi ces prescriptions, seules 16 à 40 % étaient conformes aux indications de

l'AMM [5-7]. Dans 20 à 50 % des cas, l'indication du traitement n'est pas connue, ces prescriptions étant dans la très grande majorité de ces cas initiées avant l'hospitalisation et reconduites de façon systématique sans réévaluation au cours du séjour hospitalier.

La prescription d'IPP consiste, comme pour tout autre médicament, à évaluer la balance bénéfique/risque de son administration. Ainsi, le bon usage des IPP regroupe le respect des indications, l'adaptation de la posologie à la dose minimale efficace, la reconsidération du traitement à chaque prescription et fait partie de notre responsabilité médicale permettant de limiter la survenue d'effets indésirables. La connaissance de ces effets peut permettre

de les prévenir, de les détecter et de les prendre en charge précocement de façon adaptée.

## Mécanisme d'action des IPP

Les pompes à protons (PAP) ou ATPase ( $H^+, K^+$ ) sont caractéristiques de la cellule pariétale gastrique mais sont également trouvées au niveau des ostéoclastes, du rein, du cerveau et du colon. La PAP comprend 2 sous-unités distinctes,  $\alpha$  et  $\beta$ , associées sous forme dimérique  $\alpha\beta$  ou tétramérique  $(\alpha\beta)_2$ . La sous-unité  $\alpha$  est la structure active de la PAP remplissant la fonction enzymatique et de transport d'ions. Chaque cycle catalytique transporte un ou 2  $H^+$  vers la lumière gastrique et 1 ou 2  $K^+$  dans l'autre sens ; l'échange ionique étant électriquement neutre, cet échange est couplé à un transport de  $Cl^-$  à travers un autre canal, le système produisant de l'acide chlorhydrique.

Après une administration orale sous forme de promédicament inactif gastro-résistant, l'IPP est absorbé au niveau de l'intestin grêle puis parvient sous forme non ionisée, *via* la circulation sanguine, jusqu'aux cellules pariétales gastriques. Sa cible pharmacologique est située sur la face luminale du canalicule sécrétoire et sa transformation en forme sulfénamide active a lieu dans ce même canalicule au contact du milieu acide. En effet, les IPP ne sont pratiquement pas dissociés à pH neutre, très peu dissociés dans les com-

Tableau II. Indications des IPP.

Indications AMM	Indications Hors AMM « pertinentes »	Non indications
Traitement de l'ulcère gastrique et duodénal Éradication de <i>Helicobacter pylori</i> Traitement symptomatique du RGO sans œsophagite Traitement de l'œsophagite érosive par reflux Si prise aspirine : Prévention en cas d'antécédent d'hémorragie digestive ou de co prescription avec AINS Si prise AINS : Prévention si $\geq 65$ ans ou si facteurs de risque* Syndrome de Zollinger-Ellison	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	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 facteurs de risque (AFSSAPS 2007, HAS 2009) sont :  
les antécédents d'ulcère gastro-duodénal 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

\*\* sujets en secteur de réanimation et de soins intensifs ayant au moins l'un des facteurs de risque suivants : intubation avec ventilation mécanique dont la durée prévisible est supérieure à 48 heures ; présence de troubles de la coagulation (Plaquettes  $< 50\,000/mm^3$ , INR  $> 1.5$ , TCA  $> 2.5N$ ) ; état de choc (cardiogénique, septique ou hypovolémique) ; insuffisance rénale aiguë ; coma neurologique.

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien - GD : gastro-duodénales - AFD : aspirine à faible dose.

partiments cellulaires modérément acides et totalement dissociés dans le canalicule sécrétoire de la cellule pariétale, qui est le seul compartiment biologique dont le pH soit suffisamment bas, voisin de 2, pour que l'activation de l'IPP puisse se produire. L'IPP ionisé et transformé en molécule sulfénamide active établit une liaison covalente irréversible avec le groupe thiol SH de la cystéine de la sous-unité  $\alpha$ , à l'origine d'une inhibition irréversible de la PAP, ce blocage étant à l'origine d'une inhibition de la sécrétion d'acide chlorhydrique gastrique. L'inhibition du transport membranaire de  $H^+$  a pour conséquence osmotique une inhibition de la sécrétion d'eau et donc du volume du suc gastrique. Il en résulte une légère inhibition de la sécrétion de pepsinogène par défaut d'entraînement liquidien, la sécrétion de facteur intrinsèque étant par ailleurs peu affectée.

La reprise d'activité ATPase ( $H^+,K^+$ ) nécessite alors la synthèse de nouvelles pompes à protons. Comme leur demi-vie de renouvellement est de l'ordre de 18 à 24 heures, une prise unique permet une inhibition de la sécrétion acide de près de 24 heures.

La durée de vie de la forme sulfénamide active libre est brève et la réaction de liaison covalente avec la sous-unité  $\alpha$  de la PAP est limitée à l'environnement immédiat. De ce fait, les IPP n'ont pas ou très peu d'effet *in vivo* sur les PAP extra-gastriques.

Enfin, les IPP sont métabolisés au niveau hépatique par le système du cytochrome P450, la plupart d'entre eux, exceptés l'esoméprazole et le pantoprazole, étant dépendants de l'iso-enzyme CYP2C19. Leur demi-vie sanguine est d'environ 2 heures, permettant leur élimination rapide des compartiments biologiques en dehors du canalicule acide des cellules pariétales, siège de leur site d'action.

## Complications infectieuses

### Infections digestives

L'acidité gastrique joue un rôle important de barrière naturelle à la colonisation bactérienne du tube digestif haut et les IPP sont reconnus comme étant une cause d'altération de la flore microbienne intestinale. Ainsi, un  $pH < 4$  pendant 15 minutes est bactéricide pour la plupart des bactéries [8] alors

que l'administration d'IPP pendant 3 mois consécutifs entraîne une prolifération bactérienne digestive chez 35 % des patients par rapport aux contrôles sous placebo [9]. Plusieurs études rétrospectives ou cas-contrôles ont montré que le traitement par IPP était un facteur de risque de colite à *Clostridium difficile* [10]. Dans une étude menée à partir du *United Kingdom general practice research database* [11], sur une base de données de plus de 3 millions de patients, l'utilisation des IPP était un facteur de risque significatif d'infection à *C. difficile* (RR 2,9 ; IC 2,4-3,4). Les IPP augmentent également le risque d'infection intestinale à d'autres bactéries sensibles à l'acidité gastrique telles que *Salmonella* et *Campylobacter* [12].

Par ailleurs, la suppression acide induite par les IPP peut être à l'origine d'une pullulation bactérienne dans l'estomac, le duodénum et l'intestin grêle. Bien que les résultats de la littérature soient contradictoires, une étude a montré une augmentation du risque de pullulation bactérienne chronique de l'intestin grêle chez des patients ayant un RGO traités au long cours par IPP *versus* des patients ayant un syndrome de l'intestin irritable (OR 3,14 ; IC 95 % : 2,06-4,80) et des sujets contrôles sains (OR 16 ; IC 95 % : 4,80-53) [13]. Ce risque était plus élevé au cours des traitements par IPP de plus de 12 mois.

**En pratique, certains auteurs préconisent de limiter les prescriptions d'IPP chez les sujets à risque d'infections entériques tels que les voyageurs dans les pays à risque, les malades hospitalisés ou sous antibiotiques pour infection à *C. difficile*, les sujets âgés, immunodéprimés ou à risque de pullulation bactérienne intestinale.**

### Infections pulmonaires

L'hypochlorhydrie induite par les IPP favorise la colonisation du tractus gastro-intestinal supérieur par des agents pathogènes issus de la cavité oro-pharyngée. Le risque d'infection pulmonaire est lié au phénomène de translocation bactérienne par micro-aspiration de liquide gastrique enrichi en bactéries et à un effet direct des IPP sur les leucocytes de l'arbre respiratoire, à l'origine d'une altération de leur fonctionnalité.

Bien que les résultats de la littérature soient discordants [14], une méta-ana-

lyse récente [15] montre un sur-risque de 27 % de pneumopathie communautaire ou nosocomiale sous IPP (OR 1,27 ; IC 95 % : 1,11-1,46), un effet-dose étant noté avec un sur-risque de 52 % pour les doses élevées d'IPP. De façon étonnante, il était noté une relation inverse entre le risque de pneumopathie et la durée du traitement, le risque étant maximal pour les traitements de moins de 7 jours ; ce dernier point pourrait s'expliquer par un biais méthodologique de type protopathique, les IPP étant dans ce cas prescrits à tort pour les symptômes précoces de la pneumopathie non encore diagnostiquée. Ce sur-risque de pneumopathie bactérienne a également été noté dans une population pédiatrique sous IPP [16].

**En pratique, ces résultats doivent inciter à une certaine prudence quant à l'utilisation des IPP chez les patients à risque élevé d'infection pulmonaire et constituent un argument supplémentaire pour le respect des indications et des posologies.**

### Infections chez le cirrhotique

Les IPP sont également très fréquemment prescrits, souvent en excès, chez les malades cirrhotiques. La prescription d'IPP au long cours ne diminue pas l'incidence des hémorragies chez les malades cirrhotiques avec hypertension portale [17]. En revanche, l'inhibition de la sécrétion acide favorise la colonisation bactérienne du tube digestif supérieur, prédispose à la pullulation bactérienne de l'intestin grêle et à la translocation bactérienne. Ainsi, l'utilisation d'IPP augmenterait le risque d'infection spontanée du liquide d'ascite (ILA). Dans une étude rétrospective [18], l'analyse multivariée montrait une association indépendante entre le traitement par IPP et la survenue d'une ILA (OR 4,31 ; IC 95 % 1,34-11,7). Dans ce travail, 47 % des malades cirrhotiques étaient sous IPP sans indication documentée. Une méta-analyse poolant 4 études observationnelles et 772 patients cirrhotiques [19] confirmait une association significative entre ILA et traitement par IPP (OR 2,77 ; 95 % CI 1,82-4,23).

De même, le traitement par IPP pourrait favoriser la survenue d'une première infection chez le cirrhotique. Ainsi, dans une étude rétrospective menée chez 347 malades cirrhotiques [20], une association significative était

**Tableau III. 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	OR 2,77 ; IC 95 % : 1,82-4,23
infection du liquide d'ascite (19)	OR 2,97 ; IC 95 % : 1,9-4,7
toute infection hors ILA (20)	
Ostéoporose (23)	OR 1,31 ; IC 95 % : 1,11-1,54
fracture du col du fémur	OR 1,56 ; IC 95 % : 1,31-1,85
fracture vertébrale	
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

notée entre le traitement par IPP d'une durée supérieure à 6 mois et la survenue d'une infection, de la peau et des tissus mous (29 %), de l'appareil digestif (25 %), des voies urinaires (24 %) et de l'appareil respiratoire (21 %). En analyse multivariée, les deux facteurs associés à une première infection chez le malade cirrhotique étaient l'utilisation d'IPP (OR : 2,97 ; IC 95 % : 1,9-4,7) et le score de MELD (OR : 1,07 ; IC 95 % : 1,02-1,13). Tout comme dans le travail précédent, une indication valide du traitement par IPP au moment de l'infection n'était trouvée que dans 30 % des cas. Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés dans une étude prospective multicentrique incluant respectivement 226 et 295 malades cirrhotiques décompensés sous et sans IPP [21], les taux et types d'infection n'étant pas significativement différents entre les 2 groupes.

**En pratique, il est donc souhaitable de contrôler chez les malades cirrhotiques la nécessité de la prescription d'IPP et de la stopper en l'absence d'indication avérée. Cette pratique pourrait permettre de diminuer le risque d'infection chez le malade cirrhotique grave (child-pugh C).**

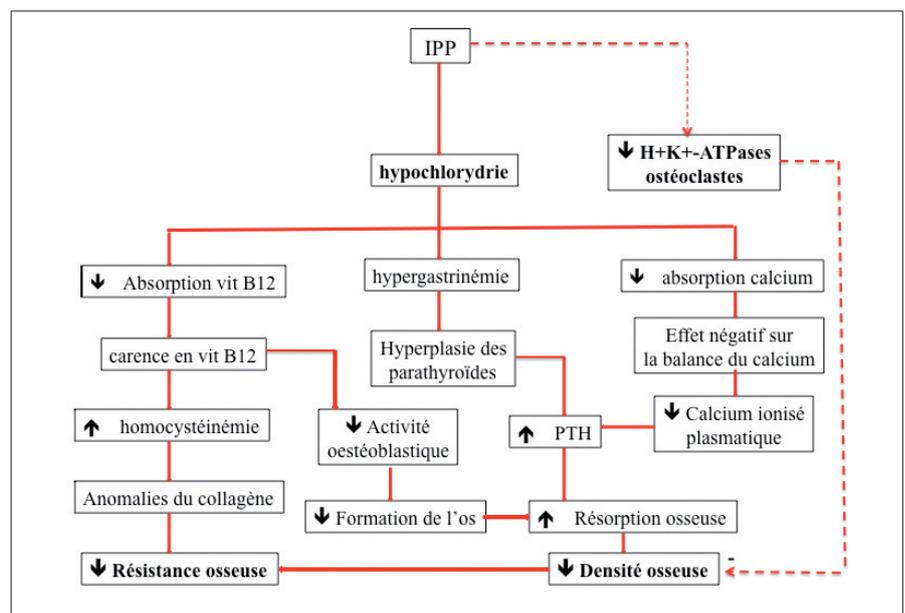
## Risque osseux

Les résultats de la littérature concernant l'association IPP et risque de fractures osseuses sont également discordants, certaines études montrant un sur-risque de fractures en cas de traitement par IPP et d'autres ne retrouvant pas

d'association, notamment dans les populations n'ayant pas de facteur de risque osseux. Cette discordance pourrait être liée à un sur-risque réel mais modeste des IPP au long cours dans les populations ayant des facteurs de risque d'ostéoporose mais également à l'existence de facteurs confondants ayant échappé aux ajustements, les IPP pouvant être un marqueur de comorbidités associées à un plus grand risque osseux [22]. Ce sur-risque fracturaire pourrait être lié à la durée et à la dose du traitement par IPP.

Dans une méta-analyse incluant 5 études cas-contrôles, 3 études cas-contrôles nichées et 3 études de cohortes [23], les patients traités par IPP au long cours avaient une augmentation du risque de fracture du col fémoral de 31 % (OR 1,31 ; IC 95 % : 1,11-1,54) et de fracture vertébrale de 56 % (OR 1,56 ; IC 95 % : 1,31-1,85). Inversement, dans une autre méta-analyse incluant 4 études de cohortes et 6 études cas-contrôles [24], il n'était pas trouvé d'association entre la dose d'IPP ou la durée du traitement et le risque de fracture osseuse, les auteurs insistant sur l'hétérogénéité clinique et statistique significative entre les études.

Le sur-risque fracturaire du fémur, de la hanche, du poignet ou de la colonne associé aux IPPs pourrait être un marqueur d'ostéoporose induite par plusieurs mécanismes (Fig. 2). La suppression acide pourrait réduire l'absorption de calcium en empêchant l'ionisation



**Figure 2. Mécanismes impliqués dans le risque osseux des IPP. PTH : parathormone.**

D'après l'article de Yang *et al.* publié dans *Gastroenterologie* 2010;139:1115-27.

du calcium à partir des sels de calcium insolubles ingérés, étape fondamentale pour l'absorption du calcium. Il s'agit là d'une explication intuitive mais non établie, le rôle du pH dans l'absorption du calcium étant controversé. D'autres mécanismes pourraient être incriminés dans la fragilisation osseuse tels que l'hypergastrinémie et la diminution de l'absorption de la vitamine B12 et du calcium qu'elle engendre. Paradoxalement, des pompes à protons vacuolaires, semblables structurellement à celles retrouvées dans l'estomac, se situent dans les ostéoclastes et interviennent dans la résorption osseuse. La résorption osseuse assurée par les ostéoclastes a lieu dans un milieu acide permettant la dissolution du cristal d'hydroxyapatite libérant des minéraux (calcium et phosphore) et permettant la mise à nu de la matrice organique et l'activation des enzymes protéolytiques. Cette acidité est entretenue par des pompes à protons spécifiques de l'ostéoclaste qui expulsent les ions H<sup>+</sup>. D'après certaines études expérimentales, l'inhibition des pompes à protons situées dans les ostéoclastes diminuerait la résorption osseuse et protégerait ainsi du risque de fracture [25].

**En pratique, si la prescription d'IPP doit toujours être justifiée, il faut insister pour que cela soit particulièrement le cas chez les sujets à risque de fractures osseuses (femme âgée de plus de 65 ans, ostéoporose connue, antécédent personnel de fracture, antécédent familial d'ostéoporose, maladies endocriniennes...). 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. En cas d'apport calcique, il est préférable de privilégier les sels de calcium sous forme soluble tels que le citrate au carbonate. La place de l'association IPP et inhibiteur de la résorption osseuse (par exemple biphosphonates) n'est actuellement pas déterminée et nécessite des études complémentaires, les résultats actuels étant contradictoires [26].**

## Malabsorption et complications métaboliques

### Vitamine B12

La majorité des déficits en vitamine B12 est causée par la non dissociation

de la vitamine B12 de ses protéines porteuses, secondaire à l'hypochlorhydrie induite par les IPP. En effet, la vitamine B12 ingérée est complexée à des protéines alimentaires dont elle se détache dans l'estomac sous l'action du suc gastrique et de la pepsine puis se lie à un transporteur protéinique appelé haptocorrine, sécrété par les glandes salivaires et les cellules gastriques. Par ailleurs, le facteur intrinsèque sécrété par les cellules gastriques se lie à la vitamine B<sub>12</sub> et permet de la protéger du catabolisme bactérien iléal. Ce complexe n'est pas absorbé, et, sans protection du facteur intrinsèque, la vitamine B<sub>12</sub> est catabolisée par les bactéries, dont la pullulation peut être favorisée par l'achlorhydrie. Le risque de carence en vitamine B12 est associé à la durée et à la dose du traitement par IPP, à l'infection par *Helicobacter pylori* (Hp) et à la gastrite atrophique [27, 28].

**En pratique, il est donc indiqué de doser la vitamine B12 en cas de prise au long cours d'IPP au moindre doute de carence, particulièrement en cas de troubles neurologiques, cognitifs ou hématologiques. Il n'y a pas de recommandation concernant le dépistage systématique de la carence en vitamine B12 chez le sujet sous IPP au long cours.**

### Magnésium

La régulation de la magnésémie est assurée par l'absorption intestinale, comprenant une voie passive et un système de transport actif, et l'excrétion rénale. Le transport actif du magnésium est médié par les récepteurs de la mélastatine TRPM6 et TRPM7 des canaux protéiques intestinaux. La cause de l'hypomagnésémie induite par les IPP n'est pas une fuite urinaire inappropriée, mais bien une altération de l'absorption intestinale active [29], l'absorption intestinale passive n'étant pas altérée. La physiopathogénie incriminée, bien qu'imparfaitement connue, semble être liée à la modification du pH intestinal par les IPP qui pourraient affecter l'enzyme ou le canal lui-même, l'autre hypothèse évoquée étant la survenue d'une réaction idiosyncrasique aux IPP chez des sujets ayant une mutation génétique du canal TRPM6 les rendant plus sensibles à cet effet indésirable [30]. Il s'agit d'un effet de classe commun à tous les IPP, bien que l'oméprazole et l'esoméprazole semblent être les plus souvent mis

en cause et le pantoprazole le moins incriminé.

Des épisodes d'hypomagnésémie consécutifs à la prise d'IPP ont fait l'objet de nombreuses descriptions de cas avec un regain d'intérêt ces dernières années. L'incidence de cette association est largement sous-estimée (< 1/10 000) en raison de la méconnaissance de cette éventuelle relation et de la pauvreté des symptômes décrits, surtout en présence d'hypomagnésémie légère à modérée, des tableaux cliniques sévères ayant cependant été rapportés [29]. Sous réserve d'un possible biais de sélection, l'hypomagnésémie en association au traitement par IPP surviendrait préférentiellement chez les sujets âgés, volontiers traités de façon concomitante par un médicament hypomagnésémiant (digoxine, diurétiques).

La prise d'IPP est donc une cause d'hypomagnésémie par malabsorption digestive [31] et, bien que rarement retrouvée, doit faire partie du diagnostic différentiel étiologique.

**Certains auteurs ont proposé de contrôler annuellement la magnésémie chez les malades traités au long cours par IPP et plus particulièrement chez les sujets âgés de plus de 65 ans et/ou sous traitement hypomagnésémiant (digoxine, diurétiques). En cas de survenue d'une hypomagnésémie, bien que l'interruption de l'IPP et la correction du déficit en magnésium soit l'attitude la plus fréquemment adoptée, en cas d'indication à la poursuite du traitement anti-sécrétoire, l'IPP en cause pourrait être remplacé par le pantoprazole, IPP considéré comme étant le moins puissant, en association à une supplémentation orale par magnésium.**

### Fer

L'acidité gastrique dissocie le fer non hémérique de ses complexes alimentaires et permet la réduction du fer ferrique en fer ferreux soluble et absorbable. Le rôle de l'hypochlorhydrie induite par les IPP dans la carence martiale par malabsorption est controversé, seuls quelques cas et petites séries étant publiés dans la littérature avec des résultats contradictoires. Récemment, une étude cas-contrôle nord américaine [32] ayant comparé 77 046 malades avec première carence martiale de diagnostic récent et 389 314 sujets contrôles, a montré que la prise d'IPP depuis au moins 2 ans

était significativement associée à une carence martiale (OR 2,49 ; 95 % IC 2,35-2,64), l'association étant plus forte chez les sujets jeunes et les femmes, avec des doses quotidiennes élevées et diminuant à l'arrêt de l'IPP. Ce résultat diffère d'une étude antérieure analysant 109 malades avec syndrome de Zollinger-Ellison traités au long cours par IPP qui n'avait pas trouvé d'association entre IPP et carence martiale [33].

L'une des hypothèses avancées [32] serait que la diminution de l'absorption du fer induite par l'hypochlorhydrie de l'IPP n'aurait aucune répercussion chez le sujet avec apports alimentaires et réserves martiales normaux, l'organisme adaptant les pertes à l'absorption ; en revanche, cette malabsorption pourrait avoir des conséquences chez des sujets potentiellement carencés ou ayant des apports alimentaires en fer bas.

**En pratique, aucune recommandation ne peut être faite en raison du niveau de preuve très faible des données concernant la malabsorption du fer induite par les IPP.**

---

### Complications rénales : Néphrite interstitielle aiguë / Insuffisance rénale chronique

---

La néphrite interstitielle aiguë (NIA) est une atteinte inflammatoire de l'interstitium rénal et des tubules, le plus souvent liée à une réaction idiosyncrasique ou à un mécanisme d'hypersensibilité à médiation humorale ou cellulaire, induite par un médicament dans 60 % des cas. La NIA est à l'origine de 10 à 15 % des insuffisances rénales chroniques. La NIA est une complication rare des IPP, probablement sous-estimée en raison de sa méconnaissance et de l'essor grandissant de leur emploi. Seuls quelques cas cliniques et petites séries de NIA associée à l'utilisation des IPP ont été rapportés dans la littérature. Sierra *et al.* [34] ont colligé 60 des 64 cas publiés dans la littérature jusqu'en 2006. La NIA induite par un IPP semble concerner préférentiellement les sujets âgés (âge moyen 78 ans ; 63-89 ans), le plus souvent avec polymédication et comorbidités, et les femmes (ratio 1,5/1). Les signes cliniques sont peu spécifiques avec asthénie et sensation de mal être, fièvre et

nausées, les malades pouvant être asymptomatiques dans 8 % des cas. La triade « fièvre, rash et éosinophilie », classique avec la pénicilline, est moins fréquente avec les IPP [35]. Une leucocyturie est notée dans trois quarts des cas, une protéinurie dans 1/3 des cas et une hématurie microscopique dans moins de 20 % des cas. L'anémie normochrome normocytaire semble être le signe biologique sanguin le plus fréquent, présente dans plus d'un tiers des cas. Le pronostic de la NIA est bon à l'arrêt de l'IPP, la majorité des malades retrouvant alors une fonction rénale normale sans séquelle et seule une minorité d'entre eux (< 10 %) nécessitant des séances d'hémodialyses transitoires ou plus rarement permanentes. Le risque de développer une NIA ne semble pas lié à la durée d'exposition ni au dosage de l'IPP et, bien que l'oméprazole soit l'IPP ayant été le plus souvent incriminé, la toxicité est liée à un effet de classe, tous les autres IPP ayant également été mis en cause. De ce fait, en cas de NIA induite par un IPP, l'administration ultérieure d'un autre IPP n'est pas recommandée.

Par ailleurs, l'association IPP et insuffisance rénale chronique évoluant à bas bruit sans insuffisance rénale aiguë a été évoquée par certains auteurs. Ainsi, Xie *et al.* [36] ont comparé 2 cohortes de malades traités par anti-H2 ou IPP après 5 ans de suivi. Comparés aux malades sous anti-H2, ceux sous IPP avaient un risque significatif de développer une insuffisance rénale chronique avec diminution du débit de filtration glomérulaire de plus de 30 % (OR 1,29, 95 % IC 1,19-1,32) et de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale (OR 1,35, 95 % IC 1,19-1,53).

**En pratique, l'effet classe de la NIA et l'absence de facteur individuel identifié rend difficile de déterminer les modalités d'une éventuelle prévention de la toxicité rénale. Le médecin prescripteur doit donc être vigilant aux signes cliniques de NIA pouvant survenir au cours des premières semaines de traitement. Il n'y a actuellement pas de recommandation sur la nécessité et les modalités d'une surveillance régulière de la fonction rénale, celle-ci pouvant cependant être proposée intuitive annuellement, lors d'un traitement par IPP chez les sujets âgés de plus de 65 ans ou avec co-morbidités.**

---

### Complications coliques : colite microscopique

---

Plus récemment, les IPP ont été incriminés dans la survenue de colites microscopiques, lymphocytaire et collagène, à l'origine de diarrhée chronique [37]. À partir des données de la littérature, Beaugerie *et al.* [38] a conclu que les IPP étaient associés à une forte probabilité d'induire la survenue de colites microscopiques. Le lansoprazole est le principal IPP associé aux colites microscopiques, quelques publications ayant été rapportées avec l'oméprazole et l'esoméprazole.

**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.**

---

### Complications néoplasiques

---

#### Cancer gastrique

Le risque relatif de développer un adénocarcinome gastrique est augmenté en cas de traitement au long cours par IPP et d'infection par *Helicobacter pylori* (Hp) [39]. Ce sur-risque est lié à l'accélération de l'évolution de la gastrite chronique vers l'atrophie du corps gastrique, qui participe à l'achlorhydrie, condition favorisant la survenue du cancer gastrique (Fig. 3). Jusqu'à récemment, aucune étude réalisée chez l'homme n'a mis en évidence d'association entre traitement au long cours par IPP et cancer gastrique. Ainsi, dans les cohortes SOPRAN et LOTUS, 812 adultes avec RGO ont été randomisés en 2 groupes pour bénéficier, soit d'une chirurgie anti-reflux, soit d'un traitement par IPP. Après 12 ans de suivi avec surveillance histologique gastrique, aucune différence n'était notée entre les 2 groupes concernant la survenue de cancer ou de lésions pré-neoplasiques gastriques [40]. Le débat pourrait cependant être relancé depuis la publication récente de 2 études de population, l'une suédoise [41] et l'autre asiatique [42], montrant un possible sur-risque de cancer gastrique sous IPP, indépendamment du statut vis-à-vis de l'Hp.

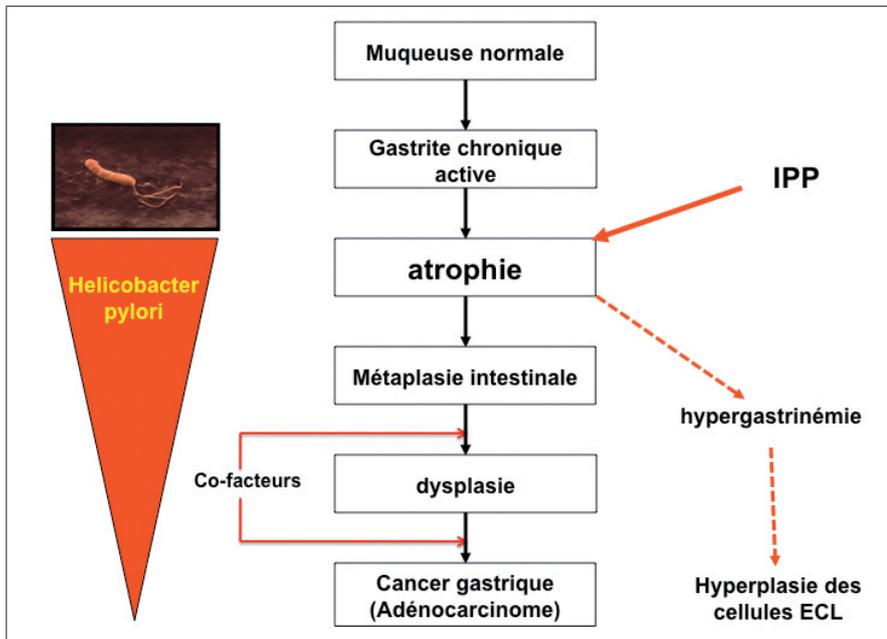


Figure 3. Mécanismes impliqués dans l'apparition du cancer gastrique.

Il faut également signaler le 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.

**En pratique, il est actuellement recommandé d'éradiquer l'Hp chez tout sujet infecté nécessitant un traitement par IPP au long cours, idéalement avant le développement de la gastrite atrophique.**

### Tumeur neuro-endocrine

L'hypochlorhydrie induite par le traitement par IPP est à l'origine d'une hypergastrinémie ayant un effet trophique sur les cellules entéro-chromaphiles (ECL), entraînant une hyperplasie isolée des cellules ECL chez environ 30 % des sujets sous IPP au long cours, cette hyperplasie étant par ailleurs favorisée par une infection par Hp. Malgré une augmentation de l'incidence des tumeurs carcinoïdes gastriques, il n'a jusqu'à présent jamais été mis en évidence de lien avec le traitement par IPP. Par ailleurs, une élévation modérée, généralement inférieure à 3 fois la normale, du taux sérique de chromogranine A est notée dès les premiers jours de traitement par IPP, cette élévation étant dépendante de la dose et diminuant significativement durant les jours suivant son arrêt [43].

**En pratique, il n'y a pas de recommandation concernant l'éventuelle surveillance du taux sérique de chromo-**

**granine A chez les sujets au long cours sous IPP.**

### Cancer colique

Bien que la gastrine ait un rôle trophique démontré *in vitro* sur les cellules épithéliales coliques chez la souris et chez l'homme, plusieurs études de population rétrospectives n'ont jusqu'à présent pas trouvé d'association entre traitement par IPP et cancer colorectal [44].

## Démence et troubles neuro-psychiatriques

### Démence

L'accumulation cérébrale de protéine amyloïde  $\beta$  en « plaques séniles » est l'un des principaux facteurs de la démence en général et de la maladie d'Alzheimer en particulier. Chez la souris, les IPP qui franchissent la barrière hémato-méningée, bloquent les pompes à protons des cellules microgliales cérébrales qui ont pour fonction de détruire les plaques de protéine amyloïde  $\beta$  et dont l'efficacité est maximale en milieu acide (pH à 5) [45].

Dans 2 études épidémiologiques rétrospectives allemandes récentes, la prise prolongée d'IPP augmentait le risque de développer une démence. La première [46], portant sur l'analyse

du dossier médical de 3 000 patients âgés de plus de 75 ans, a montré que la prise prolongée d'IPP augmentait de 38 % le risque de développer une démence. La seconde, basée sur l'analyse d'une banque de données médicales portant sur plus de 73 000 patients suivis entre 2004 et 2011, confirme qu'à âge identique, le risque de développer une démence était augmenté de 44 % chez les consommateurs réguliers d'IPP par rapport au groupe contrôle [47]. Le caractère rétrospectif de ces travaux invite à la prudence en raison des nombreux biais potentiels en rapport avec d'éventuels facteurs confondants, le groupe de sujets sous IPP ayant des taux de comorbidités, dépression, accident vasculaire cérébral et polymédication plus élevés que dans les groupes contrôles.

### Encéphalopathie hépatique

Les IPP ont récemment été incriminés dans la survenue d'encéphalopathie hépatique chez les malades cirrhotiques. Ainsi, Tsai *et al.* [48] ont montré dans une étude cas-contrôle que chez les malades cirrhotiques, la consommation d'IPP était un facteur de risque indépendant de survenue d'encéphalopathie, ce sur-risque étant dose-dépendant (OR 1,41 ; IC 95 % 1,09-1,84 pour un traitement de 1 à 4 mois aux doses usuelles et OR 3,01 ; IC 95 % 1,78-5,10 pour un traitement de 12 mois). Plusieurs hypothèses physiopathologiques peuvent actuellement être avancées, parmi lesquelles une modification du microbiote intestinal induite par l'IPP pouvant favoriser la production de dérivés ammoniacés, la translocation bactérienne ou des infections intestinales et l'accumulation intra-cérébrale de métabolites toxiques des IPP par l'intermédiaire d'un effet agoniste des IPP au niveau des pompes à efflux de la barrière hémato-méningée telles que la glycoprotéine-P [49].

## Interactions médicamenteuses

Les IPP peuvent interagir avec d'autres médicaments, soit en modifiant leur absorption par l'augmentation du pH intra-gastrique qu'ils induisent, soit en affectant leur métabolisme par l'intermédiaire des cytochromes qui les métabolisent (tableau IV). En effet, les IPP sont en grande partie métabolisés

**Tableau IV. Interactions médicamenteuses et 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 mofedil clopidogrel thyroxine
Augmentation des concentrations plasmatiques (interactions avec les cytochromes)	diazépam - phénytoïne - citalopram imipramine - clomipramine méthotrexate coumarine

par le cytochrome P450 2C19 et dans une moindre mesure, par les cytochromes 3A4, 2D6 et 2C9.

Une interaction entre les IPP et le clopidogrel aboutissant à une diminution de l'activité anti-agrégante a été suspectée au regard des résultats d'études pharmacodynamiques réalisées *ex vivo*, qui malgré des résultats très hétérogènes, retrouvent une diminution possible de l'effet antiagrégant plaquettaire du clopidogrel. Il ne s'agit pas d'un effet classe et les IPP dont le métabolisme dépend d'autres isoenzymes que le CYP450 2C19, comme l'esoméprazole et le pantoprazole, pourraient ne pas exposer le patient à un risque important d'interaction avec le clopidogrel.

Les résultats des études cliniques sont également contradictoires, la seule étude randomisée et contrôlée comparant oméprazole *versus* placebo, ne mettant pas en évidence de sur-risque d'événement cardio-vasculaire [50]. Une méta-analyse regroupant 25 études et 159 138 patients a conclu à une augmentation du risque de complication cardio-vasculaires de 29 % (RR 1,29 ; IC 95 % : 1,15-1,45) et d'infarctus du myocarde de 31 % (RR 1,31 ; IC 95 % : 1,12-1,53) chez les malades sous IPP et clopidogrel par rapport à ceux sous clopidogrel seul. En revanche, les IPP n'influençaient pas la mortalité (RR 1,04 ; IC 95 % : 0,93-1,16). Ces résultats ne sont pas à l'abri de certains biais de sélection des patients dans les cohortes rétrospectives, biais illustrés par une étude de population hollandaise montrant une augmentation du risque cardio-vasculaire chez les malades sous IPP, indépendamment d'un traitement associé par clopidogrel et une augmentation du risque hémorragique digestif chez les malades sous IPP, ce dernier résultat confirmant que ces malades

étaient bien à risque d'hémorragie et non que les IPP étaient inefficaces [51].

**En pratique, chez les patients nécessitant un traitement par clopidogrel et un traitement par IPP, il est possible de respecter un délai de 12 heures entre les 2 prises, en proposant l'IPP le matin à jeun et le clopidogrel le soir au cours du repas. Le pantoprazole et l'esoméprazole peuvent être privilégiés en raison d'interaction moindre avec le clopidogrel. Enfin, le clopidogrel pourrait être substitué par le prasugrel, nouvelle thiénopyridine qui s'est avérée plus efficace que le clopidogrel pour la prévention de l'infarctus du myocarde et qui n'aurait pas d'interaction avec les IPP dans les études *ex vivo* et cliniques [52].**

### Effet rebond acide

Le rebond acide se définit comme une augmentation de la sécrétion acide à l'arrêt des IPP au-dessus des niveaux de prétraitement, pouvant contribuer à la dépendance au traitement. Bien que les hypothèses physiopathologiques soient incertaines, le rebond acide résulterait de plusieurs facteurs dont l'hypergastrinémie secondaire à l'hypochlorhydrie chronique induite par l'IPP, à l'origine d'une augmentation de la densité des cellules pariétales et des cellules ECL et d'une « up-regulation » de l'activité des pompes à protons. Ainsi, le rebond acide survenant à l'arrêt des IPP serait proportionnel à la durée et au niveau de la suppression acide, pourrait apparaître dès quelques semaines de traitement et durer jusqu'à 26 semaines après son arrêt [53].

Le rebond acide a été documenté dans une étude randomisée *versus* placebo menée chez 118 adultes sains asymptomatiques ayant reçu, soit 8 semaines de traitement par esoméprazole

(40 mg/j) suivies de 4 semaines de traitement par un placebo, soit 12 semaines de traitement par placebo. À l'arrêt du traitement, les taux de dyspepsie et symptômes de reflux étaient significativement plus élevés dans le groupe IPP comparés au groupe placebo (44 % *versus* 15 % ;  $p < 0,0001$ ) [8]. La dépendance au traitement par IPP induite par l'hypersecretion gastrique réactionnelle à son arrêt a été documentée dans une autre étude contrôlée randomisée en double aveugle *versus* placebo [54].

Bien que le rebond acide survenant à l'arrêt de l'IPP et durant plusieurs semaines ait été bien établi chez des volontaires sains, les conséquences cliniques chez les malades souffrant de RGO demeurent très incertaines [55].

Par ailleurs, les données actuelles suggèrent une certaine protection des sujets infectés par l'Hp. Ainsi, même si les IPP engendrent une hypergastrinémie plus importante chez ces derniers, l'effet rebond acide serait plus élevé chez les sujets Hp négatifs [53], en raison d'une diminution de la sécrétion acide gastrique chez les sujets Hp positifs comparés à ceux non infectés [56].

**En pratique, l'individualisation du sevrage en IPP en fonction de la durée du traitement, du délai de survenue et de l'intensité des symptômes à l'arrêt de l'IPP serait l'option idéale. Malgré l'absence de données solides, une diminution graduelle de l'IPP sur quelques semaines peut être proposée avant l'arrêt chez les sujets ayant bénéficié d'un traitement prolongé de plus de 2 mois. Au cours de cette décroissance, l'ajout d'un anti-acide ou d'une barrière anti-acide pourrait également être proposé afin de soulager les symptômes liés à l'hyperacidité.**

### Conclusion

Malgré la longue liste d'effets secondaires potentiels des IPP et les nombreuses publications de ces dernières années, la qualité des preuves apportées dans la littérature à ces associations demeure faible. Les différences minimales notées entre les groupes d'utilisateurs et de non-utilisateurs d'IPP, correspondant à des effets indésirables potentiels, rendent difficile l'interprétation des études rétrospectives. Certains de ces effets secondaires semblent indiscutables alors que

**Tableau IV. Recommandations pratiques possibles en fonction des effets secondaires du traitement par IPP au long cours.**

Complications des IPP	Recommandations pratiques pouvant être proposées
Respect du bon usage des IPP (indication, posologie, durée)	
Infections digestives	Limiter les prescriptions d'IPP chez les sujets à risque d'infections entériques (voyageurs dans les pays à risque, malades hospitalisés ou sous antibiotique pour infection à C difficile, sujets âgés, immunodéprimés ou à risque de pullulation bactérienne intestinale).
Infections pulmonaires	Limiter les prescriptions d'IPP chez les patients à risque élevé d'infection pulmonaire.
Infections chez le cirrhotique	Stopper l'IPP en l'absence d'indication avérée.
Ostéoporose fractures osseuses	Précautions et surveillance chez les sujets à risque de fractures osseuses (femme âgée de plus de 65 ans, ostéoporose connue, antécédent personnel de fracture, antécédent familial d'ostéoporose, maladies endocriniennes...). En cas d'apport calcique, privilégier les sels de calcium sous forme soluble tels que le citrate au carbonate.
Carence en vitamine B12	Dosage de la vitamine B12 en cas de prise au long cours d'IPP au moindre doute de carence (troubles neurologiques, cognitifs ou hématologiques).
hypomagnésémie	Contrôle annuel de la magnésémie chez les malades à risque traités au long cours par IPP : sujets âgés de plus de 65 ans et/ou sous traitement hypomagnésémiant (digoxine, diurétiques). En cas d'hypomagnésémie, interruption de l'IPP et correction du déficit en magnésium. En cas d'indication à la poursuite de l'IPP : privilégier le pantoprazole en association à une supplémentation orale par magnésium.
Toxicité rénale (NIA, IRC)	Vigilance quant aux signes cliniques de NIA pouvant survenir au cours des premières semaines de traitement. Pas de recommandation sur la nécessité et les modalités d'une surveillance annuelle de la fonction rénale - Intérêt après un an de traitement par IPP chez les sujets à risque (âgés de plus de 65 ans, co-morbidités) ?
Colite microscopique	Tout IPP (lansoprazole ++) introduit au cours des 6 mois précédant le début d'une diarrhée chronique doit être incriminé.
Cancer gastrique	Eradication de l'Hp chez tout malade infecté nécessitant un traitement par IPP au long cours.
Interaction médicamenteuse (Plavix)	Respect d'un délai de 12 heures entre les 2 prises, en proposant l'IPP le matin à jeun et le clopidogrel le soir au cours du repas. Privilégier le pantoprazole et l'esoméprazole. Substitution du clopidogrel par le prasugrel ?
Effet rebond acide	Diminution graduelle de l'IPP sur quelques semaines quand traitement de plus de 2 mois. Ajout d'un anti-acide ou d'une barrière anti-acide possible afin de soulager les symptômes liés à l'hyper-acidité.

d'autres pourraient être la résultante de biais méthodologiques observés dans les études observationnelles, souvent rétrospectives.

Le bénéfice-risque de tout traitement par IPP doit être considéré à l'introduction et être évalué régulièrement au cours du suivi. Ainsi, lorsque l'IPP est indiqué et correctement prescrit, le bénéfice du traitement est de loin supérieur aux risques potentiels et il n'est pas légitime d'envisager son arrêt dans le but d'éviter d'éventuels effets indésirables ; à l'inverse, pour une prescription inappropriée, la survenue du moindre effet secondaire devient problématique en raison de l'absence de bénéfice attendu par le traitement.

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. Cependant, à la vue des résultats actuels de la littérature certaines recommandations peuvent être faites concernant le bon

usage des IPP, la prévention et le diagnostic précoce d'éventuelles complications du traitement.

À l'inverse, il est également important de souligner le peu d'études ayant évalué l'importance des taux de non prescription d'IPP en cas d'indications reconnues. Effectivement, une sous prescription existe également, notamment en co-prescription avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et l'aspirine chez les sujets considérés comme étant à risque de lésions muqueuses gastro-duodénales.

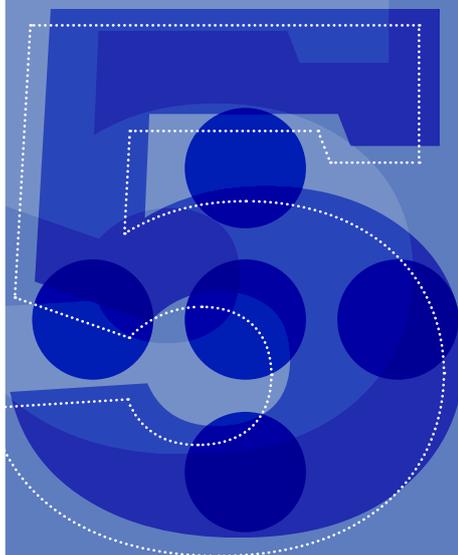
## Références

1. Consommation et dépenses de médicaments en Europe - Caisse nationale de l'assurance-maladie - 19 octobre 2007. Site internet : <http://www.ameli.fr>
2. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, *et al.* Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012. *JAMA* 2015; 314:1818-31.
3. Freedberg DE, Kim LA, Yang Y. The risks and benefits of long-term use proton pump inhibitors: Expert review and best practice advice from the American Gastroenterological

Association. *Gastroenterology* 2017; 152:706-15.

4. Rapport à la commission des comptes de la sécurité sociale : rapport de juin 2009. Site internet : <http://www.securite-sociale.fr/Rapports2009>
5. Saint-Laurent C, Cuvelier C, Harnois F, Loison B, Macaigne G. Évaluation des pratiques professionnelles sur la pertinence des prescriptions des IPP dans un centre hospitalier général. *CO 102 JFHOD* 2013.
6. Villiet M, Giraudon L, Combescure C, Hansel-Esteller S. Bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons : étude observationnelle des prescriptions en milieu hospitalier. *Journal de Pharmacie Clinique*. 2009;28: 135-40.
7. Dhelens C, Coureau B, Gouguet C *et al.* Evaluation du bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons dans un centre hospitalier général. *Hopipharm* 2013.
8. Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009;137:80-7.
9. Theisen J, Nehra D, Citron D *et al.* Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest Surg* 2000; 4:50-4.
10. Dial S, Delaney JAC, Schneider V, Suissa S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated

- disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *CMAJ* 2006;175:745-8
11. Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, *et al*. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005; 294:2989-95
  12. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi PI. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047-56
  13. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:504-8.
  14. Filion KB, Chateau D, Targownik LE *et al*. A proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut* 2014;63:552-8.
  15. Eom CS, Jeon CY, Lim JW *et al*. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systemic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:310-9.
  16. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, *et al*. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2006;117:817-20.
  17. Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Sanchez-Avila F, Chavez-Chapia NC *et al*. PIs are not associated with a lower incidence of portal-hypertension-related bleeding in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2010;16(46):5869-73.
  18. Bajaj JS, Zadvornova Y, Heuman DM. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1130-4.
  19. Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, O'Sullivan DM. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients - a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2011; 65(6):674-8.
  20. Bajaj JS, Tannous M, Bootwala Z, Sanyal AJ. Proton pump inhibitor use is associated with the development of a broad range of infections in cirrhosis. *EASL* 2010 - A148.
  21. Terg R, Casciato P, Garbe C *et al*. Proton pump inhibitor therapy does not increase the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis; A multicenter prospective study. *J Hepatol* 2015;62:1056-60.
  22. Targownik L, Luo Y, Goertzen A, *et al*. Comparing bone structure and bone metabolism between long-term proton pump inhibitor users and non-users. *Gastroenterology* 2015;148:S153.
  23. Eom CS, Park SM, Myung SK *et al*. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med* 2011;9:257-67.
  24. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S *et al*. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1209-1.
  25. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, Abe K. Effect of omeprazole, an inhibitor of H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int* 1993;53:21-5.
  26. Roux C, Goldstein JL, Zhou X, *et al*. Vertebral fracture efficacy during risedronate therapy in patients using proton pump inhibitors. *Osteoporos Int* 2011 (Epub ahead of print) - Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med* 2011; 171:998-1004.
  27. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg EC *et al*. Atrophic gastritis during long-term omeprazole therapy affects serum vitamin B12 levels. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1343-6.
  28. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013; 310(22):2435-42.
  29. Cundy T, Mackay J. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:180-5.
  30. Regolisti G, Cabassi A, Parenti E, Maggiore U, Fiaccadori E. Severe hypomagnesaemia during long-term treatment with a proton pump inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:168-74.
  31. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, *et al*. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesaemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail* 2015;37:1237-41.
  32. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist use and iron deficiency. *Gastroenterology* 2017;152:821-9.
  33. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, *et al*. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antsecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:83-98.
  34. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:545-53.
  35. Ray S, Delaney M, Muller AF. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *BMJ* 2010;341:4412.
  36. 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* 2017; 91(6):1482-94.
  37. Macaigne G, Lahmek P, Locher C *et al*. Microscopic Colitis or Functional Bowel Disease With Diarrhea: A French Prospective Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2014 Sep;109(9):1461-70.
  38. Beaugerie L, Pardy DS. Review article: drug-induced microscopic colitis - proposal for a scoring system and review of literature. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:277-84.
  39. Garcia Rodriguez LA, Lagergren J, Lindblad M. Gastric acid suppression and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma: a nested case control study in the UK. *Gut* 2006;55:1538-44.
  40. Attwood SE, Eilc C, Galmiche JP, *et al*. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed Under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1162-74.
  41. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2017 Oct 30;7(10):e017739. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017739
  42. Cheung KS, Chan EW, Wong AY, Chen L, Wong CK and Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population study. *Gut* 2017;0:1-8, doi: 10.1136/gutjnl-2017-314601
  43. Pregon I, Herszényi, Juhasz M *et al*. Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin A level. *Digestion* 2011; 84(1):22-8.
  44. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, *et al*. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology* 2007;133:755-60.
  45. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, *et al*. The proton pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS One* 2013; 8:e58837.
  46. Haenisch, B., Holt, von, K., Wiese, B., *et al*. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2015;265:419-28.
  47. Gomm, W., Holt, von, K., Thomé, F., *et al*. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol* 2016;73:410-6.
  48. Tsai CF, Chen MH, Wang YP, and al. Proton pump inhibitors increase risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis in a population study. *Gastroenterology* 2017; 152:134-41.
  49. Assaraf J, Weiss N, Thaut D. Proton pump inhibitor administration triggers encephalopathy in cirrhotic patients by modulating blood-brain barrier drug transport. *Gastroenterology* 2017;152:2077.
  50. Bhatt DL, Cryer BL, Constant CF, *et al*. Clopidogrel with and without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1909-17.
  51. Van Boel OS, Van Oijen MG, Hagens MP *et al*. Cardiovascular and gastrointestinal outcomes in clopidogrel users on proton pump inhibitors: results of a large Dutch cohort study. *Am J Gastroenterol* 2010;8:2624-41.
  52. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM *et al*. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374:989-97.
  53. Hunfeld NG, Geus WP, Kuipers EJ. Systemic review: Rebound acid hypersecretion after therapy with proton-pump inhibitors. *Alimentary Pharmacol and Ther* 2007; 25(1):39-46.
  54. Niklasson A, Lindström L, Simrén M *et al*. Dyspeptic symptoms development after discontinuation of a proton pump inhibitor: A double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1531-7.
  55. Lodrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2013; 48:515-22.
  56. Mitchell DR, Derakhshan MH, Wirz AA, *et al*. The gastric acid Pocket is attenuated in *H. pylori* infected subjects. *Gut* 2017; 66:1555-62.



## LES CINQ POINTS FORTS

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.

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 quotidienne 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.

À la vue des résultats actuels 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 traitement au long cours.

## Questions à choix unique

### Question 1

Parmi les propositions suivantes concernant le bon usage des IPP, laquelle est fautive :

- 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 15 minutes 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 preuve 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.

### Question 2

Parmi les propositions suivantes concernant les effets indésirables des IPP, laquelle est fautive :

- A. L'hypomagnésémie est liée à une augmentation de l'excrétion rénale secondaire à une interaction des IPP avec les pompes à 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 *Hp*, 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.

### Question 3

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. Folates.